

<https://doi.org/10.47300/actasidi-unicyt-2022-31>

# RELACIÓN ENTRE LA HEPATITIS AGUDA GRAVE DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA EN NIÑOS Y LOS ADENOVIRUS

**Mirabal Moray, Matilde**

Universidad Internacional de Ciencia y Tecnología – UNICYT  
Panamá, Panamá  
matilde.mirabalm@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-2423-8083

**Colomé Hidalgo, Manuel**

Universidad Autónoma de Santo Domingo – UASD  
Universidad Internacional de Ciencia y Tecnología – UNICYT  
Santo Domingo, República Dominicana  
mcolome17@uasd.edu.do  
ORCID: 0000-0002-4562-6401

**Jape Collins, Olga**

Universidad Autónoma de Santo Domingo – UASD  
Universidad Internacional de Ciencia y Tecnología – UNICYT  
Santo Domingo, República Dominicana  
olgajape@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-7188-4956

**Soto Urdaneta, Jaime**

Institución Universitaria Pascual Bravo - IUPB  
Universidad Internacional de Ciencia y Tecnología – UNICYT  
Medellín, Colombia  
jaime.soto@unicyt.net  
ORCID: 0000-0002-4829-5771

**Ramos Sánchez, Erick**

Universidad Internacional de Ciencia y Tecnología - UNICYT  
Panamá, Panamá  
erick.ramos@unicyt.net  
ORCID: 0000-0002-1173-0143

## RESUMEN

En abril de 2022, el Reino Unido notificó por primera vez un aumento significativo e inesperado de casos de hepatitis aguda grave de etiología desconocida en niños previamente sanos. Desde entonces y hasta julio del 2022, se han notificado a la OMS al menos 1010 casos probables de hepatitis aguda de etiología desconocida en 35 países. El rango de edad de los afectados abarca entre 30 días y 16 años de vida. Los signos y síntomas más comunes son náuseas, vómitos,

ictericia, malestar general y dolor abdominal. De los casos notificados, al menos 46 han requerido trasplante y se han reportado 22 defunciones. La Región Europea de la OMS actualmente notifica la mayoría de los casos y en segundo lugar la región de las Américas. Se espera que los números de casos fluctúen a medida que la comunidad mundial comprenda más acerca de las posibles causas y que se realicen investigaciones activas y retrospectivas en diferentes países. La infección por adenovirus detectada en los casos de hepatitis a través de reacción de cadena de polimerasa abre líneas de investigación para profundizar sobre el tema. En los diferentes países donde ha aparecido casos de hepatitis aguda grave de origen desconocido existe circulación de adenovirus, demostrando su posible papel como agente etiológico. Determinar la etiología de estos casos permite mejorar el entendimiento de la enfermedad para perfeccionar las acciones de control y prevención.

**Palabras clave:** Adenovirus 41, Enfermedad pediátrica, Hepatitis aguda grave, Reacción de cadena de polimerasa, Salud Pública.

### ABSTRACT

In April 2022, the UK reported for the first time a significant and unexpected increase in cases of severe acute hepatitis of unknown etiology in previously healthy children. Between then and July 2022, at least 1,010 probable cases of acute hepatitis of unknown etiology have been reported to WHO from thirty-five countries. The age range of those affected ranges between 30 days and 16 years of life. The most common signs and symptoms are nausea, vomiting, jaundice, malaise, and abdominal pain. Of the reported cases, at least forty-six have required a transplant and twenty-two deaths have been reported. The WHO European Region currently reports the most cases, followed by the Americas. Case numbers are expected to fluctuate, as the global community understands more about probable causes and as active and retrospective investigations are conducted in different countries. Adenovirus infection detected in hepatitis cases through polymerase chain reaction opens lines of research to delve into the subject. In the different countries where cases of severe acute hepatitis of unknown origin have appeared, there is circulation of adenovirus, demonstrating its role as an etiological agent. Determining the etiology of these cases allows us to improve the understanding of the disease to improve control and prevention actions.

**Keywords:** Adenovirus 41, Pediatric disease, Severe acute hepatitis, Polymerase chain reaction, Public Health.

## 1. INTRODUCCIÓN

La humanidad sostiene el aliento, mientras los agentes patógenos atacan la salud de forma constante e invisible al ojo humano, Los virus a lo largo de la existencia humana han generado cambios en la dinámica existencial pero también adaptaciones y convivencias. Un virus es una partícula submicroscópica y acelular, de código genético ADN o ARN, encapsulada en una vesícula de proteínas. (Segre, 2022). Algunos virus se consideran como elementos benignos con convivencia parásita, que se alimentan del huésped vivo y solo sin que sea su intención, pueden causar la muerte. (McKeown, 1990).

Nuevamente la salud pública reclama la atención a la comunidad internacional, la hepatitis aguda de origen desconocido (HADOD) en niños y niñas generalmente sanos (Yao, 2022). Por su parte, varios investigadores sugieren que el brote está relacionado a la infección por un adenovirus (Baker et al. 2022). A medida que se incrementan los casos, se hace imperioso investigar la magnitud del brote e implementar medidas de prevención y control.

Esta revisión, aun en progreso, tiene por objetivo abordar la relación de la infección por adenovirus como posible causa de la HADOD, y brindar los datos disponibles a través de una revisión de la literatura al respecto de este problema sanitario, como aporte a especialistas

clínicos, salubristas, docentes, investigadores, y público general. Lo que se reporta de la investigación corresponde a la fase de revisión.

## 2. MARCO CONCEPTUAL

Se han planteado acercamientos científicos de alta valía respecto al origen de los virus. Las tres hipótesis actuales sobre su origen indican que ocurrió por reducción, escape o coevolución. Sugieren que los virus de ARN pueden haberse originado por escape o reducción de las células de ARN, mientras que una parte importante de los virus de ADN podrían haber evolucionado directamente de los virus de ARN. (Forterre, 2006).

Los adenovirus son un grupo de virus de ADN del que se reconocen unos 51 serotipos y 85 genotipos, con tropismo tisular variable que típicamente causan enfermedades en los sistemas respiratorios (gripe, laringotraqueobronquitis), ocular (conjuntivitis, gastrointestinal (gastroenteritis), urinario (cistitis) y nervioso (meningitis, encefalitis) (Gutiérrez, 2022). En los niños, los adenovirus generalmente causan infecciones en los tractos respiratorio e intestinal (Stanford Medicine Children's Health, 2022). Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), la hepatitis es una inflamación del hígado. Si la hepatitis se inicia de forma repentina, se llama hepatitis aguda. Las causas más comunes de hepatitis aguda son las infecciones por virus de la hepatitis A y B, y con menos frecuencia de la hepatitis C y E. Algunos medicamentos y toxinas también pueden causar hepatitis aguda. Por lo general, se cura sin consecuencias graves ni necesidad de cuidados o tratamientos especiales, pero en raras ocasiones puede provocar insuficiencia hepática grave o la muerte (OMS, 2022).

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS

El enfoque metodológico de esta investigación es un diseño documental, descriptivo, no experimental, transversal, con potencial de aplicación a un problema de salud pública en curso. En esta investigación se han considerado las teorías relativas a la aparición de la hepatitis aguda severa infantil y su relación con el adenovirus.

## 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La HADOD fue publicada por la OMS por vez primera el 15 de abril de 2022, con casos en el Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte en niños previamente sanos. El síndrome clínico entre casos identificados es el de una hepatitis aguda grave con enzimas hepáticas marcadamente elevadas, que puede evolucionar a una hepatitis fulminante. Muchos pacientes manifestaron síntomas gastrointestinales previos como dolor abdominal, diarrea y vómitos. Esta hepatitis constituye una nueva forma de presentación que afecta a la edad pediátrica, de la cual no se conoce causa hasta el momento, aunque se han planteado varias teorías al respecto (Puga, 2022).

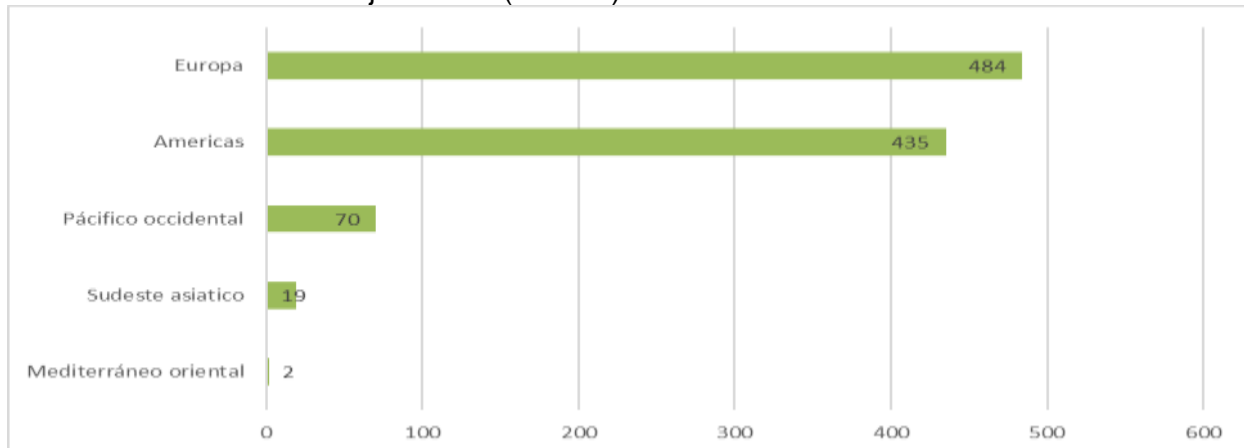
Según investigadores del Instituto de Investigación pediátrica de Beijín, se podrían señalar cinco posibles hipótesis etiológicas que plantean primero la existencia de un cofactor susceptibilidad, de previa infección con SARS-CoV-2 o, tipo coinfección y que por ello se produzca una reacción inmunopatológica grave ante la presencia del adenovirus; segundo, que se trate de una mutación o variante no conocida y que por el tropismo tisular característicos de estos virus tenga mecanismo de patogenicidad diferente a los demás; tercero, que exista relación ambiental, uso de drogas o medicación o toxina que favorezca a un mecanismo evolutivo elevado; cuarto, podría ser un agente infeccioso no conocido o factor de coinfección; quinto, podría tratarse de una variante o mutación del SARS-CoV-2 (Yao, 2022).

A estas hipótesis, se suman otras tres: la posibilidad de alta recurrencia de infecciones por adenovirus, la elevación de la glicoproteína de la cubierta del SARS-CoV-2 con actividad antigénica o la aparición sindrómica de SARS-CoV-2 postinfeccioso en quienes no cumplían previamente con los criterios diagnósticos (Pérez-Gracia, 2022).

En los Estados Unidos, los Centros de Prevención y Control de Enfermedades (CDC) reportaron 9 casos en el estado de Alabama, sin tener un diagnóstico etiológico, una vez descartando las causas comunes de estas hepatitis y no encontrándose evidencias que estos fueran causados por el virus de la hepatitis A, B, C, ni E, así como intoxicación por alimentos, bebidas, juguetes, toxinas y venenos o fármacos. De igual forma, se excluyeron causas bacterianas. Ningún niño había sido vacunado contra SARS-CoV-2, por lo que también se descarta que sea un posible efecto secundario de la vacuna (Vargas-Mosso, 2022).

Por su parte, Los adenovirus humanos suelen causar infecciones respiratorias, gastrointestinales y conjuntivales autolimitadas en niños sanos. A fines de 2021 y principios de 2022, varios niños previamente sanos fueron identificados con hepatitis aguda y viremia por adenovirus humano (Gutiérrez. 2022). En la figura 1 puede observarse el número de casos probables hasta el 8 de julio 2022 según la OMS, con un reporte de casos probables de mayor acumulo en la región europea y en segundo lugar la Región de las Américas.

**Figura 1.** Distribución de los casos probables de HADOD infantil según región de la Organización Mundial de la Salud al 8 de julio 2022 (n=1010).



Fuente: OMS (julio 2022). Hepatitis aguda grave de etiología desconocida en niños – Multipaís <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON400>

Siendo la diarrea un síntoma común en la hepatitis aguda, se ha identificado una probable relación entre la enfermedad de la hepatitis aguda de reciente aparición y los adenovirus (hipótesis inicial).

Se desconocen actualmente muchos aspectos relativos a la afectación hepática durante la infección con Sars-CoV-2, particularmente en las formas graves de la enfermedad. (Salguero et al., 2022). El adenovirus es capaz de atacar las mitocondrias hepáticas y producir la hemólisis, debe determinarse la causa del ataque. La implicación del adenovirus F 41, como la causa subyacente de la hepatitis aguda es una hipótesis plausible, pero no explica completamente la gravedad del cuadro clínico (Puga, 2022).

En relación con el manejo y tratamiento de las personas con enfermedad hepática crónica, se recomienda reducir al máximo las interacciones sociales y usar telemedicina para los controles rutinarios (Salguero et al., 2022). En población infantil previamente sana, con el Sars-CoV-2, se consideró una relación por las vacunas basadas en adenovirus, aunque la vacunación a este grupo fue autorizada el 20 de julio del 2022 (CDC, 2022), los primeros casos de HADOD fueron publicados el 15 de abril de 2022 (OPS, 2022).

Se reconoce que la mayoría de los niños no habían sido vacunados, pero sí, parientes o tutores convivientes. De ello se desprende la necesidad de conocer si hubo o no una transmisión pasiva

de anticuerpos por el efecto de rebaño. Se requiere información precisa sobre cuáles y cuantas dosis fueron aplicadas en los parientes.

La viremia del adenovirus humano estuvo presente en la mayoría de los niños con HADOD admitidos en Children's of Alabama desde el 1 de octubre de 2021 hasta el 28 de febrero de 2022, pero no está claro si el adenovirus humano fue la causa. Los resultados de la secuenciación sugieren que, si el adenovirus humano fue la causa, este no fue un brote impulsado por una sola cepa (Gutiérrez. 2022). Le da relevancia de este estudio es el origen desconocido y su impacto en este grupo de edad. En la tabla 1 pueden verse las características de casos probables de la HADOD, según la OMS.

**Tabla 1.**

*Características generales de los casos probables de hepatitis aguda grave de etiología desconocida infantil según la Organización Mundial de la Salud.*

<b>Casos probables</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Frecuencia porcentual</b>
<b>Sexo (n= 479)</b>		
Masculino	232	52%
Femenino	247	48%
<b>Cuadro clínico (n=100)</b>		
Vómitos / náuseas	60	60%
Ictericia	53	53%
Malestar general	52	52%
Dolor abdominal	50	50%
<b>Necesidad de trasplante (n=1010)</b>		
Sí	46	4%
No	964	96%
<b>Prueba SARV-Cov-2 (n=1010)</b>		
Positiva	78	8%
Negativa	932	92%
<b>Prueba adenovirus PCR (n=1010)</b>		
Positiva	209	21%
Negativa	801	79%
<b>Prueba adenovirus 41 (n=1010)</b>		
Positiva	31	3%
Negativa	979	91%
<b>Sobrevivencia (n=1010)</b>		
Vivo	988	98%
Fallecido	22	2%
<b>Letalidad</b>		0.19%
<b>Región geográfica (n=1010)</b>		
Mediterráneo oriental	2	0%
Sudeste asiático	19	2%
Pacífico occidental	70	7%
Américas	435	43%
Europa	484	48%

Fuente: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON400> (2022).

La tabla exhibe que no hay predilección entre sexos con una diferencia entre ellos de 4 puntos porcentuales. La presentación de signos y síntomas es similar, pero predominan los vómitos y náuseas en el 60% de los casos analizados. El requerimiento de trasplante es solo en el 4% de los casos. Se destaca la baja positividad en pruebas para SARS-Cov-2 y los adenovirus y el bajo riesgo de letalidad, apenas un 0.19 %. Su presencia geográfica más elevada se registra en los continentes americano y europeo con 43% y 48% respectivamente.

#### 4. CONCLUSIONES

Esta es una investigación en desarrollo, se comparten algunos resultados parciales, y recomendaciones de los expertos en salud pública y epidemiológica:

- En los países donde se reportan casos de HADOD existe circulación de adenovirus, demostrando su posible papel como agente etiológico.
- Es altamente necesario que se gestione el robustecimiento de los sistemas de notificación epidemiológica de los países del Caribe, en donde no se reporta o hay un subregistro de los casos.
- Se necesita responder al llamado de organismos asesores en salud sobre la composición de boletines epidemiológicos colaborativos para la evaluación de riesgos y determinar posibles secuelas hepáticas e inmunológicas.

#### REFERENCIAS

- Baker, J. M., Buchfellner, M., Britt, W., Sanchez, V., Potter, J. L., Ingram, L. A., Shiao, H., Gutierrez Sanchez, L. H., Saaybi, S., Kelly, D., Lu, X., Vega, E. M., Ayers-Millsap, S., Willeford, W. G., Rassaei, N., Bullock, H., Reagan-Steiner, S., Martin, A., Moulton, E. A., Lamson, D. M., ...
- Center for Disease Control and Prevention – CDC. (07-20-2022). Covid-19, Vaccines, The safety of vaccines against COVID-19 in children and adolescents. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/vaccine-safety-children-teens.html>
- Forterre P. The origin of viruses and their possible roles in major evolutionary transitions. *Virus Res.* 2006 Apr; 117(1):5-16. Doi: 10.1016/j.virusres.2006.01.010. Epub 2006 Feb 14. PMID: 16476498.
- Gutiérrez Sánchez, L. H., Shiao, H., Baker, J. M., Saaybi, S., Buchfellner, M., Britt, W., ... & Kirking, H. L. (2022). A case series of children with acute hepatitis and human adenovirus infection. *New England Journal of Medicine*, 387(7), 620-630. DOI: 10.1056/NEJMoa2206294
- McKeown, T., & Beltran, J. (1990). Los orígenes de las enfermedades humanas. Barcelona: Crítica. [https://www.trabajosocial.unlp.edu.ar/uploads/docs/mc\\_keown\\_\\_el\\_origen\\_de\\_las\\_enfermedades\\_humanas.pdf](https://www.trabajosocial.unlp.edu.ar/uploads/docs/mc_keown__el_origen_de_las_enfermedades_humanas.pdf)
- Organización Mundial de la Salud (2022). Gripe (estacional) Generalidades. [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
- Organización Mundial de la Salud (2022). Preguntas y respuestas: hepatitis aguda grave de causa desconocida en niños. <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/severe-acute-hepatitis-of-unknown-cause-in-children>
- Pérez-Gracia M.T., Tarín-Pelló A, Suay-García B. (2022). Severe Acute Hepatitis of Unknown Origin in Children: ¿What Do We Know Today? *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2022 vol. 10(4) | 711–717. doi: 10.14218/JCTH.2022.00244.
- Puga, R. R., Díaz, Y. P., del Carmen, O., Abalo, R., Rodríguez, Y. D., Piña, E. A., & Este, U. Á. (2022). Situación actual de la Hepatitis infantil de origen desconocido.
- Salguero Fernández, S., Gabriel Medina, P., Almería Lafuente, A., Ballesteros Vizoso, M., Zamora Trillo, A., Casals Mercadal, G., Solé Enrech, G., Lalana Garcés, M., Guerra Ruiz,

- A., Ortiz Pastor, O. & Morales Ruiz, M. (2022). Infección por SARS-CoV-2 y su impacto en la enfermedad hepática. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, 3(2), 134-141. <https://doi.org/10.1515/almed-2022-0010>
- Segre, J. (11-05-2022) Virus, Talking Glossary of Genomic and Genetic Terms, <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Virus>
- Stanford Medicine Children's Health (2022). Infecciones por adenovirus ¿Qué son los adenovirus? <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=adenovirusinfections-90-P05618>
- Yao, K. H., Meng, Q. H., & Yu, D. (2022). 儿童不明原因急性严重肝炎病例调查进展 [The investigation on the acute, severe hepatitis of unknown origin in children]. *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics*, 24(6), 604–613. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9250394/> <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2205024>
- Vargas-Mosso, M. E., Reyes-Gómez, U., de Jesús Coria-Lorenzo, J., Reyes-Hernández, K. L., Uribe-Ramos, G., Espindola-Díaz, A., ... & Quero-Hernández, A. (2022). ¿El adenovirus causa hepatitis? Una revisión básica. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*, 34(141), 2103.

i

---

<sup>i</sup> Los autores del trabajo autorizan a la Universidad Internacional de Ciencia y Tecnología (UNICYT) a publicar este resumen en extenso en las Actas del Congreso IDI-UNICYT 2022 en Acceso Abierto (Open Access) en formato digital (PDF) e integrarlos en diversas plataformas online bajo la licencia CC: Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>.

La Universidad Internacional de Ciencia y Tecnología y los miembros del Comité Organizador del Congreso IDI-UNICYT 2022 no son responsables del contenido ni de las implicaciones de lo expresado en este artículo.