



SECRETARÍA 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.

17 de junio de 2022

Información sobre la alerta

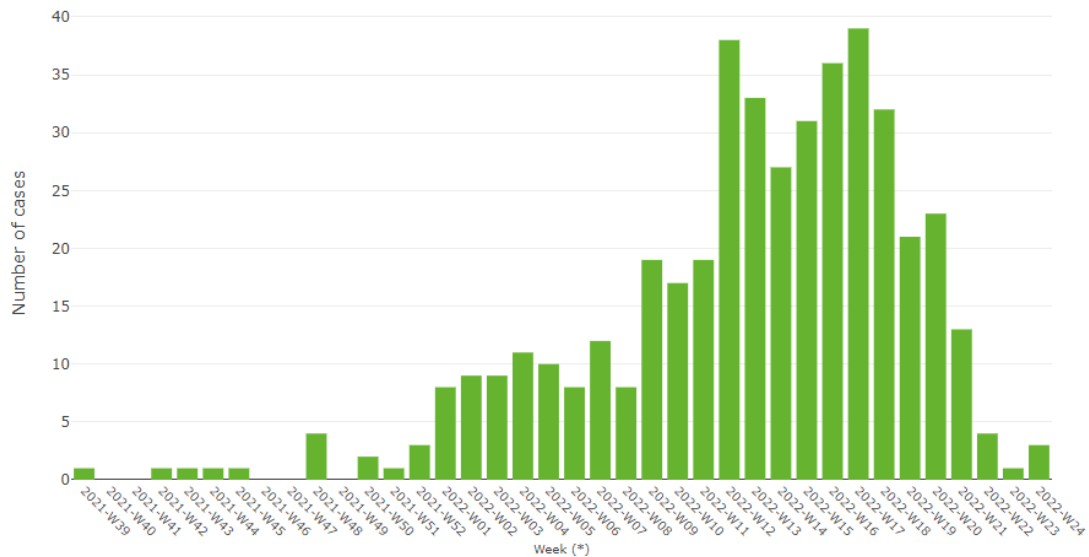
Casos en Reino Unido y en Europa

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 (entre 11 meses y 5 años) previamente sanos en el cinturón central de Escocia. 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.

Tras iniciar una investigación a nivel nacional, el 8 de abril de 2022, se habían identificado en el R.U. 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.

En Europa, hasta el 16 de junio de 2022, 20 países han notificado 449 casos de hepatitis aguda de etiología desconocida: Austria (3), Bélgica (14), Bulgaria (1), Chipre (2), Dinamarca (7), Francia (7), Grecia (9), Irlanda (14), Israel (5), Italia (33), Letonia (1), Países Bajos (15), Noruega (5), Polonia (8), Portugal (15), República de Moldavia (1), Serbia (1), España (37), Suecia (9) y el Reino Unido (262). El número de casos notificados aumentó considerablemente a partir de la semana 12 y se mantuvo estable entre 26 y 39 casos por semana hasta la semana 18 inclusive. Dado que la hepatitis grave puede tardar algún tiempo en desarrollarse tras los síntomas iniciales, y dado que se requieren investigaciones para descartar causas conocidas, hay un retraso esperado en la notificación. Por lo tanto, la reciente disminución de casos es difícil de interpretar (figura 1)

Figura 1. Curva epidémica por inicio de síntomas y semana epidemiológica de los casos detectados en Reino Unido y la Unión europea.



Fuente: OMS/ECDC

La mayoría (76,6%) de los casos detectados en RU y la Unión europea tienen cinco años o menos. De los 449 casos probables, 276 tienen información disponible sobre el resultado clínico. De estos, 201 se han recuperado, mientras que 74 permanecen bajo atención médica. De 279 casos con información disponible, 87 (31,2%) requirieron ingreso en unidad de cuidados intensivos. De los 227 casos de los que se dispone de esta información, 19 (8,4%) han recibido un trasplante hepático. Ha habido una muerte asociada con la enfermedad.

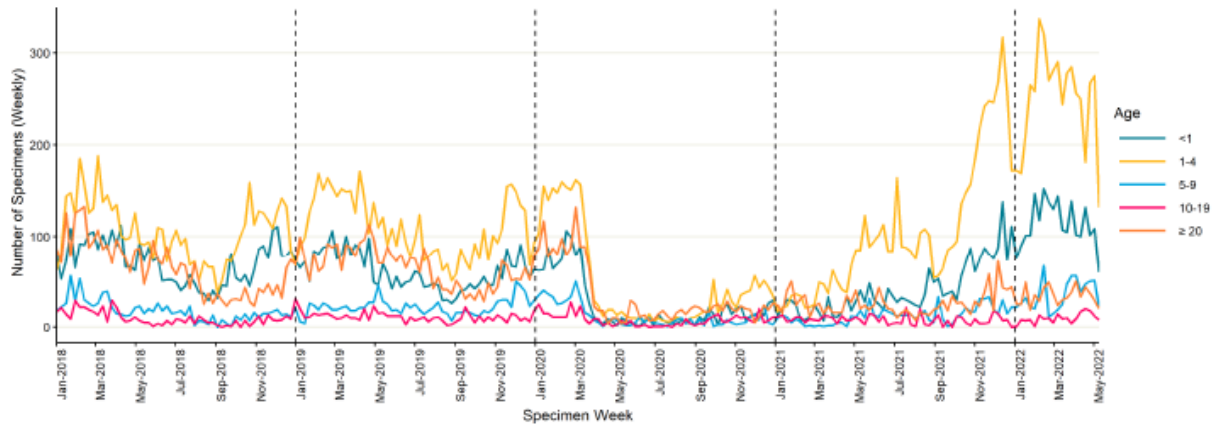
En general, se analizaron 313 casos de adenovirus por cualquier tipo de muestra y tuvieron un resultado positivo o negativo válido. De estos, 164 (52,4%) dieron positivo. La tasa de positividad fue la más alta en las muestras de sangre total (53,9%). El tipado sólo está disponible para cuatro casos: tipo 40 (n = 1), tipo 41 (n = 2) y tipo otro (n = 1). De los 292 casos PCR probados para SARS-CoV-2, 31 (10,6%) fueron positivos. Los resultados de serología para SARS-CoV-2 solo están disponibles para 52 casos, de los cuales 33 (63,5%) resultaron positivos. De los 99 casos con datos de vacunación contra la COVID-19, 85 (85,9%) no estaban vacunados.

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 los 192 casos notificados por R.U. hasta el 19 de mayo, 170 fueron analizados para adenovirus de los cuales 116 (68%) resultaron positivos. En 27 de 35 casos analizados mediante secuenciación genética se determinó que el Adenovirus era de tipo 41F. También se detectó SARS-CoV-2 en el 15% de los casos y otros virus de significado incierto como el virus asociado a adenovirus (AAV) y el herpes virus humanos tipo 6. Los estudios toxicológicos continúan sin resultados concluyentes. Concretamente se ha detectado en las muestras biológicas paracetamol a dosis no tóxicas, fluconazol administrado tras el ingreso hospitalario y micotoxinas en cantidades similares en casos y controles. De forma coincidente con la detección del exceso de hepatitis en R.U., según los datos aportados por la vigilancia de infecciones respiratorias en R.U., la incidencia de

infecciones por adenovirus se incrementó 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 2).

Figura 2. Episodios de adenovirus (muestras positivas) en Inglaterra por edades, desde el 1 de enero de 2017 al 15 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.

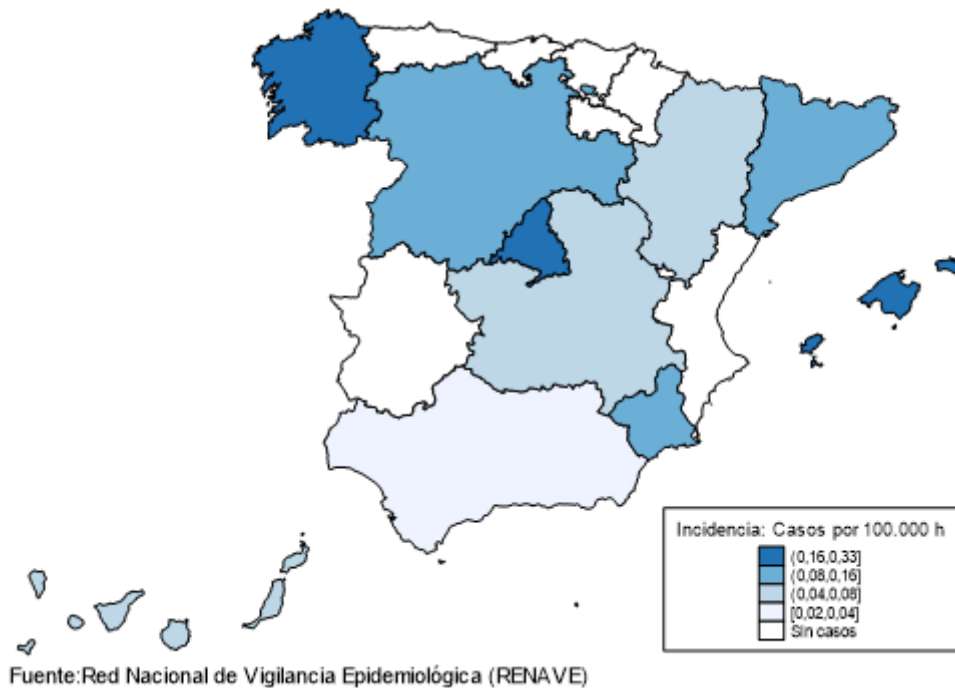
Los casos detectados por las CC.AA. se notifican a través de la plataforma SiViEs de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) y han sido analizados por el Centro Nacional de Epidemiología. Así mismo, de forma adicional a los análisis realizados en las CC.AA., las muestras biológicas de algunos de los casos han sido remitidas al Centro Nacional de Microbiología (CNM) 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 16 de junio de 2022, en España, se han detectado 37 casos en investigación (30 de ellos con edad igual o menor de 10 años) no relacionados entre ellos. Además, hay un caso con resultados pendientes y otros 7 casos se han descartado (4 de ellos por otras patologías y 3 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 10 CCAA, la distribución por CCAA se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución geográfica de casos hepatitis grave de causa desconocida en investigación.

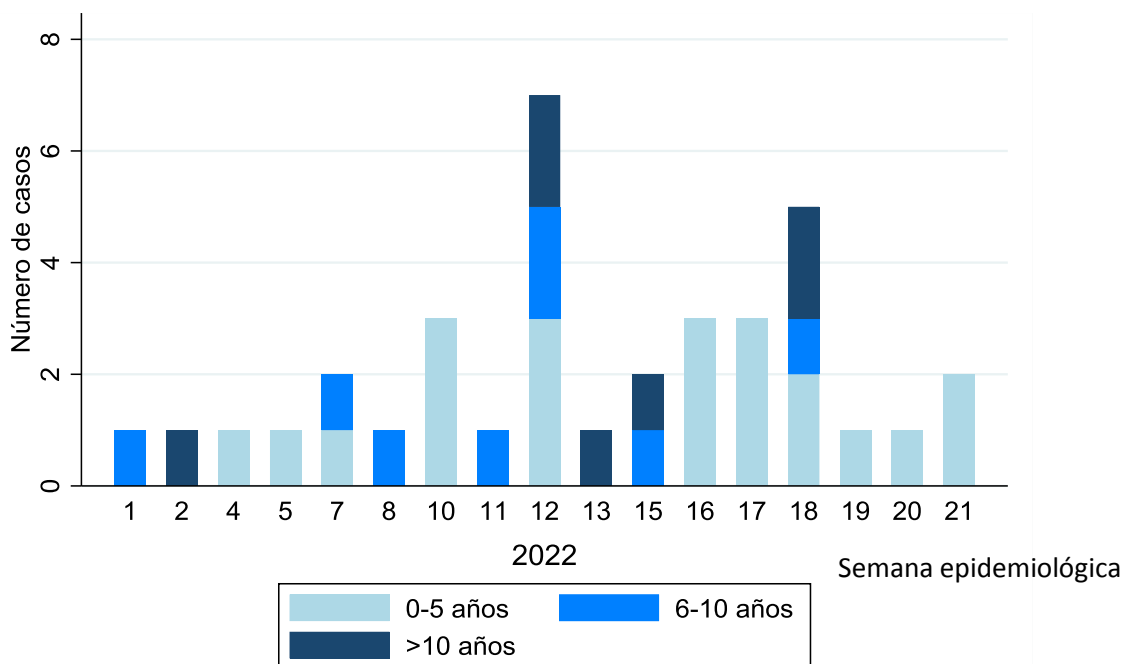
CCAA	Nº casos investigación
Andalucía	2
Aragón	1
Baleares	4
Canarias	1
Castilla y León	2
Castilla-La Mancha	1
Cataluña	7
Galicia	5
Madrid	12
Murcia	2
Total	37

Figura 3. Incidencia acumulada de hepatitis grave de causa desconocida en 2022 por Comunidades Autónomas entre enero y mayo de 2022.

De acuerdo con el Atlas de las Áreas Urbanas del España del Ministerio de Transportes, Movilidad y Agenda Urbana (MITMA) (<http://atlasau.mitma.gob.es>), 31 casos (86,1%) residían en municipios clasificados como Grandes Áreas Urbanas, mientras que 4 (11,1%) residían en Pequeñas Áreas Urbanas y 1 caso en un municipio No Urbano; no se disponía de información sobre el municipio de residencia en 1 caso. El porcentaje de casos que residen en Gran Áreas Urbanas es significativamente mayor a la proporción de población española que reside en este tipo de municipios (70%; p-valor=0,01).

El inicio de síntomas del primer caso fue el 2 de enero de 2021 y el del último caso notificado el 26 de mayo de 2022, siendo este dato desconocido en un caso. En la figura 4 se muestran los casos en investigación por semana epidemiológica. Se observa una mediana del número de casos por semana de 1 con un rango entre 0 a 7 casos. En la semana 12 correspondiente a la semana del 21 al 27 de marzo, se detectó este pico de 7 casos.

Figura 4. Curva epidémica de casos de hepatitis grave de causa desconocida, por grupos de edad y semana epidemiológica de inicio de síntomas.

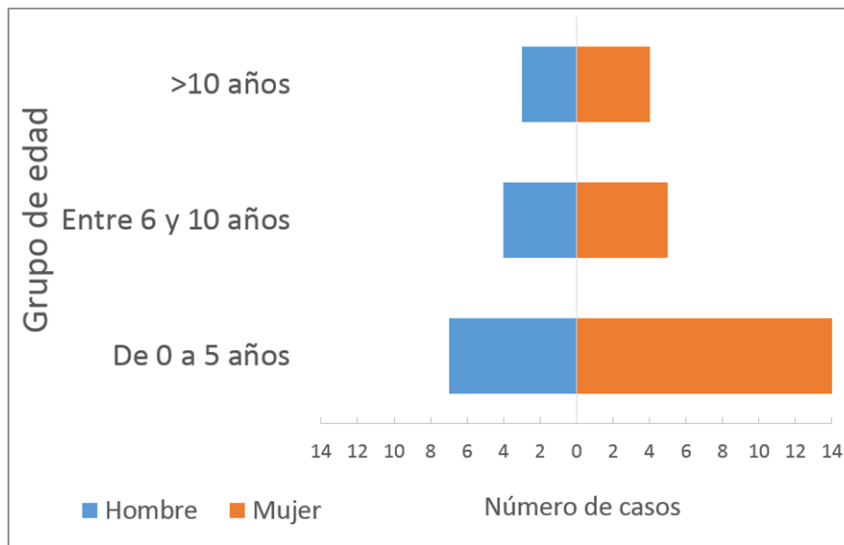


* No se dispone de la fecha de inicio de síntomas de un caso

La edad media de los casos en investigación ha sido de 5,9 años (desviación estándar de 4,9 años) y la mediana de edad fue de 4 años (rango 6 meses-16 años). Por sexos, 23 casos fueron niñas (62,1%) y 14 niños (37,8%), observándose una mayor proporción de niñas sobre todo en el grupo de 0 a 5 años (Figura 5).

Entre los casos de los que se dispone de información sobre los síntomas, los notificados con mayor frecuencia fueron: vómitos (24 casos; 67%), malestar (21 casos; 64%), fiebre (19 casos; 58%) y dolor abdominal (19 casos; 54%). Se notificó ictericia en 17 casos (50%), diarrea en 12 casos (35%), rash en 9 casos (27%) y síntomas respiratorios en 8 (24%).

En 21 casos consta que habían recibido el alta hospitalaria, no teniendo información actualizada del resto de casos que estaban hospitalizados. Sólo en un caso ha sido necesario realizar un trasplante de hígado. No se ha producido ninguna defunción.

Figura 5. Distribución de casos en investigación por sexo y grupos de edad.

Resultados microbiológicos:

Hasta el 16 de junio se han estudiado en el Centro Nacional de Microbiología las muestras de heces, orina, sangre, suero y/o exudado faríngeo o nasofaríngeo de 33 pacientes (21 son casos en investigación o pendientes). Se han realizado determinaciones en suero de: PCR frente a virus de las hepatitis A y E, virus herpes (herpes simplex 1 y 2, virus varicela zoster-VVZ-, citomegalovirus –CMV, virus de Epstein Barr –VEB-, herpes tipo 6-8), enterovirus, parvovirus B19 y adenovirus; determinaciones en heces de: PCR frente a virus de las hepatitis A y E, sapovirus, norovirus, astrovirus y adenovirus; determinaciones en orina de PCR frente a leptospira; determinaciones en sangre total de PCR de adenovirus; y determinaciones en muestras respiratorias de PCR de adenovirus. Estas determinaciones se han realizado para complementar o confirmar las realizadas en los hospitales remitentes. Adicionalmente se han realizado estudios de metagenómica en distintas muestras de 16 de los casos.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

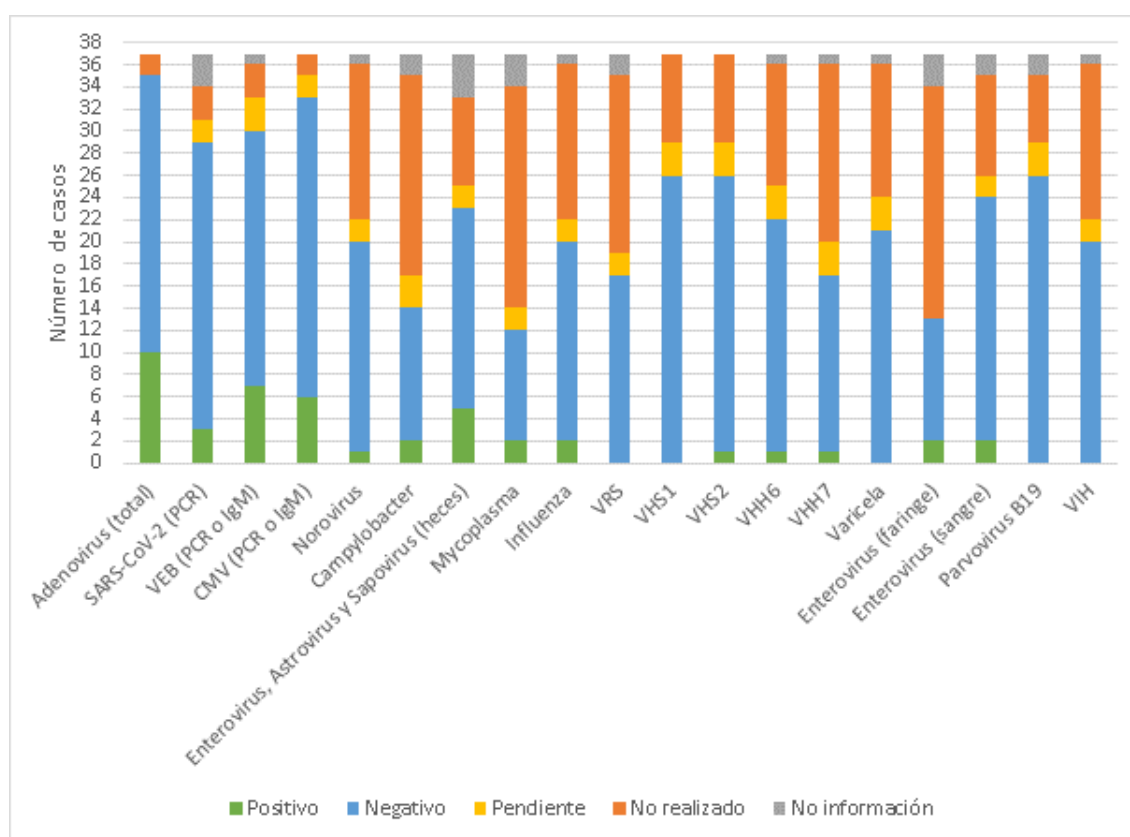
- Todas las determinaciones realizadas frente a virus de las hepatitis A y E, Leptospira, Parvovirus B19, herpes simple, VVZ han sido negativas.
- Se han obtenido 7 resultados positivos para virus herpes: 5 CMV, 1 VEB y 1 Herpes tipo 7; y 1 resultado positivo para enterovirus en suero (tipado mediante metagenómica como Coxsackie B4)
- En 10/21 (47,6%) casos se ha detectado adenovirus mediante PCR y/o metagenómica y en 2 de ellos además se ha obtenido la secuencia completa por secuenciación masiva resultando un adenovirus tipo 2 y otro adenovirus tipo 41. Esta última secuencia se ha enviado a la base de datos de secuencias NCBI. Además, se han tipado mediante PCR otros 3 adenovirus (un tipo 5 y dos tipos 41). El resto están en proceso de tipado.
- Mediante metagenómica, se han detectado 6 casos de virus adeno-asociados tipo dependoparvovirus A, en principio no asociados a ninguna patología humana
- Adicionalmente se han encontrado otros virus de interés patogénico conocido: 1 CoVNL63, 1 Echovirus 11, 2 Sapporovirus y 1 parechovirus.
- En 5 casos se ha encontrado más de un patógeno

- En 6 casos no se ha encontrado ningún patógeno

Los resultados descritos no apuntan a una etiología viral clara, aunque al igual que los resultados proporcionados por otros países resulta frecuente la detección de adenovirus y virus adeno-asociados.

En la figura 6 se muestran la suma de los resultados microbiológicos realizados tanto en las CCAA como en el CNM. En 10 casos de 35 analizados en los que se dispone de resultados, se obtuvo una prueba positiva para adenovirus. Solamente hay 3 casos en el que se ha detectado SARS-CoV-2 en el frotis faríngeo de 29 casos analizados. Además, en otros 6 casos (de 12 analizados) se han detectado anticuerpos frente a SARS-CoV-2. De 33 casos en los que hay información de vacunación frente a SARS-CoV-2, 8 casos han recibido la vacuna.

Figura 6. Resultados de los análisis para distintos microorganismos en los casos en investigación



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III, con datos hasta el 16 de junio 2022.

* En uno de los casos se ha identificado el virus de Epstein-Bar (VEB) en el laboratorio del hospital y Citomegalovirus (CMV) en el CNM; en la figura se ha contabilizado para ambos virus.

Conclusiones:

Hasta el 16 de junio se han notificado al Centro Nacional de Epidemiología 37 casos en investigación de hepatitis aguda (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 hasta 16 años. La mayoría de los casos son menores de 6 años, habiendo una mayor proporción de niñas.

Se detectaron diversos patógenos en estos casos, en 10 de ellos se detectó adenovirus y solamente en 3 casos se detectó SARS-CoV-2 en frotis faríngeo. Además, 8 de 33 casos con información disponible habían recibido la vacuna frente al COVID-19.

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.



SECRETARIA GENERAL DE SANIDAD
DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA

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