

Vigilancia de hepatitis aguda grave de causa desconocida en pacientes de edad pediátrica con sospecha de hepatitis aguda

Surveillance for severe acute hepatitis of unknown cause in pediatric patients with suspected acute hepatitis

Rolando Rodríguez-Puga^{1,2}, Yoánder Pérez-Díaz^{1,2}

¹Hospital Pediátrico Docente Provincial "Dr. Eduardo Agramonte Piña". ²Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Camagüey, Cuba.

Recibido: 2 de octubre de 2023

Aprobado: 6 de diciembre de 2023



RESUMEN

Fundamento: la vigilancia de la hepatitis de causa desconocida y las medidas básicas de precaución, continúan siendo las mejores herramientas para prevenir el desarrollo de síntomas graves de la enfermedad.

Objetivo: caracterizar pacientes en vigilancia de hepatitis aguda grave de causa desconocida, hospitalizados con sospecha clínica de hepatitis aguda, en el Hospital Pediátrico Docente Provincial "Dr. Eduardo Agramonte Piña", de Camagüey, entre mayo y septiembre de 2022.

Métodos: se realizó un estudio observacional descriptivo, de corte transversal, en el hospital y durante el periodo de tiempo antes definidos. El universo fueron los 25 pacientes con encuesta epidemiológica e historia clínica confeccionadas. Se estudiaron las variables: grupos de edades, sexo, factores de riesgo, signos y síntomas, funcionamiento hepático, valores de laboratorio y resultados de estudios moleculares.

Resultados: más de la mitad tenían diez o más años de edad, con mayoría en los de 15-18 años (36 %). Predominó el sexo masculino (76 %), los que consumieron agua sin hervir ni clorar (48 %) y alimentos en la calle (40 %). Presentaron frecuencias elevadas de varios signos y síntomas: ictericia (96 %), fiebre (92 %), coluria (80 %) y dolor abdominal (68 %). El 64 % tuvo transaminasa glutámico pirúvico (TGP) < 500 U/L. En los nueve pacientes con resultados de estudios moleculares, se identificaron causas demostrables, de ellos cinco, con virus de hepatitis A y uno con hepatitis D.

Conclusiones: se caracterizaron pacientes de edad pediátrica en vigilancia de hepatitis aguda grave de causa desconocida, que evolucionaron favorablemente al tratamiento, con egreso y alta epidemiológica.

Palabras clave: HEPATITIS; HEPATITIS AGUDA GRAVE DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA; ICTERICIA; MONITOREO EPIDEMIOLÓGICO.

Descriptores: MONITOREO EPIDEMIOLÓGICO; HEPATITIS; ICTERICIA; PEDIATRÍA.

ABSTRACT

Background: the surveillance of hepatitis of unknown cause and the basic precautionary measures continue to be the best tools to prevent the development of serious symptoms of the disease.

Objective: to characterize patients in surveillance for acute hepatitis of unknown cause hospitalized with clinical suspicion of acute hepatitis, in the Provincial Pediatric Teaching Hospital "Dr. Eduardo Agramonte Piña", in Camagüey, between May and September 2022.

Methods: a descriptive, cross-sectional observational study was performed in the hospital and over the period of time previously defined. The universe was the 25 patients with epidemiological survey and clinical history. The variables studied were: age groups, sex, risk factors, signs and symptoms, liver function, laboratory values and results from molecular studies.

Results: more than half were ten years of age or older, with a majority in those aged 15-18 (36 %). Males predominated (76 %), those who consumed water without boiling or chlorination (48 %) and street food (40 %). They presented high frequencies of several signs and symptoms: jaundice (96 %), fever (92 %), coluria (80 %) and abdominal pain (68 %). 64 % had pyruvic glutamic transaminase (TGP) < 500 U/L. In the nine patients with molecular study results, proven causes were identified, five with hepatitis A virus and one with hepatitis D.

Conclusions: patients of pediatric age were characterized in surveillance of severe acute hepatitis of unknown cause, which progressed favorably to treatment, with hospital and epidemiological discharge.

Keywords: HEPATITIS; ACUTE SEVERE HEPATITIS OF UNKNOWN ETIOLOGY; JAUNDICE; EPIDEMIOLOGICAL MONITORING.

Descriptors: EPIDEMIOLOGICAL MONITORING; HEPATITIS; JAUNDICE; PEDIATRICS.

Translated into English by:
Julio César Salazar Ramírez



Citar como: Rodríguez-Puga R, Pérez-Díaz Y. Vigilancia de hepatitis aguda grave de causa desconocida en pacientes de edad pediátrica con sospecha de hepatitis aguda. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2023; 48: e3553. Disponible en: <https://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/3553>.

INTRODUCCIÓN

El 5 de abril de 2022, mediante su sistema de vigilancia, Reino Unido notificó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) diez casos de hepatitis aguda grave de etiología desconocida (HAGCD) en niños menores de diez años (entre 11 meses y cinco años), previamente sanos. ^(1,2) Los estudios microbiológicos excluyeron las hepatitis virales A, B, C, D y E, así como otras causas conocidas. La presentación clínica fue ictericia, diarrea, vómitos y dolor abdominal acompañado de elevación de transaminasas. Algunos de los casos han requerido trasplante hepático. Una vez que se dio a conocer la alerta, fueron varios los países de todo el mundo que reportaron casos sospechosos. ⁽²⁾

Las hipótesis planteadas hasta ahora, están en relación con la elevada detección de adenovirus en diferentes muestras de los casos estudiados y a la asociación temporal con la pandemia de la COVID-19. ⁽³⁾ Los casos fueron definidos en confirmados, sospechosos y probables. En los primeros, se incluyó a cualquier paciente pediátrico con elevación de aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT), mayores de 500 UI/L y el antecedente de contacto con un caso sospechoso o positivo. El segundo y tercer grupo comprendieron a toda persona menor de 18 años, con hepatitis aguda no A, B, C, D, E y transaminasas séricas, mayor que 500 UI/L (AST o ALT) y menor que 500 UI/L (AST o ALT) respectivamente, al que se le hubiesen descartado otras etiologías posibles. ^(4,5)

Deben estudiarse otras etiologías posibles de hepatitis como: arbovirosis (dengue, chikungunya), leptospira, COVID-19 y otros virus respiratorios, citomegalovirus, *Epstein-Barr*, malaria, tóxicos, enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune y VIH. ⁽⁶⁾

Hasta el 29 de septiembre de 2022, en la región europea, 22 países habían notificado 555 casos de hepatitis aguda de etiología desconocida (HAGCD), dentro de los que se encontraban: Austria (6), Bélgica (14), Grecia (20) y el Reino Unido (278). ⁽⁷⁾

La segunda región más afectada es la de las Américas, donde se habían notificado 487 casos, siendo la mayoría en Estados Unidos (354 casos), seguido de la regiones: Pacífico Occidental (77 casos), Sudeste asiático (23 casos) y este del Mediterráneo (2). El número de casos notificados aumentó considerablemente a partir de la semana 12 y se mantuvo estable entre 30 y 50 casos por semana, hasta la semana 21. ⁽⁸⁾

En Cuba, aun cuando no se reportan casos de la enfermedad, ya se elaboró un plan de vigilancia para saber cómo proceder si se diera la notificación de un niño con la dolencia. Se trabaja de la misma manera llevada a cabo por el país en el mes de enero de 2020 ante la amenaza de la COVID-19, cuando se elaboraron normas para la prevención y el control. ⁽⁵⁾

Si bien inicialmente, tras la infección por SARS-CoV-2, los niños no se veían tan afectados, en la actualidad se sabe, que tiempo después de

presentada la enfermedad, es posible que desarrollen un cuadro inflamatorio multisistémico, que puede producir compromiso cardíaco de evolución grave. Aunque los mecanismos involucrados no son del todo claro, pareciera estar relacionada con una alteración del sistema inmunológico y el desarrollo de inflamación crónica sistémica. Por tal motivo y en relación a la temporalidad con la COVID-19, se alude como teoría del origen de la hepatitis aguda grave de causa desconocida. ⁽⁹⁾

Esta enfermedad resulta de interés a la comunidad médica internacional, la cual, continúa en la búsqueda de una causa demostrable por los científicos, para así adoptar las más certeras medidas de prevención. Aunque en Cuba, no se ha identificado ningún caso hasta el momento, ya que todos los estudiados obedecen a causas demostrables, debe continuar la vigilancia en la identificación de casos sospechosos y en las medidas de prevención comunes para otros tipos de hepatitis. ⁽¹⁰⁾

Debido a lo antes descrito y por la relevancia del tema, se decide caracterizar pacientes de edad pediátrica en vigilancia de hepatitis aguda grave, de causa desconocida, hospitalizados con sospecha clínica de hepatitis aguda.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo, de corte transversal, en el Hospital Pediátrico Docente Provincial "Dr. Eduardo Agramonte Piña" de Camagüey, durante los meses de mayo a septiembre de 2022. Se trabajó con un universo de 25 pacientes, ingresados para vigilancia de HAGCD en el periodo antes declarado, con encuesta epidemiológica e historia clínica confeccionadas, registrados en base de datos y con el autorizo de la dirección del hospital para el acceso y análisis de la información.

Fueron analizadas las variables: grupos de edades, que comprendió los conjuntos de 0 a 4 años, 5-9, 10-14 y 15-18 años; sexo, conforme a los genitales al nacimiento; factores de riesgo ya sean de hepatitis u otros identificados; principales signos y síntomas referidos o constatados al interrogatorio; pruebas de funcionamiento hepático, que incluyeron transaminasa glutámico pirúvico (TGP), transaminasa glutámico oxalacético (TGO), ganma glutamil transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA); valores de laboratorio agrupados en (< 500 U/L), (500-1000 U/L), (1001-2000 U/L) y (> 2000 U/L); resultados de estudios moleculares atendiendo a lo recibido en base de datos procedente del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" y estado al egreso que se determinó con mejoría clínica y alta epidemiológica.

Las historias clínicas integraron el registro primario de información, entretanto para el secundario se utilizó la base de datos de los pacientes hospitalizados para vigilancia de HAGCD, así como la encuesta epidemiológica facilitada por las enfermeras vigilantes. Para el procesamiento de los

datos se empleó el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS), versión 24.0, obteniendo valores absolutos y porcentajes como medidas de resumen, mientras los resultados se presentaron en forma de textos, 3 tablas y 2 gráficos.

El estudio fue aprobado por el Consejo Científico y el Comité de Ética para la Investigación del hospital, y la confidencialidad de los datos se mantuvo mediante la codificación de las variables, solo accesibles para los investigadores. La información obtenida, no se empleó para otros fines ajenos a la

investigación y se siguieron los principios de la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

En la **tabla 1**, se distribuyó el total de casos pediátricos hospitalizados para vigilancia de HAGCD según grupo de edades y sexo, con predominio de pacientes de 15-18 años (36 %) y una media de 16,8 años, mientras los varones tuvieron el valor más representativo (76 %).

TABLA 1. Distribución de los pacientes pediátricos hospitalizados para vigilancia de hepatitis de causa desconocida según grupo de edades y sexo

Grupo de edades (años)	Sexo				Total		MTC
	Masculino		Femenino		Nº	%	Media
	Nº	%	Nº	%			
0-4	4	16,0	0	0,0	4	16,0	2,3
5-9	1	4,0	3	12,0	4	16,0	7,5
10-14	6	24,0	2	8,0	8	32,0	11,6
15-18	8	32,0	1	4,0	9	36,0	16,8
Total	19	76,0	6	24,0	25	100,0	11,3

MTC: medida de tendencia central

Fuente: encuesta epidemiológica

Los factores de riesgo de hepatitis y otros factores de riesgos, identificados en pacientes pediátricos hospitalizados para vigilancia de HAGCD, se analizaron en la **tabla 2**. En los factores asociados a la hepatitis, se obtuvo prevalencia de consumo de agua de acueducto sin clorar y sin hervir (48 %),

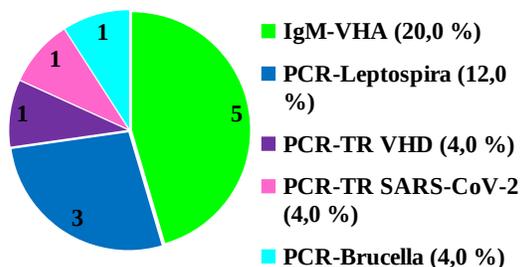
consumo de alimentos en la calle (40 %) y antecedentes de COVID-19 (20 %). En otros factores de riesgo, sobresalió caminar descalzo (28 %), contacto con animales, orinas y excretas (24 %) y baños en aguas estancadas y en ríos (20 %).

TABLA 2. Distribución de los pacientes pediátricos hospitalizados para vigilancia de hepatitis de causa desconocida según factores de riesgo identificados (n=25)

Factores de riesgo	Nº	%
Asociados a hepatitis		
Consumo de agua de acueducto sin clorar y sin hervir	12	48,0
Consumo de alimentos en la calle	10	40,0
Antecedentes de COVID-19	5	20,0
Contacto con viajero	4	16,0
Contacto con caso de hepatitis	1	4,0
Consumo prolongado de medicamentos	1	4,0
No vacunación antiCOVID-19	1	4,0
Transfusiones	1	4,0
Tatuajes	1	4,0
Otros factores de riesgos		
Caminar descalzo	7	28,0
Contacto con animales, orinas y excretas	6	24,0
Baño en aguas estancadas y en ríos	5	20,0
Puerta de entrada en los pies (heridas, micosis)	5	20,0
Vida rural	5	20,0
Presencia de roedores en el domicilio	2	8,0
Consumo de queso criollo y de leche cruda	1	4,0

Fuente: encuesta epidemiológica

GRÁFICO 1. Distribución de los pacientes pediátricos hospitalizados para vigilancia de hepatitis de causa desconocida según principales signos y síntomas (n=25)



Fuente: encuesta epidemiológica

Al realizar el presente informe se contaba con el resultado de 9 pacientes, que se muestran en el **gráfico 1**. De ellos, resultó diagnosticado con virus de hepatitis A el 20 %, en el 12 % se identificó leptospira y 4 % en cada caso, para virus de hepatitis D, SARS-CoV-2 y brucella, respectivamente.

Los porcentajes se calcularon atendiendo al total muestral (25), pero solo se representaron los 9 casos estudiados en el laboratorio de referencia nacional; en un mismo paciente concomitaron virus de hepatitis A y brucella, mientras en otro se identificaron los virus de hepatitis A y SARS-CoV-2.

El 64 % de los pacientes pediátricos hospitalizados para vigilancia de HAGCD (**tabla 3**), no clasificó como caso sospechoso, por presentar transaminasa glutámico pirúvico (TGP) inferior a 500 U/L, a la vez que el 36 % restante (TGO < 500 U/L) necesitó de estudios moleculares, en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK). La media (877,2) y desviación estándar (1052,5) predominantes, se obtuvieron en la TGP.

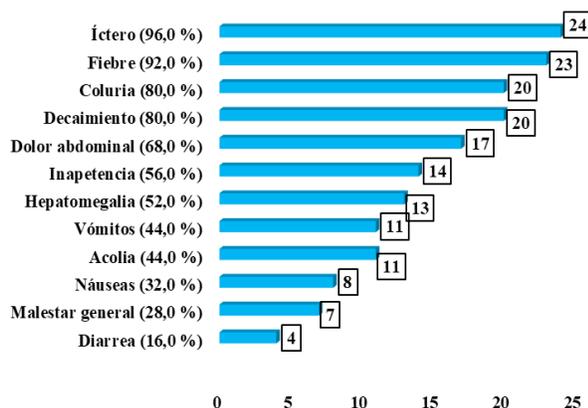
TABLA 3. Distribución de los pacientes pediátricos hospitalizados para vigilancia de hepatitis de causa desconocida según resultados de las pruebas de funcionamiento hepático

Valores de laboratorio	Pruebas de funcionamiento hepático							
	TGP		TGO		GGT		FA	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
< 500 U/L	16	64	16	64	25	100	10	40
500-1000 U/L	1	4	5	20	0	0	14	56
1001-2000 U/L	2	8	4	16	0	0	1	4
> 2000 U/L	6	24	0	0	0	0	0	0
Total	25	100	25	100	25	100	25	100
Media (MTC)	877,2		432,5		193,4		594,2	
DE	1052,5		378,6		157,6		266,0	

TGP: transaminasa glutámico pirúvico, TGO: transaminasa glutámico oxalacético, GGT: ganma glutamil transpeptidasa, FA: fosfatasa alcalina, MTC: medida de tendencia central, DE: desviación estándar

Fuente: encuesta epidemiológica

GRÁFICO 2. Pacientes hospitalizados para vigilancia de hepatitis de causa desconocida según resultados de estudios moleculares



Fuente: encuesta epidemiológica

El **gráfico 2**, contiene los principales signos y síntomas presentados por los pacientes pediátricos hospitalizados, para vigilancia de HAGCD, dentro de los que se incluyen la ictericia (96 %), fiebre (92 %) y coluria (80 %).

El total de casos hospitalizados recibió evaluación multidisciplinaria, diagnóstico y tratamiento, lo que propició una evolución satisfactoria, egresando todos con mejoría clínica y alta epidemiológica.

DISCUSIÓN

Como parte del Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SVE) a nivel mundial y específicamente en nuestro país y provincia, los casos con sospecha clínica de hepatitis, son hospitalizados para estudio del perfil hepático donde quedan clasificados atendiendo a los valores de laboratorio de estas enzimas, para posteriormente ser estudiados en el laboratorio de referencia nacional del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”, donde se descartará la presencia de algún tipo de hepatitis de las ya conocidas (A, B, C,

D, E) y se indicarán otros estudios que justifiquen el cuadro clínico y la hipertransaminasemia.

Hasta el 15 de mayo de 2022 la OMS, ⁽¹¹⁾ había recibido reportes de 469 casos de vigilancia de HAGCD en 22 países. El 75 % eran menores de 5 años, y de ellos el 59,7 % del sexo masculino, resultados con los que coincide este estudio en relación al sexo, aunque se alcanzó un porcentaje superior, mientras tanto no se logró similitud con las edades, ya que en esta investigación predominaron los pacientes entre 15 y 18 años.

En Argentina, ⁽¹²⁾ hasta el 27 de abril de 2022, se habían registrado en el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) 18 notificaciones al evento HAGCD, de los cuales tres resultaron casos probables, cinco se encontraban descartados y existían diez en estudio. El 61,1 % resultaron ser varones en edad escolar, con lo que coincide este análisis ya que se obtuvo preponderancia de varones, sin embargo, no existió correspondencia en las edades.

Los autores indagaron sobre las variables sexo y grupo etario, sin obtener resultados relevantes al respecto. Se reporta, con igual frecuencia en niños que en niñas, no obstante, aunque varios países han reportado casos en los distintos rangos de edades, de forma general, tiene mayor presentación en menores de 10 años.

A pesar, de que se desconoce el origen del padecimiento, tener una mirada con enfoque de riesgo, contribuye a la prevención, por lo que son señalados los factores causales de las hepatitis en general, como la higiene inadecuada, la ingestión de agua no apta para el consumo, comer alimentos en la calle, transfusiones, operaciones, entre otros y se adoptan medidas en relación a los mismos, formando parte del interrogatorio y de la encuesta epidemiológica, como sucedió en los casos estudiados en la presente investigación. ⁽¹³⁾

También se puede presentar hepatitis aguda por exposición a tóxicos, por ingestión de fármacos o en el comienzo de una enfermedad crónica del hígado, datos también indagados en este estudio. ⁽¹⁴⁾

Existen varias teorías dentro de las que se encuentra la del superantígeno, en relación al papel que tuvo el SARS-CoV-2 como virus nuevo asociado a lesiones multiorgánicas, provocadas por antígenos que estimulan una activación excesiva del sistema inmune, de allí la importancia de señalar el antecedente de COVID-19 en los pacientes sujetos a estudio, como en el actual análisis científico. ⁽¹⁵⁾

De modo general en esta hepatitis, de causa desconocida, resulta complejo enumerar factores de riesgo que sean específicos, pero en pediatría ante cualquier enfermedad se debe actuar, principalmente sobre los pacientes vulnerables, entre los que se encuentran los lactantes, desnutridos, enfermedades de base, crónicas, y afecciones oncológicas.

En el presente estudio científico se constató superioridad de pacientes con ictericia, fiebre y

coluria, en ese orden; entre tanto, investigadores españoles, ⁽¹⁾ informaron, malestar, vómitos, fiebre y dolor abdominal, como síntomas con mayor frecuencia, datos con los que no existe convergencia.

Los casos sujetos a vigilancia en Chile, arrojaron síntomas y signos, en el siguiente orden de frecuencia: ictericia, vómitos, acolia, letargo, diarrea, dolor abdominal, náuseas, y síntomas respiratorios, posiciones con las que no logró similitud los hallazgos de este trabajo científico. ⁽²⁾

Resulta fundamental detectar los casos en cuanto aparezcan los primeros signos y síntomas, para decidir la conducta adecuada de manera oportuna, en el paciente y sus contactos, lo que incluye el estudio detallado de cada caso.

Investigadores, ^(16,17,18) hacen referencia a que las hepatitis se caracterizan clínicamente por una inflamación del hígado, cuyas enzimas se elevan por encima de las 500 U/L. En el estudio realizado por evaluadores chilenos, ⁽²⁾ las cifras de los exámenes de laboratorios, en todos los pacientes, por definición de caso, tenían transaminasas elevadas (AST/ALT > 500 U/L). Sin embargo, no se representaron otras variables de analíticas sanguíneas, tal y como se emplea en la actual labor investigativa.

En caso de presentar resultados alterados en las pruebas de función hepática (TGO/AST y TGP/ALT), se debe procesar la muestra por los siguientes patógenos: virus de la hepatitis A, B, C, D y E, adenovirus, citomegalovirus, virus de *Epstein-Barr*, *Leptospira spp*, tóxicos en sangre. ⁽¹⁹⁾

Acorde a los datos disponibles en el tercer informe técnico, emitido por el Reino Unido, el principal patógeno detectado en diferentes muestras fue adenovirus, seguido por SARS-CoV-2, virus *Epstein-Barr*, virus *herpes 6*, virus *herpes 7* y enterovirus, mientras en la vigilancia realizada para esta investigación, se obtuvo la causa específica que justificó cada uno de los casos con predominio de virus de hepatitis A. ⁽²⁰⁾

Los creadores de este artículo coinciden en que, si la hepatitis fuera resultado de la infección por SARS-CoV-2, sería sorprendente no verla distribuida más ampliamente, en todos aquellos países donde ha existido una alta prevalencia de la enfermedad (COVID-19), o donde ha habido, más casos asociados a Ómicron que resultó, una de las variantes más agresivas.

El presente estudio, alcanza a explorar algunos aspectos epidemiológicos de la vigilancia de la HAGCD, al utilizar variables, que representan el accionar desde la recepción del paciente, aislamiento, estudio, tratamiento y egreso, con la conclusión o definición de casos, lo cual resulta un logro al encontrar la causa y así dejar por descartada la sospecha clínica, a la vez, que es una limitante el no disponer de un medio diagnóstico específico para esta enfermedad.

En la serie estudiada, se lograron identificar varios casos sospechosos y probables de hepatitis de causa

desconocida. Los exámenes practicados permitieron precisar la etiología, mientras la totalidad de los pacientes presentaron una evolución favorable, lo que posibilitó el egreso y el alta epidemiológica.

Ante la alerta epidemiológica por HAGCD, se recomienda controlar y completar esquemas de vacunación según la edad, lavado frecuente de

manos, evitar contacto con viajeros de países que reportan casos, o con personas enfermas, cubrirse al toser o estornudar y evitar tocarse la boca, nariz y ojos. Ante la presencia de síntomas compatibles con los de hepatitis (ictericia, orinas oscuras, heces blancas, falta de apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre), se debe acudir al médico de inmediato.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Hepatitis no A-E aguda grave de causa desconocida en niños menores de 10 años. Situación en España [en línea]. España: Ministerio de sanidad; 2022 [citado 21 de octubre 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica>.
2. Jorquera LA, Wilhelm JB, Conca RN. Hepatitis de etiología no precisada en población pediátrica. *Rev. Chilena Infectol.* [revista en internet] 2022 [citado 21 de octubre 2022]; 39(4): 448-56. Disponible en: <https://revinf.cl/index.php/revinf/article/view/1656>.
3. Guerra Domínguez E. Hepatitis aguda grave de causa desconocida en niños. *Multimed* [revista en internet] 2022 [citado 21 de octubre 2022]; 26(3). Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/2731>.
4. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Hepatitis aguda grave de causa desconocida en niños [en línea]. Washington, D.C: OPS/OMS; 2022 [citado 21 de octubre 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/file/108583/download?token=E-gwlhfU>.
5. Prensa Latina. Cuba toma medidas ante amenaza de hepatitis infantil aguda. *Prensa Latina* [periódico]. 9 de mayo 2022; Sec. Noticia [citado 21 de octubre 2022]. Disponible en: <https://www.prensalatina.cu/2022/05/09/cuba-toma-medidas-ante-amenaza-de-hepatitis-infantil-aguda>.
6. Vargas Mosso ME, Reyes Gómez U, Coria Lorenzo JJ, Reyes Hernández KL, Uribe Ramos G, Espindola Díaz A ¿El Adenovirus causa hepatitis? Una revisión básica. *Rev. Enferm. Infecc. Pediatr.* [revista en internet]. 2022 [citado 21 de octubre 2022]; 34(141): 2102-17. Disponible en: https://eipediatria.com/num_ants/julio-septiembre-2022/El_Adenovirus_causa_hepatitis_una_revision_basica.pdf&ved=2ahUKewiYnv_F4t76AhWoSDABHXy8Bs8QFnoECACQAQ&usq=A0vVaw0oSRPLPVFiVNS5YTI58koy.
7. Romero Barranca J, Villalobos Herrera S, Del Rio V, Duran Pla E, Vergara MA. Hepatitis agudas graves de causa desconocida en niños de 0-16 años. *Sistema de vigilancia de Andalucía.* [revista en internet] 2022 [citado 21 de octubre 2022]; 27(32). Disponible en: <http://hdl.handle.net/10668/4005>.
8. Kelgeri C, Couper M, Gupte GL. Clinical Spectrum of Children with Acute Hepatitis of Unknown Cause. *N Engl J Med.* [revista en internet] 2022 [citado 21 de octubre 2022]; 387(7): 611-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2206704>.
9. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de la República del Paraguay. Hepatitis aguda en niños de causa desconocida continúa en investigación, señala OMS. [en línea] Paraguay: Gobierno Nacional del Paraguay; c2023 [actualizado 6 de mayo de 2022; citado 21 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/portal/25300/hepatitis-aguda-en-nintildeos-de-causa-desconocida-continua-en-investigacion-sentildeala-oms.html>.
10. Rojas L. Continúan investigaciones sobre el origen de la hepatitis aguda grave en niños. *Granma.* [periódico]. 21 de agosto de 2022; Sec. Mundo [citado 21 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.granma.cu/mundo/2022-08-21/continuan-investigaciones-sobre-el-origen-de-la-hepatitis-aguda-grave-en-ninos>.
11. BBC News Mundo. Hepatitis aguda infantil: cuántos casos se detectaron en América Latina y qué se sabe de la infección de origen desconocido hasta ahora. *BBC News Mundo* [periódico]; c2023 [actualizado 18 de mayo 2022; citado 21 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-america-latina-61472348>.
12. Ministerio de Salud de Argentina. Recomendaciones para el estudio y vigilancia epidemiológica de hepatitis aguda grave de origen desconocido. *Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS).* c2022 [actualizado 21 de octubre 2022; citado 21 de marzo 2023]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-05>.
13. Noda Alonso Sh. Sitio oficial de gobierno del Ministerio de Salud Pública de Cuba. Preguntas y respuestas sobre la hepatitis infantil aguda. *La Habana, Cuba: MINSAP;* c2022 [actualizado 16 de diciembre de 2023; citado 21 de marzo 2023]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/preguntas-y-respuestas-sobre-la-hepatitis-infantil-aguda/>.

14. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis A. Ginebra: OMS; 2022 [citado 21 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>.
15. Perez P. Hepatitis infantiles y Covid, así explican cómo la infección provoca las alteraciones hepáticas en niños. *El Mundo* [periódico]. 31 de mayo 2022; Sec. Salud [citado 21 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.google.com/amp/s/amp.elmundo.es/ciencia-y-salud/salud/2022/05/31/6294def1fdddf698c8b45b6.html>.
16. Collazo Ramos MI, Calero Ricardo JL, Rodríguez Milera JD. Hepatitis aguda de etiología desconocida y Viruela símica, nuevos retos para los sistemas sanitarios. *Rev. Habanera cien. méd.* [revista en internet]. 2022 [citado 21 de octubre 2022]; 21(3). Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4905>.
17. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria. Espectro clínico de niños con hepatitis aguda de causa desconocida. España: SEPEAP c2022 [actualizada 18 de agosto 2022; citado 21 de octubre 2022]. Disponible en: <https://sepeap.org/espectro-clinico-de-ninos-con-hepatitis-aguda-de-causa-desconocida/>.
18. Pérez-Hernández JL, Salgado-Galicia NA, Carrillo-Esper R. Hepatitis aguda grave de origen desconocido. *Gac. Méd. Méx.* [revista en internet]. 2022 [citado 21 de marzo 2023]; 158: 339-342. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/gmm.22000179>.
19. Larreal Espina YL, Andrade Zambrano EL, Cuevas Ruiz YE, Mendoza Rico AS, del Valle Montiel Aguilar M, Levy Guiffrida AC, Valero Cedeño NJ. Pruebas de funcionalismo hepático en pacientes con infección viral aguda. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* [revista en internet]. 2012 [citado 21 de marzo 2023]; 46(1): 39-46. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53522610006>.
20. UK Health Security Agency. Acute hepatitis of unknown a etiology: technical briefing 3. UK-HAS [revista en internet]. 2022 [citado 21 de marzo 2023]; 1(1). Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/10770_27_data/file/1077027/acutehepatitis-technical-briefing_3.pdf.

Contribución de los autores

Rolando Rodríguez-Puga /  <https://orcid.org/0000-0003-3350-374X>. Participó en: conceptualización e ideas; investigación; metodología; curación de datos; análisis formal; validación; administración del proyecto; supervisión; visualización; redacción del borrador original; redacción revisión y edición.

Yoánder Pérez-Díaz /  <https://orcid.org/0000-0003-3439-7424>. Participó en: conceptualización e ideas; redacción revisión y edición.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores.