



## PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA

# Hepatitis E: Dimensión del problema en España

Mar Riveiro-Barciela, Francisco Rodríguez-Frías y María Buti\*

*Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España*

Recibido el 29 de febrero de 2012; aceptado el 6 de marzo de 2012

Disponible en Internet el 17 de mayo de 2012

### PALABRAS CLAVE

Hepatitis E;  
Epidemiology;  
Spain

### KEYWORDS

Hepatitis E;  
Epidemiology;  
Spain

**Resumen** La infección por el virus de la hepatitis E (VHE) es una de las causas más frecuentes de hepatitis aguda en todo el mundo, sin embargo, en España, el VHE es responsable de un número ínfimo de casos de hepatitis aguda, siendo el virus de la hepatitis A la causa más prevalente. En nuestro país la mayoría de los casos de hepatitis por VHE se trataban de «casos importados», adquiridos mediante viajes a zonas endémicas. Por el contrario, en los últimos años se han documentado un número creciente de «casos autóctonos», sin antecedentes epidemiológicos de viaje a zonas donde la infección por VHE es endémica. La prevalencia de anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG) frente al VHE, que indican exposición a este virus, se sitúa en España en torno al 0,6-7,3% en la población general, alcanzando el 19% en individuos con factores de riesgo como es el caso de exposición a ganado porcino.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

### Hepatitis E: scale of the problem in Spain

**Abstract** Hepatitis E virus (HEV) infection is one of the most frequent causes of acute hepatitis worldwide. However, in Spain, HEV causes only a tiny number of cases of acute hepatitis, the most prevalent cause being hepatitis A. Most cases of HEV in Spain are “imported”, being acquired through travel to areas where this infection is endemic. Nevertheless, in the last few years a growing number of “autochthonous cases” have been reported in persons with no history of travelling to HEV-endemic areas. The prevalence of IgG antibodies against HEV, indicating exposure to this virus, is approximately 0.6-7.3% in the general population in Spain and is 19% in persons with risk factors such as exposure to pigs.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

## Introducción

La infección por el virus de la hepatitis E (VHE) es una de las causas más frecuente de hepatitis aguda en todo el

mundo estimándose que un tercio de la población ha estado infectada por este agente<sup>1</sup>. Sin embargo, en España, el VHE es responsable de un número ínfimo de casos de hepatitis aguda, siendo el Virus de la Hepatitis A (VHA) la causa más prevalente<sup>2</sup>. La infección por VHE fue caracterizada en 1980, a partir de muestras de sangre obtenidas de pacientes que sufrieron una epidemia de hepatitis aguda de transmisión por aguas fecales en Nueva Delhi (India) entre 1955

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mbuti@vhebron.net](mailto:mbuti@vhebron.net) (M. Buti).

y 1956<sup>3</sup>. Su agente causal, el «virus de hepatitis entérica no-A» fue identificado en 1983<sup>4</sup> y denominado E, por sus características de entérico y epidémico.

Desde el punto de vista clínico el VHE es responsable de infecciones hepáticas agudas autolimitadas y casos fulminantes, siendo la vía de transmisión principal la oral-fecal<sup>5</sup>. Sin embargo, recientemente se han reportado casos de infección crónica por este virus en pacientes receptores de trasplante hepáticos y renales, sumándose a los virus de la hepatitis B, C y D como agente causal de infección hepática crónica<sup>6,7</sup>.

En España la mayoría de los casos de hepatitis por VHE se trataban de «casos importados», adquiridos mediante viajes a zonas endémicas. Sin embargo, en los últimos años se han documentado un número creciente de «casos autóctonos», sin antecedentes epidemiológicos de viaje a zonas donde la infección por VHE es endémica<sup>8-12</sup>. La prevalencia de anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG) frente al VHE, que indican exposición a este virus, se sitúa en España en torno al 0,6-7,3% en la población general<sup>13,14</sup>, alcanzando el 19% en individuos con factores de riesgo como es el caso de exposición a ganado porcino<sup>15</sup>.

## Virus de la hepatitis E: características virológicas

El VHE se incluyó originalmente en la familia *Caliciviridae*, pero más recientemente ha sido clasificado como un virus ARN, de una única hebra de sentido positivo, perteneciente al *genus* Hepevirus, único miembro de la familia Hepeviridae<sup>2</sup>. El VHE está formado por una partícula icosaédrica sin envoltura de unos 32 nm<sup>16</sup> resistente a la inactivación por las condiciones ácidas y alcalinas leves del tracto intestinal, facilitando la vía de transmisión fecal-oral.

Filogenéticamente se definen 4 genotipos del VHE en mamíferos<sup>16</sup>. La relevancia clínica de los diferentes genotipos es desconocida. Los genotipos 1 y 2, restringidos a humanos, se asocian a grandes epidemias transmitidas por el agua en las regiones donde la infección es endémica. Por el contrario, los genotipos 3 y 4 pueden infectar a humanos y otros mamíferos, siendo los principales responsables de casos esporádicos de hepatitis E en regiones no epidémicas. Las infecciones por genotipos 1 y 2 en países en vías de desarrollo, afecta sobre todo a niños mayores y adultos jóvenes<sup>3</sup>, mientras que los genotipos 3 y 4, predominantes en países desarrollados, afectan más a sujetos de edad avanzada o sujetos inmunodeprimidos como aquellos con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), lo que sugiere que los genotipos 3 y 4 causan enfermedad en individuos inmunológicamente más débiles<sup>2</sup>.

## Período de incubación y vías de transmisión

En voluntarios sanos tras la inoculación del VHE se ha observado un período de incubación de la infección de 4-5 semanas<sup>17</sup>, que puede oscilar de las 2 a 10 semanas en los brotes de hepatitis E<sup>3</sup>. Se han reportado 5 vías de transmisión del VHE que en orden decreciente de importancia son: a) fecal-oral, por contaminación de los suministros de agua potable; b) por alimentos contaminados, crudos o poco cocidos; c) y de forma menos frecuente por transfusión

de productos sanguíneos infectados; d) transmisión vertical (materno-fetal), y e) por contacto directo con sujetos infectados. En algunos casos, sobre todo en los casos esporádicos en regiones no endémicas, es difícil esclarecer el mecanismo de adquisición de la infección.

## Diagnóstico de laboratorio de la infección por vhe

La pertenencia de los 4 genotipos de VHE a un único serotipo ha facilitado el desarrollo de los ensayos inmunoenzimáticos del tipo de ELISA útiles para el diagnóstico universal ya que son capaces de detectar anticuerpos específicos (anti-VHE) de tipo IgG e IgM sea cual sea el genotipo del VHE.

Los anticuerpos IgM anti-VHE aparecen durante la fase aguda de la enfermedad de forma muy precoz durante el final del período de incubación o al inicio de la ictericia, y permanecen detectables 4-5 meses<sup>18</sup>, constituyendo un marcador muy adecuado para el diagnóstico de la infección aguda. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la detección de anticuerpos IgM VHE presenta problemas tanto de especificidad (del 78 al 98%) como sensibilidad (del 72 al 98%) por lo que a veces es necesario determinar el ARN-VHE<sup>19</sup>.

La respuesta de tipo IgG anti-VHE es también muy precoz, desarrollándose poco después o incluso simultáneamente a la respuesta de IgM. El ARN-VHE es el marcador virológico más importante, aunque tiene un valor limitado por lo breve que son los períodos de viremia (unas 2 semanas en suero y unas 4 en heces, con casos de 8 a 12 semanas). Por ello, su ausencia no permite descartar el diagnóstico de infección aguda por VHE. Además, la mayoría de las técnicas de PCR para la determinación del ARN-VHE no están comercializadas ni estandarizadas, lo que dificulta su interpretación y comparación entre las distintas técnicas.

Por lo tanto, el diagnóstico de laboratorio de la hepatitis E aguda se basa en la presencia de IgM anti-VHE en suero y/o la detección de ARN del VHE en suero o heces. Desde el punto de vista serológico, en la infección aguda por el VHE se detectan anticuerpos anti-VHE de tipo IgM e incluso IgG anti-VHE, mientras que la detección aislada de este último indica infección pasada y es útil en los estudios de prevalencia. En pacientes inmunosuprimidos es básica la detección de ARN-VHE ya que los anticuerpos pueden aparecer tardíamente o incluso pueden estar ausentes.

## Epidemiología y clínica de la infección por vhe

Se ha detectado infección por el VHE en todos los países que se ha estudiado, por lo que su distribución es mundial pero con prevalencias más elevadas en países en desarrollo, donde la enfermedad clínica puede ser endémica. La infección por VHE tiene 2 patrones claramente diferenciados: un patrón en regiones endémicas (países en vías de desarrollo) y otro muy diferente en los países desarrollados.

Los brotes epidémicos solo se producen en países en desarrollo y se asocian con la contaminación de aguas por el VHE. Las tasas de morbilidad durante los brotes van del 1 al 15%, afectando sobre todo a adultos jóvenes, siendo más frecuente en varones que mujeres. Es remarcable que los brotes de hepatitis E se asocian a una alta morbilidad y

**Tabla 1** Estudios de prevalencia de la infección por virus de la hepatitis E en la población general en España

| Autor                                | Localidad            | Año       | Edad  | Población                     | Casos (N)      | IgG anti-VHE<br>positiva (n, %) | IgM anti-VHE<br>positiva (n, %) | RNA-VHE<br>positivo (n, %) |
|--------------------------------------|----------------------|-----------|-------|-------------------------------|----------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| Buti et al. <sup>13</sup>            | Cataluña             | 2002      | > 14  | Adultos                       | 1.280          | 96 (7.3%)                       | ND                              | ND                         |
| Fogeda et al. <sup>26</sup>          | Madrid               | 2008      | 2-60  | General                       | 2.305          | 50 (2.17%)                      | ND                              | ND                         |
| Buti et al. <sup>14</sup>            | Cataluña             | 2001      | 6-15  | Niños                         | 1.249          | 57 (4.6%)                       | 2 (3.5%)                        | ND                         |
| Montes Martínez et al. <sup>35</sup> | Plasencia            | ND        | 13-15 | Niños                         | 95             | 5 (5,3%)                        | ND                              | ND                         |
| Lindemann et al. <sup>36</sup>       | España               | ND        | ND    | Embarazadas                   | 1.040          | 3,6%                            | 0,67%                           | ND                         |
| Buti et al. <sup>37</sup>            | Cataluña             | 2004      | ND    | Embarazadas                   | 1.517          | 82 (5,4%)                       | 0 (0%)                          | 0 (0%)                     |
| Suárez González et al. <sup>13</sup> | Gijón                | 1997-1999 | 14-44 | Embarazadas                   | 325 Europeas   | 2 (0,6%)                        | ND                              | ND                         |
|                                      |                      |           |       |                               | 99 No europeas | 2 (2%)                          | ND                              | ND                         |
| Jardi et al. <sup>38</sup>           | Barcelona            | 2011      | 38-52 | VIH                           | 238            | 22 (9%)                         | 0 (0%)                          | 3 (1,26%)                  |
| Madejón et al. <sup>39</sup>         | Madrid               | ND        | ND    | VIH < 200 CD4                 | 50             | ND                              | ND                              | 0 (0%)                     |
| Rivera et al. <sup>40</sup>          | Madrid               | ND        | 41-67 | Diálisis<br>peritoneal        | 40             | 4 (10%)                         | 0 (0%)                          | ND                         |
| Mateos et al. <sup>41</sup>          | España               | ND        | 30-74 | Donantes sanos                | 863            | 24 (2,8%)                       | ND                              | ND                         |
|                                      |                      |           |       | Hemodiálisis                  | 63             | 4 (6,3%)                        | ND                              | ND                         |
| Galiana et al. <sup>15</sup>         | Comunidad Valenciana | ND        | 20-60 | Expuestos a<br>ganado         | 113            | 21 (18,6%)                      | 0 (0%)                          | 0 (0%)                     |
|                                      |                      |           |       | Donantes                      | 99             | 4 (4%)                          | 0 (0%)                          | 0 (0%)                     |
| Galiana et al. <sup>27</sup>         | España               | 2004-2007 | 17-49 | Expuestos a<br>ganado porcino | 101            | 19 (18,8%)                      | 0 (0%)                          | 0 (0%)                     |
|                                      |                      |           |       | No expuestos                  | 97             | 4 (4,1%)                        | 0 (0%)                          | 0 (0%)                     |
| Tarrago et al. <sup>42</sup>         | Madrid               | ND        | ND    | Inmigrantes                   | 90             | 5 (5,5%)                        | ND                              | ND                         |
|                                      |                      |           |       | Donantes<br>españoles         | 863            | 25 (2,9%)                       | ND                              | ND                         |
| Bernal et al. <sup>43</sup>          | España               | ND        | 17-37 | Embarazadas                   | 453            | 10 (2,2%)                       | ND                              | ND                         |
|                                      |                      |           |       | Marroquíes                    | 491            | 11 (2,2%)                       | ND                              | ND                         |
|                                      |                      |           |       | Donantes                      | 492            | 15 (3,05%)                      | ND                              | ND                         |
|                                      |                      |           |       | Niños                         | 321            | 0 (0%)                          | ND                              | ND                         |
|                                      |                      |           |       | ADVP                          | 236            | 7 (3,38%)                       | ND                              | ND                         |
|                                      |                      |           |       | Sanos                         | 54             | 3 (5,5%)                        | 0 (0%)                          | ND                         |
| Buti et al. <sup>44</sup>            | Cataluña             | ND        | ND    | Hemofílicos                   | 55             | 0 (0%)                          | 0 (0%)                          | ND                         |
|                                      |                      |           |       | Hemodiálisis                  | 50             | 3 (6%)                          | 0 (0%)                          | ND                         |

mortalidad en mujeres gestantes (19% en embarazadas frente al 2,1% en no embarazadas o el 2,8% en hombres)<sup>20</sup>, con un alto riesgo obstétrico de prematuridad, y riesgo de mortalidad perinatal<sup>21</sup>.

En *regiones sin brotes epidémicos*, la hepatitis E representa solo una minoría de las hepatitis virales agudas y hasta hace unos años la mayoría de los casos estaban relacionados con viajes a zonas donde la infección por VHE es endémica. Sin embargo, en los últimos años se han comunicado casos de hepatitis E de transmisión autóctona en EE.UU., Europa y países desarrollados de Asia-Pacífico (Japón, Taiwán, Hong Kong, Australia). No se ha identificado la vía de transmisión de la infección en la mayoría de los casos esporádicos, pero la transmisión de cepas de VHE humanas a cerdos y de estos a primates en estudios experimentales sugieren la zoonosis como causa más probable<sup>22,23</sup>. El «verdadero» número de infecciones por el VHE es difícil de conocer, ya que la presencia de infecciones subclínicas en humanos es frecuente y probablemente superior a la de las infecciones clínicas.

En países no endémicos, la infección por VHE suele estar causada por los genotipos 3 y 4, y suele detectarse mediante pruebas serológicas en casos con hepatitis inexplicables, sobre todo en pacientes de más de 60 años<sup>24</sup>. La enfermedad clínica en estos casos es similar a la observada en las regiones endémicas, aunque con una proporción mayor de hepatitis ictericas. La mayoría de los pacientes son hombres de mediana edad o mayores, a menudo con patologías previas<sup>25</sup>, que parece justificar su peor pronóstico en comparación con los casos de zonas endémicas.

En España se han publicado hasta la fecha diversos trabajos que han estudiado la presencia de anticuerpos de tipo IgG e IgM en la población general, tal y como se muestra en la [tabla 1](#). La prevalencia de anticuerpos anti-VHE oscila entre el 0,6-7,3%, siendo más baja del 1% en individuos jóvenes y más elevada del 3,6% en sujetos de mayor edad<sup>26</sup>. Estas prevalencias parecen mayores de lo esperado teniendo en cuenta la baja tasa de enfermedad clínica por VHE en nuestro país.

Los datos correspondientes a pacientes con algún tipo de hepatopatía, ya sea crónica, aguda o trasplantados, aparecen recogidos en la [tabla 2](#). En la mayoría de dichos trabajos, se estudió la presencia de anticuerpos anti-VHE, siendo más rara la detección de RNA de VHE. Asimismo, también hay recogidas en la literatura médica descripciones de casos aislados de hepatitis aguda por VHE en nuestro país<sup>8-12</sup>. Los pocos casos detectados manifestados en forma de hepatitis aguda clínica son en la mayoría casos autóctonos, que correspondían a genotipos 3 y que han presentado una evolución favorable hacia la curación. Llama la atención que la edad media de estos casos es elevada, entre 50-70 años a diferencia de lo que ocurre en las epidemias de hepatitis aguda que afecta a sujetos más jóvenes.

### Prevalencia de anticuerpos IgG-VHE: evidencia de exposición al VHE

La prevalencia de anticuerpos anti-VHE ha sido más estudiada que la hepatitis E aguda.

Como ya se ha comentado previamente, la frecuencia de anticuerpos anti-VHE de tipo IgG en nuestro medio oscila entre el 0,6 y el 7,3% en la población general. En alguno de

**Tabla 2** Estudios de prevalencia de la infección por VHE en pacientes con hepatopatía en España

| Autor                             | Localidad  | Año  | Edad  | Población                                           | Casos (N) | IgG anti-VHE positiva (n, %) | IgM anti-VHE positiva (n, %) | RNA-VHE positivo (n, %) |
|-----------------------------------|------------|------|-------|-----------------------------------------------------|-----------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| Pina et al. <sup>45</sup>         | Cataluña   | ND   | ND    | Hepatitis agudas                                    | 37        | ND                           | ND                           | 3 (8,1%)                |
| Buti et al. <sup>46</sup>         | España     | ND   | ND    | Hepatitis agudas                                    | 341       | 0 (0%)                       | 0 (0%)                       | ND                      |
| Buti et al. <sup>44</sup>         | Cataluña   | ND   | ND    | Hepatitis aguda vírica                              | 382       | 18 (4,7%)                    | 2 (0,5%)                     | ND                      |
| Echevarría et al. <sup>47</sup>   | España     | ND   | ND    | Hepatitis agudas de etiología desconocida           | 158       | 11,4%                        | ND                           | 9,5%                    |
| Fogeda et al. <sup>48</sup>       | Madrid     | ND   | ND    | Hepatitis agudas de etiología desconocida           | 153       | ND                           | 15 (9,8%)                    | 8 (5,2%)                |
| Quiroga et al. <sup>49</sup>      | España     | ND   | ND    | Hepatitis aguda vírica                              | 101       | 47 (46,5%)                   | 0 (0%)                       | 0 (0%)                  |
| Pérez-Gracia et al. <sup>50</sup> | Sur España | ND   | ND    | Adultos con ALT elevada                             | 336       | ND                           | 30 (8,9%)                    | 1 (0,3%)                |
| Jardi et al. <sup>51</sup>        | Cataluña   | ND   | 25-55 | Hepatitis aguda vírica                              | 81 48 19  | 9 (11%)                      | 0 (0%)                       | ND                      |
|                                   |            |      |       | Hepatitis aguda B                                   |           | 1 (2%)                       | 0 (0%)                       | ND                      |
|                                   |            |      |       | Hepatitis aguda A                                   |           | 0 (0%)                       | 0 (0%)                       | ND                      |
| Mateos et al. <sup>52</sup>       | España     | ND   | ND    | Infección por VHC                                   | 42        | 0 (0%)                       | ND                           | ND                      |
| Buti et al. <sup>34</sup>         | Cataluña   | 2008 | 19-75 | Trasplantados hepáticos y/o renales con ALT elevada | 108       | 3 (2,7%)                     | 0 (0%)                       | 0 (0%)                  |
| Madejón (39)                      | Madrid     | ND   | ND    | CH criptogénica                                     | 43        | ND                           | ND                           | 0 (0%)                  |

los citados estudios, se analizó la prevalencia entre sujetos expuestos a ganado porcino, y constató que en dicho grupo la presencia de anticuerpos anti-VHE era del 19 frente al 4% en sujetos no expuestos<sup>27</sup>.

Estos datos señalan que la infección por VHE en cerdos contribuye de forma importante a la alta prevalencia de anticuerpos anti-VHE entre personas con exposición directa y frecuente a estos animales e ilustran el carácter zoonótico de esta infección. En este sentido, el VHE es endémico en cerdos con altas prevalencias de anti-VHE en todo el mundo (por ejemplo, casi el 100% en EE.UU. y México, 90% en Nueva Zelanda, 46% en Laos y 98% en España) y que comparten los genotipos 3 y 4 que infectan humanos en regiones no endémicas<sup>4</sup>.

Un hecho interesante es que en nuestro medio se ha detectado ARN-VHE en el 30% de las muestras de aguas residuales concretamente de una zona urbana de Barcelona<sup>28</sup>, y esta presencia no ha disminuido durante el mismo período que el VHA ha descendido del 57,4 al 3,1%. Esta observación parece indicar que las mejoras sanitarias de la población no afectan a la prevalencia de la infección por VHE, que se podría explicar por la presencia de reservorios animales externos del VHE.

### Hepatitis crónica por VHE

Hasta hace poco, se creía que el VHE, como el VHA, solo causaba cuadros de hepatitis aguda autolimitadas y casos de fallo hepático fulminante, no asociándose a procesos de cronificación. Sin embargo, recientemente se han descrito en pacientes inmunosuprimidos, como receptores de trasplante de órganos sólidos, pacientes hematológicos o en quimioterapia<sup>29</sup> o infectados por VIH<sup>30</sup> casos de infección por VHE con enfermedad hepática crónica, que incluso pueden progresar a cirrosis<sup>6,31,32</sup>.

Todos estos casos de infección crónica por VHE en personas inmunodeprimidas son debidos al genotipo 3, que es el genotipo mayoritario en las zonas en que se han descrito estos casos. En un estudio retrospectivo reciente, Kamar et al.<sup>33</sup> observaron que en el 60% de 85 casos de receptores de órganos sólidos infectados por VHE desarrollaron una hepatitis crónica por este agente, sugiriendo que la inmunosupresión con tacrolimus podría ser un factor fuertemente relacionado con la cronificación. Asimismo se ha constatado que la reducción de la dosis de tacrolimus podría asociarse con el aclaramiento del virus. En nuestro medio un estudio preliminar en 108 pacientes se detectaron anticuerpos anti-VHE en el 3,6% de trasplantados hepáticos y/o renales aunque en ningún caso se comprobó la presencia de ARN-VHE probablemente porque los pacientes presentaban niveles de ALT discretamente elevados<sup>34</sup>. Estas observaciones han modificado la visión sobre la historia natural de la infección por VHE y sugieren la posibilidad de una forma de infección persistente por VHE con daño hepático crónico y progresivo que puede evolucionar a la cirrosis.

En resumen, en España la frecuencia de anticuerpos anti-VHE se sitúa en torno al 0,6-7,3% en la población general, siendo más elevada en sujetos pertenecientes a grupos de riesgo como trabajadores expuestos a ganado porcino o pacientes en hemodiálisis. Sin embargo, a pesar de la relativa alta frecuencia de anticuerpos anti-VHE en la población

española, existen pocos casos descritos de hepatitis aguda por VHE en nuestro país. Este hecho probablemente se deba a que la mayoría de las infecciones por VHE son subclínicas y autolimitadas ello hace que se tenga menos en cuenta esta enfermedad y a la dificultad para el diagnóstico de infecciones agudas ya que los métodos virológicos para la determinación del ARN-VHE no están comercializados.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. WHO. Viral Hepatitis Statement A62/22. [consultado 16/4/2009]. Disponible en: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/A62/A62\\_22-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A62/A62_22-en.pdf)
2. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol.* 2008;48:494-503.
3. Vishwanathan R. Infectious hepatitis in Delhi (1955-56), a critical study: epidemiology. *Indian J Med Res.* 1957;45:49-58.
4. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology.* 1983;20:23-31.
5. Pavo N, Meng XJ, Renou C. Zoonotic hepatitis: animal reservoirs and emerging risk. *Vet Res.* 2010;41:46.
6. Kamar N, Mansuy JM, Cointault O, Selves J, Abravanel F, Danjoux M, et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008;8:1744-8.
7. Gerolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med.* 2008;358:859-60.
8. Mateos ML, Molina A, Ta TH, Moreira V, Milicua JM, Bárcena R. Hepatitis aguda E en Madrid: descripción de 18 casos. A, Ta TH, Moreira V, Milicua JM, Bárcena R. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29:397-400.
9. Buti M, Clemente-Casares P, Jardi R, Formiga-Cruz M, Schaper M, Valdes A, Rodríguez-Frias F, Esteban R, Girones R. Sporadic cases of acute autochthonous hepatitis E in Spain. *J Hepatol.* 2004;41:126-31.
10. Sánchez MA, Moreno ME, García Avello A, Mateos ML. Dos nuevos casos de hepatitis E autóctonos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20:138.
11. Romero Gómez M, Suárez García E, Vargas J, Castro Fernández M. Un caso de hepatitis aguda E en Sevilla. *Gastroenterol Hepatol.* 1997;20:217-8.
12. Moreno García M, Fernández González F, Portús de Marco MV, Mera Pérez P. Hepatitis aguda E en España. *Med Clin (Barc).* 1995;105:716.
13. Suárez González A, Solís Sánchez G, Otero Guerra L, Viejo De La Guerra G, Alvarez Navascués C, García López R. Prevalence of immunity to hepatitis viruses in pregnant women from the health area of Gijón (Spain). *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:347-52.
14. Buti M, Plans P, Domínguez A, Jardi R, Rodríguez-Frias F, Esteban R, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in children in the northeast of Spain. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15:732-4.
15. Galiana C, Fernández-Barredo S, Pérez-Gracia MT. Prevalence of hepatitis E virus (HEV) and risk factors in pig workers and blood donors. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:602-7.
16. Xing L, Li TC, Mayakaki N, Simon MN, Wall JS, Moore M, et al. Structure of hepatitis E virion-sized particle reveals an RNA-dependent viral assembly pathway. *J Biol Chem.* 2010;285:33175-83.

17. Chauhan A, Jameel S, Dilawari JB, Chawla YK, Kaur U, Ganguly NK. Hepatitis E virus transmission to a volunteer. *Lancet*. 1993;341:149–50.
18. Khudyakov Y, Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res*. 2011;161:84–92.
19. Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Res*. 2011;161:15–22.
20. Bhatia V, Singhal A, Panda SK, Acharya SK. A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: is the prognosis really worse? *Hepatology*. 2008;48:1577–85.
21. Khuroo MS, Kamili Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet*. 1995;345:1025–6.
22. Erker JC, Desai SM, Schlauder GG, Dawson GJ, Mushahwar IK. A hepatitis E virus variant from the United States: molecular characterization and transmission in cynomolgus macaques. *J Gen Virol*. 1999;80:681–90.
23. Meng XJ, Halbur PG, Shapiro MS, Shapiro MS, Govindarajan S, Bruna JD, et al. Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus. *J Virol*. 1998;72:9714–21.
24. Bihl F, Negro F. Hepatitis E virus: a zoonosis adapting to humans. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:817–21.
25. Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: Current status. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:1484–93.
26. Fogeda M, Avellón A, Echevarría JM. Prevalence of specific antibody to hepatitis E virus in the general population of the community of Madrid, Spain. *J Med Virol*. 2012;84:71–4.
27. Galiana C, Fernández-Barredo S, García A, Gómez MT, Pérez-Gracia MT. Occupational exposure to hepatitis E virus (HEV) in swine workers. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:1012–5.
28. Rodríguez-Manzano J, Miagostovich M, Hundesa A, Clemente-Casares P, Carratala A, Buti M, et al. Analysis of the evolution in the circulation of HAV and HEV in eastern Spain by testing urban sewage samples. *J Water Health*. 2010;8:346–54.
29. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezani L, Peron JM, Guitard J, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2008;358:811–7.
30. Le Coutre P, Meisel H, Hofmann J, Röcken C, Vuong GL, Neuburger S, et al. Reactivation of hepatitis E infection in a patient with acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic stem cell transplantation. *Gut*. 2009;58:699–702.
31. Hamid S, Atiq M, Shehzad F, Yasmeen A, Nissa T, Salam A, et al. Hepatitis E virus superinfection in patients with chronic liver disease. *Hepatology*. 2002;36:474–8.
32. Gerolami R, Moal V, Picard C, Colson P. Hepatitis E virus as an emerging cause of chronic liver disease in organ transplant recipients. *J Hepatol*. 2009;50:622–4.
33. Kamar Garrougite C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvert C, Dumortier J, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology*. 2011;140:1481–9.
34. Buti M, Cabrera C, Jardi R, Castells L, Esteban R. Are recipients of solid organ transplantation a high-risk population for hepatitis E virus infection? *Liver Transpl*. 2010;16:106–7.
35. Montes Martínez I, Agulla Budiño A. Prevalence of antibodies against hepatitis A, B, C and E viruses in the rural child population in Northern Extremadura. *An Esp Pediatr*. 1996;45:133–6.
36. Lindemann ML, Gabilondo G, Romero B, De la Maza OM, Pérez-Gracia MT. Low prevalence of hepatitis E infection among pregnant women in Madrid, Spain. *J Med Virol*. 2010;82:1666–8.
37. Buti M, Domínguez A, Plans P, Jardi R, Rodríguez-Frías F, Gironés R, Esteban R, Salleras L, Plasencia A. Infrequent detection of hepatitis E virus RNA in pregnant women with hepatitis E virus antibodies in Spain. *Live Int*. 2010;30:1549–51.
38. Jardi R, Crespo M, Homs M, Van den Eynde E, Gironés R, Rodríguez-J, et al. HIV, HEV and cirrhosis: evidence of a possible link from eastern Spain. *HIV-Medicine*. 2012, doi:10.1111/j.1468-1293.2011.00985.x.
39. Madejón A, Vispo E, Bottecchia M, Sánchez-Carrillo M, García-Samaniego J, Soriano V. Lack of hepatitis E virus infection in HIV patients with advanced immunodeficiency or idiopathic liver enzyme elevations. *J Viral Hepat*. 2009;16:895–6.
40. Rivera M, Mateos ML, Teruel JL, Marcén R, Ortuño J. Hepatitis E virus markers in a peritoneal dialysis population. *Perit Dial Int*. 2000;20:576–7.
41. Mateos ML, Teruel JL, Sierra MP, Gazapo E. High prevalence of hepatitis E virus antibodies in Spanish hemodialysis patients. *Nephron*. 1997;76:231–2.
42. Tarrago D, López-Vélez R, Turrientes C, Baquero F, Mateos ML. Prevalence of hepatitis E antibodies in immigrants from developing countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19:309–11.
43. Bernal MC, Leyva A, García F, Galan I, Piedrola G, Heyermann H, Maroto MC. Seroepidemiological study of hepatitis E virus in different population groups. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14:954–8.
44. Buti M, Jardi R, Cotrina M, Rodríguez-Frías F, Troonen H, Viladomiu L, et al. Hepatitis E virus infection in acute hepatitis in Spain. *J Virol Methods*. 1995;55:49–54.
45. Pina S, Buti M, Cotrina M, Piella J, Gironés R. HEV identified in serum from humans with acute hepatitis and in sewage of animal origin in Spain. *J Hepatol*. 2000;33:826–33.
46. Buti M, Jardi R, Rodríguez-Frías F, Quer J, Esteban R, Guardia J. Etiology of acute sporadic hepatitis in Spain: the role of hepatitis C and E viruses. *J Hepatol*. 1994;20:589–92.
47. Echevarría JM, Fogeda M, Avellón A. Diagnosis of acute hepatitis E by antibody and molecular testing: a study on 277 suspected cases. *J Clin Virol*. 2011;50:69–71.
48. Fogeda M, De Ory F, Avellón A, Echevarría JM. Differential diagnosis of hepatitis E virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in patients with suspected hepatitis E. *J Clin Virol*. 2009;45:259–61.
49. Quiroga JA, Cotonat T, Castillo I, Carreño V. Hepatitis E virus seroprevalence in acute viral hepatitis in a developed country confirmed by a supplemental assay. *J Med Virol*. 1996;50:16–9.
50. Pérez-Gracia MT, García-Valdivia MS, Galán F, Rodríguez-Iglesias MA. Detection of hepatitis E virus in patients sera in southern Spain. *Acta Virol*. 2004;48:197–200.
51. Jardi R, Buti M, Rodríguez-Frías F, Hepatitis Esteban R. E infection in acute sporadic hepatitis in Spain. *Lancet*. 1993;341:1355–6.
52. Mateos ML, Camarero C, Lasa E, Teruel JL, Mir N, Baquero F. Hepatitis E virus: relevance in blood donors and risk groups. *Vox Sang*. 1999;76:78–80.