



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Hepatitis agudas, crónicas y fulminantes por virus de la hepatitis E: 7 años de experiencia (2004-2011)

Maria Luisa Mateos-Lindemann^{a,*}, María Diez-Aguilar^a, Ana González-Galdamez^a, Javier Graus-Morales^b, Ana Moreno-Zamora^c y Maria Teresa Perez-Gracia^d

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^d Área de Microbiología, Instituto Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad CEU Cardenal Herrera, Moncada, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de octubre de 2012

Aceptado el 8 de marzo de 2013

On-line el 30 de abril de 2013

Palabras clave:

Hepatitis E
Virus de la hepatitis E
Hepatitis aguda
Hepatitis fulminante

Keywords:

Hepatitis E
Hepatitis E virus
Acute hepatitis
Fulminant hepatitis

R E S U M E N

Objetivo: Estudiar las características clínicas y epidemiológicas de 43 casos de hepatitis aguda, 5 casos de hepatitis fulminante y uno de hepatitis crónica causados por el virus de la hepatitis E (VHE), detectados en un periodo de 7 años.

Pacientes: Cuarenta y nueve (35 varones y 14 mujeres) pacientes atendidos entre 2004 y 2011 en el Hospital Ramón y Cajal, en la Comunidad de Madrid. El diagnóstico se realizó por detección de anticuerpos IgG e IgM anti-VHE y ARN VHE en suero. Se consideró el diagnóstico de hepatitis E aguda cuando el paciente presentaba un cuadro clínico compatible con hepatitis aguda y se detectó IgM anti-VHE y/o ARN VHE en suero; la hepatitis E crónica se definió por la presencia de ARN del VHE en suero por un periodo de tiempo mayor de 6 meses, y el fallo hepático fulminante E cuando se observó un deterioro severo de la función hepática asociado encefalopatía en presencia de IgM anti-VHE y/o ARN VHE en suero.

Resultados: La edad media fue de 46,67 y 49,6 años en los enfermos con hepatitis aguda y fulminante, respectivamente. Entre los antecedentes epidemiológicos, 13 referían viaje a zonas endémicas, 4 tenían contacto con animales, 4 tenían esteatosis hepática relacionada con consumo de alcohol, 3 consumían regularmente productos de herbolario y 2 bebían agua de arroyos.

Discusión: El VHE origina hepatitis aguda autolimitada, aunque el 36,73% requirieron hospitalización. Sin embargo, el 10,2% comenzaron con hepatitis fulminante, necesitando trasplante hepático. La hepatitis E crónica es excepcional en inmunocompetentes. El aumento de incidencia es debido a la mayor facilidad de diagnóstico en estos últimos años.

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

Acute, chronic and fulminant hepatitis E: Seven years of experience (2004-2011)

A B S T R A C T

Objective: To study the clinical and epidemiological profiles of in 43 cases of acute hepatitis, 5 cases of fulminant hepatitis, and one of chronic hepatitis due to hepatitis E virus (HEV), detected over a 7-year period.

Patients: Forty-nine individuals (33 male and 10 female) treated between 2004 and 2011 in the Hospital Ramón y Cajal (Comunidad de Madrid, Spain). The diagnosis was made by the detection of IgG and IgM anti-HEV and RNA HEV in serum samples. Acute hepatitis E was defined by the presence of IgM anti-HEV and/or RNA HEV in serum, and chronic hepatitis E if the ARN was detectable more than 6 months. Fulminant hepatitis E was diagnosed if encephalopathy was observed in addition to IgM anti-HEV and/or RNA HEV in serum.

Results: The median age was 46.67 and 49.6 years in acute hepatitis E and fulminant hepatitis E, respectively. The risk factors recorded were travel to endemic areas in 13 patients, 4 were in contact with animals, 4 suffered from hepatic steatosis due to alcohol consumption, 3 consumed uncontrolled foods, and 2 drank water from streams.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmateos.hrc@salud.madrid.org (M.L. Mateos-Lindemann).

Discussion: HEV is the cause of acute self-limited hepatitis, although 36.73% of the studied cases had to be hospitalised. However a small number of patients, 10.2%, had fulminant hepatitis requiring liver transplant. Chronic hepatitis E is very infrequent in immunocompetent individuals. The increase in incidence of hepatitis E is due to the introduction of better diagnostic tests in recent years.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El virus de la hepatitis E (VHE) es la principal causa de hepatitis aguda epidémica en países subdesarrollados, y se calcula que aproximadamente un tercio de la población mundial se ha infectado con este virus¹. Sin embargo, la situación epidemiológica en países industrializados es completamente distinta. También en estos países se han comunicado casos autóctonos de hepatitis agudas, crónicas e incluso fulminantes producidas por el VHE aunque en un número de casos no muy elevado. Está comprobado que el VHE circula en nuestro país², y la escasa incidencia de cuadros clínicos es debida a las buenas condiciones higiénicas y a una adecuada estructura sanitaria. La prevalencia de anticuerpos específicos de tipo IgG (IgG anti-VHE) en España varía según el tipo de población que se estudie; así, se ha detectado un 0,6% en individuos sin ningún factor de riesgo³, un 18,6% en trabajadores de granjas porcinas⁴ y un 10,11% en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁵. Otras características de la epidemiología en países industrializados son que afecta a personas de edad más avanzada, predominantemente hombres, y que la vía de transmisión, generalmente, es desconocida.

Su prevalencia varía según la región geográfica estudiada; en este sentido, en Cataluña se ha encontrado una prevalencia muy alta (7,3%)⁶, en contraste con otras áreas de España, como por ejemplo Madrid y Valencia (2,8 y 4%, respectivamente)^{7,8}. Una posible explicación a este hecho puede ser por la proximidad geográfica de Cataluña al sur de Francia, ya que esta zona es hiperendémica para el VHE, con una prevalencia muy elevada (52%) de IgG anti-VHE en donantes de sangre⁹.

El diagnóstico se realiza mediante la detección de anticuerpos IgG e IgM anti-VHE por métodos inmunoenzimáticos en sangre y presencia de ARN del VHE en sangre o heces por PCR. Se reconocen 4 genotipos de VHE, y el genotipo 3 es el responsable de la casi totalidad de los casos que ocurren en los países industrializados.

La manifestación clínica más frecuente es la hepatitis aguda autolimitada, con una duración aproximada de 4 a 6 semanas, con concentraciones séricas de bilirrubina y transaminasas elevadas. Algunos pacientes requieren hospitalización, pero la mayoría reciben el alta con cuidados domiciliarios después de haber sido atendidos en el servicio de urgencias o por el médico de atención primaria. Sin embargo, pueden producirse cuadros clínicos muy severos con fallo hepático que requiere trasplante de hígado¹⁰.

El objetivo de este estudio es describir las manifestaciones clínicas y los aspectos epidemiológicos más importantes en 49 casos de hepatitis E atendidos en nuestro hospital en Madrid (España) durante un periodo de 7 años (2004-2011).

Materiales y métodos

Desde 2004 hasta 2011 hemos estudiado 49 pacientes diagnosticados de hepatitis E y atendidos en los servicios de urgencias, enfermedades infecciosas y gastroenterología del hospital Ramón y Cajal (Madrid) a partir de aquellos con diagnóstico de hepatitis aguda, crónica o fulminante.

El diagnóstico de hepatitis E se realizó por detección en sangre de anticuerpos IgG y/o IgM anti-VHE mediante inmunoenzimología (Bioelisa HEV IgG y Bioelisa IgM, Biokit, Barcelona, España), confirmándose posteriormente los resultados positivos mediante

Western blot (RecomBlot HEV IgG/IgM; Mikrogen, Martinsried, Alemania). En 32 sueros se pudo continuar el estudio para detectar ARN VHE por PCR no comercial en suero¹¹. En 17 pacientes no se pudo realizar la detección de ARN VHE por haberse agotado la muestra de sangre. Todas las muestras ARN VHE positivas fueron secuenciadas (ABI PRISM 310). El alineamiento de las secuencias se realizó mediante ClustalW, y para el análisis de las secuencias se utilizó el programa Lasergene Seqman. No se recogieron heces de los pacientes. Se consideró el diagnóstico de hepatitis E aguda cuando el paciente presentaba un cuadro clínico compatible con hepatitis aguda y se detectó IgM anti-VHE y/o ARN VHE en suero. La hepatitis E crónica se definió por la presencia de ARN VHE en suero por un periodo de tiempo mayor de 6 meses acompañado de un aumento de los valores de transaminasas. Se diagnosticó fallo hepático fulminante E (FHF) cuando se observó un deterioro severo de la función hepática asociado a encefalopatía en presencia de IgM anti-VHE y/o ARN VHE en suero.

El protocolo de este estudio incluyó la recogida de las siguientes variables en el momento del diagnóstico de la hepatitis E: sexo, edad, factores de riesgo (viajes a zonas endémicas, consumo de alimentos no controlados, contacto con animales y/o consumo de alcohol), observación domiciliaria o ingreso hospitalario, pruebas hepáticas habituales (concentraciones séricas de bilirrubina, alanina y aspartato aminotransferasas, actividad de protrombina y tiempo de cefalina, concentración plasmática de fibrinógeno) y valoración de la coinfección por otros virus hepatotropos (VHA, VHB, VHC, CMV, VEB).

La detección de marcadores serológicos de hepatitis víricas diferentes a hepatitis E se realizó en la primera muestra de sangre obtenida en el hospital con el sistema automático AXSYM y más tarde con Architect (Abbott Diagnostics, Chicago, EE. UU.). Los marcadores estudiados fueron los siguientes: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (VHB), anticuerpos frente al antígeno del core del VHB, anticuerpos frente al virus de la hepatitis C (VHC), anticuerpos IgG e IgM frente al virus de la hepatitis A (VHA), anticuerpos IgG e IgM frente al citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr (VEB). Se evaluaron también, mediante PCR a tiempo real (Taqman, Roche Diagnostics, Plesanton, EE. UU.), el ADN del VHB y el ARN del VHC en enfermos con antígeno de superficie del VHB o anticuerpos frente a VHC positivos, respectivamente. Se determinó la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA, ASMA, AMA, LKM) en casos seleccionados. Únicamente se realizó biopsia hepática en el paciente con sospecha de hepatitis crónica.

Los valores de las distintas variables cuantitativas se expresan como mediana o como número absoluto (porcentaje), según proceda.

Resultados

La muestra está constituida por 49 enfermos (35 varones y 14 mujeres) (tabla 1). Cuarenta y tres pacientes (33 varones y 10 mujeres) presentaban un cuadro clínico compatible con hepatitis aguda; en un paciente varón se diagnosticó hepatitis E crónica y 5 (4 mujeres y un varón) comenzaron con fallo hepático fulminante, requiriendo 4 de ellos trasplante hepático (tabla 1).

La edad media de los enfermos con hepatitis aguda fue de 46,7 años, y de 49,6 años en los que comenzaron con hepatitis fulminante. El único paciente con hepatitis crónica tenía 72 años.

Tabla 1
Características de las hepatitis agudas, fulminantes y crónicas por virus de la hepatitis E

	Hepatitis aguda	Hepatitis fulminante	Hepatitis crónica
Casos	43	5	1
Edad (años) (mediana, rango)	46,5 (17-80)	49,6 (36-78)	72
Sexo (V/M)	33/10	1/4	1/0
Factores de riesgo			
Viaje	13	0	0
Contacto con animales	4	0	0
Alimentos y agua no tratados	5	0	0
Inmigrante	3	0	0
Alcohol	2	2	0
No refiere	16	3	1
Bilirrubina (UI/l) (mediana, rango)	7,71 (0,4-27,5)	11,25 (1,9-26,0)	25
ALT (UI/l) (mediana, rango)	1.363,09 (141-4148)	2.050,75 (1.426-2.820)	1.118
AST (UI/l) (mediana, rango)	976,18 (45-4.950)	1.398,1 (387-2.429)	1.122
IgM anti-VHE (n, %)	43 (100)	5 (100)	1 (100)
IgG anti-VHE (n, %)	43 (100)	100	100
ARN VHE (n, %)	5 (19,23)	5 (100)	1 (100)
Coinfección por virus hepatotropos			
VHA	2	No	No
VHB	4		
VHC	6		
VIH	1		

Entre los antecedentes epidemiológicos de interés, 13 de ellos referían viaje a zonas endémicas (India, Nepal, Egipto, Angola, Ecuador, Brasil, República Dominicana, Marruecos, Cuba y Perú), 4 tenían contacto con animales (carnicero, matarife, veterinaria y montar a caballo regularmente), 3 consumían regularmente productos de herbolario y 2 bebían agua de arroyos. Los 27 pacientes restantes no referían actividades ni tenían factores de riesgo epidemiológicos relacionados con la infección por VHE. Se descartó el embarazo en las mujeres en edad fértil.

Las concentraciones séricas de bilirrubina, ALT y AST se muestran en la [tabla 1](#).

Es de señalar que en todos los pacientes incluidos en el presente estudio se detectaron conjuntamente IgG e IgM anti-VHE. El ARN VHE se estudió en 32 muestras de suero, resultando positivo en 11 (34,38%). En 26 de los 43 pacientes con hepatitis aguda fue posible el estudio del ARN VHE, resultando positivo en 5 (19,28%). En todos los enfermos con hepatitis fulminante y en el caso de hepatitis crónica se detectó ARN VHE en la primera muestra de sangre obtenida al ingreso. El genotipo encontrado en todas las muestras fue el 3f.

Doce enfermos presentaban coinfección con otros virus hepatotropos: en 2 de ellos se diagnosticó concomitantemente infección aguda por el VHA, 6 tenían una infección crónica por VHC y 4 padecían hepatitis crónica B. Los valores de bilirrubina, ALT y AST en estos pacientes no mostraron ninguna diferencia significativa con los encontrados en pacientes no coinfectados con otros virus hepatotropos. Un paciente estaba infectado por el VIH y recibía tratamiento con antirretrovirales. En 2 de los 5 pacientes con hepatitis fulminante se evidenció esteatosis hepática en relación con el consumo de alcohol.

En la biopsia hepática realizada en el caso de sospecha de hepatitis crónica E se observaron alteraciones histológicas de hepatitis crónica con signos moderados de actividad necroinflamatoria y fibrosis grado III/IV (METAVIR score).

Discusión

El VHE puede causar un amplio rango de síntomas clínicos hepáticos tanto en los países endémicos como en los no endémicos. El VHE genotipo 3 es característico de los países no endémicos y el único aislado de casos autóctonos en nuestro país.

Se ha confirmado que la prevalencia de la infección por VHE no ha aumentado en estos últimos años en España a pesar de los viajes

frecuentes o la inmigración¹². Esto puede ser debido a la buena infraestructura sanitaria de nuestro país. Sin embargo, el aumento de incidencia es debido al mejor conocimiento de la enfermedad y a la facilidad de diagnóstico en estos últimos años en la mayoría de los hospitales.

El contacto con animales es un factor de riesgo comprobado porque la infección por VHE genotipo 3 se considera una zoonosis que afecta a la cabaña porcina pero también a otros animales¹³. En nuestro estudio encontramos este antecedente en 4 individuos. Llama la atención que entre los factores epidemiológicos considerados, 3 individuos consumían regularmente productos de herbolario a granel sin controlar y 3 bebían usualmente agua de arroyos. No se ha podido realizar una investigación epidemiológica, pero la adquisición del VHE pudo producirse a través de estos productos. Es importante considerar que en España el consumo de carne y productos derivados de cerdo está muy extendido y pudo ser la vía de transmisión en los casos en los que no se encontró ningún otro factor de riesgo conocido. En 4 pacientes el consumo de alcohol facilitó la aparición de la sintomatología hepática porque la esteatosis o fibrosis hepática condicionó una respuesta más severa del huésped. Este hecho ha sido confirmado por otros autores previamente, y la esteatosis hepática se considera en la actualidad como un factor de riesgo¹⁴.

La mayoría de las infecciones producidas por el VHE genotipo 3 son asintomáticas o anictéricas, lo que explica la alta tasa de anticuerpos IgG anti-VHE encontrada en la población general y la escasa incidencia de enfermedad hepática clínica diagnosticada en España¹⁵. Sin embargo, en algunos individuos la infección por VHE puede desembocar en fallo hepático fulminante y requerir trasplante hepático. En nuestro estudio, 5/49 casos evolucionaron a hepatitis fulminante. Sin embargo, hay que considerar que esta tasa tan alta experimenta un sesgo de selección-derivación a un centro terciario.

De los 5 individuos con cuadro clínico de hepatitis fulminante, 3 de ellos (2 mujeres y un varón) requirieron trasplante de hígado. Dos de estos pacientes (una mujer y un varón) tenían esteatosis hepática por consumo de alcohol; una mujer con hepatitis fulminante estaba tomando anticonceptivos durante un periodo de tiempo muy prolongado, y este ha sido considerado un factor predisponente¹⁶; esta paciente fue la única que no requirió trasplante porque la evolución fue satisfactoria. No se detectó ningún antecedente de riesgo para la

infección por VHE en los otros pacientes con fallo hepático fulminante.

Hay que señalar que en un paciente inmunocompetente la hepatitis E aguda en el plazo de año y medio evolucionó a hepatopatía E crónica, con fibrosis grado III/IV en la biopsia hepática y detección de IgM anti-VHE y ARN VHE en sangre durante más de 6 meses. La evolución ha sido buena a pesar de que el paciente rechazó el tratamiento con ribavirina. La hepatopatía crónica por VHE había sido descrita únicamente en pacientes inmunodeprimidos, como receptores de trasplante de órganos sólidos, pacientes con enfermedades hematológicas malignas o en tratamiento quimioterapéutico, infectados por el VIH^{17,18}, tratados con corticoides e inmunosupresores por cuadros autoinmunes, entre otros. Sin embargo, ante este caso hay que replantearse el hecho de que el VHE se puede cronicar también en pacientes inmunocompetentes, y algunas de las hepatopatías crónicas y cirrosis que actualmente consideramos de etiología idiopática podrían estar en relación con una infección previa por el VHE que pudiera haber pasado inadvertida. Sin embargo, actualmente todavía no disponemos de evidencia suficiente para recomendar la detección de ARN VHE en suero en todas las cirrosis sin causa etiológica aparente en individuos inmunocompetentes¹⁹, teniendo en cuenta que es una técnica que no está disponible en la mayoría de los laboratorios.

La detección de ARN-VHE en suero puede ser considerado el marcador virológico más importante de esta infección, aunque tiene un valor limitado en la hepatitis aguda por la brevedad de los períodos de viremia (unas 2 semanas) y excreción en heces, de tal manera que puede ser negativo cuando el paciente requiere atención hospitalaria²⁰. Por ello, su ausencia no permite descartar el diagnóstico de infección aguda por VHE. En este sentido, la detección de anticuerpos IgM anti-VHE constituye un marcador adecuado para el diagnóstico de la infección aguda, ya que 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 meses²¹. De hecho, en nuestro estudio los anticuerpos IgM anti-VHE han sido positivos en todos los pacientes. Es de destacar que frente a la escasa sensibilidad de la determinación de ARN-VHE en hepatitis agudas, este fue detectable en todos los casos de hepatitis fulminante y de hepatitis crónica por VHE.

En conclusión, hemos analizado las manifestaciones clínicas y factores epidemiológicos de una serie de 49 pacientes diagnosticados de hepatitis E, enfermedad infrecuente en nuestro país por el momento pero muy fácil de diagnosticar si se tiene en cuenta en el diagnóstico diferencial. Es importante considerar el diagnóstico de hepatitis E en hepatitis agudas con marcadores de hepatitis A, B y C negativos, sobre todo si existe algún factor epidemiológico de interés, como viajes, contacto con animales y/o ingesta de alimentos y agua no controlados; asimismo, debe incluirse en el diagnóstico diferencial en los fallos hepáticos fulminantes y en otros cuadros clínicos, como en los pacientes con hepatopatía crónica no filiada, hepatitis autoinmune o medicamentosa¹³.

Financiación

Este estudio ha sido financiado en parte por las ayudas recibidas de la Universidad CEU Cardenal Herrera (PRUCH 25/10 y PRUCH 39/11).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. José Antonio Girón sus sugerencias y comentarios en la revisión del artículo.

Bibliografía

- WHO. Viral Hepatitis Statement A62/22. Disponible en: <http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf.files/A62/A62.22.en.pdf> [consultado 16 Sep 2012].
- Pina S, Jofre J, Emerson SU, Purcell RH, Girones R. Characterization of a strain of infectious hepatitis E virus isolated from sewage in an area where hepatitis E is not endemic. *Appl Environ Microbiol.* 1998;11:4485–8.
- Suarez Gonzalez A, Solis Sanchez G, Otero Guerra L, Viejo de la Guerra G, Alvarez Navascues C, Garcia Lopez R. Prevalencia de inmunidad frente a los virus de la hepatitis en gestantes del Área Sanitaria de Gijón. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:347–52.
- Galiana C, Fernandez-Barredo S, Garcia A, Gomez MT, Perez-Gracia MT. Occupational exposure to hepatitis E virus (HEV) in swine workers. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78:1012–5.
- Mateos-Lindemann ML, Gonzalez-Galdámez A, Bordallo-Cardona M, Pérez-Gracia MT. Are HIV-infected patients a high-risk population for hepatitis E virus infection in Spain? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:582–3.
- Buti M, Dominguez A, Plans P, Jardi R, Schaper M, Espunes J, et al. Community-based seroepidemiological survey of hepatitis E virus infection in Catalonia. *Spain Clin Vaccine Immunol.* 2006;13:1328–32.
- 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.
- Galiana C, Fernández-Barredo S, Pérez-Gracia MT. Prevalencia del virus de la hepatitis E (VHE) y factores de riesgo en trabajadores de explotaciones porcinas y donantes voluntarios. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:602–7.
- Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Sauné K, Miédouge M, Ellis V, et al. Hepatitis E virus antibodies in blood donors. *France Emerg Infect Dis.* 2011;17:2309–12.
- Kamar N, Legrand-Abravanel F, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus: What transplant physicians should know. *Am J Transplant.* 2012;12:2281–7.
- Fernández-Barredo S, Galiana C, Garcia A, Vega S, Gómez MT, Perez-Gracia MT. Detection of hepatitis E virus shedding in feces of pigs at different stages of production using reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Vet Diag Invest.* 2006;18:462–5.
- Lindemann ML, Gabilondo G, Romero B, de la Maza O, Perez-Gracia MT. Low prevalence of hepatitis E infection among pregnant women in Madrid. *Spain J Med Virol.* 2010;82:1666–8.
- Perez-Gracia MT, Mateos-Lindemann ML. Estado actual de la hepatitis E. *Med Clin (Barc).* 2012;139:404–11.
- Dalton HR, Bendall RP, Rashid M, Ellis V, Ali R, Ramnarace R, et al. Host risk factors and autochthonous hepatitis E infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:1200–5.
- Riveiro-Barciela M, Rodríguez Frías F, Buti M. Hepatitis E: dimensión del problema en España. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:719–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.03.003>.
- Mateos Lindemann ML, Graus Morales J, Fernández Barredo S, Rodríguez Domínguez M, García de la Hoz F, Halfon P, et al. Fulminant hepatitis E in a woman taking oral contraceptive medication. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82:12–5.
- 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.
- 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.
- González Tallón A, Moreira V, Mateos Lindemann ML. Hepatitis crónica E. *Med Clin (Barc).* 2012;138:69–72.
- Aggarwal R. Diagnosis of hepatitis E. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:24–33. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2012.187>.
- Khudyakov Y, Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res.* 2011;161:84–92.