



SECRETARÍA GENERAL DE
SANIDAD

DIRECCIÓN GENERAL DE
SALUD PÚBLICA

Centro de Coordinación de Alertas y
Emergencias Sanitarias

Hepatitis no A-E aguda grave de causa desconocida en niños menores de 16 años. Informe final de situación.

28 de diciembre de 2022

Resumen de la situación y conclusiones

- El día 5 de abril de 2022 Reino Unido (RU) notificó a la OMS una alerta tras la detección de 10 casos de hepatitis aguda grave de causa desconocida en niños. En España se comenzó la vigilancia de esta entidad desde ese momento. Hasta el 24 de noviembre, se notificaron en Europa 572 casos en 22 países, de los cuales 280 son de RU. De los 320 casos de los que se dispone de esta información, 24 (7,5 %) han recibido un trasplante hepático
- En 2022, hasta el 23 de diciembre de 2022, en España se han detectado 61 casos en investigación, no relacionados entre ellos; 49 de ellos con edad igual o menor de 10 años. No se ha detectado ningún caso con vínculo epidemiológico. Los casos en investigación son residentes en 12 CCAA. Tres casos fueron trasplantados, dos de ellos fallecieron después del trasplante, el tercer trasplantado tuvo evolución favorable. Además, hubo un tercer fallecido que no fue trasplantado.
- En las CCAA y el Centro Nacional de Microbiología se han realizado las investigaciones microbiológicas y de metagenómica. Se han detectado 11 casos positivos para virus herpes y 18 de los 42 analizados (42,8 %) han sido positivos para adenovirus.
- La principal hipótesis causal se encuentra entorno a la infección por Adenovirus, habiéndose asociado de forma muy significativa a los casos de RU y a un porcentaje importante de los casos detectados en el resto del mundo.
- En España, desde la semana 17 de 2022, las tendencias se han mantenido estables, sin observarse ningún aumento ni ningún otro evento relevante en relación con esta alerta detectada en Reino Unido. En España hasta el momento no se ha encontrado una causa común, ni se ha observado un aumento por encima de lo esperado. Por estos motivos, a partir de este momento no se realizará más vigilancia rutinaria de estos casos. El estudio de las etiologías asociadas continuará en el ámbito de la investigación

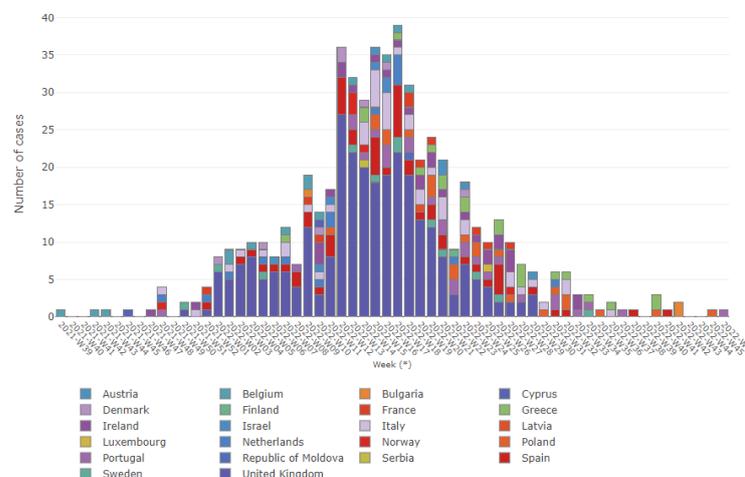
Información sobre la alerta

Casos en Reino Unido y 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.

Hasta el 24 de noviembre de 2022, en la Región Europea de la OMS, 22 países han notificado 572 casos de hepatitis aguda de etiología desconocida: Austria (6), Bélgica (14), Bulgaria (3), Chipre (2), Dinamarca (8), Finlandia (1), Francia (10), Grecia (21), Irlanda (29), Israel (5), Italia (50), Letonia (1), Luxemburgo (1), Países Bajos (16), Noruega (6), Polonia (23), Portugal (28), República de Moldavia (1), Serbia (1), España (54), Suecia (12) y el Reino Unido (280). Desde el último informe se han notificado 10 nuevos casos en 5 países: Bulgaria (2), Grecia (2), Italia (3), Polonia (1) y Portugal (2). La mayoría (75,5 %) de los casos tienen cinco años o menos. En la Región de Europa de la OMS hubo 7 fallecimientos asociados a esta enfermedad. De los 371 casos con información disponible, 100 (27 %) requirieron ingreso en UCI. De los 320 casos para los que se dispone de esta información, 24 (7,5%) recibieron un trasplante hepático. En total, se analizaron 457 casos para la detección de adenovirus. De estos, 236 (51,6 %) resultaron positivos. La tasa de positividad fue más alta en las muestras de sangre total (49,3 %). Sólo se dispone de información acerca del tipado en doce casos: tipo 31 (n = 1), tipo 40 (n = 4), tipo 41 (n = 5) y tipo otro (n = 2). De los 392 casos a los que se realizó PCR para SARS-CoV-2, 40 (10,2 %) fueron positivos. Los resultados de serología para SARS-CoV-2 solo están disponibles para 115 casos, de los cuales 73 (63,5 %) resultaron positivos. De los 167 casos con datos de vacunación contra la COVID-19, 148 (88,6 %) no estaban vacunados. Si bien el retraso en la notificación puede influir en el número de casos informados en las últimas semanas, ha habido una disminución constante en los casos notificados semanalmente desde la semana 17 (figura 1)

Figura 1. Curva epidémica por fecha de inicio de la enfermedad o fecha de hospitalización y país notificante hasta el 24 de noviembre de 2022



(*) Semana de aparición de los primeros síntomas de la enfermedad cuando esté disponible; si no está disponible, semana de hospitalización (primera) o semana de notificación a nivel nacional (segunda). Fuente: OMS/ECDC

Situación en España

Tras la alerta notificada por Reino Unido, la investigación de los casos en España se ha llevado a cabo adoptando la siguiente definición de caso:

- **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 notificaron 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.

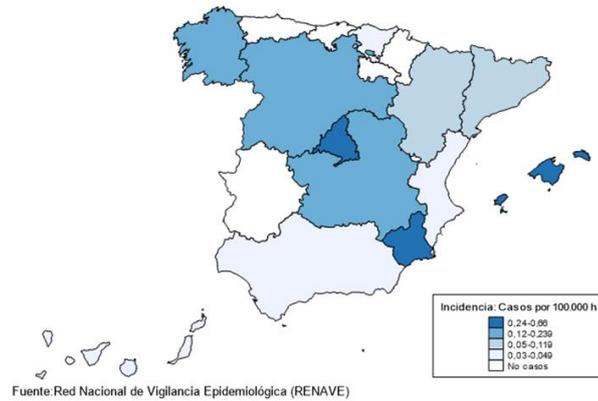
Análisis epidemiológico de los casos

De acuerdo con esta definición, entre el 1 de enero de 2022 y el 23 de diciembre de 2022, en España, se han detectado 61 casos en investigación (49 de ellos con edad igual o menor de 10 años) no relacionados entre ellos. No se ha detectado ningún caso con vínculo epidemiológico. Los casos en investigación eran residentes en 12 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	4
Aragón	1
Baleares	8
C. Valenciana	2
Canarias	1
Castilla y León	3
Castilla-La Mancha	3
Cataluña	9
Galicia	6
Madrid	18
Murcia	5
País Vasco	1
Total	61

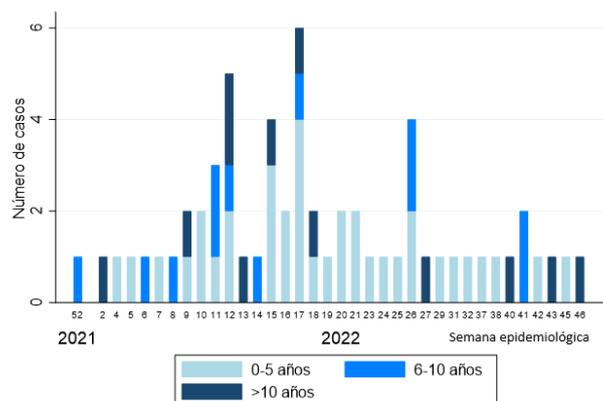
Figura 2. Incidencia acumulada de hepatitis grave de causa desconocida en 2022 por Comunidades Autónomas entre el 1 de enero y el 24 de noviembre de 2022.



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>), 46 casos (79,31%) residían en municipios clasificados como Grandes Áreas Urbanas, mientras que 9 (15,52%) residían en Pequeñas Áreas Urbanas y 3 casos (5,17%) en municipios No Urbanos; no se disponía de información sobre el municipio de residencia en 3 casos. El porcentaje de casos que residen en Grandes Áreas Urbanas es significativamente mayor a la proporción de población española que reside en este tipo de municipios (70%; p-valor=0,03).

El inicio de síntomas del primer caso fue el 2 de enero de 2021 y el del último caso notificado el 20 de noviembre de 2022, siendo este dato desconocido en un caso. Entre las semanas 52/2021 y 46/2022 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 17, correspondiente a la semana del 25 de marzo al 1 de abril (Figura 3).

Figura 3. Curva epidémica de casos de hepatitis grave de causa desconocida, por grupos de edad y semana epidemiológica de inicio de síntomas.

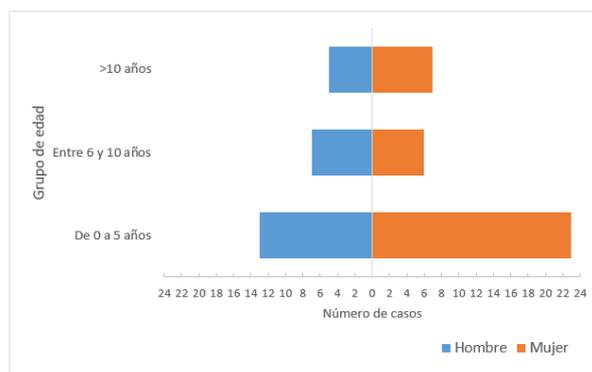


* No se dispone de la fecha de inicio de síntomas de un caso. El inicio de síntomas del caso de la semana 52/2021 fue el 02/01/2022.
Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)

La edad media de los casos en investigación ha sido de 5,4 años (desviación estándar de 5,0 años) y la mediana de edad fue de 4 años (rango 0 meses - 16 años). Por sexos, 36 casos fueron niñas (59%)

y 25 niños (41%), observándose una mayor proporción de niñas sobre todo en el grupo de 0 a 5 años (Figura 4).

Figura 4. Distribución de casos en investigación por sexo y grupos de edad.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia (RENAVE)

En 34 casos consta que habían recibido el alta hospitalaria, no teniendo información actualizada del resto de casos que estaban hospitalizados. Tres casos requirieron trasplante de hígado. Tres casos fallecieron: tres varones (uno de ellos de 1 año y dos de ellos de 6 años de edad) con inicio de síntomas en junio, julio y octubre, que sufrieron fallo hepático. Dos de ellos fueron sometidos a trasplante a finales de junio y julio respectivamente, falleciendo un día después; en el menor de ellos se detectó adenovirus en heces. Del tercer fallecido, en el momento actual todas las determinaciones microbiológicas han sido negativas.

Entre los casos de los que se dispone de información sobre los síntomas, los notificados con mayor frecuencia fueron: vómitos (35 casos; 60% de entre los que tienen información para este síntoma), malestar (34 casos; 65%), fiebre (33 casos; 60%), ictericia (26 casos; 48%) y dolor abdominal (26 casos; 46%). Se notificó diarrea en 18 casos (33%), síntomas respiratorios en 17 casos (32%) y rash en 11 casos (22%).

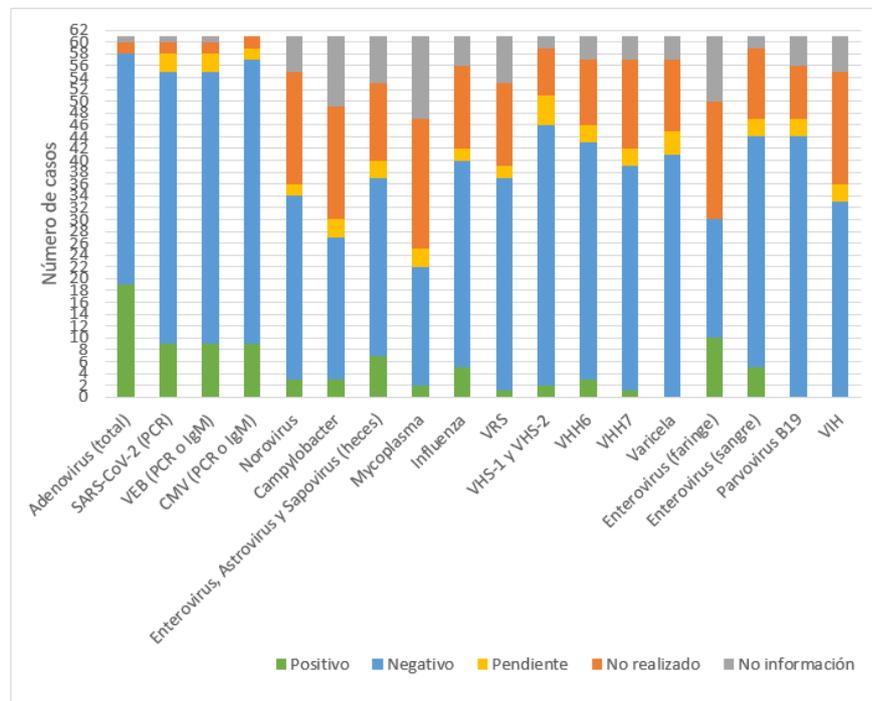
Resultados microbiológicos

Hasta el 13 de diciembre se han estudiado en el Centro Nacional de Microbiología (CNM) las muestras de heces, orina, sangre, suero, exudado faríngeo y nasofaríngeo de un total de 61 casos, de los cuales 42 son casos en investigación. Se han realizado determinaciones en suero de: PCR frente a virus de las hepatitis A y E, virus herpes (herpes simple –VHS- 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 25 de los casos. Los resultados de metagenómica se van analizando secuencialmente, por lo que los presentados en este informe podrían completarse posteriormente.

Los resultados obtenidos de los 42 casos en investigación 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 11 resultados positivos para virus herpes: 6 CMV, 1 herpes tipo 6, 1 herpes tipo 7, 1 VEB, 1 VEB y Herpes tipo 7, 1 VHS y 3 resultados positivos para enterovirus en suero (uno de ellos tipado mediante metagenómica como coxsackie B4).
- En 18/42 (42,8%) casos se ha detectado adenovirus mediante PCR (14) y/o metagenómica, (11) 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 (número ON561778). Además, se han tipado mediante PCR/secuenciación parcial otros 5 adenovirus (dos tipos 5, dos tipos 41 y uno tipo 2). De los restantes, 5 no han podido tiparse por baja carga viral y 6 están en proceso de tipado.
- Mediante metagenómica, se han detectado 8 casos de virus adeno-asociados tipo dependoparvovirus A (AAV), en principio no asociados a ninguna patología humana. Seis de ellos corresponden a AAV tipo 2. Corresponden a casos entre 1 y 6 años (media de 3,25 años y mediana de 3 años) de los que en 3 casos no se detectó adenovirus en muestras clínicas.
- Adicionalmente se han encontrado otros virus de interés patogénico conocido: 1 CoVNL63, 1 coronavirus HKU1, 1 echovirus 11, 3 sapporovirus, 1 respirovirus 3 y 2 parechovirus.
- En 16/42 (38,1%) casos se ha encontrado más de un patógeno.
- En 16/42 (38,1%) casos no se ha encontrado ningún patógeno (aunque 3 tienen el estudio metagenómico pendiente).

Figura 5. 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 23 de diciembre de 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.

Los resultados descritos no apuntan a una etiología viral clara, aunque resulta frecuente la detección de adenovirus. En la figura 5 se muestran la suma de los resultados microbiológicos de PCR, serología y aislamientos realizados tanto en las CCAA como en el CNM. En 19 casos en investigación de 58 analizados en los que se dispone de resultados (32,8%), se obtuvo una prueba positiva para adenovirus. En 4 casos se ha detectado SARS-CoV-2 en el frotis faríngeo de entre los 53 casos analizados (7,6%). Además, en otros 14 casos de 23 analizados (60,9%), se han detectado anticuerpos frente a SARS-CoV-2. De 53 casos en los que hay información de vacunación frente a SARS-CoV-2, 11 casos (20,75%) han recibido la vacuna. Se detectó enterovirus en 12 casos de 50 analizados (24%). Además, en 9 casos de 55 analizados (16,4%) se detectó el virus de Epstein-Barr (VEB), y en 9 de 57 analizados (15,8%) se detectó citomegalovirus (CMV).

Resumen y conclusiones de la situación en España

Hasta el 24 de noviembre notificaron al Centro Nacional de Epidemiología 61 casos en investigación de hepatitis aguda (con criterios de ingreso) en niños hasta 16 años y en los que las determinaciones frente a las hepatitis A - E fueron negativas. La mayoría de los casos fueron menores de 6 años, habiendo una mayor proporción de niñas. Tres casos fallecieron, dos de ellos después de someterse a un trasplante hepático; el tercer caso fallecido no recibió trasplante. Se detectaron diversos patógenos en estos casos, en 19 de ellos se detectó adenovirus y en 4 casos se detectó SARS-CoV-2 en frotis faríngeo. Mediante metagenómica se detectaron 8 casos de virus adeno-asociados tipo dependoparvovirus A. Únicamente 11 de 51 casos con información disponible habían recibido la vacuna frente a la COVID-19.

Debido a la detección de casos graves en España y el gran interés a nivel nacional e internacional de conocer mejor e investigar acerca de las etiologías asociadas a la hepatitis en edad pediátrica, se consideró importante continuar con la vigilancia y la investigación de esta entidad a nivel nacional. Sin embargo, desde la semana 17 del año 2022, las tendencias se han mantenido estables, sin observarse ningún aumento ni ningún otro evento relevante en relación con esta alerta detectada en Reino Unido. En España hasta el momento no se ha encontrado una causa común, ni se ha observado un aumento por encima de lo esperado. Por estos motivos, a partir de este momento no se realizará más vigilancia rutinaria de estos casos. El estudio de las etiologías asociadas continuará en el ámbito de la investigación.