

# Hepatitis aguda de origen desconocido: revisión narrativa sobre el potencial rol del Adenovirus F41

María Paola Lubo,<sup>1</sup> José Enrique Graterol,<sup>2</sup>  
Natalia Avellaneda Perdigón,<sup>3</sup> Yuri Alexandra Hernández,<sup>4</sup>  
Laura Andrea Rojas,<sup>5</sup> Daniela Lynett Florez,<sup>6</sup> Luis Gustavo Celis<sup>7</sup>

## Acute hepatitis of unknown origin: Narrative review on the potential role of Adenovirus F41

Recibido: 28 de enero de 2025

Aceptado: 19 de marzo de 2026

### Resumen

La hepatitis de origen desconocido (HOD), reportada en más de 1,000 casos en 35 países hasta julio de 2022, representa un desafío en salud pública, especialmente en niños, con una posible asociación al adenovirus humano (HAdV), subtipo F41, aunque su papel etiológico sigue siendo debatido. Este estudio analizó la relación entre la HOD y el HAdV-F41 mediante una revisión narrativa de literatura en bases como PubMed, Scopus y Google Scholar (2014-2024), además de incluir literatura gris y documentos oficiales. Los resultados destacan que la HOD afecta principalmente a niños previamente sanos, presentando síntomas gastrointestinales, fiebre, ictericia y, en casos graves, insuficiencia hepática; el HAdV-F41 fue detectado con alta frecuencia en estos pacientes. Además, la co-infección con SARS-CoV-2 o AAV-2, la susceptibilidad genética y los cambios inmunológicos por restricciones pandémicas podrían influir en la enfermedad. La discusión sugiere que la etiología de la HOD es probablemente multifactorial, donde el HAdV-F41 interactúa con factores genéticos e inmunológicos, lo que subraya la complejidad de la enfermedad. En conclusión, se requieren más investigaciones para clarificar los mecanismos involucrados y desarrollar estrategias diagnósticas y terapéuticas efectivas.

### PALABRAS CLAVE

Hepatitis, enfermedad aguda, niño, adenovirus F41.

### Abstract

The hepatitis of unknown origin (HOD), reported in over 1,000 cases across 35 countries as of July 2022, represents a public health challenge, particularly in children, with a possible association with human adenovirus (HAdV), subtype F41, although its etiological role remains debated. This study analyzed the relationship between HOD and HAdV-F41 through a narrative literature review using databases such as PubMed, Scopus, and Google Scholar (2014–2024), including gray literature and official documents. The results highlight that HOD primarily affects previously healthy children, presenting with gastrointestinal symptoms, fever, jaundice, and, in severe cases, liver failure; HAdV-F41 was frequently detected in these patients. Additionally, co-infection with SARS-CoV-2 or AAV-2, genetic susceptibility, and immunological changes due to pandemic restrictions may influence the disease. The discussion suggests that the etiology of HOD is likely multifactorial, with HAdV-F41 interacting with genetic and immunological factors, underscoring the complexity of the condition. In conclusion, further research is needed to clarify the mechanisms involved and develop effective diagnostic and therapeutic strategies.

### KEY WORDS:

Hepatitis, acute disease, child, adenovirus F41.

<sup>1</sup> Universidad de La Sabana, Colombia. [marialublo@unisabana.edu.co](mailto:marialublo@unisabana.edu.co). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2828-6883> <sup>2</sup> Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5576-1447> <sup>3</sup> Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3089-1146> <sup>4</sup> Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3893-9662>

<sup>5</sup> Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2564-684X> <sup>6</sup> Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9979-7675>

<sup>7</sup> Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0338-6258>

## Introducción

La hepatitis de origen desconocido (HOD) ha surgido como un desafío sin precedentes en la salud pública global, particularmente por su impacto en la población infantil y la incertidumbre en torno a su etiología. El primer caso fue reportado el 31 de marzo de 2022 por el Hospital Infantil Real de Glasgow en Escocia. Poco después, en abril de 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió una alerta ante un incremento inusual de casos de hepatitis grave en niños previamente sanos, con edades entre 1 mes y 16 años, en los que se descartó la infección por los virus de la hepatitis A, B, C, D y E así como otros patógenos comunes asociados con daño hepático.<sup>1,2,3</sup>

Inicialmente, los casos se concentraron en el Reino Unido, donde estudios detallados realizados por la UK Health Security Agency (Agencia de Seguridad Sanitaria del Reino Unido) revelaron que 72 % de los niños afectados en ese país dieron positivo para adenovirus humano (HAdV).<sup>1</sup> No obstante, pronto se notificaron también en otras regiones, incluyendo América del Norte, Europa y Asia, con reportes en países como Canadá, Estados Unidos, Israel, España, Francia, Rumanía, Indonesia y Dinamarca.<sup>4</sup> Hasta julio de 2022, la OMS había identificado más de 1,000 casos probables distribuidos en al menos 35 países.<sup>3</sup>

El brote coincidió temporalmente con la pandemia de COVID-19, lo que llevó a plantear hipótesis sobre posibles alteraciones en la susceptibilidad inmunológica infantil. Estas podrían haber surgido como consecuencia de las restricciones pandémicas, que limitaron la exposición a patógenos comunes durante los primeros años de vida.<sup>5,6</sup> Aunque la causa sigue siendo incierta, el HAdV, particularmente el subtipo F41, ha sido implicado como un posible agente causal en el brote de HOD en población pediátrica. Sin embargo, su papel sigue siendo controvertido, dado su tropismo predominantemente gastrointestinal y la escasa asociación con daño hepático grave en pacientes inmunocompetentes.<sup>4</sup> Esto sugiere que variables adicionales, como una coinfección con SARS-CoV-2 o el virus adenoasociado tipo 2 (AAV-2) podrían estar contribuyendo a su patogenicidad.<sup>7</sup>

Además de los virus previamente mencionados, se han aislado otros patógenos como rinovirus, enterovirus, metapneumovirus y virus del Eps-tein-Barr, aunque su papel en la patogénesis sigue siendo incierta debido a la ausencia de infecciones activas en la mayoría de los casos.<sup>6</sup> Los pacientes comúnmente presentan ictericia, emesis, letargia, fiebre, malestar general y fatiga, junto a síntomas gastrointestinales (como anorexia, náuseas, dolor abdominal, acolia y diarrea), genitourinarios (coluria) y, en menor medida, síntomas respiratorios inespecíficos.<sup>4</sup> Algunos casos reportados han progresado a insuficiencia hepática aguda, requiriendo cuidados intensivos y, en situaciones graves, trasplante hepático.<sup>1</sup>

Por lo anterior, el presente trabajo tiene como objetivo analizar la relación entre la hepatitis aguda de origen desconocido y el posible rol del adenovirus F-41 como agente etiológico principal, en el contexto de su aparición simultánea con la pandemia por COVID-19. Asimismo, se abordan sus características biológicas, clínicas y de diagnóstico, con el propósito de contribuir a una mejor comprensión de esta enfermedad.

## Metodología

Se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura relacionada con el tema de análisis, se consultaron las bases de datos PubMed, Scopus y Google Scholar, seleccionando artículos en español e inglés, publicados en los últimos 10 años (2014-2024). La estrategia de búsqueda incluyó los siguientes descriptores en Ciencias de la Salud DeCS/MeSH y sus equivalentes en español: hepatitis\*diagnosis, hepatitis\*etiology, acute disease, child, humans. Con respecto a la infección por posibles agentes etiológicos se utilizaron los siguientes términos: *Adenovirus Infections, Human\* / epidemiology, Adenoviruses, Human\* / genetics, COVID-19\* / Complications, Disease.*

Dado que “Adenovirus F-41” no es un término MeSH, se incluyó como palabra clave para identificar literatura relevante sobre su posible relación con la hepatitis de origen desconocido. Se aplicaron operadores booleanos “AND” y “OR” para optimizar la búsqueda. Los criterios de inclusión consideraron artículos que abordaran definiciones, características microbiológicas, métodos diagnósticos y posibles agentes etiológicos relacionados con la hepatitis aguda de origen desconocido. Además, se incorporó literatura gris proveniente de documentos oficiales tales como repositorios, guías y protocolos internacionales.

## Resultados

La información recopilada se estructuró en cinco categorías temáticas para abordar la hepatitis aguda de origen desconocido y el posible rol del Adenovirus F-41. Estas categorías comprenden: definición, criterios de clasificación y abordaje inicial de la hepatitis aguda de origen desconocido; características generales de los adenovirus humanos y particularidades del HAdV-F41; coinfección y probables factores asociados; impacto de las restricciones pandémicas por COVID-19 y susceptibilidad inmunológica infantil, también evaluación del Adenovirus F-41 como posible agente etiológico principal.

Definición, criterios de clasificación y abordaje inicial de la hepatitis aguda de origen desconocido

La hepatitis aguda hace referencia a un conjunto diverso de condiciones marcadas por una inflamación aguda del parénquima hepático secundario a una lesión a nivel de los hepatocitos, esta se ve reflejada en las alteraciones de los parámetros que evalúan la función hepática. En términos generales, su clasificación depende de la duración de la inflamación y el daño al parénquima hepático. La hepatitis aguda se puede clasificar según su duración como aguda, la cual está determinada por la inflamación o la lesión hepatocelular, con una duración inferior a seis meses y a su vez los análisis de función hepática retornen a la normalidad. Por el contrario, si estos procesos se extienden por más de seis meses, se clasifica como hepatitis crónica.<sup>8</sup>

En este contexto, conocer las definiciones relacionadas con la HOD resulta esencial para comprender su naturaleza y clasificación. Estas definiciones varían según las organizaciones internacionales, como se detalla en la Tabla 1. Tanto la OMS como el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) han propuesto definiciones con diferencias leves, en las cuales establecen categorías como casos probables, confirmados y epidemiológicamente vinculados (epivinculados). Sin embargo, las discrepancias entre estas definiciones se deben a criterios específicos de cada institución, tales como la edad del paciente, el período de no-

Tabla 1  
Definiciones de hepatitis de origen desconocido según las organizaciones internacionales

| Organización                                                                                        | Confirmado                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Probable                                                                                                                                                                                                             | Epivinculado                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Organización Mundial de la Salud (OMS) <sup>11</sup>                                                | No aplica en la actualidad.                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ≤16 años con hepatitis aguda (excluyendo hepatitis A-E) y transaminasas (AST o ALT) > 500 UI/L, desde el 1 de octubre de 2021.                                                                                       | Cualquier edad con hepatitis aguda (excluyendo hepatitis A-E) que sea contacto estrecho de un caso probable, desde el 1 de octubre de 2021.                                                                                                                                             |
| Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) <sup>12</sup>                 | No aplica en la actualidad.                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ≤ 16 años con hepatitis aguda (excluyendo hepatitis A-E) y transaminasas (AST o ALT) > 500 UI/L, desde el 1 de octubre de 2021.                                                                                      | Cualquier edad con hepatitis aguda (excluyendo hepatitis A-E) y contacto cercano con un caso probable, desde el 1 de octubre de 2021.                                                                                                                                                   |
| Agencia de Seguridad Sanitaria del Reino Unido (Inglaterra, Gales, Irlanda del Norte) <sup>13</sup> | ≤ 10 años con hepatitis aguda (excluyendo hepatitis A-E y causas metabólicas, hereditarias, genéticas, congénitas o mecánicas) y transaminasas séricas (AST o ALT) > 500 UI/L, desde el 1 de enero de 2022.                                                                                                       | Entre 11 y 15 años con hepatitis aguda (excluyendo hepatitis A-E y causas metabólicas, hereditarias, genéticas, congénitas o mecánicas) y transaminasas séricas (AST o ALT) > 500 UI/L, desde el 1 de enero de 2022. | Persona que presenta hepatitis aguda (excluyendo hepatitis A-E) que es un contacto cercano de un caso confirmado, desde el 1 de enero de 2022. En caso de cumplir también con los criterios de caso confirmado o probable, se registrará según corresponda para evitar el doble conteo. |
| Agencia de Seguridad Sanitaria del Reino Unido (Escocia) <sup>13</sup>                              | ≤ 10 años con transaminasas séricas (AST o ALT) > 500 UI/L sin ninguna causa conocida (excluyendo hepatitis A-E, Citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, causas metabólicas, hereditarias, genéticas, congénitas o mecánicas) o un contacto de cualquier edad de un caso confirmado, desde el 1 de enero de 2022. | No aplica en la actualidad.                                                                                                                                                                                          | No aplica en la actualidad.                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Centros para el control y la prevención de enfermedades de EE.UU. <sup>14</sup>                     | No aplica en la actualidad.                                                                                                                                                                                                                                                                                       | < 10 años con transaminasas (AST o ALT) > 500 U/L y etiología desconocida para su hepatitis (con o sin resultados de pruebas de Adenovirus, independientemente del resultado), desde el 1 de Octubre del 2021.       | No aplica en la actualidad.                                                                                                                                                                                                                                                             |

Fuente: elaboración propia a partir de 11-14.

tificación y diversas especificaciones o exclusiones etiológicas.<sup>7</sup>

A partir de esta comprensión inicial, el primer diagnóstico se presenta como un paso clave para abordar casos de HOD. Asimismo, se debe realizar un adecuado abordaje mediante la elaboración exhaustiva de una historia clínica, con el fin de incluir la evaluación de síntomas generales, cambios en el patrón miccional y/o gastrointestinal.<sup>9</sup> Adicionalmente, se deben considerar antecedentes completos, con especial atención a factores de riesgo de exposiciones o nexos de contagio, datos epidemiológicos, antecedentes inmunológicos y el historial de contacto con tóxicos.<sup>10</sup>

El examen físico debe enfocarse en la piel y las mucosas, para identificar ictericia, erupciones cutáneas o lesiones, además de la palpación abdominal dirigida a detectar hepatomegalia, esplenomegalia o dolor en el cuadrante superior derecho. Para evaluar la funcionalidad hepática, se recomienda la realización de una biometría hemática, determinación de transaminasas, bilirrubinas, análisis de orina, gases arteriales, tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TPT) e índice Internacional Normalizado (INR). Además, la serología viral es crucial para identificar un posible agente etiológico.<sup>10</sup>

Finalmente, una vez descartadas causas tóxicas, metabólicas o autoinmunes y obtenidos los resultados de los estudios paraclínicos iniciales, se contemplan dos escenarios clínicos. Si la serología resulta positiva para los virus comúnmente asociados con hepatitis, como A, B, C, D o E, se clasifica como una hepatitis aguda de origen viral. Por otro lado, en el caso de un paciente menor de 16 años sin evidencia de infección por estos virus y con niveles de transaminasas séricas superiores a 500 UI/L (AST o ALT) desde el 1 de octubre de 2021, se considera un caso probable de hepatitis aguda de origen desconocido.<sup>7,9</sup>

## Adenovirus humanos: características generales y particularidades del HAdV-F41

Los adenovirus humanos son virus no envueltos de ADN, con una nucleocápside icosaédrica y un genoma lineal de doble hebra de aproximadamente 35 kbp de longitud. Pertenecen al género *Mastadenovirus* de la familia *Adenoviridae*.<sup>15</sup> Presentan una afinidad tisular específica, lo que implica que tienden a provocar enfermedades relacionadas con órganos o sistemas orgánicos determinados.<sup>16</sup> Fueron identificados por primera vez en 1953 a partir de adenoides humanas, como resultado de un brote de enfermedad respiratoria en una instalación militar.<sup>4,15</sup> Desde su descubrimiento, se han caracterizado más de 100 tipos diferentes de adenovirus humanos agrupados en siete especies o grupos, denominados de la A a la G.<sup>17</sup>

El adenovirus humano F-41 (HAdV-F41) forma parte del grupo F, que incluye los serotipos 40 y 41, conocidos por su tropismo entérico. Estos virus representan la segunda causa más frecuente de gastroenteritis viral y diarrea en niños a nivel mundial,<sup>18</sup> siendo superados en prevalencia por el norovirus y el rotavirus como principales responsables de gastroenteritis aguda no bacteriana en poblaciones jóvenes.<sup>19</sup> Su periodo de incubación es de aproximadamente una semana, tras el cual los niños suelen presentar diarrea y vómito, generalmente sin fiebre, siendo la transmisión principalmente fecal-oral. Aunque en la mayoría de los casos el curso es autolimitado, en ocasiones se han asociado con enfermedades mortales.<sup>4</sup> Desde su identificación en la década de 1970, el HAdV-F41 ha sido reconocido como un patógeno clave en enfermedades diarreicas.<sup>18</sup>

La estructura molecular del HAdV-F41 es similar a la de otros adenovirus como HAdV-C5 y HAdV-D26, aunque presenta diferencias específicas. Una particularidad es la reducción en el número de aminoácidos cargados en su superficie, lo que podría representar una adaptación al entorno ácido del tracto gastrointestinal, permitiendo la estabilidad estructural de su cápside.<sup>4</sup> Asimismo, se caracteriza por la resistencia a defensinas humanas, como la al-

fa-defensina humana 5 (HD5) y el péptido neutrofílico 1 (NP1), gracias a la región N-terminal de su proteína de fibra, que es hidrofóbica y cargada positivamente, en contraste con las regiones ácidas de otras especies.<sup>4</sup> Además, los adenovirus entéricos presentan dos tipos de fibras proteicas (larga y corta) que emergen de la base del pentón en cada vértice del virión. Estas fibras cumplen roles esenciales en la interacción con los receptores celulares y el tropismo tisular.<sup>15,19</sup> La fibra larga se une al receptor coxsackie-adenovirus (CAR), mientras que la fibra corta interactúa con el heparán sulfato (HS), contribuyendo a la protección del virus frente al pH ácido del intestino.<sup>4,17</sup>

La diferenciación precisa entre los serotipos 40 y 41 del HAdV perteneciente a la especie F representa un desafío debido a la notable similitud en su estructura genómica. Sin embargo, es posible llevar a cabo su tipificación mediante herramientas diagnósticas avanzadas que se enfocan en la identificación de regiones específicas, como el hexón, la fibra y las áreas codificadas en E3. Entre las metodologías utilizadas destacan el empleo de anticuerpos monoclonales, el polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) y la secuenciación genómica, técnicas que permiten distinguirlos con precisión.<sup>18</sup>

## Coinfección y probables factores asociados

A pesar de que los virus de la hepatitis son los agentes causales más frecuentes de hepatitis aguda, en los pacientes pediátricos afectados HOD no se ha detectado la presencia de los virus hepatotropos más comunes, lo que ha dado lugar al uso del término “hepatitis no hepA-E”.<sup>20,21</sup> Aunque actualmente se están llevando a cabo investigaciones epidemiológicas en la mayoría de los pacientes bajo estudio, no se han encontrado asociaciones con factores como la presencia de mascotas, alimentos, medicamentos, toxinas u otras exposiciones evaluadas.<sup>22</sup>

En este contexto, se ha propuesto al adenovirus humano tipo F41 como uno de los posibles agentes etiológicos, dado que se ha logrado aislar su ADN y subtipificarlo mediante estudios moleculares en muestras sanguíneas, secreciones bronquiales y heces encontrando este virus en la mayoría de los casos.<sup>20,21</sup> Asimismo, se plantea que el HAdV-F41 podría tratarse de una variante hepatotrópica capaz de provocar cuadros clínicos más severos, o bien, una variante preexistente que ocasiona manifestaciones más graves en la población debido al contexto de aislamiento social durante la pandemia por COVID-19.<sup>23,24</sup>

No obstante, también se ha detectado la presencia de SARS-CoV-2 en menor porcentaje en los pacientes pediátricos con hepatitis aguda grave, a través de pruebas serológicas y se ha identificado una coinfección entre ambos virus.<sup>20,21</sup> Dado que esta enfermedad emergente es poco frecuente en la población infantil, actualmente se encuentra en fase de estudio para identificar y establecer posibles factores asociados. Hasta el momento se ha propuesto la inmunosupresión como una variable vinculada al desarrollo y evolución de la enfermedad, que puede progresar de forma lenta y llevar a insuficiencia hepática en algunos pacientes, aunque es importante señalar que la mayoría de los casos corresponden a pacientes inmunocompetentes.<sup>20,21</sup>

Por otro lado, los adenovirus son patógenos comunes que generalmente provocan infecciones autolimitadas, como enfermedades respiratorias agudas, gastroenteritis y conjuntivitis en niños y adultos inmunocompetentes. Sin embargo, no se ha establecido una relación entre estos virus y la aparición de hepatitis en esta población. Es relevante destacar que las infecciones graves por adenovirus, incluida la hepatitis, suelen presentarse en individuos inmunocomprometidos.<sup>23</sup>

De manera adicional, los adenovirus no tienen la capacidad de multiplicarse en células no permisivas, como las hepáticas, a menos que cuenten con la asistencia de un virus “ayudante” que proporcione los elementos necesarios para su replicación, como una enzima específica. En los casos de HOD, se ha detectado la presencia del virus adenoasociado tipo 2 (AAV-2), junto con el HAdV-F41, el virus de Epstein-Barr, el virus del herpes humano tipo 6 y/o el enterovirus A-71.<sup>25,26</sup>

De acuerdo con lo anterior, es de gran importancia mencionar que AAV-2 es

un parvovirus pequeño con ADN monocatenario. Sin embargo, este no es considerado patógeno para los humanos, razón por la cual se utiliza como vector en terapia génica. Se ha planteado la hipótesis de que el AAV-2 requiere de uno o varios virus para replicarse, ya que por sí solo no es capaz de desencadenar una enfermedad ni de generar lesión en el parénquima hepático. En consecuencia, se postula que este virus infecta las células previamente invadidas por HAdV-F41 en células extrahepáticas, lo que precede al daño en los hepatocitos.<sup>26</sup>

Estudios recientes han identificado una posible relación entre la infección por AAV-2 y el HAdV-F41 en el desarrollo de HOD. Investigaciones basadas en análisis de casos y controles sugieren que esta asociación podría estar influenciada por factores genéticos del huésped. En particular, se ha observado que un alto porcentaje de los pacientes afectados comparten el alelo HLA-DRB1\*04:01, perteneciente al complejo HLA clase II, lo cual podría predisponer a una respuesta inmunitaria desregulada frente al AAV-2, contribuyendo al daño hepático.<sup>25,26</sup>

Adicionalmente, los datos limitados sobre los casos de hepatitis aguda grave en niños han indicado una baja carga viral circulante y la ausencia de detección del adenovirus en el tejido hepático, lo que sugiere que este virus podría desempeñar el papel de espectador casual en lugar de ser un verdadero agresor.<sup>23</sup>

## Impacto de las restricciones pandémicas por COVID-19 y susceptibilidad inmunológica infantil

Inicialmente, los adenovirus humanos, particularmente los del grupo F, eran conocidos por ser responsables de episodios de gastroenteritis viral, especialmente en niños menores de 2 años. Sin embargo, durante la pandemia de COVID-19, el adenovirus F-41 fue vinculado especialmente debido a su detección concomitante en algunos casos reportados de hepatitis aguda de origen desconocido, lo que generó una gran preocupación en la comunidad médica y científica. Este fenómeno impulsó el interés por investigar la posible relación entre ambos virus.

Este escenario se ve respaldado por un estudio realizado en Argentina, en 2022, donde se reportan 2 casos pediátricos de insuficiencia hepática aguda con detección de adenovirus F41 en sangre periférica. Uno de los pacientes, quien presentaba serología IgG positiva para SARS-CoV-2, requirió un trasplante hepático, mientras que el otro mostró una resolución espontánea del cuadro clínico. Estos casos dieron lugar a la hipótesis de que ambos virus podrían actuar como desencadenantes o cofactores en una respuesta inflamatoria exacerbada.<sup>27</sup>

En este contexto, se postula que en los casos de coinfección por SARS-CoV-2 y HAdV-F41, podrían surgir interacciones previamente desconocidas.<sup>15</sup> A pesar de las diferencias en la estructura, el mecanismo de replicación y las manifestaciones clínicas de ambos virus, estas interacciones podrían tener un impacto considerable en la susceptibilidad y la respuesta inmunológica del huésped, especialmente en la población pediátrica. Dichas interacciones podrían alterar la inmunidad del huésped y provocar una infección grave por adenovirus.<sup>28</sup>

En concordancia con lo expuesto, Brodin et al. (2022) señalan que la infección por SARS-CoV-2 puede establecer reservorios virales en el tracto gastrointestinal, liberando de manera continua proteínas virales que activan el sistema inmunológico. Esta activación, atribuida a un superantígeno presente en la proteína pico del virus, similar a la enterotoxina estafilocócica B, induce una activación inespecífica de las células T, lo que podría estar relacionado con la aparición del síndrome inflamatorio multisistémico en niños. Proponen como hipótesis que los casos recientes de hepatitis aguda grave en niños podrían ser consecuencia de la infección por adenovirus con tropismo intestinal

en pacientes pediátricos previamente infectados por SARS-CoV-2 y portadores de reservorios virales. En ratones, se observó que la infección por HAdV sensibiliza al organismo al shock tóxico mediado posteriormente por la enterotoxina estafilocócica tipo B, resultando en insuficiencia hepática y mortalidad. Este desenlace se atribuyó al sesgo inmunológico tipo 1 inducido por el adenovirus que, tras la administración de la toxina mencionada, provocó una producción excesiva de IFN- $\gamma$  llevando a la apoptosis de los hepatocitos.<sup>29</sup>

Por otro lado, se han planteado hipótesis sobre las consecuencias de las restricciones adoptadas durante la pandemia de COVID-19, como el confinamiento, el distanciamiento social y el uso de equipos de protección personal. Estas medidas, aunque útiles para mitigar la propagación del virus, redujeron la exposición de la población, especialmente de los niños, a diversos microorganismos infecciosos.<sup>15</sup> Este aislamiento prolongado provocó una “brecha inmunológica,” definida por una menor interacción con microorganismos, lo que dejó a individuos susceptibles sin desarrollar inmunidad específica frente a ciertos patógenos, aumentando su vulnerabilidad a futuras infecciones. Asimismo, aunque la mayoría de los pacientes no presentaron infección activa por SARS-CoV-2 al momento de la hospitalización, no se descarta que hubieran tenido infecciones previas.<sup>4</sup>

En otro orden de ideas, se ha planteado la posibilidad de que las vacunas contra el COVID-19 estén relacionadas con casos de hepatitis en la población pediátrica, basándose en la hipótesis de que sus efectos secundarios podrían inducir esta patología. Sin embargo, esta teoría carece de evidencia científica suficiente que la respalde. En un análisis realizado por Shan y colaboradores en 2022 sobre los casos globales de hepatitis de origen desconocido, ninguno de los pacientes reportados en el artículo había sido inmunizado contra este virus. Este hallazgo permitió excluir la hipótesis sobre la asociación entre la administración de esta vacuna y los casos documentados.<sup>23</sup>

Si bien, un número significativo de los casos reportados de HOD en población pediátrica ocurrieron principalmente durante o en los años posteriores a la pandemia de COVID-19, los estudios más recientes, como el realizado por Bai et al. (2024), aclaran que no obstante se planteó la hipótesis de que una coinfección por SARS-CoV-2 y HAdV-F41 podría estar relacionada con los brotes de hepatitis a través de mecanismos aún no comprendidos, los resultados de este estudio mostraron que todos los niños analizados dieron positivo para HAdV-F41, pero negativo para SARS-CoV-2. Además, la infección exclusiva por HAdV-F41 no fue suficiente para provocar hepatitis aguda severa de origen desconocido.<sup>15</sup>

## Evaluación del Adenovirus F-41 como posible agente etiológico principal

Diversas investigaciones se han centrado en identificar los posibles agentes causales de la hepatitis de origen desconocido (HOD) en la población pediátrica. Entre ellos, el adenovirus, específicamente del grupo F-41, ha emergido como uno de los principales sospechosos, respaldado por una creciente cantidad de evidencia que, a través de múltiples estudios, ha identificado su presencia en una proporción de los pacientes afectados.

Un informe técnico publicado en 2022 por la UK Health Security Agency (UKHSA) sobre la hepatitis aguda de etiología desconocida en niños en Inglaterra, realizó una tipificación molecular mediante secuenciación parcial del gen exón del adenovirus humano encontrado en los pacientes. Esta investigación evidenció que el tipo más común de adenovirus en sangre fue el subtipo F-41 presentándose en 27 de 35 casos con resultados disponibles. Cabe destacar que, a pesar de los intentos de secuenciación del genoma completo, debido a la baja carga viral y la limitada disponibilidad de material clínico, no se obtuvo un genoma completo.<sup>13</sup> En este mismo contexto, en 2023, dicha organización publicó una actualización de casos, en la que reportó que el adenovirus siguió siendo el patógeno más frecuentemente detectado en el Reino Unido. De 260 casos, a 241 se les realizó pruebas de detección de adenovirus, resultando positivo en 156.<sup>30</sup>

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos llevó a cabo un informe técnico enfocado en los casos de hepatitis aguda de origen desconocido. Según este análisis, se identificaron 358 pacientes distribuidos en 43 estados y territorios del país, con inicio del cuadro desde el 1 de octubre de 2021 al 17 de agosto del 2022. La edad media de los pacientes fue de 2 años. Del total, 299 fueron evaluados para adenovirus en diferentes tipos de muestra (sangre, muestras respiratorias y heces), de estos, 45 % arrojaron resultados positivos. La tipificación genética mediante secuenciación del gen exón permitió confirmar que 13 de los casos correspondían al subtipo 41.<sup>14</sup>

Adicionalmente, un estudio realizado en el Hospital Infantil de Alabama entre octubre de 2021 y febrero de 2022 documentó 15 casos de hepatitis aguda grave en pacientes con una edad promedio de 2 años y 11 meses. Nueve de estos casos no tuvieron un agente etiológico identificado. Los pacientes, inmunocompetentes y sin comorbilidades clínicas significativas, provenían de diferentes regiones del estado, sin evidencia de vínculos epidemiológicos entre ellos. En 5 pacientes se llevó a cabo la secuenciación de la región hipervariable del gen exón, identificándose el adenovirus tipo 41 en todas las muestras analizadas.<sup>16</sup>

Por otro lado, en Irlanda del Norte, se investigaron nueve plantas de tratamiento de aguas residuales que abastecen 36 % de la región como posibles fuentes de transmisión asociadas a un brote de 23 casos de hepatitis de origen desconocido registrado entre marzo de 2021 y junio de 2022.<sup>24,31</sup> Mediante técnicas de análisis molecular, se detectó el adenovirus tipo F41 en 79.2 % de las muestras analizadas, estableciéndose una correlación temporal con el brote de hepatitis. Este vínculo fue respaldado por un análisis estadístico que señaló una asociación significativa, aunque con una fuerza moderada, probablemente debido al tamaño reducido de la muestra estudiada. Además, el análisis genético de las secuencias de ADN viral extraídas de las muestras de agua mostró una alta similitud con las detectadas en los pacientes afectados durante el brote, reforzando la conexión entre ambas fuentes y sugiriendo una posible vía de transmisión.<sup>24</sup>

De manera similar, otro estudio llevó a cabo un análisis de muestras recolectadas de la planta de tratamiento de aguas residuales de Ringsend, en Dublín, la cual abastece 40 % de la población de Irlanda con el objetivo de determinar la carga viral de HAdV-F y AAV2 y su relación con los casos de hepatitis aguda severa de origen desconocido. Se analizaron retrospectivamente 85 muestras, detectándose HAdV-F el 13 de octubre de 2021, seguido de un aumento significativo en sus niveles para abril de 2022. El análisis genómico para adenovirus confirmó la presencia predominante de HAdV-F41 en todas las muestras, representando más de 30 % de las lecturas secuenciadas hasta junio de 2022, en contraste con la baja prevalencia de HAdV-F40 (<1 %). Además, se identificó una correlación significativa entre los niveles de HAdV-F en aguas residuales y los casos comunitarios notificados semanalmente durante el período de estudio, lo que sugiere que HAdV-F41 fue el subtipo F dominante durante dicho periodo.<sup>32</sup>

Por otra parte, otros estudios se suman a explicar la causal de esta entidad, esta vez, por medio de la expresión del gen del complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DRB \*04:01 de algunos pacientes.<sup>26,33</sup> Esto podría sugerir susceptibilidad a desarrollar hepatitis en contexto de infección por el HAdV-F4.<sup>4,32</sup> Se investigó si algunos niños podrían tener una mayor predisposición genética a la hepatitis no A-E mediante la genotipificación de 27 muestras de casos de hepatitis y 64 muestras de plaquetas de donantes locales de Escocia (controles). Se encontró que 25 de las 27 muestras de pacientes con hepatitis presentaron al menos una copia del alelo HLA-DRB1\*04:01, en comparación con 10 de las 64 muestras de los controles.<sup>26,33</sup>

## Discusión

En línea con los reportes de varias entidades gubernamentales ante el brote de hepatitis de origen desconocido (HOD) en pacientes pediátricos, diversos expertos han centrado su atención en estudiar el agente causal de la enfermedad. La HOD en población pediátrica representa un desafío clínico debido a su etiología multifactorial y a la ausencia de agentes hepatotropos comunes como causa primaria. Esta situación ha impulsado nuevas investigaciones centradas en comprender los factores virales, inmunológicos y genéticos involucrados en su desarrollo.

Uno de los factores virales señalados como posible contribuyente es el adenovirus F-41 (HAdV-F41), aunque su rol exacto permanece incierto. Si bien su detección en diversas muestras biológicas sugiere un posible vínculo, la baja carga viral y su ausencia en tejido hepático indican que su participación podría ser indirecta o dependiente de otros factores. Por otro lado, la coinfección con AAV-2 emerge como hipótesis relevante, puesto que, podría actuar en sinergia con HAdV-F41, facilitado por interacciones virales complejas. Además, la identificación de una predisposición genética en algunos pacientes, como el alelo HLA-DRB1\*04:01, resalta la importancia de explorar la influencia del hospedador en la respuesta inmunitaria y el daño hepático asociado.

Por otro lado, el SARS-CoV-2 también ha sido un tema de debate en relación con el adenovirus F-41 y su posible papel en el desarrollo de HOD. A pesar de los estudios realizados en los últimos años, las diversas hipótesis planteadas no han sido confirmadas, lo que refleja la dificultad para comprender los mecanismos subyacentes de la enfermedad. De hecho, algunas de estas han sido refutadas por investigaciones más recientes. En particular, la teoría del superantígeno, que surge tras la infección por COVID-19 en un huésped previamente sensibilizado al HAdV-F41, no ha sido confirmada.

Para investigar la posibilidad de que la hepatitis inexplicable en niños pudiera estar relacionada con una infección previa por SARS-CoV-2, Ho y colaboradores, en 2023, realizaron un análisis serológico de 23 muestras residuales provenientes de pacientes previamente infectados. De estas, 12 muestras mostraron indicios de exposición previa al SARS-CoV-2. Estos resultados sugieren que no existe una relación directa entre el COVID-19 y el brote de hepatitis aguda estudiado en este caso.<sup>24</sup>

Otro aspecto que es importante resaltar es el impacto de las restricciones sociales impuestas durante la pandemia y como podrían haber alterado la exposición de la población pediátrica a patógenos comunes, desencadenando una presentación atípica de infecciones. En el caso del adenovirus, se especula que el sistema inmune de los niños podría haber reaccionado de manera desproporcionada debido a la brecha inmunológica provocada por la pandemia.

La relación causal entre el HAdV-F41 y HOD, particularmente en 2022, ha sido respaldada por estudios retrospectivos que sugieren un vínculo entre la contaminación de aguas en el norte de Irlanda y los casos de HOD. La similitud genética entre las secuencias del HAdV-F41 encontradas en el agua y en los pacientes refuerza esta hipótesis. Sin embargo, aún persisten dudas sobre si el HAdV-F41 es el único agente causal, dado que se han planteado otras hipótesis, anteriormente mencionadas. Además, la participación de otros agentes virales como AAV-2 y SARS-CoV-2 sigue siendo discutida, pero la dependencia de AAV-2 de la microbiología y lo demostrado previamente sobre SARS-CoV-2 subraya la necesidad de realizar más estudios para aclarar el agente etiológico de esta entidad.

En el manejo de casos sospechosos de HOD, es crucial realizar cultivos, especialmente en presencia de fiebre, para descartar diagnósticos diferenciales infecciosos. También se deben solicitar pruebas paraclínicas específicas que permitan identificar posibles agentes etiológicos y coinfecciones virales, como el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr, el enterovirus, el virus del herpes simple, el virus varicela-zóster, el SARS-CoV-2 y el HAdV-F41, dada su alta re-

lación causal con la HOD.<sup>34</sup>

La vigilancia clínica es clave debido al riesgo de insuficiencia hepática aguda, en donde los pacientes deben cumplir con tres criterios específicos: hepatitis aguda, daño hepático grave con evidencia bioquímica y coagulopatía no corregida con vitamina K2.<sup>35</sup> Este estudio resalta la importancia de continuar con el monitoreo de los casos, dada la posibilidad de insuficiencia hepática aguda y enfatiza la necesidad de mayor investigación para identificar el agente causal principal y su mecanismo fisiopatológico exacto de lesión y daño hepático. Los ensayos clínicos, como la PCR en tiempo real para la detección de adenovirus y la tipificación entre los subtipos 40 y 41, ofrecen perspectivas clave para avanzar en la identificación de agentes etiológicos y mejorar los protocolos diagnósticos.<sup>18</sup>

## Conclusiones

La hepatitis de origen desconocido en niños presenta un reto clínico debido a su causa multifactorial, con el adenovirus F-41 (HAdV-F41) señalado como un posible contribuyente, aunque aún se desconoce su rol exacto dado su tropismo gastrointestinal. Además, la coinfección con AAV-2 y factores genéticos, como el alelo HLA-DRB1\*04:01, podrían estar implicados en su desarrollo. A pesar de algunas especulaciones sobre la relación con el SARS-CoV-2, los estudios serológicos no han confirmado una conexión directa. Se requieren futuras investigaciones direccionadas en vigilancia clínica con el objetivo de identificar el agente causal con el fin de mejorar los protocolos de diagnóstico y tratamiento, así como poder comprender mejor las interacciones entre los diferentes factores virales e inmunológicos.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Financiamiento

El proceso de investigación contó con el financiamiento exclusivo de los autores.

## Referencias

1. Tahir M, Lund S, Hamdana AH, Ahmad S, Umar M, Farid S, et al. Acute hepatitis of unknown origin in Europe—Adding fuel to already burning pandemic [Internet]. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022; 81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104392>
2. Stasi C, Pacifici M, Puglia M, Voller F. Severe acute hepatitis of unknown origin in children: Is it still a mystery? What role does adenovirus play? [Internet]. *J Viral Hepat*. 2024; 31(10): 577–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jvh.13978>
3. Di Maio VC, Gentile L, Scutari R, Colagrossi L, Coltella L, Ranno S, et al. Acute hepatitis of unknown origin in children: Analysis of 17 cases admitted to the Bambino Gesù Children's Hospital in Rome [Internet]. *Microorganisms*. 2024; 12(4): 826. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms12040826>
4. Grand RJ. Pathogenicity and virulence of human adenovirus F41: Possible links to severe hepatitis in children [Internet]. *Virulence*. 2023; 14(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/21505594.2023.2242544>
5. Shteyer E, Mor O, Waisbourd-Zinman O, Mozer-Glazberg Y, Arnon R, Hecht Sagie L, et al. The outbreak of unexplained acute hepatitis in children: The role of viral infections in view of the COVID-19 pandemic [Internet]. *Viruses*. 2024; 16(5): 808. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/v16050808>
6. Mendez-Sanchez N, Pal SC. Editorial: Acute hepatitis of unknown origin in children. Is autoimmunity at play? [Internet]. *Med Sci Monit*. 2022;28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12659/msm.937371>

7. Gong K, Xu X, Yao J, Ye S, Yu X, Tu H, et al. Acute hepatitis of unknown origin in children: A combination of factors [Internet]. *Front Pharmacol*. 2022; 13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.1056385>
8. Schaefer TJ, John S. Acute hepatitis (Archived). *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551570/>
9. Guía para el abordaje de los casos de hepatitis aguda grave de causa desconocida en niñas, niños y adolescentes [Internet]. Ciudad de México: Gobierno de México. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/737592/Guia\\_para\\_el\\_abordaje\\_de\\_los\\_casos\\_de\\_hepatitis\\_aguda\\_grave\\_de\\_causa\\_de](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/737592/Guia_para_el_abordaje_de_los_casos_de_hepatitis_aguda_grave_de_causa_de)
10. Secretaría de Salud, México. Guía práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de las hepatitis virales [Internet]. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2015 jul. Disponible en: [https://hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area\\_medica/infecto/Guiapracclin\\_dxytx\\_hepatitisviral.pdf](https://hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/infecto/Guiapracclin_dxytx_hepatitisviral.pdf)
11. Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children - Multi-country [Internet]. *Who.int.*. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON400>
12. Epidemiological update: Hepatitis of unknown aetiology in children [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2022. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-unknown-aetiology-children>
13. Technical briefing. Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England [Internet]. *Gov.uk*. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6287512ed3bf7f1f3f0555c9/acute-hepatitis-technical-briefing\\_3.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6287512ed3bf7f1f3f0555c9/acute-hepatitis-technical-briefing_3.pdf)
14. Technical report: Acute hepatitis of unknown cause [Internet]. *Cdc.gov*. 2023. Disponible en: [https://archive.cdc.gov/www\\_cdc\\_gov/ncird/investigation/hepatitis-unknown-cause/technical-report.html](https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/ncird/investigation/hepatitis-unknown-cause/technical-report.html)
15. Bai R, Chen Y, Ou J, Dong W, Zhong T, Li Y, et al. Clinical characteristics and phylogenetic analysis of human enteric adenovirus type 41 (HAdV-F41) from children with gastroenteritis during SARS-CoV-2 pandemic [Internet]. *Infect Genet Evol*. 2024; 123(105619): 105619. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2024.105619>
16. Gutierrez Sanchez LH, Shiao H, Baker JM, Saaybi S, Buchfellner M, Britt W, et al. A case series of children with acute hepatitis and human Adenovirus infection [Internet]. *N Engl J Med*. 2022; 387(7): 620–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2206294>
17. M, et al. Cryo-EM structure of enteric adenovirus HAdV-F41 highlights structural variations among human adenoviruses [Internet]. *Sci Adv*. 2021; 7(9). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/sciadv.abd9421>
18. Maes M, Khokhar F, Wilkinson SAJ, Smith AD, Kovalenko G, Dougan G, et al. Multiplex MinION sequencing suggests enteric adenovirus F41 genetic diversity comparable to pre-COVID-19 era [Internet]. *Microb Genom* 2023; 9. Disponible en: <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000920>
19. Liu Z, Tang G, Peng Y, Lan J, Xian Y, Tian X, et al. The short fiber knobs of human adenovirus in species F elicit cross-neutralizing antibody responses [Internet]. *Heliyon*. 2024; 10(15): e35783. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35783>
20. Patel N, Sethi Y, Kaka N, Kaiwan O, Gupta I, Shaheen RS, et al. Acute hepatitis of unknown origin in pediatric age group: Recent outbreaks and approach to management [Internet]. *J Clin Med*. 2022; 12(1): 9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12010009>
21. Pérez-Hernández JL, Salgado-Galicia NA, Carrillo-Esper R. Hepatitis aguda grave de origen desconocido [Internet]. *Gac Med Mex*. 2022; 158(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24875/gmm.22000179>

22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis of unknown cause [Internet]. CDC. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncird/investigation/hepatitis-unknown-cause/technical-report.html>
23. Shan S, Jia J-D. Adenovirus and severe acute hepatitis of unknown etiology in children: Offender or bystander? [Internet]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2022; 21: 354–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2022.05.011>.
24. Reyne MI, Allen DM, Levickas A, Allingham P, Lock J, Fitzgerald A, et al. Detection of human adenovirus F41 in wastewater and its relationship to clinical cases of acute hepatitis of unknown aetiology [Internet]. *Sci Total Environ*. 2023; 857(Pt 2): 159579. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.159579>
25. Wu H. Hepatitis de causa desconocida en niños y su posible relación con Adenovirus serotipos 40/41 y SARS-CoV-2 [Internet]. *Andes Pediatr*. 2022; 93: 927. Disponible en: <https://doi.org/10.32641/andespediatr.v93i6.4547>.
26. Ho A, Orton R, Tayler R, Asamaphan P, Herder V, Davis C, et al. Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A–E hepatitis [Internet]. *Nature*. 2023; 617: 555–63. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05948-2>.
27. Pérez G, Sarkis C, López S, Fernández F, Truszkowski M, García M, et al. Hepatitis aguda grave en Argentina: reporte de 2 casos con identificación de adenovirus F41 [Internet]. *Infectología.info*. 2022. Disponible en: <https://infectologia.info/abstracts/hepatitis-aguda-grave-en-argentina-reporte-de-2-casos-con-identificacion-de-adenovirus-f41/>
28. AlShurman M, AlShurman BA, Sehar H, Evans A, Alzoubi T, Mac C, Butt ZA. Uncovering the Underlying Causes of Severe Acute Hepatitis of Unknown Aetiology in Children: A Comprehensive Review [Internet]. *Dr. Sulaiman Al Habib Medical Journal*. 2023; 5: 101–117. Disponible en: [doi:10.1007/s44229-023-00043-0](https://doi.org/10.1007/s44229-023-00043-0).
29. Brodin P, Arditi M. Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens [Internet]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022; 7(7): 594–595. Disponible en: [doi:10.1016/S2468-1253\(22\)00166-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00166-2).
30. UK Health Security Agency. Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England: case update [Internet]. UK Government; 2023 May 23. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/acute-hepatitis-technical-briefing/investigation-into-acute-hepatitis-of-unknown-aetiology-in-children-in-england-case-update>
31. UK Health Security Agency. Acute hepatitis technical briefing: update 4 [Internet]. London: UK Government; 2022. Disponible en: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/62e160b0e90e07142da0176e/acute-hepatitis-technical-briefing-4.pdf>
32. Martin NA, Gonzalez G, Reynolds LJ, Bennett C, Campbell C, Nolan TM, et al. Adeno-associated virus 2 and human adenovirus F41 in wastewater during outbreak of severe acute hepatitis in children, Ireland [Internet]. *Emerg Infect Dis*. 2023; 29(4): 751–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2904.221878>
33. Morfopoulou S, Buddle S, Torres Montaguth OE, Atkinson L, Guerra-Assunção JA, Moradi Marjaneh M, et al. Genomic investigations of unexplained acute hepatitis in children [Internet]. *Nature*. 2023; 617(7961): 564–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-023-06003-w>
34. Seghnp.org. Protocolo hepatitis [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.seghnp.org/sites/default/files/2022-08/protocolo-hepatitis.pdf>
35. Grupo de Expertos Intersectorial para la revisión de casos probables de Hepatitis Aguda Grave de causa desconocida en Niños. Guía para el abordaje de los casos de hepatitis aguda grave de causa desconocida en niñas, niños y adolescentes [Internet]. 2022. México: Secretaría de Salud. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/737592/Guia\\_para\\_el\\_abordaje\\_de\\_los\\_casos\\_de\\_hepatitis\\_aguda\\_grave\\_de\\_causa\\_desconocida\\_en\\_NNA.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/737592/Guia_para_el_abordaje_de_los_casos_de_hepatitis_aguda_grave_de_causa_desconocida_en_NNA.pdf)