

Brote epidémico de hepatitis aguda A en el área sanitaria del Hospital Universitario Virgen de la Victoria (HUVV): un cambio en la epidemiología

Alejandro José García Ferreira¹, Aida Ortega Alonso¹, Julia Cobos Rodríguez¹, Paula Bardón de Tena², Miguel Calderón Cid³, Alberto García García¹, M.^a Dolores García Escaño¹, Ramiro Alcántara Benítez¹, Encarnación Clavijo Frutos², Miren García Cortés¹ y Raúl J. Andrade¹

¹UGC de Aparato Digestivo. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Digestivas y Hepáticas (CIBERehd). UGC de ²Microbiología y Parasitología, y ³Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Recibido: 24/08/2017 · **Aceptado:** 05/01/2018

Correspondencia: Alejandro José García Ferreira. UGC Aparato Digestivo. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Campus de Teatinos, s/n. 29010 Málaga.

e-mail: alejandrogarciaferreira89@gmail.com

RESUMEN

En el año 2016 se detectó en la provincia de Málaga un brote de hepatitis A en pacientes con características epidemiológicas especiales, con un predominio de sujetos del sexo masculino. Presentamos 51 casos de hepatitis A aguda con una media de edad de 35,7 años, el 90% varones, con un 55% de casos que reconocían haber mantenido relaciones sexuales con otros hombres en los últimos dos meses. La mitad de ellos requirieron ingreso hospitalario por coagulopatía significativa en el momento del diagnóstico, sin evolución a fallo fulminante, ni encefalopatía en ningún caso. Cuatro casos presentaban ascitis al diagnóstico. Este brote se suma a otros dos publicados en Reino Unido y Holanda con un número de casos similar y epidemiológicamente muy parecidos, lo cual refuerza la importancia de la vigilancia epidemiológica y la necesidad de vacunación en esta población de riesgo, así como de campañas informativas a la población para prevenir la enfermedad.

Palabras clave: Hepatitis A. Epidemiología. Enfermedades de transmisión sexual. Hombres que tienen sexo con hombres.

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis A (VHA) produce un cuadro infeccioso agudo generalmente autolimitado en el ser humano. La transmisión es predominantemente feco-oral a través de aguas o alimentos contaminados o bien por contacto entre personas. La transmisión sexual ha estado asociada a brotes epidémicos en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) desde 1980 (1), algunos de ellos en España (2-4), si bien hasta ahora no ha sido descrito que está sucediendo en nuestro país en relación el brote de hepatitis A

que ha habido en Europa en 2016 (5). También hay descritos brotes en adictos a drogas por vía parenteral, asociados a instrumental médico infectado, y por transfusiones sanguíneas (6). La infección suele ser asintomática o leve en niños, mientras que se presenta de forma más severa en adultos. El periodo medio de incubación son 28 días y el momento de máxima infectividad se encuentra en la segunda mitad del periodo de incubación (cuando los pacientes aún permanecen asintomáticos), en tanto que a partir de la semana de comenzar la ictericia la mayoría de los casos se consideran no contagiosos. El diagnóstico se realiza mediante exámenes serológicos, siendo la presencia de inmunoglobulina M (IgM) anti-VHA o ARN-VHA indicativos de infección aguda (7). No existe tratamiento específico para la infección aguda por hepatitis A. Las medidas estrictas de control de la higiene personal, evitar contactos de riesgo y la administración de la vacuna a personas expuestas han demostrado ser efectivas para prevenir nuevos casos. La inmunización activa y pasiva es efectiva si se administra antes de las dos semanas después de la exposición (8).

La mejora de las condiciones higiénicas y sanitarias en España ha contribuido a disminuir la transmisión del virus por vía feco-oral. En el bienio 2008 y 2009 registramos en nuestra área sanitaria un brote importante de transmisión hídrica. Hasta el año 2016 no se registró ningún brote relevante, pero en los últimos meses de ese año se incrementó notablemente el número de casos, que se ha mantenido hasta la fecha, como ha publicado la Organización Mundial de la Salud (9). Esto podría deberse al menor número de

García Ferreira AJ, Ortega Alonso A, Cobos Rodríguez J, Bardón de Tena P, Calderón Cid M, García García A, García Escaño MD, Alcántara Benítez R, Clavijo Frutos E, García Cortés M, Andrade RJ. Brote epidémico de hepatitis aguda A en el área sanitaria del Hospital Universitario Virgen de la Victoria (HUVV): un cambio en la epidemiología. *Rev Esp Enferm Dig* 2018;110(6):380-385.

DOI: 10.17235/reed.2018.5207/2017

A.J. García Ferreira y A. Ortega Alonso han contribuido en la misma proporción a este manuscrito.

personas inmunizadas frente al virus, pero también a la importancia que está adquiriendo la transmisión por vía sexual.

El objetivo de este estudio fue describir un brote epidémico de hepatitis A en nuestro medio con las características epidemiológicas y clínicas de los casos y valorar si existen cambios en el modo principal de transmisión del virus.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo desde el 1 de enero hasta el 31 diciembre de 2016 en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, en el cual se analizaron todos aquellos pacientes que habían sufrido un episodio de hepatitis aguda por VHA y cuya muestra de suero fue remitida al Laboratorio de Microbiología de dicho centro (se analizó la IgM del VHA en 3.440 pacientes durante el año 2016). La detección de anticuerpos anti-VHA IgG e IgM se realizó mediante técnica de inmunoensayo inmunocromatográfico de flujo lateral (ORTHO®, Clinical Diagnostics).

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, nacionalidad, fecha del diagnóstico, existencia de coinfecciones con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis B (VHB), virus de hepatitis C (VHC) y *Treponema pallidum*, además de factores de riesgo para la adquisición

de la infección (mediante encuesta epidemiológica [Fig. 1]), así como parámetros bioquímicos (aminotransferasas, bilirrubina total, gammaglutamil-transpeptidasa [GGT], fosfatasa alcalina [FA], *internacional normalized ratio* [INR] y tiempo de protrombina [%]), presencia de líquido libre en la ecografía de abdomen y otros datos clínicos de interés (encefalopatía hepática, necesidad de hospitalización o estancia en Unidad de Cuidados Intensivos, días de estancia hospitalaria).

El análisis de datos se realizó con el software IBM SPSS Statistic 21, empleando fundamentalmente técnicas de estadística descriptiva (distribución de frecuencias y porcentajes para variables cualitativas y estadísticos de tendencia central, dispersión y posición para las variables cuantitativas). Se aplicó el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para discernir entre las variables que seguían la distribución normal y las que no lo hacían. Las variables que cumplen la normalidad se han expresado en la tabla como media, desviación estándar e intervalo de confianza al 95% y las que no lo cumplen se expresan con la mediana y rango intercuartílico (RIC).

En todas las fases del estudio se ha garantizado el cumplimiento de la Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigaciones Biomédicas, y se mantuvo la confidencialidad de todos los datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal),

Encuesta epidemiológica

Datos demográficos:

- Nombre:
- N° historia:
- Sexo:
- Edad:
- Nacionalidad:
- Domicilio:
- Ocupación:
- Centro de salud adscrito:

Coinfecciones conocidas:

- VIH: SÍ/NO
- VHB: SÍ/NO
- VHC: SÍ/NO
- Sífilis: SÍ/NO

Factores de riesgo:

- Homosexual: SÍ/NO
- ADVP: SÍ/NO
- Consumo de agua o alimento sospechoso en los 2 meses previos: SÍ/NO
- Relación sexual de riesgo en los 2 meses previos: SÍ/NO
- Viaje en los 2 meses previos, ¿dónde?: SÍ/NO
- Contacto con niños o trabaja en una guardería en los dos meses previos: SÍ/NO
- Contacto con enfermo con VHA en los 2 meses previos: SÍ/NO
- Piercing o tatuaje en los 2 meses previos: SÍ/NO

Fig. 1. Encuesta epidemiológica estructurada realizada a los pacientes (VIH: virus de inmunodeficiencia humana; VHB: virus de hepatitis B; VHC: virus de hepatitis C; ADVP: adicto a drogas por vía parenteral; VHA: virus de hepatitis A).

los cuales quedaron anonimizados en la base de datos central, que está protegida por contraseña, solo conocida por el personal autorizado implicado en el estudio.

RESULTADOS

De las 3.440 muestras analizadas, se obtuvieron 58 (1,7%) resultados positivos para IgM VHA, de los cuales 51 pacientes se detectaron durante un episodio de hepatitis aguda, que han sido los incluidos en este estudio. En la figura 2 se muestra un histograma con los casos identificados en nuestra área sanitaria en los últimos diez años, donde se aprecia el importante aumento descrito en el último año. En la tabla 1 se recogen las características analizadas de los pacientes. Cuarenta y seis de los mismos (90%) fueron hombres, con una media de edad de 35,75 años (IC 95% 33-39). La nacionalidad española fue la predominante en los pacientes (82%), seguida de la finlandesa y la rumana, ambas con un 4%. No se identificaron casos en individuos turistas ni ninguno de nuestros pacientes había viajado recientemente fuera de España.

Durante los meses de noviembre y diciembre se detectó un aumento en el número de casos, presentándose 31 de los casos (60%) de todo el año. Esta tendencia se ha mantenido desde enero hasta mayo de 2017.

Se realizó encuesta epidemiológica estructurada a 42 pacientes (los restantes declinaron realizarla) para identificar el posible modo de contagio, 26 (62%) reconocieron ser HSH, de los cuales 19 (73%) afirmaron haber tenido relaciones sexuales de riesgo en los dos meses previos al diagnóstico, y los primeros casos habían acudido a los mismos locales de encuentros sexuales. Otros cuatro pacientes que no reconocieron ser HSH sí admitieron relaciones sexuales de riesgo. Globalmente, la transmisión sexual parece ser el principal factor de riesgo en el 55% de los casos, seguida de la feco-oral (6%) y el contacto con convivientes (8%). En un 31% de los mismos no se identificó la posible vía de contagio.

Los casos fueron detectados fundamentalmente en el Área de Urgencias (84%), donde acudieron los pacientes por hepatitis sintomática; 26 de ellos requirieron ingreso hospitalario (51%), de forma más frecuente por alteración

de los tiempos de coagulación como motivo de ingreso, con una mediana de tiempo de protrombina (TP) del 67% (RIC 56-84%) e INR de $1,27 \pm 0,23$ (IC 95% 1,20-1,33). Se realizó ecografía de abdomen en 42 pacientes, cuatro de los cuales (9,5%) presentaron líquido libre intraperitoneal, aunque en cuantía leve. La mediana de estancia de los pacientes ingresados fue de tres días (RIC 0-6). Un paciente (4%) requirió ingreso en la Unidad de Medicina Intensiva durante tres días por coagulopatía severa (INR 2,2), precisando transfusión de plasma fresco congelado. Ningún paciente presentó encefalopatía hepática ni se registraron casos de fallo hepático fulminante, necesidad de trasplante hepático ni *exitus*.

Desde el punto de vista analítico, la media normalizada en base al límite superior de la normalidad de las variables del perfil hepático al ingreso fue de: bilirrubina total (BT) $6,8 \pm 3,94$ (IC 95% 5,7-8), aspartato-aminotransferasa (AST) 19,5 (RIC 3,8-39,4), alanin-aminotransferasa (ALT) $30,97 \pm 27$ (IC 95% 22,5-39,4), GGT 3,78 (RIC 2,35-5,7) y FA $1,86 \pm 0,94$ (IC 95% 1,55-2,17). En cuanto a la serología viral acompañante, dos pacientes (4%) tenían hepatopatía crónica VHB de base en tratamiento con tenofovir, siendo uno de ellos cirrótico con datos de hipertensión portal; ocho pacientes eran VIH+ (19%), uno de ellos diagnosticado en el episodio agudo; y 12 pacientes (44%) tenían serología positiva para *Treponema pallidum* mediante pruebas no treponémicas (RPR).

DISCUSIÓN

El perfil del paciente en nuestra área es un varón adulto español. Las relaciones sexuales entre hombres constituyen el principal factor de riesgo para la transmisión del VHA, lo cual significa un cambio en la epidemiología clásica de la enfermedad. La mitad de ellos requirieron ingreso hospitalario, siendo la coagulopatía la principal indicación de ingreso, lo que refuerza la importancia de este cambio epidemiológico dado el aumento del caso de ingresos hospitalarios por hepatitis aguda en este periodo. No hubo complicaciones graves en ningún paciente. Paradójicamente, no disponemos en este momento de vacuna frente al VHA en nuestra área sanitaria, por lo que se decidió tratamiento con gammaglobulina en convivientes. La principal limitación de nuestro estudio a la hora de compararlo con los otros estudios europeos publicados hasta la fecha es la ausencia de secuenciación del virus a la hora de relacionarlo con alguna de las dos cepas que principalmente han infectado a la población europea. Por otro lado, es difícil concluir si el aumento de casos se debe a la reducción de las medidas de protección, a una mayor promiscuidad sexual o si se debe a un cambio en las condiciones higiénicas de la zona. Hasta en el 30% de los casos no se consiguió saber el origen, si bien es probable que se ocultaran estas relaciones de riesgo por preservar la intimidad. A favor de que la causa haya sido una mayor promiscuidad sexual tenemos que los primeros casos descritos en población HSH habían acudido todos ellos a locales de encuentros sexuales en una localidad cercana a nuestro municipio; aunque conforme fue avanzando el brote esta relación dejó de estar tan patente, sí es lógico concluir que estos pacientes que acudieron a dichos locales posteriormente contagiaron a otros mediante relaciones sexuales y a sus convivientes mediante el mecanismo de acción feco-oral clásico de la enfermedad.

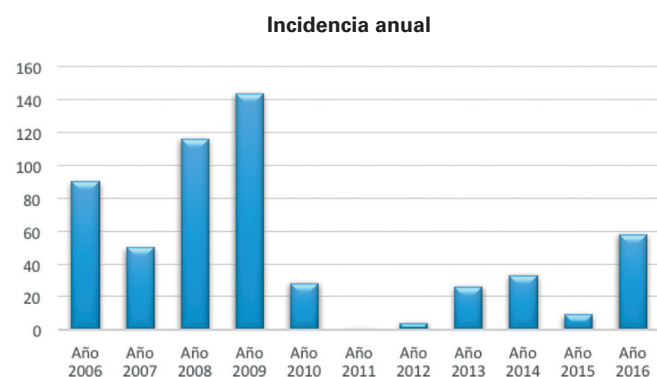


Fig. 2. Casos incidentes de hepatitis A en nuestra área sanitaria desde 2006.

Tabla 1. Características demográficas y clínico-analíticas de los pacientes de la cohorte de estudio

Variable	Hepatitis aguda A (n = 51)	IC 95%/RIC
Edad media, años	35,74 ± 11,4	32,52-38,97
Sexo masculino, %	90	
Nacionalidad, %		
Española	82	
Finlandesa	4	
Rumana	4	
Otros	10	
Posible modo de contagio, %		
Sexual (HSH)	55	
Feco-oral	6	
Conviviente	8	
Desconocido	31	
Presencia de líquido libre en la ecografía abdomen, n/N (%)	4/42 (9,5)	
Encefalopatía hepática, %	0	
Visita a Urgencias, %	84	
Necesidad de hospitalización, %	51	
Días de estancia*	3	0-6
Necesidad de ingreso en UMI, n/N (%)	1/26 (4)	
Serología viral acompañante		
VHB+, n/N (%)	2/49 (4)	
VHC+, n/N (%)	0/50 (0)	
VIH+, n/N (%)	8/42 (19)	
Treponema pallidum, n/N (%)	12/27 (44)	
Valores analíticos		
BT (xLSN)	6,8 ± 3,94	5,7-8
AST (xLSN)*	19,5	3,8-39,4
ALT (xLSN)	30,97 ± 27	22,5-39,4
GGT (xLSN)*	3,78	2,35-5,7
FA (xLSN)	1,86 ± 0,94	1,55-2,17
TP índice (%)*	67	56-84
INR	1,27 ± 0,23	1,20-1,33

*Variables que no siguen la distribución normal. HSH: hombres que tienen sexo con hombres; UMI: unidad de medicina intensiva; VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; BT: bilirrubina total (LSN 0,3 mg/dl); LSN: límite superior de la normalidad; AST: aspartato-aminotransferasa (LSN = 40 UI/l); ALT: alanin-aminotransferasa (LSN = 50 UI/l); GGT: gammaglutamiltranspeptidasa (LSN = 28 UI/l); FA: fosfatasa alcalina (LSN = 190 UI/l); TP: tiempo de protrombina; INR: *International Normalized Ratio*.

En enero de 2017 (5,10) se habían descrito 37 casos de hepatitis A en pacientes HSH en todo Reino Unido, de los cuales nueve (24,3%) referían haber viajado recientemente a España y haber tenido relaciones sexuales de riesgo. Otros países como Irlanda, Suecia y Alemania también han descrito casos con viajeros recientes a nuestro país y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) describió dos brotes epidemiológicos en Europa en 2016 (5,11). En la denominada cepa 1 (11) se describen 24 casos en Reino Unido de genotipo IA secuencia VRD_521_2016, 22 de ellos varones entre 19 y 63 años con una edad media de 35 años, de los cuales el 79% declaraba ser HSH. Ocho de dichos casos habían viajado a España

durante el periodo de incubación de la enfermedad. Tanto en Irlanda como en Suecia se publicó un caso con antecedente de viaje reciente a nuestro país. Si bien en Italia y en España ha habido un aumento del número de casos reportados, no se han realizado estudios genotípicos que permitan asociar estos casos al evento 1. Esto coincide con nuestra cohorte, la cual tiene una media de edad de 35,6 años, el 90% varones que admiten relaciones HSH en un 55% de los casos.

En cuanto a la cepa 2, se trata del genotipo IA secuencia RIVM-HAV16-090, que se ha descrito en diez de los 13 casos analizados genotípicamente, de un total de 48 casos descri-

tos en Holanda (12) durante la celebración del "Europride" en julio de 2016. Diecisiete (35%) de ellos referían ser HSH, con una edad media de 35 años. Entre los 29 casos de varones no HSH, la media de edad era inferior (20 años) y la mayoría eran originarios de países como Turquía, Rumanía o Marruecos.

En Reino Unido se han descrito con esta cepa 13 casos, 12 de ellos hombres con una edad media de 39 años, de los cuales el 75% declaraba ser HSH. Siete de dichos casos habían viajado a España durante el periodo de incubación y dos de ellos, a Alemania, también con una epidemiología muy similar a la de nuestros pacientes.

Solo en nuestra área sanitaria se habían descrito 26 casos en sujetos HSH a 31 de diciembre de 2016 sin que haya ninguna publicación actualmente de lo que sucede a nivel nacional, si bien en las publicaciones internacionales el hecho de viajar a España se relaciona claramente como factor relacionado con padecer esta enfermedad (11). Cabe destacar la similitud de nuestra cohorte con las cohortes descritas en Reino Unido y Holanda, con una media de edad similar (de 25 años), un alto porcentaje de hombres y las relaciones homosexuales como factor de riesgo principal. Esto contrasta con otras cohortes, como un estudio epidemiológico realizado en España entre los años 2010 y 2014 (13), donde la proporción entre hombres y mujeres era casi igualitaria (41% de mujeres) con una edad media inferior a la referida en nuestra cohorte y las europeas descritas anteriormente (24,48 años vs. 35,7 años). Al comparar con estudios realizados en países en vías de desarrollo, vemos que la epidemiología tampoco se relaciona con el brote de nuestra área sanitaria y está más en relación a lo descrito en España hasta el año 2014. En China se describe como principal factor de riesgo para padecer la enfermedad no estar vacunado y realizar trabajos agrícolas (14). Algo similar sucede en países como Taiwán (15), con edades medias de contagio de la enfermedad más bajas y con el mecanismo feco-oral como principal vía de contagio. Cabe destacar que recientemente, en Taiwán, se ha descrito un brote de 1.000 casos en el norte del país. El 70% de los casos eran HSH, el 60% VIH positivos y un 60% de ellos asociaba enfermedades de transmisión sexual como sífilis o gonorrea. El subgenotipo causante de dicho brote fue el IA, el mismo que ha causado el brote en Europa, lo que muestra una epidemiología muy similar a nuestra cohorte (15,16).

También fuera de Europa se ha descrito en 2016 en Tel Aviv (Israel) (17) un brote de hepatitis A en 19 pacientes, 18 de ellos varones, 17 de los cuales reconocían relaciones HSH. La única mujer refería un viaje reciente a la India y el análisis genético dio como resultado una cepa típica de dicho país distinta de la europea. La media de edad de los casos fue de 48,5 años. Se analizaron los subtipos de 14 pacientes, ocho de ellos pertenecían a la cepa 2 descrita en Europa y seis, a la cepa 1. Un total de tres pacientes habían viajado recientemente a Europa. A su vez, en Berlín (18) se han observado nuevos casos. El 20 de enero de 2017 ya se registraban 38 nuevos casos de hepatitis A notificados desde noviembre de 2016. De estos, 37 eran hombres y uno, mujer. La orientación sexual es conocida en 32 casos (31 hombres, una mujer). De estos, 30 de los hombres declaraban ser HSH. En los casos descritos en Múnich y Fráncfort se identificó una cepa distinta a las dos descritas en Europa (Secuencia V16-25801). Aproximadamente un tercio de los

hombres diagnosticados en Berlín declararon que acudían a salas de encuentros sexuales, no estaban vacunados o solamente habían recibido una dosis de la vacuna de la hepatitis A.

Los hallazgos de nuestro estudio refuerzan la importancia de la introducción de la vacuna de hepatitis A en aquellos HSH que realicen actividades de riesgo, además de campañas informativas sobre la necesidad de la prevención de enfermedades de transmisión sexual (ETS) específicamente dirigidas y reforzar la vigilancia epidemiológica a nivel europeo, dada la facilidad que actualmente tiene cualquier patógeno de diseminarse a través de nuestras fronteras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Høybye G, Skinhøj P, Hentzer B, et al. An epidemic of acute viral hepatitis in male homosexuals. Etiology and clinical characteristics. *Scand J Infect Dis* 1980;12(4):241-4. DOI: 10.3109/inf.1980.12.issue-4.01
2. Tortajada C, De Olalla PG, Díez E, et al. Hepatitis A among men who have sex with men in Barcelona, 1989-2010: insufficient control and need for new approaches. *BMC Infect Dis* 2012;12:11. DOI: 10.1186/1471-2334-12-11
3. Tortajada C, De Olalla PG, Pinto RM, et al. Outbreak of hepatitis A among men who have sex with men in Barcelona, Spain, September 2008-March 2009. *Euro Surveill* 2009;14(15).
4. Llach-Berné M, Pañella H, Domínguez A, et al. Descriptive study of hepatitis outbreaks occurring in Catalonia (1999-2003). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(7):431-6. DOI: 10.1157/13091780
5. Beebejaun K, Degala S, Balogun K, et al. Outbreak of hepatitis A associated with men who have sex with men (MSM), England, July 2016 to January 2017. *Euro Surveill* 2017;22(5). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.5.30454
6. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A virus in the EU/EEA. Stockholm; 2016. pp. 1975-2014.
7. Nainan OV, Xia G, Vaughan G, et al. Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(1):63-79. DOI: 10.1128/CMR.19.1.63-79.2006
8. Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Hepatitis A vaccines. *Vaccines*. 6th ed. Elsevier; 2012. pp. 183-205.
9. WHO. Hepatitis A outbreaks mostly affecting men who have sex with men - European Region and the Americas. 2017. Accessed on December 29, 2017. Available from: <http://www.who.int/csr/don/07-june-2017-hepatitis-a/en/>
10. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A outbreaks in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men. Stockholm; 2017.
11. Freidl GS, Sonder GJ, Bovée LP, et al. Hepatitis A outbreak among men who have sex with men (MSM) predominantly linked with the EuroPride, the Netherlands, July 2016 to February 2017. *Euro Surveill* 2017;22(8). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.8.30468
12. Gullón P, Varela C, Martínez EV, et al. Association between meteorological factors and hepatitis A in Spain 2010-2014. *Environ Int* 2017;102:230-5. DOI: 10.1016/j.envint.2017.03.008
13. Wang Z, Chen Y, Xie S, et al. Changing epidemiological characteristics of hepatitis A in Zhejiang Province, China: increased susceptibility in adults. *PLoS One* 2016;11(4):e0153804. DOI: 10.1371/journal.pone.0153804
14. Chen CM, Chen SC, Yang HY, et al. Hospitalization and mortality due to hepatitis A in Taiwan: a 15-year nationwide cohort study. *J Viral Hepat* 2016;23(11):940-5. DOI: 10.1111/jvh.12564

15. Chen GJ, Lin KY, Sun HY, et al. Incidence of acute hepatitis A among HIV-positive patients during an outbreak among MSM in Taiwan: impact of HAV vaccination. *Liver Int* 2017. DOI: 10.1111/liv.13468
16. Chen GJ, Lin KY, Hung CC, et al. Hepatitis A outbreak among men who have sex with men in a country of low endemicity of hepatitis A infection. *J Infect Dis* 2017;215(8):1339-40. DOI: 10.1093/infdis/jix123
17. Gozlan Y, Bar-Or I, Rakovsky A, et al. Ongoing hepatitis A among men who have sex with men (MSM) linked to outbreaks in Europe in Tel Aviv area, Israel, December 2016-June 2017. *Euro Surveill* 2017;22(29). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.29.30575
18. Werber D, Michaelis K, Hausner M, et al. Ongoing outbreaks of hepatitis A among men who have sex with men (MSM), Berlin, November 2016 to January 2017 - Linked to other German cities and European countries. *Euro Surveill* 2017;22(5). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.5.30457