



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Manifestaciones atípicas de la infección por el virus de la hepatitis A



S.G. Muñoz-Martínez^a, H.A. Díaz-Hernández^a, D. Suárez-Flores^c,
J.F. Sánchez-Ávila^{a,b}, A. Gamboa-Domínguez^c, I. García-Juárez^{a,b} y A. Torre^{a,b,*}

^a Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

^b Unidad de Hepatología y Trasplante hepático, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

^c Departamento de Anatomía Patológica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Recibido el 12 de junio de 2017; aceptado el 5 de octubre de 2017

Disponible en Internet el 21 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE

Virus hepatitis A;
Atípico;
Colestasis
persistente;
Recurrente;
Hepatitis fulminante

Resumen La hepatitis aguda por virus de hepatitis A usualmente sigue un curso corto, benigno y autolimitado sin ocasionar una hepatitis crónica, sin embargo en algunos casos puede manifestarse mediante formas atípicas como son hepatitis recurrente, colestasis prolongada o persistente, falla hepática fulminante o asociada a hepatitis autoinmune. El curso clínico típico de la infección aguda por el virus de hepatitis A es hacia una remisión espontánea en más del 90% de los casos, sin embargo los cursos atípicos presentan una prevalencia que varía de <1 – 20% según la manifestación (global ~7%). Existe poca información sobre los cursos clínicos atípicos por la infección del virus de hepatitis A y es relevante mencionar que la falta de reconocimiento de estos, a menudo ocasiona en la práctica clínica la realización de múltiples estudios y tratamientos que además de innecesarios pueden resultar perjudiciales. El presente trabajo tiene como objetivo describir 3 casos clínicos representativos de la infección atípica por virus de hepatitis A y una revisión de la literatura sobre los mismos.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Avenida Vasco de Quiroga, N.º 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Tlalpan, Ciudad de México, México, C.P. 14080, Teléfono: +52 (55) 5487 0900.

Correo electrónico: detoal@yahoo.com (A. Torre).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.10.004>

0375-0906/© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Hepatitis virus A;
Atypical;
Persistent
cholestasis;
Relapsing;
Fulminant hepatitis

Atypical manifestations of hepatitis A virus infection

Abstract Acute hepatitis due to the hepatitis A virus usually has a short, benign and self-limited course, without causing chronic hepatitis. However, some cases have an atypical presentation, such as relapsing hepatitis, prolonged or persistent cholestasis, fulminant hepatic failure, or liver failure associated with autoimmune hepatitis. The typical clinical course of acute hepatitis A virus infection is spontaneous remission in 90% of the cases, but atypical cases have a prevalence that varies from less than 1 to 20%, depending on the manifestation (overall prevalence ~7%). There is little information on the atypical clinical courses of hepatitis A virus infection and the lack of recognizing those presentations in clinical practice often results in carrying out numerous studies and treatments that not only are unnecessary, but can also be harmful. The aim of the present article was to describe 3 clinical cases of atypical hepatitis A infection and provide a literature review of such cases.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis A (VHA) generalmente tiene una evolución autolimitante e induce una inmunidad activa permanente. El curso clínico de la hepatitis A fue descrito por MacCallum a mediados del siglo XX^{1,2}. El VHA, es un virus de ácido ribonucleico (ARN) no envuelto perteneciente al orden de los *Picornvirales* y a la familia *Picornaviridae*³. El virus se transmite por inoculación oral de heces contaminadas a través del contacto de persona a persona o por la ingesta de agua y/o alimentos contaminados. Tiene un periodo de incubación que puede durar desde 15 hasta 50 días. Las manifestaciones clínicas de la hepatitis A dependen de la edad del paciente, solo el 30% de niños menores de 6 años presentan síntomas inespecíficos sin ictericia y hasta el 70% de adultos presentan síntomas inespecíficos y específicos como ictericia⁴. El curso clínico habitual de la infección por el virus de la hepatitis A inicia con una fase preictérica que dura de 5-7 días y se caracteriza por síntomas típicos como malestar general, anorexia, náuseas, vómito, fiebre, dolor abdominal y cefalea, y en ocasiones, síntomas atípicos como escalofríos, mialgias, artralgias, tos, diarrea, constipación, prurito y urticaria⁵. Posteriormente se presenta una fase ictericia que dura de 4-30 días que se caracteriza por coloria, acolia e ictericia⁶. En la gran mayoría de los casos el curso de la enfermedad presenta remisión espontánea, sin embargo, un 10-20% de casos sintomáticos presentan un curso atípico manifestado como hepatitis recurrente, colestasis persistente, desarrollo de hepatitis autoinmune o falla hepática fulminante. Hasta la fecha no se ha documentado que la infección por el virus de la hepatitis A evolucione hacia la cronicidad⁴. Existe poca información sobre los cursos clínicos atípicos por la infección del VHA.

Casos clínicos**Caso clínico 1. Falla hepática aguda por virus de hepatitis A, asociado a hepatitis autoinmune**

Una mujer de 47 años con historia médica de asma controlada con salbutamol 200 ug por razón necesaria e historia

de laboratorios normales (incluyendo PFH) presentó un cuadro de inicio súbito con dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómito para el cual recibió tres cursos de tratamiento a base de antibióticos y sintomáticos sin mejoría. A los 7 días presentó coloria, acolia, ictericia, encefalopatía hepática y febrícula. Dentro de su valoración presentó unas pruebas de función hepática (PFH) con bilirrubina total (BT) de 6.8 mg/dl, bilirrubina directa (BD) de 3.8 mg/dl, ALT de 6,434 U/l, AST de 4,355 U/l, ALP de 208 U/l, INR de 3.1, un perfil de hepatitis viral con anticuerpos anti-VHA IgM positivos y un estudio de imagen de hígado y vías biliares con cambios inflamatorios inespecíficos sin otras alteraciones. Se realizó el diagnóstico de hepatitis A y falla hepática aguda. Se inició vigilancia, medidas de soporte general y se administró vitamina K 10 mg c/24h IV durante 3 días. Posteriormente presentó de manera espontánea estabilización y mejoría de su estado general con resolución de la coagulopatía y encefalopatía hepática. A los 30 días en una evaluación subsecuente presentó unas PFH con BT 13.8 mg/dl, BD 8.0 mg/dl, ALT 251 U/l, AST 149 U/l y ALP 194 U/l e INR 1.3. Presentó anticuerpos antinucleares positivos con patrón citoplásmico con título 1:80, patrón moteado grueso con título 1:160 y patrón de filamentos intermedios con título 1:320, anticuerpos antimúsculo liso positivos e inmunoglobulina G 2628 mg/dl. Se le realizó biopsia hepática en la que presentó cambios compatibles con hepatitis autoinmune (fig. 1). Por lo anterior se integró el diagnóstico de hepatitis autoinmune desencadenada por VHA y se inició tratamiento con azatioprina 50 mg c/24h VO y prednisona 30 mg c/24h VO. en dosis reducción. A los 6 meses de seguimiento se encontró con PFH normales y continuó tratamiento con azatioprina 50 mg c/24h VO y prednisona 5 mg c/24h VO.

Caso clínico 2. Infección aguda por VHA: colestasis persistente

Un hombre de 21 años previamente sano presentó un cuadro de inicio agudo con náuseas y vómito. A los 5 días presentó astenia, adinamia, hiporexia e ictericia. Dentro de su valoración presentó un perfil de hepatitis viral con anticuerpos anti-VHA IgM positivos. Se realizó diagnóstico

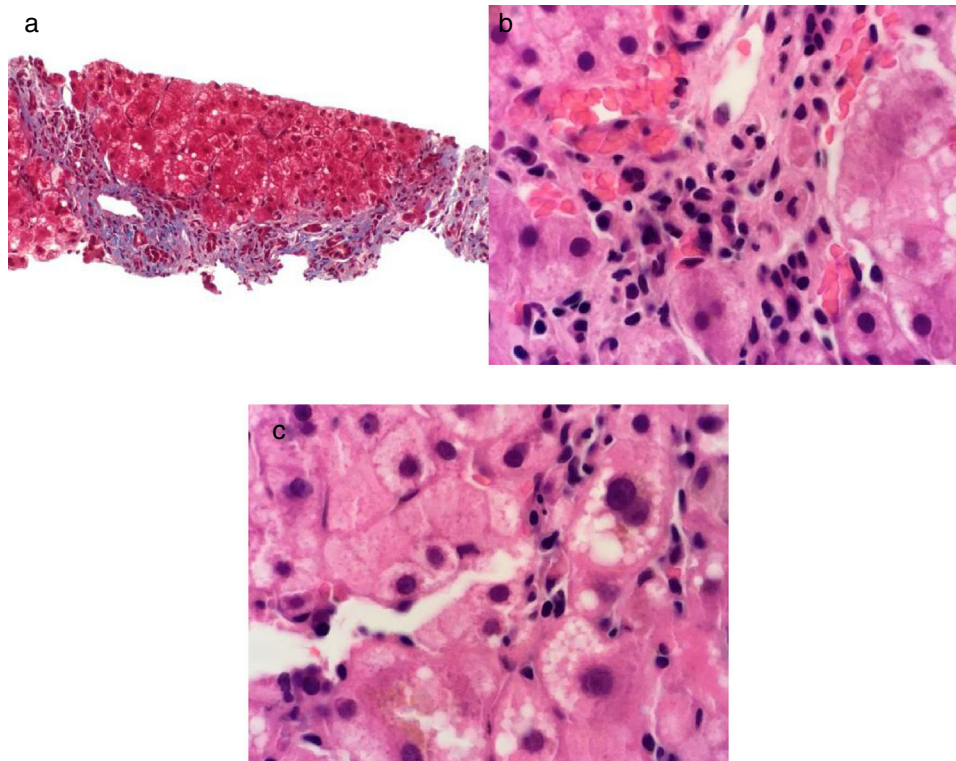


Figura 1 Tinción de Masson a 40X, se observa fibrosis grado III por presencia de algunos puentes de fibrosis del espacio porta-porta a). Tinción de hematoxilina-eosina a 100X, se observa hepatitis de interface por presencia de un infiltrado inflamatorio linfo plasmocitario que sobrepasa la placa limitante b) y hepatitis crónica lobulillar por presencia de un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario, vacuolación de hepatocitos y colestasis intracitoplásmica en el lobulillo hepático c).

de hepatitis aguda por VHA y se inició tratamiento sintomático. A los 30 días continuó con ictericia con elevación progresiva de la BT, por sospecha de un cuadro de VHA con colestasis persistente recibió tratamiento con ribavirina 400 mg c/8 h VO y ácido ursodesoxicólico 250 mg c/8 h VO, esto previo a que ingresara como paciente en nuestro Instituto. A los 45 días presentó un cuadro de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda por pigmentos que requirió hospitalización, razón por la cual ingresó en nuestro Instituto. Dentro de su seguimiento presentó unas PFH con BT 37 mg/dl, BD 23 mg/dl, ALT 63, AST 63, ALP 116, hemoglobina 7.6 g/dl, creatinina 1.7 mg/dl, INR 1.0, un perfil de hepatitis viral con anticuerpos anti-VHA IgM e IgG positivos, perfil viral para VHC, virus de la hepatitis B, citomegalovirus y Epstein-Barr negativos e imagen de hígado y vías biliares con hepatomegalia sin otras alteraciones. Por la alteración de las PFH durante más de 12 semanas se integró el diagnóstico de hepatitis A colestásica persistente y se inició tratamiento con prednisona 40 mg c/24 h VO. Posterior a los 90 días presentó PFH con BT 3.8 mg/dl, BD 1.9 mg/dl, ALT 200 U/l, AST 99 U/l, ALP 393 U/l. Se redujo la dosis de prednisona gradualmente a 20 mg c/24 h VO. Posterior a los 8 meses presentó unas PFH con BT 0.78 mg/dl, BD 0.18 mg/dl, ALT 87 U/l, AST 42 U/l, ALP 148 U/l y un perfil de hepatitis viral con anticuerpos anti-VHA IgM indeterminado e IgG positivos. Se le realizó biopsia hepática en la que se observó colestasis sin actividad inflamatoria (fig. 2).

Caso clínico 3. Infección aguda por VHA: colestasis recurrente y persistente

Un hombre de 29 años previamente sano, con antecedente de importancia de un hermano que presentó hepatitis A un mes previo al padecimiento del paciente, presentó un cuadro agudo de malestar general, astenia y adinamia. A los 5 días presentó náuseas, vómitos, coluria, acolia e ictericia. Se realizó diagnóstico de hepatitis aguda por VHA con anticuerpos anti-VHA IgM positivos e inició tratamiento sintomático. A los 30 días presentó resolución completa de los síntomas. Siete semanas después del cuadro inicial presentó nuevamente un cuadro de malestar general, astenia, adinamia, náuseas y vómitos seguidos por coluria, acolia e ictericia. Se integró diagnóstico de hepatitis A colestásica recurrente y nuevamente tratamiento sintomático. A los 30 días del segundo cuadro viral continuó con coluria, acolia e ictericia. Dentro de su valoración presentó unas PFH con BT 43 mg/dl, BD 25 mg/dl, ALT 1823 U/l, AST 1563 U/l, ALP 122 U/l, INR 1.1, un perfil de hepatitis viral con anticuerpos anti-VHA IgM e IgG positivos e imagen de hígado y vías biliares con hepatoesplenomegalia sin otras alteraciones. Se realizó biopsia hepática en la que presentó cambios compatibles con hepatitis viral (fig. 3). Se confirmó el diagnóstico de infección por VHA colestásica recurrente y se continuó tratamiento sintomático. A los 60 días del segundo cuadro viral presentó unas PFH con bilirrubina total 18 mg/dl, bilirrubina

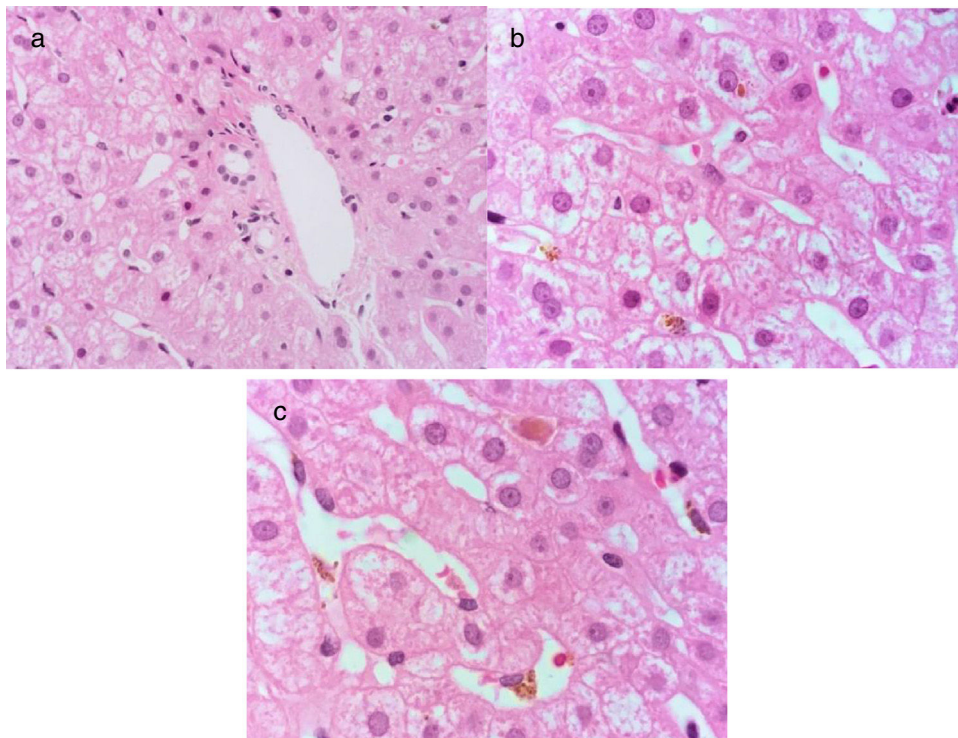


Figura 2 Tinción de hematoxilina-eosina a 100X, se observa el espacio porta con arquitectura normal a). En el lobulillo hepático se observa una hepatopatía colestásica leve por presencia de colestasis intracitoplásmica y células de Kupffer con pigmento biliar fagocitado b) así como colestasis intracanalicular c).

directa 9.5 mg/dl, ALT 1116 U/l, AST 1171 U/l, ALP 179 U/l, por lo cual se consideró como una hepatitis A colestásica recurrente y persistente y se inició tratamiento con prednisona 40 mg c/24h VO en dosis reducción. A los 6 meses del segundo cuadro viral presentó unas PFH normales.

Cursos atípicos de la infección por el virus de hepatitis A

El curso clínico usual o típico de la infección aguda por el virus de hepatitis A es hacia una remisión espontánea hasta en más del 90% de los casos, sin embargo existen cursos atípicos con una prevalencia que varía de <1 – 20% según la manifestación^{4,7} (fig. 4).

Colestasis persistente

Definición

Hoy en día no existe un consenso universal para definir a la colestasis persistente secundaria a la infección por el VHA y en los estudios realizados hasta la fecha esta entidad se ha definido de distintas formas. Sin embargo, de manera histórica la colestasis persistente secundaria a la infección por el VHA es aquella en la que la colestasis, con BT > 10 mg/dl con niveles de BD mayores al 50% de los niveles de BT, se perpetúa por más de 12 semanas posteriores a la infección inicial⁸⁻¹⁰.

Epidemiología

La colestasis persistente ocurre en menos del 5% de los casos de infección por el VHA. Los factores que se han asociado con esta presentación son la coinfección crónica por el virus de la hepatitis B, mayor edad y mayores niveles de BT y tiempo de protrombina¹¹.

Fisiopatología

Los mecanismos por los cuales se perpetúa la colestasis en estos casos no se encuentran del todo clara. En cultivos celulares linfocitarios de animales infectados por el VHA se ha descrito un aumento en la actividad inmune celular y humoral¹². En biopsias hepáticas de pacientes infectados por el VHA se ha descrito obstrucción al flujo biliar con colestasis centro-lobulillar, inflamación portal, necrosis periportal y daño ductular, que pudieran ser más graves en casos de colestasis persistente^{8,13}. Se han descrito en pacientes con colestasis persistente la presencia de polimorfismos procolestásicos de algunos transportadores hepatocanaliculares de sales biliares como la variante c.3084 [GG] del gen codificante para el transportador ABCB11 y la variante c.711 [AT] del gen codificante para la fosfatidilcolina ABCB4, los cuales predisponen una colestasis intrahepática más grave en pacientes infectados por el VHA, esto apuntando a una probable susceptibilidad genética en estos pacientes¹⁴.

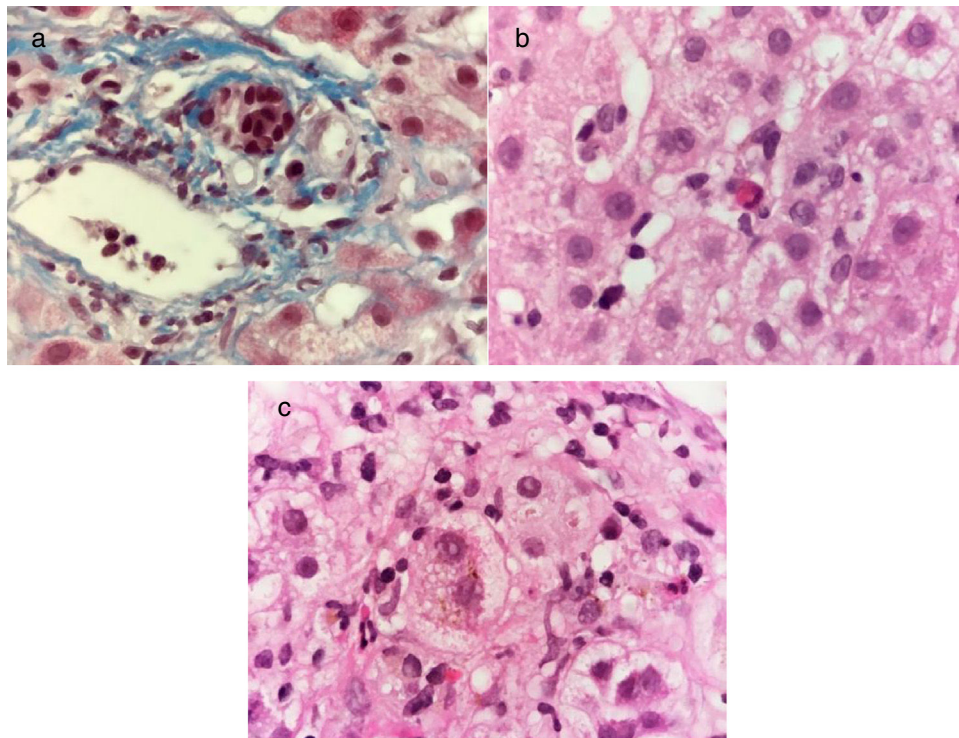


Figura 3 Tinción de Masson a 100X, se observa un infiltrado inflamatorio mononuclear en espacio porta y daño de conductos biliares interlobulillares caracterizado por alteración en la polaridad de los núcleos, irregularidad de los contornos nucleares e hiperromasia a). Tinción de hematoxilina-eosina a 100X, se observa una hepatitis crónica colestásica con actividad lobulillar por la presencia de escasas células inflamatorias mononucleares y hepatocitos apoptóticos b), así como colestasis intracitoplásmica y degeneración balonoide de los hepatocitos c).

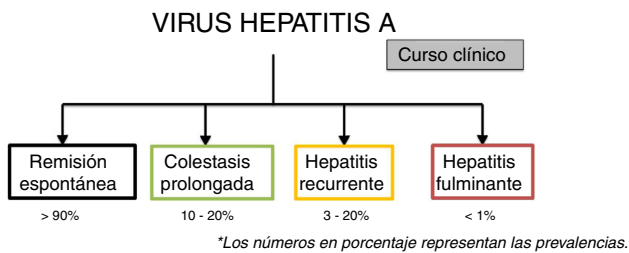


Figura 4 Cursos clínicos de la infección por el virus de hepatitis A. Los números en porcentaje representan las prevalencias.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico y se realiza con la confirmación de un episodio de hepatitis viral aguda por VHA con anticuerpos anti-VHA IgM positivos y un cuadro de ictericia o colestasis que se perpetúa por más de 12 semanas como se presentó en el paciente del caso 2. Las manifestaciones clínicas más comunes son ictericia, prurito, fiebre, pérdida de peso, diarrea y malestar general^{8,9,15}. En las PFH predominan elevaciones de fosfatasa alcalina y BT que alcanzan su pico máximo posterior a la 8.^a semana (generalmente > 10 mg/dl) además de discreta elevación de transaminasas y colesterol⁸. Es recomendable realizar un ultrasonido de hígado y vías biliares para descartar una obstrucción de la vía biliar que pudiese pasar desapercibida⁸. Durante el periodo de colestasis se ha observado que persiste la

eliminación de virus en heces así como la positividad de los anticuerpos IgM⁹.

Tratamiento

La colestasis persistente es un cuadro autolimitante^{8,9,16}. El tratamiento puede limitarse a explicar al paciente la naturaleza y curso clínico favorable de esta variante, vigilancia clínica y soporte. Existen series de casos con resultados contradictorios respecto al uso de glucocorticoides.

El uso de prednisona con un rápido desescalamiento ha demostrado acelerar la resolución de síntomas como ictericia, prurito y malestar general sin presentar efectos adversos relevantes⁸. En reportes de caso se ha observado que el tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg o 40 mg c/24 h VO durante 4 semanas y posteriormente reducción en el transcurso de 12 semanas resulta en mejoría significativa de los síntomas y el patrón colestásico de las PFH desde la primera semana de iniciado el tratamiento y con remisión total de los síntomas y normalización de las PFH a los 6 meses^{7,17}. Sin embargo, también se ha descrito que el uso de glucocorticoides puede incrementar el riesgo de presentar una recurrencia en pacientes que no tienen seroconversión a anticuerpos IgG⁹. El mecanismo de acción de los glucocorticoides en estos casos es por estímulo del flujo de bilis por vías alternas además de su efecto antiinflamatorio¹⁸. En el paciente del caso 2 se decidió el manejo con prednisona por el patrón colestásico persistente asociado a una lesión renal aguda secundaria a

pigmentos para poder disminuir el riesgo de mayor daño renal por los niveles elevados de BT. La administración de ribavirina fue previa a la valoración médica realizada por nuestro equipo, se desconoce la razón de su uso y no existe literatura que mencione a la ribavirina como opción terapéutica.

Pronóstico

La colestasis persistente resuelve espontáneamente de manera general con recuperación clínica y bioquímica a los 6 meses^{9,16}.

Colestasis recurrente

Definición

Se denomina hepatitis recurrente por infección de VHA al cuadro típico inicial de una hepatitis aguda por VHA con resolución de la sintomatología y normalización de los parámetros bioquímicos asociado a un aclaramiento sérico del VHA documentado por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés de «*polimerase chain reaction*») de VHA, lo cual ocurre usualmente en promedio en 3 a 15 semanas posterior al inicio de los síntomas, con un posterior segundo episodio con manifestaciones clínicas y bioquímicas evidenciado mediante replicación viral por PCR de VHA en suero o heces¹⁹.

Epidemiología

Los datos epidemiológicos actuales son derivados de reportes de caso o series pequeñas en los cuales el diagnóstico no se apoya con evidencia de replicación viral por PCR. No existen muchos estudios que documenten la recurrencia mediante PCR de VHA del aclaramiento viral lo cual dificulta establecer una prevalencia exacta. En estos estudios se estima una prevalencia de 1.5 hasta 20% del total de las infecciones por VHA (series de hasta 200 pacientes)²⁰⁻²⁶. Por ejemplo en el estudio italiano de Sagnelli²⁷ et al. se mostró en una cohorte de 66 pacientes con infección aguda por VHA, que 5 pacientes (3.3%) presentaron un curso recurrente en los que la viremia detectada por PCR fue paralela al curso clínico y bioquímico de la enfermedad.

Fisiopatología

El mecanismo fisiopatológico más aceptado mediante el cual se desarrolla una recurrencia es en el cual el VHA no es eliminado completamente en la primera fase de la hepatitis por lo que es capaz de tener una nueva replicación y ocasionar un segundo episodio de enfermedad. Esto podría explicarse en pacientes con alteración de la inmunidad con disminución en la capacidad de generar títulos adecuados de anticuerpos, indispensables para lograr el aclaramiento sérico completo del virus y disminuir el daño hepático que ocasiona^{19-21,23}. Por ejemplo se ha visto en estudios de pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana que presentan hepatitis aguda por VHA tienen niveles de transaminasemia menores pero cargas virales de

VHA mayores y viremia más prolongada en comparación con pacientes sin virus de la inmunodeficiencia humana, lo cual traduce que probablemente la activación del sistema inmune tiene un rol dentro de la necrosis hepática desarrollada durante la hepatitis aguda²⁷⁻³¹.

Una teoría relativamente nueva es en la que se postula que la inmunoglobulina A (IgA) es un transportador hepatotrópico del VHA. En esta teoría se especula que este mecanismo contribuye a que la infección por VHA presente desenlaces clínicos diferentes o atípicos.

En un estudio de Andreas Dotzauer et al.³², 2012 se investigó este mecanismo transportador de IgA en un modelo de ratón con el que se demostró que los inmunocomplejos de VHA-IgA alcanzan el hepatocito de forma eficiente mediante una vía enterohepática mediada por transcitosis reversa por el receptor polimérico de inmunoglobulina (pIgR) a través del epitelio intestinal³³, mediante este mecanismo puede existir una reinfección continua endógena del hígado. Este ciclo mediado por IgA es terminado al aumentar los niveles séricos de inmunoglobulina G (IgG), presentes en fases avanzadas de la infección, ya que estos reemplazan a la IgA de forma competitiva en los complejos VHA-IgA, sin embargo en casos en que la inmunidad está comprometida puede contribuir a una menor síntesis de IgG y así a una enfermedad prolongada o cursos recurrentes de infección por VHA³².

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza en un paciente que presenta un segundo episodio de hepatitis aguda por VHA, manifestado clínica y bioquímicamente y corroborado mediante PCR de VHA (sérico o en heces). El paciente tendrá el antecedente de un primer episodio con un posterior aclaramiento viral por PCR de VHA y un periodo asintomático de aproximadamente 4 a 10 semanas de duración^{24,34}.

Se debe considerar como potencialmente infecciosos a los pacientes que cursan con una recurrencia⁵.

Los anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) contra VHA pueden permanecer detectables hasta por 3 a 4 meses después del evento y en ocasiones durar hasta 12 meses²², la presencia de estos anticuerpos no comprueba que las manifestaciones de la recurrencia sean por el VHA.

En el caso 3 se muestra un paciente que presenta una evolución de la infección por VHA de tipo colestásico persistente, sin embargo en su evolución presentó una elevación de las PFH con transaminasemia, se decidió su abordaje con biopsia hepática ya que no se cuenta con PCR para VHA en nuestro medio. En esta biopsia se observaron cambios citopáticos por virus lo cual se atribuyó a una recurrencia de VHA al tener serología negativa para otros virus hepatotrópicos.

Tratamiento

El manejo es de medidas generales y soporte, no existe un tratamiento específico.

Existen reportes con uso de ácido ursodesoxicólico para el manejo de la colestasis y prurito, así como del daño hepático mediado por la bilis gracias a los efectos citoprotectores e inmunomoduladores a nivel del hepatocito, sin embargo su uso no se encuentra estandarizado y varía de caso en caso,

siendo el prurito la indicación más frecuente quitar frase repetida.

El uso de esteroides es controversial, en la actualidad no hay una indicación para su uso en hepatitis recurrente por VHA, su empleo se ha asociado al desarrollo de un curso prolongado de la infección de VHA³⁵, sin embargo en otros reportes de caso se ha reportado una mejoría de la sintomatología con su uso^{19,23,36}, aún faltan estudios para establecer su utilidad en este escenario. El manejo con esteroides para el paciente del caso 3 se decidió en base a su asociación con un curso persistente, en el cual se ha descrito el uso de esteroides como ya se describió previamente.

Pronóstico

La recurrencia de infección por VHA es clínicamente y bioquímicamente de menor intensidad que el episodio inicial y al parecer no altera el pronóstico benigno de la enfermedad, en ocasiones se manifiesta con un cuadro con mayor colestasis en comparación al primer episodio^{22,23}.

Al igual que el curso típico de la enfermedad, no existe cronificación posterior a una recurrencia y las enzimas hepáticas normalizan la mayoría de las veces en aproximadamente 6 meses posterior a la infección³⁷.

Hepatitis fulminante

Definición

Se define como la presencia de una falla hepática aguda (FHA) secundaria a una infección por VHA^{38,39}.

Epidemiología

Actualmente la infección aguda por VHA es la etiología más frecuente de FHA en poblaciones en desarrollo con reportes de 3.1 a 26%³⁹⁻⁴⁴.

Estudios epidemiológicos de México han reportado una seroprevalencia de VHA de hasta 80%⁴⁵ y en algunos registros se ha documentado a la infección por VHA hasta en un 81.4% como etiología de la FHA^{41,42}. Sin embargo aunque la infección aguda por VHA es la causa viral más frecuente de FHA, en sí la FHA es infrecuente dentro de la evolución usual de la infección por VHA encontrándose aproximadamente en <1-3% de los casos de infección aguda por VHA^{38,46-48}.

Se ha visto en estudios que la evolución de la infección por VHA hacia FHA es más frecuente en pacientes adultos (mayores de 50 años de edad) en comparación a población pediátrica y más frecuente en pacientes con una hepatopatía crónica subyacente^{40,46,49,50}.

Fisiopatología

Los pacientes que desarrollan una FHA por infección del VHA probablemente es algo secundario a una respuesta inmune exagerada y no al efecto citopático del virus en el hepatocito, este efecto ya se ha observado en estudios *in vitro*⁵¹. Esta teoría se sospecha ya que en algunos estudios se ha demostrado que el ARN viral es frecuentemente indetectable en pacientes con FHA fulminante en el momento de

la presentación en comparación con pacientes sin FHA en los que incluso se encuentran cifras de ARN viral más elevadas (47% vs. 16%, $p < 0.02$), así mismo los pacientes que desarrollan enfermedad más grave presentan aclaramiento viral más rápido⁵²⁻⁵⁴.

Diagnóstico

La FHA es un deterioro abrupto de la función hepática, con el desarrollo de encefalopatía hepática (o cualquier nivel de alteración del estado de alerta) y coagulopatía, en un lapso menor de 26 semanas desde el inicio de la ictericia en un paciente sin historia previa de enfermedad hepática. Se determina que la infección aguda por VHA fue la causante al encontrar anticuerpos IgM contra VHA positivos y característicamente ausencia de otra causa de FHA⁵⁵.

Tratamiento

El tratamiento principal es el de soporte médico, sin embargo el único manejo curativo en pacientes con falla al manejo de soporte sin evidencia de recuperación espontánea es el trasplante hepático ortotópico (THO). Por su gravedad el manejo siempre deberá ser de manera hospitalaria y si hay posibilidad en una unidad monitorizada (preferentemente una unidad de cuidados intensivos)⁵⁵.

La N-acetilcisteína (NAC) se ha usado en la FHA gracias a sus diferentes propiedades; facilitar la síntesis de glutatión depletado, mejorar la oxigenación al ser usado como sustrato por la glutatión transferasa microsómica, aumento del flujo sanguíneo vía sistema guanilato ciclasa por un incremento del óxido nítrico y acción antioxidante e inmunomoduladora. En un estudio realizado en 12 pacientes pediátricos con FHA por VHA se siguió la evolución posterior al manejo con N-acetilcisteína. Se administró NAC a dosis de 10 mg/kg por día asociado a manejo con lactulosa, neomicina y medidas generales³⁹, en este estudio se describió que el uso de NAC parece una medida efectiva en FHA por VHA ya que al parecer modifica el curso clínico y previene desenlaces fatales. Sin embargo a la fecha no existe evidencia fuerte para su uso ni la duración de su aplicación.

El THO es el manejo de elección en pacientes con FHA que no presentan recuperación espontánea⁴⁰.

Existen otras alternativas de tratamiento como la L-ornitina L-aspartato, prostaglandina E, sistema de recirculación absorbente molecular y plasmaféresis las cuales no tienen recomendaciones fuertes para su uso en caso de FHA en la actualidad.

Pronóstico

Hasta el 50-65% de los pacientes tienen una recuperación espontánea mediante manejo con terapia de soporte, sin embargo hasta el 50% de los pacientes con FHA por VHA podría llegar a presentar una evolución desfavorable con necesidad de un THO o sin poder lograrse el mismo, la muerte^{40,54}. En un estudio de Taylor et al.⁴⁰ se observó una recuperación espontánea en pacientes con criterios para THO de hasta el 55% y desenlaces de THO o muerte en 45% (THO en 31% y muerte 14%) durante un seguimiento de 3

semanas, lo cual se reproduce en otros estudios con supervivencia con remisión espontánea de 50 – 70%^{38,40,43,56}.

El hallazgo de factores pronósticos adversos (falla renal, falla respiratoria, falla hemodinámica) son factores con alta mortalidad que indican la necesidad de THO⁵⁷⁻⁶².

Existen estudios en los que aparentemente el aclaramiento viral rápido se ha asociado a peores desenlaces en la FHA por VHA, lo cual se traduce en una mayor activación del sistema inmune con mayor daño citopático al hepatocito y por lo tanto mayor dificultad y tiempo para lograr una regeneración hepática⁵⁴.

Hepatitis autoinmune

Definición

En pacientes que en el momento del diagnóstico de una infección aguda por VHA se realiza el diagnóstico concomitante o tiempo después de HAI, no existe un criterio que defina el tiempo dentro del cual se pueda asociar una HAI a infección por VHA⁶³.

Epidemiología

La hepatitis autoinmune ocurre hasta en el 3% de los casos de infección por el VHA¹⁶. La evidencia de estos casos hasta el momento se limita a reportes de caso aislados⁶⁴.

Fisiopatología

Se ha postulado que la infección por el VHA, así como ocurre con otras infecciones virales, puede ser un factor desencadenante de una HAI latente en individuos susceptibles. En un estudio experimental en pacientes que desarrollaron HAI posterior a una infección subclínica por VHA, se observó que previo a la infección por el virus presentaron un defecto en la inmunotolerancia de los linfocitos T hacia el receptor de asialoglicoproteína presente en la superficie celular de los hepatocitos, el cual se considera el antígeno blanco principal en la HAI tipo 1, y posterior a la infección presentaron una activación de linfocitos T CD4 específicos así como un aumento en los títulos anticuerpos específicos para el receptor de asialoglicoproteína de los hepatocitos. En estos casos la HAI se manifestó dentro de los 5 meses posteriores a la infección por el VHA⁶⁵. Se ha postulado también la posibilidad de que más casos de HAI hayan sido precedidos por infección por VHA que no son detectados por haber presentado una infección subclínica.

Diagnóstico

Se puede determinar los criterios diagnósticos de la HAI de manera más práctica, utilizando la escala simplificada para la HAI en la que se requiere un puntaje ≥ 6 para un diagnóstico probable y un puntaje ≥ 7 para un diagnóstico definitivo con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 97%⁶⁶.

El diagnóstico de VHA asociado a HAI usualmente se realiza en el evento agudo, también existen pacientes a quienes se les realiza el diagnóstico meses después de la infección aguda, no está bien definido un criterio de tiempo para esta

asociación por falta de estudios. En el caso 1 se presentó una paciente que sin duda desarrolló una FHA por VHA ya que se encontró serología IgM positiva, sin embargo la biopsia hepática y los anticuerpos específicos para HAI fueron diagnósticos para una HAI. Aquí el cuestionamiento siempre es el mismo, si es que la paciente tenía una HAI subclínica con elevación mínima de transaminasas sin síntomas importantes y presentó una infección aguda por VHA (lo cual favoreció una presentación con FHA) o realmente la HAI se activó directamente con la infección por VHA; la fibrosis avanzada en la biopsia hepática probablemente apoyaría la primera hipótesis pero queda en duda ya que la paciente tenía PFH normales previo al evento.

Tratamiento

En los casos reportados que presentan HAI posterior a la infección por VHA se les ha instaurado el tratamiento correspondiente para HAI con buenos resultados⁶⁵. Recientemente se ha descrito que el tratamiento inicial con prednisona 0.5-1.0 mg/kg c/24 h VO con reducción gradual en conjunto con mofetil-micofenolato 1.5-2.0 g al día en dosis fraccionadas tienen tasas de respuesta equiparables como tratamiento de primera línea⁶⁷. El objetivo del tratamiento es alcanzar una remisión de los síntomas, una normalización bioquímica de las pruebas de función hepática y los niveles de IgG, y una normalización de los cambios histológicos característicos, para de esta manera, disminuir la progresión del daño hepático y la mortalidad a largo plazo, independientemente de si presentan o no cirrosis⁶⁸.

Pronóstico

En los pacientes en quienes se ha documentado hepatitis autoinmune concomitante con infección por el VHA y han recibido el tratamiento inmunosupresor correspondiente han presentado respuesta clínica y bioquímica apropiada a los 6 meses¹⁶.

Conclusiones

Los cursos atípicos de la infección por virus de hepatitis A tienen una prevalencia global del 7%, sin embargo esta varía dependiendo de la manifestación.

Es necesario enfatizar la importancia de las campañas de vacunación para poder disminuir los casos de infección grave por VHA y siempre recordar los grupos de alto riesgo como son los pacientes con una hepatopatía crónica subyacente.

Se han investigado algunos determinantes para el desarrollo de un curso atípico los cuales parecen tener una buena asociación, sin embargo aún son pocos estudios para poder realizar recomendaciones que impacten en la vigilancia y manejo de estos pacientes.

Se debe recordar que en el caso de pacientes con infección por VHA que presentan una nueva elevación de transaminasas o bilirrubinas habrá que descartar otras etiologías que expliquen la alteración de estudios de laboratorio (p.ej. autoinmunidad, otras infecciones virales [como virus de hepatitis E], etc.) y siempre considerar la probabilidad de que el paciente curse con un curso atípico para poder

disminuir la realización de estudios invasivos innecesarios como la biopsia hepática, la cual habrá que reservar para los casos que no tengan una explicación posterior al abordaje no invasivo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- MacCallum FO. Homologous serum jaundice. *Lancet*. 1947;2:691-2.
- Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a virus like antigen associated with acute illness. *Science*. 1973;182:1026-8.
- International Committee on Taxonomy of Viruses VIROLOGY DIVISION - IUOMS [Internet]. London: International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV); 2016. ICTV Taxonomy History for Hepatovirus A; 2016 [citado 19 Dic 2016]; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: http://www.ictvonline.org/taxonomyHistory.asp?taxnode_id=20151344&taxa_name=Hepatovirus%20A.
- Brundage SC, Fitzpatrick AN. Hepatitis A. *Am Fam Physician*. 2006;73:2162-8.
- Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:38-58.
- Kemmer NM, Miskovsky EP. Hepatitis A. *Infect Dis Clin North Am*. 2000;14:605-15.
- Pullukçu H, Kahraman H, Yamazhan T, et al. Use of steroids for prolonged cholestasis secondary to acute hepatitis A infection. *J Microbiol Infect Dis*. 2014;4:162-4.
- Gordon SC, Reddy KR, Schiff L, et al. Prolonged intrahepatic cholestasis secondary to acute hepatitis A. *Ann Intern Med*. 1984;101:635-7.
- Schiff ER. Atypical clinical manifestations of hepatitis A. *Vaccine*. 1992;10:S18-20.
- Khalid Sakib CJ. Cholestatic variants of viral disease and alcohol. En: Lindor KD, Talwalkar JA, editores. *Cholestatic Liver Disease*. First ed. New Jersey: Humana Pr Inc; 2008. p. 120-6.
- Jung YM, Park SJ, Kim JS, et al. Atypical manifestations of hepatitis A infection: a prospective, multicenter study in Korea. *J Med Virol*. 2010;82:1318-26.
- Marbet UA, Shefer S, Leevy CM. Intrahepatic cholestasis: modulation by immunological factors. *Schweiz Med Wochenschr*. 1986;116:969-70.
- Sciot R, van Damme B, Desmet VJ. Cholestatic features in hepatitis A. *J Hepatol*. 1986;3:172-81.
- Krawczyk M, Grünhage F, Langhirt M, et al. Prolonged cholestasis triggered by hepatitis A virus infection and variants of the hepatocanalicular phospholipid and bile salt transporters. *Ann Hepatol*. 2012;11:710-4.
- Tekin R, Yolbas I, Dal T, et al. Evaluation of adults with acute viral hepatitis a and review of the literature. *Clin Ter*. 2013;164:537-41.
- Tong MJ, el-Farra NS, Grew MI. Clinical manifestations of hepatitis A: recent experience in a community teaching hospital. *J Infect Dis*. 1995;171:S15-8.
- Saboo AR, Vijaykumar R, Save SU, et al. Prolonged cholestasis following hepatitis A virus infection: Revisiting the role of steroids. *J Glob Infect Dis*. 2012;4:185-6.
- Trauner M, Wagner M, Fickert P, et al. Molecular regulation of hepatobiliary transport systems: Clinical implications for understanding and treating cholestasis. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39: Suppl 111-24.
- Rachima CM, Cohen E, Garty M. Acute hepatitis A: Combination of the Relapsing and the Cholestatic Forms Two Rare Variants. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2000;319:417-9.
- Havens WP Jr. Infectious hepatitis in the Middle East: a clinical review of 200 cases in a military hospital. *JAMA*. 1944;126:17-23.
- Hoagland CL, Shank RE. Infectious hepatitis. A review of 200 cases. *JAMA*. 1946;130:615-23.
- Jacobson IM, Nath BJ, Dienstag JL. Relapsing Viral Hepatitis Type A. *J Med Virol*. 1985;16:163-9.
- Glikson M, Galun E, Oren R, et al. Relapsing hepatitis A Review of 14 cases and literature survey. *Medicine Baltimore*. 1992;71:14-23.
- Jelić O, Fornet-Sapceviski J, Kovacević L, et al. Recurrences of viral hepatitis A. *Acta Med Jugosl*. 1990;44:565-76.
- Mondello P, Patti S, Pecoraro G, et al. Diphasic or prolonged course of viral hepatitis A in children. *Boll Ist Sieroter Milan*. 1985;64:443-6.
- Eisenbach C, Longerich T, Fickenscher H, et al. Recurrence of clinically significant hepatitis A following liver transplantation form fulminant hepatitis A. *J Clin Virol*. 2006;35:109-12.
- Sagnelli E, Coppola N, Marrocco C, et al. HAV replication in acute hepatitis with typical and atypical clinical course. *J Med Virol*. 2003;71:1-6.
- Tagle M, Barriga JA, Gutierrez S, et al. Hepatitis viral tipo A recurrente complicada con insuficiencia renal. *Rev Gastroenterol. Perú*. 2004;24:92-6.
- Vallbracht A, Gabriel P, Maier K, et al. A cell mediated cytotoxicity in hepatitis virus Infection. *Hepatology*. 1986;6:1308-14.
- Vallbracht A, Majer K, Stierhof YD, et al. Liver-derived cytotoxic T cells in hepatitis A virus infection. *J Infect Dis*. 1989;160:209-17.
- Ida S, Tachikawa N, Nakajima A, et al. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on acute hepatitis A virus infection. *Clin Infect Dis*. 2002;34:379-85.
- Dotzauer A, Heitmann A, Laue T, et al. The role of immunoglobulin A in prolonged and relapsing hepatitis A infections. *J Gen Virol*. 2012;93:754-60.
- Dotzauer A, Brenner M, Gebhardt U, et al. IgA-coated particles of hepatitis A virus are translocated antipolarly from the apical to the basolateral site of polarized epithelial cells via the polymeric immunoglobulin receptor. *J Gen Virol*. 2005;86:2747-51.
- Gruer LD, McKendrick MW, Beeching NJ, et al. Relapsing hepatitis associated with hepatitis A virus. *Lancet*. 1982; 163.

35. Schitt ER. Atypical clinical manifestations of hepatitis A. *Vaccine*. 1992;10 Suppl 1:518–20.
36. Schiff L. The use of steroids in liver disease. *Medicine*. 1966;45:565–73.
37. Ertekin V, Selimoğlu MA, Orbak Z, et al. An unusual combination of relapsing and cholestatic hepatitis a in childhood. *Yonsei Med J*. 2003;44:939–42.
38. Chi H, Haagsma EB, Riezebos-Brilman A, et al. Hepatitis A related acute liver failure by consumption of contaminated food. *J Clin Virol*. 2014;61:456–8.
39. Sotelo N, De los Angeles Durazo M, Gonzalez A, et al. Early treatment with N-acetylcysteine in children with acute liver failure secondary to hepatitis A. *Ann Hepatol*. 2009;8:353–8.
40. Taylor RM, Davern T, Muñoz S, et al. Fulminant Hepatitis A Virus Infection in the United States: Incidence Prognosis, and Outcomes. *Hepatology*. 2006;44:1589–97.
41. Perdigón-Villaseñor G, Fernández-Cantón SB. Estadísticas vitales evolución reciente del comportamiento de las hepatitis virales en México, 1990-2007. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2009;66:204–7.
42. Valdespino JL, Ruiz-Gómez J, Olaiz-Fernández G, et al. Seroprevalencia de la hepatitis A en México Sensor de inequidad social e indicador de políticas de vacunación. *Sal Pub Mex*. 2007;49 Suppl3:377–85.
43. Ciocca M, Moreira-Silva SF, Alegría S, et al. Hepatitis as an etiologic agent of acute liver failure in Latin America. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:711–5.
44. Cochran JB, Losek JD, et al. Acute liver failure in children. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23:129–35.
45. Tappin-Conyer R, Santos JI, Cavancalti AM, et al. Hepatitis A in Latin America: a changing epidemiologic pattern. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61:825–9.
46. Atkinson W. Hepatitis A. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 8. th ed Atlanta, Ga: Centers for Disease Control and Prevention; 2005. p. 177–8189. A11, A33 A34.
47. Papaevangelou G, Tassopoulos N, Roumeliotou-Karayannis A, et al. Etiology of fulminant viral hepatitis in Greece. *Hepatology*. 1984;4:369–72.
48. Schiodt FV, Atillasoy E, Shakil AO, et al. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Liver Transpl Surg*. 1999;5:29–34.
49. Ferreira CT, Vieira SM, Kieling CO, et al. Hepatitis A acute liver failure: follow-up of paediatric patients in southern Brazil. *J Viral Hepat*. 2008;2 Suppl:66–8.
50. O'Grady J. Modern management of acute liver failure. *Clin Liver Dis*. 2007;11:291–303.
51. Fleischer B, Fleischer S, Maier K, et al. Clonal analysis of infiltrating T lymphocytes in liver tissue in viral hepatitis A. *Immunology*. 1990;69:14–9.
52. Wai CT, Fontana RJ, Polson J, et al. Clinical outcome and virological characteristics of hepatitis B-related acute liver failure in the United States. *J Viral Hepat*. 2005;12:192–8.
53. Fujiwara K, Kojima H, Yasui S, et al. Hepatitis A Viral Load in Relation to Severity of the Infection. *J Med Virol*. 2011;83:201–7.
54. Ajmera V, Xia G, Vaughan G, et al. What factors determine the severity of hepatitis A-related acute liver failure? *J Viral Hepat*. 2011;18:e167–74.
55. Lee WM, Larson AM, Stravitz RT. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure: Update 2011. *Hepatology*. 2011;1–26.
56. Schiødt FV, Davern TJ, Shakil AO, et al. Viral hepatitis-related acute liver failure. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:448–53.
57. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002;137:947–54.
58. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989;97:439–45.
59. Pitre J, Soubrane O, Dousset B, et al. How valid is emergency liver transplantation for acute liver necrosis in patients with multiple-organ failure? *Liver Transpl Surg*. 1996;2:1–7.
60. Ring-Larsen H, Palazzo U. Renal failure in fulminant hepatic failure and terminal cirrhosis: a comparison between incidence, types, and prognosis. *Gut*. 1981;22:585–91.
61. Shakil AO, Kramer D, Mazariegos GV, et al. Acute liver failure: Clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria. *Liver Transpl*. 2000;6:163–9.
62. Rezende G, Roque-Afonso AM, Samuel D, et al. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. *Hepatology*. 2003;38:613–8.
63. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51:1–31.
64. Skoog SM, Rivard RE, Batts KP, et al. Autoimmune hepatitis preceded by acute hepatitis A infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:9–1568.
65. Vento S, Garofano T, di Perri G, et al. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet*. 1991;337:7–1183.
66. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:169–76.
67. Zachou K, Gatselis NK, Arvaniti P. A real-world study focused on the long-term efficacy of mycophenolate mofetil as first-line treatment of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:1035–47.
68. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1996;110:848–57.