



DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.6738938>

**Hepatitis viral aguda tipo A fulminante
(Fulminant acute viral hepatitis type A)**

Yraima Larreal <https://orcid.org/0000-0002-0862-9842>

Sección de Virología del Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 1 de Mayo 2022
Aceptado: 1 de Junio 2022

RESUMEN

La evolución clínica de la infección por virus de Hepatitis A (VHA) es usualmente de curso benigno y autolimitado en más del 90 % de los casos; sin embargo, la falla hepática fulminante se describe dentro de sus formas atípicas de presentación. Las formas atípicas de la infección por VHA han sido poco estudiadas y rara vez es tomada en cuenta como diagnóstico diferencial en la práctica clínica.

Palabras claves: Hepatitis viral aguda, virus de hepatitis A, hepatitis fulminante.

ABSTRACT

The clinical course of Hepatitis A virus (HAV) infection is usually benign and self-limited in more than 90% of cases; however, fulminant liver failure is described within its atypical forms of presentation. Atypical forms of HAV infection have been poorly studied and are rarely taken into account as a differential diagnosis in clinical practice.

Key words: Acute viral hepatitis, hepatitis A virus, fulminant hepatitis.

Autor de correspondencia: Yraima Larreal. Sección de Virología del Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela: yraimalarreal@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La hepatitis A es una enfermedad descrita desde hace muchos años, producida por el virus de su mismo nombre, virus de hepatitis A (VHA), identificado por primera vez en 1973, actualmente prevenible con vacunas. La prevalencia de la enfermedad varía según la región y dependen en gran medida de su situación socioeconómica. En África, Asia y América del Sur donde la vía principal de infección por el VHA es la vía fecal-oral a partir de alimentos y agua contaminados, la evidencia de infección pasada es casi un 100 % (1). En estos países, se presume que la mayoría de los niños se infectan a edades muy tempranas y suele ser asintomática. A diferencia de los países desarrollados donde son diferentes los factores de riesgo, principalmente viajes internacionales a áreas endémicas o el contacto de persona a persona con una persona infectada, por lo que la infección,



principalmente de los no vacunados, ocurre en la edad adulta, lo que representa mayor riesgo de complicaciones y presentación de formas atípicas de la enfermedad.

Virus de Hepatitis A

El VHA es un virus de ácido ribonucleico (ARN) perteneciente a la familia *Picornaviridae*, género *Hepatovirus*, física y genéticamente estable. A pesar de esta organización genómica, algunos rasgos contribuyen a la singularidad del VHA, entre sus puntos distintivos esta la aparición de un solo serotipo viral debido a severas limitaciones estructurales de la cápside, que impiden la aparición de nuevos serotipos, el efecto del uso de codones en el plegamiento de la cápside también puede contribuir a estas limitaciones estructurales y a su vez, a la estabilidad antigénica. Se describen hasta ahora 5 genotipos, sólo los genotipos I, II y III, divididos en subtipos A y B, infectan a los humanos.

Para el VHA existe en un fenotipo dual, viriones desnudos y casi envueltos. Los viriones casi envueltos son partículas desnudas contenidas en vesículas similares a exosomas, y son los viriones que se encuentran en la sangre. Por el contrario, los viriones desnudos se liberan de los exosomas por la acción de las sales biliares en el paso de los conductos biliares al intestino y se excretan en las heces. Las partículas en los exosomas son inmaduras y contienen la proteína VP1-pX; en cambio, los viriones desnudos en las heces son maduros y contienen la proteína VP1 completamente procesada (2).

El ciclo de infección se inicia con la ingestión de partículas desnudas. Estas partículas son altamente estables en el medio ambiente, por ejemplo, aún se pueden detectar títulos infecciosos altos después de 60 días de desecación en superficies a temperatura ambiente o en suelos y agua después de varias semanas, y en el tránsito desde el estómago hacia el intestino. El VHA infecta los hepatocitos, donde es su sitio principal de replicación, pero aún no se comprende con exactitud cómo llega el virus al hígado desde el intestino (2, 3).

Transmisión

Se transmite principalmente de forma fecal-oral. Puede ser directo a través del contacto con una persona infectada o indirecto por la ingestión de agua o alimentos contaminados. La concentración del virus es más alta en las heces durante las dos semanas anteriores al inicio de la ictericia, momento en el cual el individuo es más infeccioso. La mayoría de las personas ya no son infecciosas una semana después de que aparece la ictericia, momento en el que disminuyen la eliminación de heces y la viremia.

Puede transmitirse de persona a persona en grupos de alto riesgo como viajeros, hombres que tienen sexo con hombres, personas que consumen sustancias y personas sin hogar, este patrón de transmisión es el responsable de la mayoría de los brotes en los países desarrollados. Las infecciones en receptores de transfusiones sanguíneas pueden ocurrir, aunque estos casos son raros (4).

Patogenia



Una vez ingerido por vía oral, el virus se absorbe del tracto gastrointestinal y las partículas del VHA se transportan a la membrana basolateral del hepatocito a través de la circulación portal. La lesión hepatocelular en la infección aguda por VHA está mediada por varios mecanismos inmunitarios. Se ha demostrado que los pacientes con infección aguda por VHA tienen la liberación de interferón-gamma citotóxico mediada por células T específicas del virus. Además, los modelos recientes de ratones han demostrado la apoptosis hepatocelular inducida por el VHA y la inflamación asociada con la respuesta inmunitaria innata. Después de la replicación en el hígado, el VHA se excreta en la bilis y se libera en las heces.

Se han propuesto dos hipótesis para explicar cómo el HAV cruza la barrera intestinal hacia la sangre: la replicación en las células intestinales epiteliales o la transcitosis a través de las células "M", se ha propuesto que los viriones desnudos pueden utilizar una transcitosis inversa mediada por IgA a través del receptor polimérico de inmunoglobulina. Aunque se desconoce la naturaleza de los viriones que salen a través de la membrana basolateral de estas células intestinales, es probable que sean partículas desnudas cubiertas con IgA. En consecuencia, se ha demostrado que el VHA puede infectar los hepatocitos a través del receptor de asialoglicoproteína, que se une e internaliza las moléculas de IgA. La estructura 3D de las partículas VHA maduras desnudas se ha resuelto, revelando una superficie lisa que carece de la depresión de unión al receptor habitual presente en otros picornavirus, lo que estaría de acuerdo con dicha vía de entrada.

Además, las partículas desnudas desprovistas de IgA ingresan al hepatocito por endocitosis. La salida de los hepatocitos es principalmente en forma de viriones casi envueltos y a través de las membranas apical y basolateral. Recientemente se ha propuesto que los gangliósidos son receptores esenciales, que actúan sobre los endosomas y lisosomas tardíos, para la liberación de las cápsidas del VHA en el citoplasma, donde se produciría el desprendimiento por un mecanismo aún desconocido. También se ha descrito una tercera vía de transmisión de VHA de célula a célula, basada en la entrega de genomas de ARN sin cápside que son una carga abundante de los viriones casi envueltos.

El VHA produce una infección muy sigilosa del hígado, lo que lleva a un nuevo paradigma de interacciones virus-huésped. El desequilibrio inmunitario producido permite la expansión viral con daño hepatocelular limitado, característico de la patogenia del VHA. La resolución final de la infección hepática está mediada principalmente por una respuesta fuerte y sostenida de células T CD4.

Los pacientes que desarrollan hepatitis fulminante por infección del VHA probablemente sea secundario a una respuesta inmune exagerada y no al efecto citopático del virus en el hepatocito. Esta teoría se sospecha ya que en algunos estudios se ha demostrado que el ARN viral es frecuentemente indetectable en pacientes con falla hepática aguda (FHA) 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 rápido (5).



Formas de presentación Clínica

Se describen cinco patrones clínicos, tres de ellos formas atípicas de presentación: 1) Infección asintomática 2) Infección sintomática 3) Hepatitis colestásica 4) Infección recurrente y 5) Hepatitis Fulminante.

Forma Asintomática: En los niños pequeños, la infección es en gran medida asintomática; menos del 10 % de los niños < 6 años desarrollan ictericia con la infección por VHA, y la única evidencia de infección es la presencia serológica de anticuerpos anti-VHA.

Infección Sintomática: En niños mayores y adultos, la infección por VHA sigue un patrón característico. A la infección le sigue un período de incubación de 15 a 50 días, promedio de 28 días, en el que el virus se replica activamente en los hepatocitos. Después del período de incubación, inicia una fase pre icterica 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 generales atípicos como mialgias, artralgias, tos, diarrea, constipación, prurito y urticaria. Posteriormente se presenta una fase icterica que dura de 4 a 30 días que se caracteriza por coluria, acolia e ictericia. En la gran mayoría de los casos el curso de la enfermedad presenta remisión espontánea en menos de dos meses, sin embargo, un 10 a 20% de casos sintomáticos presentan un curso atípico manifestado como hepatitis recurrente, colestasis persistente o desarrollo de falla hepática fulminante (6,7). Los pacientes mayores de 50 años de edad tienen riesgo de mayor severidad, hospitalización y muerte. Hasta la fecha no se ha documentado que la infección por el VHA evolucione hacia la cronicidad (8,9).

Hepatitis Colestásica: Las características habituales de la hepatitis viral A colestásica son: prurito, fiebre, diarrea y pérdida de peso. Los niveles de bilirrubina sérica son > 10 mg/dl y el curso clínico dura al menos 12 semanas (9).

Hepatitis Recurrente: Una forma bifásica o recurrente de hepatitis viral A, ocurre en 6 a 10% de los casos. El episodio inicial dura de 3 a 5 semanas y es seguido por un período de remisión caracterizado por pruebas de funcionalismo hepático normales durante 4 a 5 semanas, posteriormente una recaída que puede imitar el episodio inicial de la hepatitis aguda, aunque generalmente los síntomas son menos severos que los iniciales. La duración total de la enfermedad varía de 16 a 40 semanas desde el inicio y la IgM contra el VHA persiste durante todo el curso clínico. El VHA ha sido aislado en las heces durante la recaída (9).

Hepatitis fulminante

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 ausencia de otra causa de falla hepática aguda. Existen tres pilares para su



diagnóstico: rápido inicio de la disfunción hepática, con ictericia y protrombina <40%; aparición de encefalopatía; y ausencia de historia previa de enfermedad hepática.

La hepatitis fulminante es un síndrome complejo con deterioro orgánico grave. Es típico que el paciente comience a desarrollar síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos y malestar general acompañados de ictericia y encefalopatía hepática. La ictericia es un signo precoz y rápidamente progresivo, siendo la hiperbilirrubinemia de predominio conjugado una de las principales características, excepcionalmente puede aparecer después de la encefalopatía hepática. Es necesario confirmar la presencia de signos clínicos y bioquímicos de insuficiencia hepatocelular grave como son la encefalopatía hepática y actividad de protrombina inferior al 40%.

El edema cerebral y la hipertensión intracraneal se encuentran entre las complicaciones más graves. Se necesita un alto índice de sospecha y debe ser incluido dentro del diagnóstico clínico diferencial, el reconocimiento temprano del síndrome es determinante para proporcionar el tratamiento multidisciplinario más agresivo posible (10,11).

La hepatitis fulminante es rara y aunque la infección aguda por VHA es la causa viral más frecuente, sólo ocurre en menos del 1% de los casos. Es más común entre pacientes de edad avanzada, enfermedad hepática subyacente, cirrosis alcohólica o enfermedad renal crónica (6).

La Hepatitis A fulminante (HAF) se ha asociado a títulos bajos de ARN viral, probablemente relacionados con una respuesta inmunitaria exagerada del huésped que reduce la carga viral del VHA y da como resultado un daño significativo en los hepatocitos (11).

La razón de la evolución de la infección por VHA hacia hepatitis fulminante es probablemente multifactorial, existiendo factores de riesgo propios del huésped y otros dependientes del virus.

Entre los factores de riesgo dependientes del huésped, la edad es el más importante; cuanto mayor es el individuo, más probable es que ocurra una reacción o evento adverso. Se han establecido también asociaciones de polimorfismos genéticos de algunas poblaciones, en específico el polimorfismo TLR4 rs11536889, reconocidos por receptores tipo Toll, que inician la respuesta del huésped ante la enfermedad hepática (12).

Por otro parte, la presencia de Las infecciones crónicas subyacentes por otros virus como virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis B (VHB) y virus de hepatitis C (VHC) se han relacionado también con formas graves de presentación, así como la coinfección con otros agentes virales como dengue, parvovirus, SARSCoV-2 entre otros (13- 15)

Otros virus no hepatotropos también han estado relacionados con hepatitis aguda (16, 17) entre los más frecuentes se encuentran los virus herpes, en especial el citomegalovirus humano y el virus de Epstein-Barr, parotiditis y dengue, entre los más frecuentemente involucrados, todos ellos capaces de producir hepatitis reactiva no ictericia, de igual forma hepatitis agudas asociadas a infecciones por virus herpes simple, virus de la varicela-zóster, virus de la rubéola, parvovirus humano B19 y adenovirus, en ocasiones con presentación fulminante (18).



En cuanto a los factores dependientes del virus, hay algunos estudios que sugieren la asociación de algunos sub genotipos con casos de hepatitis A fulminante. La prevalencia mundial de los subgenotipos IA, IB y IIIA es del 66%, 14% y 21%, respectivamente, mientras que la asociación de estos sub genotipos a casos fulminantes es del 30%, 30% y 41%, respectivamente. Estos datos indicarían que la hepatitis fulminante se asocia con mayor frecuencia a infecciones por el sub genotipo IIIA (8).

Otro de los factores asociados a una mayor virulencia es la actividad del sitio de entrada del ribosoma interno (IRES) que presumiblemente actúa como un factor de virulencia, y es tentador especular que la capacidad de interactuar con la biogénesis de las partículas con pseudo envoltura también puede ser un factor determinante de la patogénesis. La infección de pacientes con respuestas antivirales innatas alteradas con cepas portadoras de mutaciones que afectan a los factores de virulencia mencionados puede dar lugar a casos graves de hepatitis A (8).

Las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis A aguda son raras, pero pueden incluir síntomas neurológicos como el síndrome de Guillain-Barré, erupción cutánea, pancreatitis, artritis, miocarditis, lesión renal aguda y trastornos hematológicos como la hemólisis y la crioglobulinemia (6)

Diagnóstico

Para el diagnóstico serológico de la infección aguda por VHA es necesaria la presencia de anticuerpos anti-HAV-inmunoglobulina M (IgM), que están presentes al inicio de los síntomas. Poco tiempo después aparecen los anticuerpos anti-HAV-IgG los cuales continuarán presentes y confieren inmunidad de por vida a diferencia de los títulos anti-HAV-IgM que estarán solo en la fase aguda y desaparecen con el tiempo. El ARN del VHA se puede encontrar en varias secreciones y excreciones corporales mediante pruebas moleculares que incluyen la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa para detectar el ARN viral (PCR-RT).

El análisis sanguíneo revelará una linfocitosis leve y un tiempo de protrombina normal. Si el tiempo de protrombina es elevado, debe despertar la sospecha de daño hepático grave, incluido el riesgo de encefalopatía y hepatitis fulminante.

La hepatitis A se asocia con una elevación de las transaminasas, que vuelven a la normalidad en 4 a 6 meses. Los niveles de bilirrubina también están elevados y si persisten se debe sospechar una enfermedad hepática colestásica (6).

Tratamiento

El tratamiento para HAV es en gran medida de apoyo con recuperación espontánea en la gran mayoría de los pacientes. Hay pocos modelos predictivos que intenten distinguir entre la hepatitis A fulminante y la recuperación espontánea. Se recomienda que los pacientes que tengan hepatitis A IgM positiva, encefalopatía, empeoramiento en las pruebas de funcionalismo hepático y pruebas



de coagulación alteradas, deben ser monitoreados de cerca y remitidos a centros de trasplante con urgencia para su manejo.

Aún no existe un tratamiento antiviral específico aprobado para el tratamiento de la infección aguda por VHA. Sin embargo, algunas drogas antivirales usadas para otras infecciones virales como rivavirina, amantidina, interferón y sofosbuvir, han mostrado actividad antiviral sobre VHA en cultivos celulares (4)

Pronóstico

El 50 al 65% de los pacientes con infección por VHA tienen una recuperación espontánea mediante manejo con terapia de soporte, sin embargo, aproximadamente el 50% de los pacientes con FHA por VHA podría llegar a presentar una evolución desfavorable con necesidad de un trasplante hepático o de no poder realizarse, la muerte (6).

En 2006, el grupo de estudio ALFSG diseñó un modelo de pronóstico basado en las características clínicas de presentación, ALT < 2600 UI/L, creatinina > 2,0 mg/dL, intubación y vasopresores, que predicen la probabilidad de muerte y la necesidad de trasplante con alta precisión (19). Posteriormente, se derivó un sistema de puntuación refinado de una cohorte de 294 pacientes coreanos con hepatitis A fulminante para predecir la probabilidad de muerte o la necesidad de un trasplante de hígado (20). Este sistema de puntuación tiene en cuenta múltiples valores objetivos (edad, razón internacional normalizada, bilirrubina, amoníaco, creatinina y hemoglobina) en el momento de la FHA asociada al VHA y, en comparación con el grupo de estudio ALFSG, este nuevo modelo predijo mejor la probabilidad de muerte o necesidad de trasplante tanto en la cohorte de descubrimiento coreana como en las cohortes de validación internacional. Estos sistemas de puntuación son útiles para determinar el nivel de atención que debe recibir un paciente con infección aguda por VHA. Sin embargo, existe una tasa de recuperación inusualmente alta para la insuficiencia hepática aguda relacionada con el VHA y, dado esto, se han propuesto trasplantes auxiliares y dispositivos hepáticos artificiales como puentes terapéuticos para la recuperación y regeneración del hígado nativo (21).

Además, existen otros modelos pronósticos, como el BiLE (bilirrubina, lactato y etiología), cuya sensibilidad es del 79 % y su especificidad es del 84 % para predecir muerte o requerimiento de trasplante hepático (22)

Prevención

Según la OMS, la forma más efectiva de prevenir la infección por VHA es mejorar las prácticas de saneamiento, seguridad alimentaria e inmunización. En los Estados Unidos, la vacunación contra la hepatitis A está disponible como vacunas inactivadas de un solo antígeno (HAVRIX y VAQTA) o en combinación con la hepatitis B (TWINRIX). Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan la vacunación para niños de 12 meses o más, viajeros a países endémicos, homosexuales, usuarios de drogas ilegales, personas expuestas a riesgos laborales, personas con trastornos del factor de coagulación o enfermedad hepática crónica. La dosificación estándar para adultos recomienda la administración de dos dosis de la vacuna con un intervalo de



6 a 12 meses. Estas vacunas son muy eficaces cuando las tasas de seroconversión se acercan al 100%.

Actualmente hay 4 vacunas contra el VHA inactivadas disponibles, todas con perfiles similares de eficacia y efectos secundarios. Sin embargo, los programas de vacunación generalizados no son actualmente universales (23). De hecho, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que no se realicen esfuerzos a gran escala en áreas altamente endémicas donde casi el 100 % de los niños contraen el VHA a una edad temprana y son asintomáticos. Por otro lado, se recomienda la vacunación dirigida a grupos de alto riesgo (en áreas de baja prevalencia). También se recomienda la vacuna contra el VHA o la inmunoglobulina contra el VHA para la profilaxis posterior a la exposición dentro de las 2 semanas posteriores a la exposición (24); sin embargo, la vacuna VHA tiene una ventaja sobre la inmunoglobulina, incluida la inmunidad activa y una acción de mayor duración.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matthew A, Sonali P. Viral hepatitis: Past, present, and future. *World J Gastroenterol* 2022; 28(14): 1405–1429.
2. Xiangxi W, Jingshan R, Qiang G, Zhongyu H, Yao S, Xuemei L, Rowlands D, Weidong Y, Junzhi W, David S, Zihé R, Elizabeth E. Hepatitis A virus and the origins of picornaviruses. *Nature* 2015; 517(7532): 85–88.
3. Genus: Hepatovirus—Picornaviridae—Positive-Sense RNA Viruses—ICTV. [(accessed on 9 September 2021)]. Available online: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/positive-sense-rna-viruses/w/picornaviridae/709/genus-hepatovirus.
4. Miguères M, Lhomme S, Izopet J. Hepatitis A: Epidemiology, High-Risk Groups, Prevention and Research on Antiviral Treatment. *Viruses* 2021; 13(10): 1900.
5. Ajmera G, Xia G, Vaughan J, Forbi L, Ganova Y, Khudyakov C, Opio R, Taylor R, Restrepo S, Munoz R, Fontana W, Lee M, the Acute Liver Failure Study Group. What factors determine the severity of hepatitis A-related acute liver failure? *Journal of viral hepatitis* 2011; 18(7):167-174.
6. Muñoz-Martínez S, Díaz-Hernández H, Suárez-Flores D, Sánchez-Ávila J, Gamboa-Domínguez A, García-Juárez I, Torrea A. Manifestaciones atípicas de la infección por el virus de la hepatitis A. *Revista de Gastroenterología de México* 2018. 83(2): 134-143.
7. Lorio N, John S. Hepatitis A 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459290/>.
8. Pintó R, Pérez F, Costafreda M, Chavarria G, Guix S, Ribes E, Bosch A. Pathogenicity and Virulence of Hepatitis A Virus. *Virulence* 2021; 12:1174–1185.
9. Schiff E. Manifestaciones clínicas atípicas de la hepatitis A. *Vacuna* 1992; 10(1): 18-20.
10. Moreno R. Hepatitis fulminante. *Revista de Gastroenterología de México*. 2013;78(1):101-102.
11. Lee HW, Chang DY, Moon HJ. Clinical Factors and Viral Load Influencing Severity of Acute Hepatitis A. *PLoS One* 2015;10(6):e0130728.



12. Kashyap P, Deka M, Medhi S, Dutta S, Kashyap K, Kumari N. Association of Toll-like receptor 4 with hepatitis A virus infection in Assam. *Acta Virol.* 2018;62(1):58-62.
13. Gohal G. A fatal hepatitis A virus with dengue fever co-infection. *IDCases.* 2019.
14. Figen O, Emre B, Oğuz C, Namik O. Hepatitis A and parvovirus B19 infections in an infant with fulminant hepatic failure. *Turk J Gastroenterol* 2006;17(2):148-50.
15. Anahita S, Sudabeh A, Neda A. A case of COVID-19 with concomitant hepatitis A infection. *Rev Esp Enferm* 2022; 114 (3): 174-175.
16. Larreal Y, Valero N, Estévez J, Reyes I, Maldonado M, Espina L, Arias J, Meleán E, Añez G, Atencio R. Alteraciones Hepáticas en Pacientes con Dengue. *Investigación Clínica* 2005; 46(2): 169-178.
17. Larreal Y, Andrade E, Cuevas Y, Mendoza A, Montiel M, Levy A, Valero N. Pruebas de funcionalismo hepático en pacientes con infección viral aguda. *Acta bioquím. clín. latinoam* 2012. 28(1): 38-46.
18. Echevarría J. Etiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica* 2006; 24(1):45-56.
19. Taylor RM, Davern T, Munoz S, Han SH, McGuire B, Larson AM, Hynan L, Lee WM, Fontana RJ. Acute Liver Failure Study Group. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: Incidence, prognosis, and outcomes. *Hepatology* 2006; 44: 1589–1597.
20. Kim JD, Cho EJ, Ahn C, Park SK, Choi JY, Lee HC, Kim DY, Choi MS, Wang HJ, Kim IH, Yeon JE, Seo YS, Tak WY, Kim MY, Lee HJ, Kim YS, Jun DW, Sohn JH, Kwon SY, Park SH, Heo J, Jeong SH, Lee JH, Nakayama N, Mochida S, Ido A, Tsubouchi H, Takikawa H, Shalimar, Acharya SK, Bernal W, O'Grady J, Kim YJ. A Model to Predict 1-Month Risk of Transplant or Death in Hepatitis A-Related Acute Liver Failure. *Hepatology* 2019; 70:621–629.
21. Rela M, Kaliamoorthy I, Reddy MS. Current status of auxiliary partial orthotopic liver transplantation for acute liver failure. *Liver Transpl* 2016; 22: 1265–12.
22. Suarez C, Lombo C. Rol del lactato en pacientes con falla hepática. *Universitas Medica* 2021; 62(3).
23. WHO position paper on hepatitis A vaccines 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012; 87: 261–76.
24. Nelson NP, Link-Gelles R, Hofmeister MG, Romero JR, Moore KL, Ward JW, Schillie SF. Update: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Hepatitis A Vaccine for Postexposure Prophylaxis and for Preexposure Prophylaxis for International Travel. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018; 67: 1216–1220.