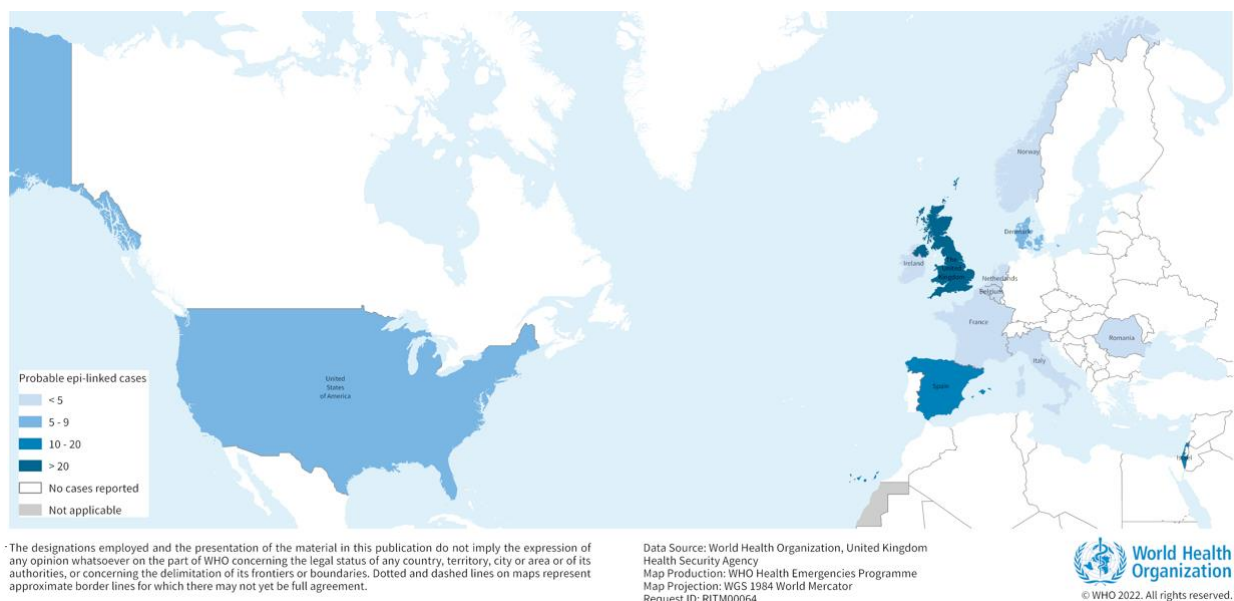


Buenos Aires, Abril 27, 2022

ALERTA MUNDIAL HEPATITIS AGUDA EN NIÑOS

Atento a la notificación (15/04/2022) de un brote de hepatitis de causa desconocida en el Reino Unido e Irlanda del Norte, la Organización Mundial de la Salud – OMS – emite el 23 de Abril de 2022, un Alerta mundial debido que a esa fecha se habían comunicado por lo menos 169 casos de hepatitis aguda de origen desconocido, en diferentes países y regiones del mundo: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte (114), España (13), Israel (12), los Estados Unidos de América (9), Dinamarca (6), Irlanda (<5), los Países Bajos (4), Italia (4), Noruega (2), Francia (2), Rumania (1) y Bélgica (1), conforme se observa en la Figura 1. [1]

Figura 1. Distribución de los casos de hepatitis aguda grave ocurridos en diferentes países al 23 de abril de 2022 (OMS)



Los casos tienen entre 1 mes y 16 años de edad. Aproximadamente el 10% (17 niños) han necesitado un trasplante de hígado; se ha notificado al menos una muerte.

Desde el punto de vista clínico, entre los casos identificados es la hepatitis aguda (inflamación del hígado) con enzimas hepáticas elevadas, superiores a 500 UI/L. Numerosos casos informaron síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal, diarrea y vómitos, que precedieron a la presentación de la ictericia y hepatitis aguda grave. La mayoría de los casos no presentaban fiebre. Los virus comunes (virus de la hepatitis A, B, C, D y E) que causan la hepatitis viral aguda no se han detectado en ninguno de estos casos. Según la información disponible, no se han identificado como factores los viajes internacionales o los vínculos con otros países.

Se **ha** detectado adenovirus en al menos 74 casos, y de aquellos con información sobre pruebas moleculares: 18 con adenovirus F tipo 41; SARS-CoV-2 en 20. Además, en 19 se detectó una coinfección de SARS-CoV-2 y adenovirus.

En el Reino Unido, desde donde se han notificado la mayoría de los casos hasta la fecha, se observó recientemente un aumento significativo de las infecciones por adenovirus en la comunidad.

Aunque el adenovirus es actualmente una de las hipótesis como causa subyacente, no explica la gravedad del cuadro clínico. La infección por el adenovirus tipo 41 implicado, no se había relacionado anteriormente con **esta** presentación clínica. Los adenovirus (DNA virus) son patógenos comunes que causan infecciones autolimitadas. Se transmiten de persona a persona y están entre los agentes de enfermedades respiratorias. Pero, dependiendo del tipo, también pueden causar otras enfermedades como gastroenteritis, conjuntivitis, cistitis y con menor frecuencia enfermedad neurológica (meningoencefalitis). Hay más de 50 tipos de adenovirus inmunológicamente distintos que pueden infectar a los seres humanos. La enfermedad por el adenovirus de tipo 41 suele presentarse con diarrea, vómitos y fiebre, a menudo acompañados de síntomas respiratorios. Aunque se han notificado casos de hepatitis en niños inmunodeprimidos con infección por adenovirus, no se sabe que el adenovirus de tipo 41 sea una causa de hepatitis en niños sanos. No existe un tratamiento específico para las infecciones por adenovirus.

Conforme a los datos del Ministerio de Salud de la Nación de Argentina, no han sido notificados aún casos de hepatitis de origen desconocido en nuestro país.

No obstante ello, es necesario trabajar para identificar casos adicionales, para lo cual el Alerta está dirigido a los equipos de Salud, y en este caso a los Pediatras en particular.

La prioridad es determinar la causa de cuadros de Hepatitis aguda grave en niños a fin de establecer las medidas de control y prevención.

RECOMENDACION

En la evaluación de un paciente con cuadro clínico de sospecha

La hepatitis es una inflamación del hígado que puede estar causada por infecciones víricas, el consumo de alcohol, las toxinas, los medicamentos y algunas otras condiciones médicas. En nuestro medio, las causas más comunes de hepatitis viral son los virus de la hepatitis C, la hepatitis B y la hepatitis A. Los síntomas y signos de la hepatitis incluyen fiebre, astenia, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, coluria, hipocolia, atralgias e ictericia. Las hepatitis virales agudas NO tienen tratamiento específico. Se indican el reposo, la dieta hipograsa y el tratamiento sintomático.

Se recomienda considerar la realización de pruebas para la detección de adenovirus en pacientes pediátricos con hepatitis de etiología desconocida. Es preferible la prueba de diagnóstico molecular (por ejemplo, reacción de la polimerasa en cadena -PCR- en muestras de secreción respiratoria, material obtenido por hisopos fecales o rectales, o en sangre. La muestra que resultare positiva para adenovirus, debe ser remitida al Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas Dr. Carlos G. Malbrán para la tipificación (conocer el adenovirus detectado)

Definición de CASO de la OMS (23 de Abril 2022)

- **Confirmado:** No disponible
- **Probable:** Una persona que presenta una hepatitis aguda (no **hepatitis A-E***) con transaminasa sérica >500 UI/L (TGO o TGP), que tiene 16 años o menos, desde el 1 de octubre de 2021

- **Vinculado a la epilepsia:** Una persona que presenta una hepatitis aguda (no hepatitis A-E*) de cualquier edad que es un contacto cercano de un caso probable, desde el 1 de octubre de 2021.

*Si se esperan los resultados de la serología de la hepatitis A-E, pero se cumplen otros criterios, se pueden notificar y se clasificarán como "pendientes de clasificación". Los casos con otras explicaciones para su presentación clínica se descartan.

¿Cómo estudiar un paciente pediátrico con Hepatitis hoy?

En la atención de población pediátrica, sospechar hepatitis aguda de origen desconocido en aquellos pacientes con clínica compatible de hepatitis y cuyas pruebas negativas diagnósticas resulten negativas para hepatitis virales (A, B, C, D y E) e incluir también otros virus tales como el Virus de Epstein-Barr (EBV) y Citomegalovirus (CMV). Se deben registrar los antecedentes vacunales para Hepatitis A y B (dosis y fechas).

Se recomienda incluir en el estudio de estos pacientes, la detección de adenovirus.

Por otra parte, es necesario incluir estudios diagnósticos a fin de considerar posible etiología infecciosa, tóxica o metabólica. En el Reino Unido se está realizando un estudio caso-control para investigar tóxicos.

Y debido a la situación epidemiológica actual y la estacionalidad, considerar también el estudio de virus SARS-CoV-2 y Virus respiratorios.

Hipótesis sobre etiologías posibles de esta enfermedad

Publicado por el Centro Europeo para la Prevención de Enfermedades (ECDC) se informa que basados en los resultados de las investigaciones realizadas hasta ahora, la Agencia de Seguridad en Salud del Reino Unido (UKHSA) tiene una serie de hipótesis de trabajo, que clasifica por orden de mejor a peor ajuste a los datos disponibles actualmente.

Estas hipótesis son provisionales y es probable que se modifiquen a medida que evolucione la investigación:

1. Un cofactor que afecta a niños pequeños y que hace que las infecciones leves normales por adenovirus sean más graves o que desencadenen una inmunopatología. El cofactor puede ser:
 - a. la susceptibilidad, por ejemplo debido a la falta de exposición previa a los adenovirus durante la pandemia
 - b. una infección previa con SARS-CoV-2 u otra infección, incluido un efecto restringido de Omicron
 - c. una coinfección con el SARS-CoV-2 u otra infección
 - d. una exposición a una toxina, a un medicamento o al medio ambiente
2. Una nueva variante de adenovirus, con o sin la contribución de un cofactor de los mencionados anteriormente.
3. Un fármaco, una toxina o una exposición ambiental.
4. Un nuevo patógeno que actúe solo o como coinfección.
5. Una nueva variante del SARS-CoV-2.

Referencias bibliográficas

World Health Organization. Acute hepatitis of unknown aetiology – the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland. Disease Outbreak News [Internet]. 2022 Apr 15; Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/acute-hepatitis-of-unknown-aetiology—the-united-kingdom-of-great-britain-and-northern-irelandexternal icon>

Hepatitis Webpage. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis/abc/index.htm>

Adenoviruses Webpage. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov/adenovirus/index.html>

Kang G. Viral Diarrhea. International Encyclopedia of Public Health [Internet]. Elsevier; 2017. P. 260-7. Available from <https://www.sciencedirect.com/referencework/9780128037089/international-encyclopedia-of-public-healthexternal icon>

Munoz FM, Piedra PA, Demmler GJ. Disseminated Adenovirus Disease in Immunocompromised and Immunocompetent Children. CLIN INFECT DIS. 1998. Nov;27(5):1194-200. <https://doi.org/10.1086/514978external icon>

Peled N, Nakar C, Huberman H, Scherf E, Samra Z, Finkelstein Y, et al. Adenovirus Infection in Hospitalized Immunocompetent Children. Clin Pediatr (Phila). 2004 Apr;43(3):223–9. <https://doi.org/10.1177/000992280404300303external icon>

UK Health Security Agency. Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England. London: UKHSA; 2022. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/acute-hepatitis-technical-briefing>