



SECRETARIA GENERAL DE
SANIDAD

DIRECCIÓN GENERAL DE
SALUD PÚBLICA

**Centro de Coordinación de Alertas y
Emergencias Sanitarias**

Alerta de hepatitis no A-E aguda grave de causa desconocida en niños menores de 10 años en Reino Unido.

Situación en España.

13 de mayo de 2022

Información sobre la alerta

Casos en Reino Unido y el Mundo

El 5 de abril de 2022, el Punto Focal Nacional del Reglamento Sanitario Internacional (RSI) de Reino Unido (R.U.) notificó a la OMS 10 casos de hepatitis aguda grave de etiología desconocida en niños menores de 10 años previamente sanos en el cinturón central de Escocia. Las edades oscilaron entre los 11 meses y los cinco años. Nueve casos tuvieron un inicio de síntomas durante marzo de 2022 y uno tuvo un inicio más temprano, en enero de 2022. Los síntomas incluyeron ictericia, diarrea, vómitos y dolor abdominal. Los 10 casos fueron detectados cuando estaban hospitalizados.

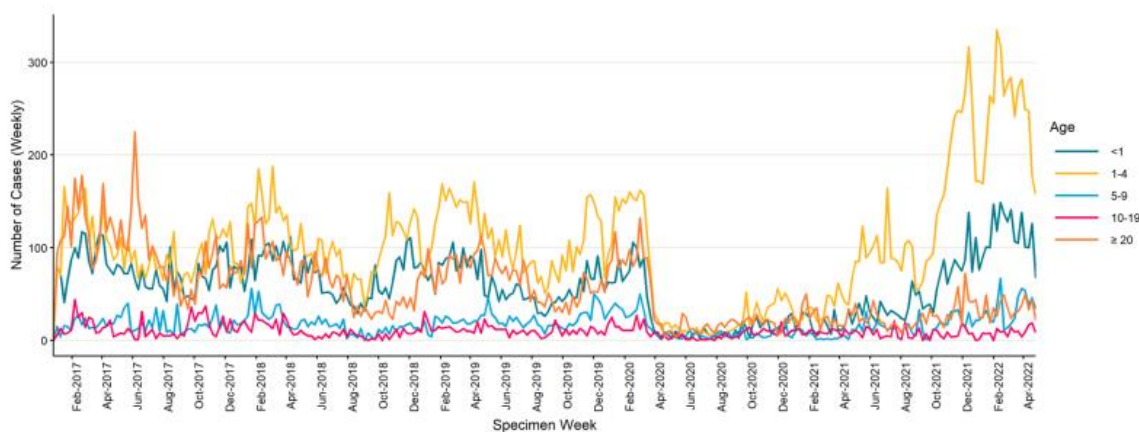
Tras iniciar una investigación a nivel nacional, el 8 de abril de 2022, se habían identificado en el Reino Unido un total de 74 casos que cumplían con la definición de caso. El síndrome clínico en los casos identificados es de hepatitis aguda con transaminasas muy elevadas, frecuentemente con ictericia, a veces precedida de síntomas gastrointestinales, en niños hasta los 10 años. Algunos casos requirieron traslado a unidades pediátricas especializadas en hígado y seis niños requirieron trasplante hepático. Según los informes ningún niño había fallecido. El 6 de mayo de 2022, R.U. publica el Technical briefing 2 (“Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England”), en el que se incluyen 163 casos, 11 de los cuales requirieron trasplante hepático y ningún fallecido hasta ese momento.

Según información publicada por el ECDC el 10 de mayo, además de los casos detectados en España que se describen a continuación, se han detectado casos en otros 10 países de la UE: Austria (2), Bélgica (3), Dinamarca (6), Francia (2), Irlanda (5), Italia (35), Alemania (1), Países Bajos (6), Noruega (4) y Polonia (1). Cuatro casos han requerido trasplante hepático. Además, en otros países se han detectado otros 181 casos en Argentina (8), Brasil (16), Canadá (7), Costa Rica (2), Indonesia (15), Israel (12), Japón (7), Panamá (1), Palestina (1), Serbia (1), Singapur (1), Corea del Sur (1) y EEUU (109). El total de casos notificados a nivel mundial a través de la OMS y el ECDC es de 450, incluyendo 11 fallecimientos notificados en Indonesia (5), Palestina (1), y EEUU (5).

Investigaciones y principales hipótesis etiológicas

La infección por adenovirus junto con otros cofactores que potenciarían su efecto se mantiene como hipótesis causal principal. Así de 163 casos notificados por R.U. 126 fueron analizados para adenovirus de los cuales 91 (72%) resultaron positivo. Sin embargo, se continúa investigando el rol potencial de SARS-CoV-2 y de componentes toxicológicos. En las últimas semanas, según los datos aportados por la vigilancia de infecciones respiratorias en Reino Unido, la incidencia de infecciones por adenovirus se ha incrementado de forma muy importante, respecto a los años previos, sobre todo en niños de 1 a 4 años y niños de 5 a 9 años (Figura 1).

Figura 1. Episodios de adenovirus (muestras positivas) en Inglaterra por edades, desde el 1 de enero de 2017 al 1 de mayo de 2022.



Fuente: UK Health Security Agency

Los adenovirus 40-41 son una de las causas más frecuentes de gastroenteritis víricas en niños. La hepatitis puede ser una complicación poco frecuente en estos casos, especialmente en inmunodeprimidos. También se están investigando activamente otras posibles causas, incluido otros tipos de coronavirus, otras infecciones o causas ambientales. Hasta este momento el papel en la patogénesis de la hepatitis de los virus encontrados en algunos de los casos aún no está claro. No hay ningún vínculo con la vacuna COVID-19 (ninguno de los casos confirmados en el R.U. ha sido vacunado). No se han identificado otros factores de riesgo epidemiológicos claros hasta la fecha, incluidos los viajes internacionales recientes. Así pues, hasta este momento, **la etiología de los casos actuales de hepatitis todavía se considera desconocida y sigue bajo investigación activa**. Se continúan realizando pruebas de laboratorio para muchas infecciones, productos químicos y toxinas en los casos identificados.

Las hipótesis que se barajan en la investigación de los casos de R.U son, que la hepatitis se deba a:

1. Una susceptibilidad o respuesta anormal del hospedador al adenovirus, que haría que el adenovirus progresara más frecuentemente hacia la hepatitis, debido a:
 - a. La falta de exposición durante la pandemia de COVID-19
 - b. El efecto de una infección previa con SARS-CoV-2 (incluida la variante Omicron) u otra infección.
 - c. Una coinfección con SARS-CoV-2 u otra infección.

- d. Una toxina, fármaco o exposición ambiental.
2. La mayor frecuencia de infecciones normales por adenovirus, lo que hace que se ponga de manifiesto una complicación muy rara o poco reconocida
3. Una nueva variante de adenovirus, con o sin la contribución de un cofactor
4. Un síndrome de SARS-CoV-2 posinfeccioso (incluido un efecto restringido de Omicron).
5. Una droga, toxina o exposición ambiental.
6. Un nuevo patógeno actuando solo o como una coinfección.
7. Una nueva variante del SARS-CoV-2

Situación en España

En las primeras semanas de iniciarse esta alerta, España adoptó la definición de caso de R.U., que recogía el perfil característico de los casos del brote. Posteriormente, esta definición se ha simplificado por parte de la OMS y el ECDC y en España se ha modificado también en este sentido. La definición puede modificarse de nuevo en función de los hallazgos que vayan apareciendo en el curso de la investigación. La definición adoptada por España en este momento es:

- Caso en investigación: Persona con hepatitis aguda grave (con criterios de ingreso) y en la que las determinaciones frente a la hepatitis A, B, D, C y E han sido negativas, con elevación de GOT o GPT >500 U/L, con edad entre 0 y 16 años y con fecha de inicio de síntomas desde el 1 de enero de 2022.
- Caso con vínculo epidemiológico: Persona con hepatitis aguda grave (con criterios de ingreso) y en la que las determinaciones frente a la hepatitis A, B, D, C y E han sido negativas, con elevación de GOT o GPT >500 U/L de cualquier edad que haya tenido contacto estrecho con un caso en investigación sintomático desde el 1 de enero de 2022.
- Caso descartado: Persona con hepatitis aguda grave (con criterios de ingreso) y hepatitis aguda A-E o una causa de origen no infeccioso que justifique el cuadro clínico.

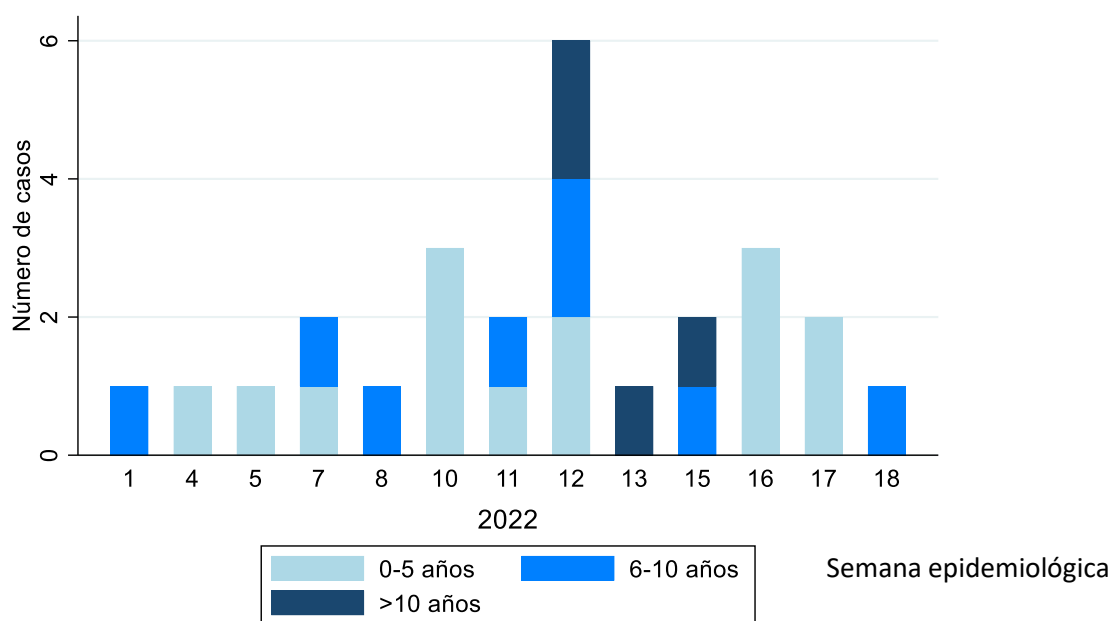
Los casos detectados por las CC.AA. se notifican a través de la plataforma SiViEs de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) y han sido analizados por el Centro Nacional de Epidemiología. Así mismo, de forma adicional a los análisis realizados en las CC.AA., las muestras biológicas de algunos de los casos han sido remitidas al Centro Nacional de Microbiología para la realización de estudios complementarios.

Análisis epidemiológico de los casos

De acuerdo con esta definición, entre el 1 de enero de 2022 y el 12 de mayo de 2022, en España, se han detectado 26 casos en investigación (22 de ellos con edad igual o menor de 10 años) no relacionados entre ellos. Además, hay 5 casos con resultados pendientes y otros 6 casos se han descartado (4 de ellos por otras patologías y dos porque el inicio de los síntomas fue en diciembre de 2021). No se ha detectado ningún caso con vínculo epidemiológico. Los casos en investigación son residentes en 8 CCAA: Andalucía (2), Aragón (1), Baleares (1), Castilla y León (1), Castilla-La Mancha (1), Cataluña (4), Galicia (5), Madrid (11).

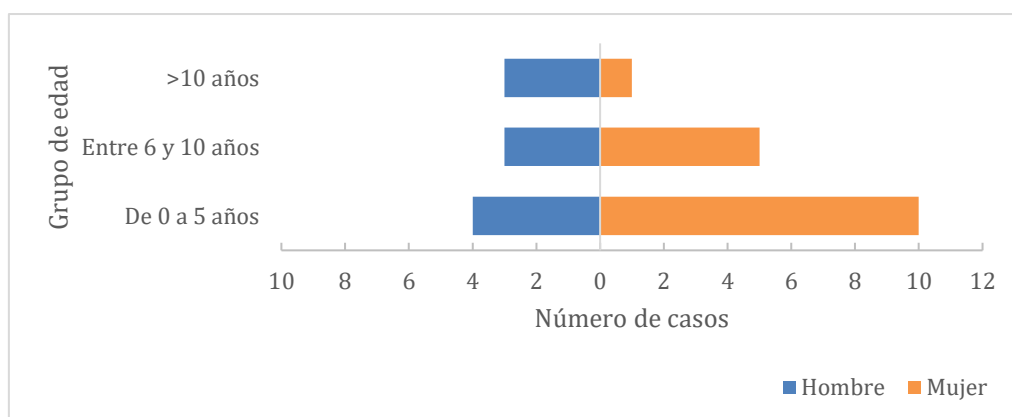
El inicio de síntomas del primer caso fue el 2 de enero de 2022 y el del último caso notificado el 1 de mayo de 2022. En la figura 1 se muestran los casos en investigación por semana epidemiológica. Se observa una mediana del número de casos por semana de 1 con un rango de 0 a 6 casos. Produciéndose estos 6 casos en la semana 12, correspondiente a la semana del 21 al 27 de marzo.

Figura 2. Curva epidémica de casos de hepatitis grave de causa desconocida, por grupos de edad y semana epidemiológica de inicio de síntomas.



La edad media de los casos en investigación ha sido de 5,6 años (desviación estándar de 4,6 años) y la edad mediana fue de 4 años (rango 6 meses-16 años). Por sexos, 16 casos fueron niñas (61,54%) y 10 niños (38,46%), observándose una mayor proporción de niñas en los grupos de edad de 0-5 y 6-10 años (Figura 3).

Figura 3. Distribución de casos en investigación por sexo y grupos de edad.



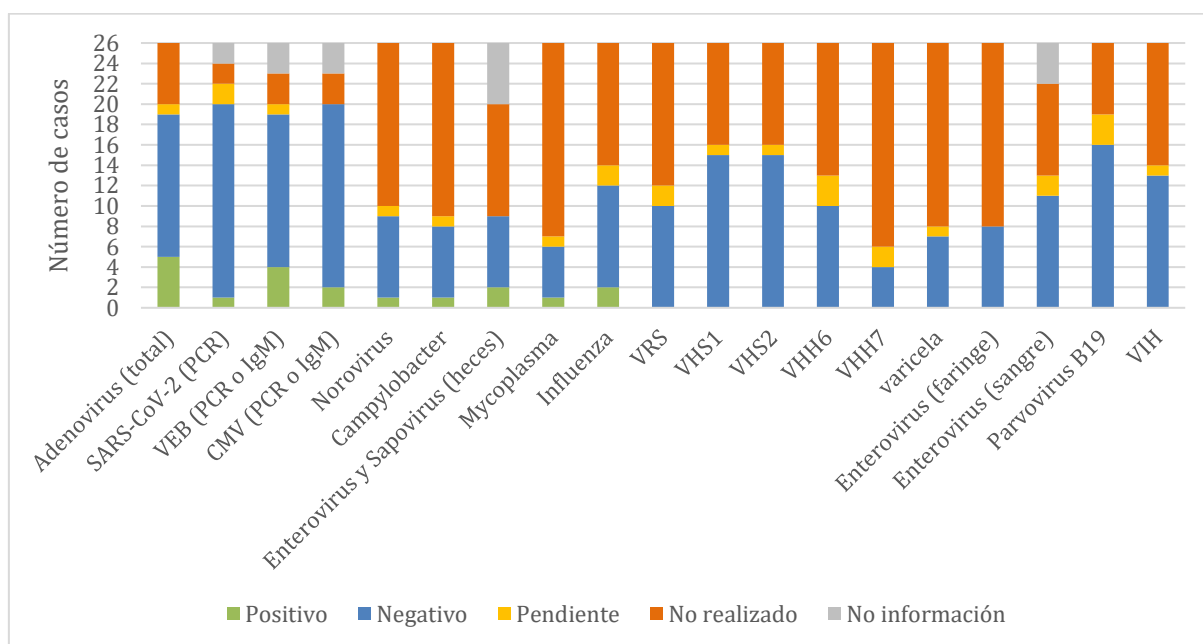
En el momento de la realización de las encuestas 14 casos habían recibido el alta hospitalaria, 4 seguían hospitalizados y en 9 no constaba la información. Sólo en un caso fue necesario realizar un trasplante de hígado.

Los síntomas notificados con mayor frecuencia fueron: vómitos (17 casos; 65%) y fiebre (15 casos; 65%). La ictericia se notificó en 12 casos (48%), la diarrea en 9 casos (38%) y los síntomas respiratorios en 5 (21%). En 6 casos se notificó exantema cutáneo.

Análisis microbiológico de las muestras

En 5 casos de 20 analizados en los que se dispone de resultados, se obtuvo una prueba positiva para adenovirus. La secuenciación masiva y estudio metagenómico realizados en el Centro Nacional de Microbiología han determinado hasta el momento el tipo de adenovirus en dos casos en los que se ha obtenido la secuencia genómica completa: 1 caso es un adenovirus de tipo 2 (obtenido de muestra faríngea) y otro adenovirus tipo 41 (obtenido de heces). Solamente hay 1 caso en el que se ha detectado SARS-CoV-2 en el frotis faríngeo de 23 casos analizados. Además, en otros 3 casos (de 11 analizados) se han detectado anticuerpos frente a SARS-CoV-2. De 24 casos en los que hay información de vacunación frente a SARS-CoV-2, 7 casos han recibido la vacuna. En la figura 4 se muestran estos resultados y los de los análisis para otros microorganismos.

Figura 4. Resultados de los análisis para distintos microorganismos en los casos en investigación



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III, con datos hasta el 12 de mayo 2022.

Casos esperados de hepatitis aguda grave en España

Según la información disponible del Registro de Actividad de Atención Especializada, conjunto mínimo básico de datos (RAE-CMBD), los casos en investigación podrían codificarse con los códigos B17.9 (hepatitis vírica aguda no especificada), B19.9 (hepatitis vírica aguda no especificada sin coma hepático), K72.0 (insuficiencia hepática aguda y subaguda) y K72.9 (insuficiencia hepática no especificada). Si se tiene en cuenta el sumatorio de todos los códigos, los casos observados estarían dentro de los esperables, excepto en el grupo de 1 a 4 años en los que se observa un posible exceso

por encima del límite superior. Si se tiene en cuenta sólo las categorías K72.0 y K72.9, en el que se excluyen las causas víricas, en el grupo de edad de 5 a 9 años no podría excluirse también un posible aumento de casos respecto a los esperados (ver Anexo 1). Es necesario mantener la intensidad en la vigilancia y las actuaciones que ya se están realizando para la investigación de los pacientes para confirmar o descartar ese incremento respecto a lo esperado existe o no, valorando siempre con prudencia el efecto de la búsqueda activa de casos compatibles en el incremento de casos notificados respecto a años en los que no se realizaba esta acción.

Según información facilitada por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), en España entre 2012 y 2021 se realizaron un promedio de 4,9 trasplantes hepáticos anuales en niños hasta los 16 años, de los que 3,3 se realizaron en niños de 0 a 10 años. Hasta el momento sólo se ha detectado un caso que ha requerido trasplante hepático, por lo que actualmente nos encontramos dentro de los parámetros esperados.

Conclusión:

Como seguimiento de la alerta dada por R.U., en España, en coordinación con todas las CCAA y con el Instituto de Salud Carlos III, se están estudiando los casos de hepatitis aguda grave (con criterios de ingreso) y en la que las determinaciones frente a la hepatitis A, B, D, C y E han sido negativas en niños desde enero de 2022. Los servicios de epidemiología están aplicando un cuestionario exhaustivo a todos los casos identificados hasta la fecha, sin que hasta el momento se haya encontrado una causa común. Es necesario mantener la intensidad en la vigilancia y las actuaciones que ya se están realizando para la investigación de los pacientes para confirmar o descartar si existe un incremento de casos de hepatitis no filiada respecto a lo esperado, valorando siempre con prudencia el efecto de la búsqueda activa de casos compatibles en el incremento de casos notificados respecto a años en los que no se realizaba esta acción.

Todo el sistema de salud pública y asistencial se ha activado de forma rápida para dar una respuesta coordinada ante la necesidad de información relacionada con esta alerta lanzada por R.U.



Anexo 1: Frecuencia de hospitalizaciones por hepatitis en edad pediátrica (0 a 19 años), por grupos de edad entre 2016 y 2020 en España, casos esperados (con las definiciones descritas mediante 4 o 2 -códigos) y observados (casos en investigación según la definición de caso de España).

4 códigos CIE-10 (B17.9, B19.9, K72.0 y K72.9)						
	<1 año	01-04 años	05-09 años	10-14 años	15-19 años	Total
Media anual y rango	14 (11-19)	24,2 (17-31)	21,6 (12-30)	30 (19-38)	26,6 (23-31)	116,4 (88-138)
4 meses: esperados y rango	4,7 (3,7-6,3)	8,1 (5,7-10,3)	7,2 (4-10)	10 (6,3-12,7)	8,9 (7,7-10,3)	38,8 (29,3-46)
2 códigos CIE-10 (K72.0 y K72.9)						
Media anual y rango	9,8 (8-14)	11,2 (7-16)	5 (1-9)	8,4 (2-11)	6,6 (5-8)	41 (27-53)
4 meses: esperados y rango	3,3 (2,7-4,7)	3,7 (2,3-5,3)	1,7 (0,3-3)	2,8 (0,7-3,7)	2,2 (1,7-2,7)	13,7 (9-17,7)
Observados	1	13	8	2	2	26

CIE-10: B17.9 (hepatitis vírica aguda no especificada), B19.9 (hepatitis vírica aguda no especificada sin coma hepático), K72.0 (insuficiencia hepática aguda y subaguda) y K72.9 (insuficiencia hepática no especificada).

Fuente: elaboración propia con datos de Registro de Actividad de Atención Especializada (RAE-CMBD) y RENAVE