

Alerta epidemiológica Hepatitis aguda grave de origen desconocido en niños

Orientación provisional para el abordaje de la Hepatitis Aguda Grave de origen desconocido en niños

Instituto Global de Excelencia Clínica

Presidencia Global de Salud e Innovación

Versión completa 05 07 2022

Orientación provisional para el abordaje de personas con sospecha de hepatitis aguda grave de origen desconocido en niños

Equipo Desarrollador

Instituto Global de Excelencia Clínica Presidencia de Salud e Innovación

Nancy Yomayusa G.
Lina Morón
Nathalie Ospina

Comisión Global Pediatría Keralty

Clínica Colsanitas

Sandra Beltrán

Clínica Santa María del Lago

Iván Gutiérrez

Dirección Planeación y Gestión de Conocimiento Gerencia de Planeación del Aseguramiento EPS Sanitas

Andrés Mantilla
Andrea Castillo
Carla Andrea Cortes
Natalia Tolosa
Tobias Paba
Alexander Barrera
Lilia Neira

Versión 1.

Esta versión aplica a todas las Empresas y Países Keralty con los ajustes de contexto dependiente de los lineamientos regulatorios locales.

Es un documento vivo que ira evolucionando conforme a la emergencia de evidencia nueva

1. Objetivo

Orientar sobre los aspectos epidemiológicos, clínicos y paraclínicos de mayor relevancia, para la detección de casos sospechosos, probables o confirmados de hepatitis viral de origen desconocido.

2. Epidemiología

Entre el 5 de abril y el 26 de mayo de 2022 se han reportado 650 casos probables de hepatitis aguda grave de etiología desconocida (HAGED) en niños a la Organización Mundial de la Salud (OMS), procedentes de 33 países en cinco continentes. La etiología de esta hepatitis aguda grave sigue siendo desconocida y se encuentra bajo investigación. La OMS evalúa el riesgo a nivel mundial como moderado y considera que la hepatitis aguda grave de etiología desconocida no cumple con los criterios de emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) (1).

El 05 de abril de 2022, Inglaterra informó a la OMS sobre casos de HAGED en 10 niños menores de 10 años en quienes se observó ictericia (74,1%), vómito (72,8 %), heces pálidas (58%), letargia (55.6%), diarrea (49,4 %), náuseas (39.5%), fiebre (29,6 %), síntomas respiratorios (19.8%) y enzimas hepáticas elevadas (ASL o AST) >500 UI/L; todos los casos previamente sanos; y al menos un 77% menores de 5 años. Uno de los niños inició con los síntomas en enero y los otros nueve en marzo de 2022. Aún no han sido identificados factores de riesgo epidemiológicos relevantes infecciosos o no infecciosos, incluidos viajes internacionales. Inglaterra, al 3 de mayo, reportó 163 casos de los cuales se detectó adenovirus (72%), en menor proporción SARS-CoV-2 (18%). Adicionalmente, se refiere que en el 8% de los casos, requirieron trasplante hepático. Sobre la base de la definición de caso para casos probables, las pruebas de laboratorio han excluido los virus de la Hepatitis A - E (2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), el Reino Unido, Europa, Canadá y los EE. UU. informaron alrededor de 700 infecciones por inflamación hepática aguda de etiología desconocida entre niños hasta el 8 de junio de 2022. En estos treinta y cuatro países, alrededor de 38 niños han requerido trasplantes de hígado, se han producido nueve muertes relacionadas, con otros 112 casos bajo investigación (3).

Al 26 de mayo de 2022, el 58% de los casos notificados (n = 374) corresponden a la Región Europea de la OMS (22 países), con el 34% de casos (n=222) solo en el Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte. También se han notificado casos probables (n=650) y casos pendientes de clasificación (n=99) en la Región de las Américas (n=240, 216 casos en Estados Unidos), la Región del Pacífico Occidental (n=34), la Región de Asia Sudoriental (n=14) y en la Región del Mediterráneo Oriental (n=5) (1). De los casos con información de ingreso hospitalario, 22 (14,1%) fueron ingresados en unidad de cuidados intensivos. De los 650 casos probables, al menos 38 han requerido trasplantes, y se han notificado nueve muertes (1%) (1).

Hasta el 16 de junio de 2022, el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) refiere que 20 países han notificado 449 casos de hepatitis aguda de etiología desconocida. Se tiene información del desenlace clínico para 276 casos, de los cuales 201 se recuperaron y 74 seguían bajo atención médica. De 279 casos el 31,2% requirieron ingreso a unidad de cuidados intensivos, mientras que de 227 casos se reportó que el 8,4% han recibido un trasplante hepático (4).

3. Etiología

Aún no se ha identificado la fuente o modos de transmisión (1). La enfermedad es rara y no hay evidencia clara de transmisión persona a persona a partir de los datos analizados y publicados por el ECDC (2).

Con la evidencia disponible, la hipótesis más plausible para explicar la etiología de esta condición parece dirigirse a una especie de hepatitis dada por infecciones leves por adenovirus agravadas (complicadas por un cofactor), que desencadenen un daño hepático y afecten el sistema inmune (5,6). Dentro de los cofactores que puedan estar relacionados se han propuesto: la susceptibilidad dada a una exposición tardía a los adenovirus durante la pandemia de COVID – 19 (dadas las medidas no farmacológicas adoptadas), infección previa o coinfección por SARS-CoV-2, exposición a toxinas u otros agentes ambientales (6,7). Sin embargo, un reciente reporte de las tendencias en hepatitis aguda de etiología no especificada y resultados de pruebas de adenovirus en heces en niños en Estados Unidos entre 2017-2022, basadas en cuatro fuentes de datos, no indicaron un aumento reciente en las hospitalizaciones o visitas a urgencias asociadas con hepatitis entre niños de 0 a 11 años, trasplantes de hígado entre niños de 0 a 17 años o el porcentaje de muestras positivas para tipos de adenovirus 40 /41 entre niños de 0 a 9 años en los Estados Unidos en comparación con los niveles anteriores a la pandemia de COVID-19. Se desconoce el papel potencial del adenovirus en la etiología de los casos de hepatitis notificados recientemente (8).

Por otro lado, se relaciona con infección previa o por el virus del COVID-19, sobre la base de que en el Reino Unido se ha observado un aumento en la actividad del adenovirus y su circulación conjunta con el SARS-CoV-2, aunque el papel de estos virus en la patogénesis aún no está claro y continúa en investigación. Los datos comunicados a la OMS respecto a esta potencial etiología siguen siendo incompletos y algunos inconclusos (1). La mayoría de los casos notificados parecen no estar relacionados entre sí, y las investigaciones epidemiológicas se están enfocando en identificar exposiciones comunes, factores de riesgo o vínculos entre los casos. Se han notificado dos pares de casos vinculados epidemiológicamente en Escocia, y también se han notificado casos vinculados en los Países Bajos (1).

Sobre riesgos a exposiciones ambientales, por tóxicos o drogas, no se han descartado, pero la evidencia es menos plausible. Con la información disponible hasta el momento, no parecen estar relacionados los viajes internacionales o conexiones con otros países ni la aplicación previa de alguna vacuna contra la COVID-19 (9) (de 64 casos con información sobre información de vacunación para COVID-19 el 84,1% no estaban vacunados) (1).

Aún se desconoce si los casos notificados recientemente representan una nueva etiología de la hepatitis aguda pediátrica o un fenómeno previamente existente que ahora se está detectando. La rareza de este resultado dificulta la detección de pequeños cambios, y las interrupciones asociadas con la pandemia en el comportamiento de búsqueda de atención médica y la epidemiología de enfermedades infecciosas aún podrían estar normalizándose. La evaluación continua de las tendencias, además de las investigaciones epidemiológicas mejoradas, ayudará a contextualizar los casos notificados de hepatitis aguda de etiología desconocida en niños estadounidenses (8).

4. Características clínicas:

Los niños de 16 años o menos son los afectados, en su mayoría, tienen 10 años o menos siendo un 76,6% aproximadamente, la frecuencia descrita en menores de 5 años (se ha reportado medianas de 3 y 4 años) en ausencia de comorbilidades (4,6). Los casos suelen ser clínicamente más graves y una gran proporción progresan a insuficiencia hepática aguda, en comparación con informes previos de brotes de hepatitis aguda de etiología desconocida en niños (1).

Las manifestaciones clínicas entre los casos identificados son: hepatitis aguda con enzimas hepáticas marcadamente elevadas (aspartato transaminasa, AST, o alanina amino transaminasa, ALT, superiores a 500 UI/L) e ictericia. En muchos pacientes se informaron síntomas gastrointestinales que incluyeron dolor abdominal, diarrea y vómito. La mayoría de los pacientes no presentaron fiebre (6).

Debe tenerse claridad en la sospecha de falla hepática en pediatría, ante una evidencia de injuria hepática aguda (aumento de ALT), INR espontáneo ≥ 2.0 o INR ≥ 1.5 con signos de encefalopatía hepática.

Diagnóstico diferencial

Los casos sospechosos deben ser ampliamente estudiados, descartando las hepatitis de la A - E, otros virus (CMV, EBV, HIV, influenza, adenovirus, arbovirus y otros, según las manifestaciones clínicas y la epidemiología local) así como también infecciones hepatotóxicas, causas metabólicas, medicamentosas y cuadros producidos por tóxicos ambientales.

5. Definición de Caso

La definición de caso se basa en características como la edad, momento de presentación y características clínicas. Las definiciones de caso propuestas por la OMS se presentan a continuación (1,2)

Caso probable:

Persona con hepatitis aguda (no hepatitis A, B, C, B-D y E¹) con transaminasa sérica >500 UI/L (AST o ALT²), que tenga 16 años o menos y haya presentado estos hallazgos desde octubre 01 de 2021.

¹ Si se esperan los resultados de la serología de hepatitis A, B, C, B-D y E, pero se cumplen otros criterios, estos se pueden informar y se clasificarán como "clasificación pendiente". Se descartan los casos con otras explicaciones para su presentación clínica

² Realizar al menos dos mediciones de transaminasas séricas.

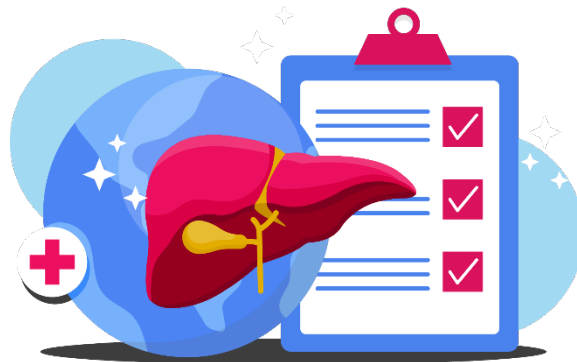
Caso por nexo epidemiológico:

Persona que presenta una hepatitis aguda (no hepatitis A, B, C, B-D y E³) de cualquier edad que es contacto estrecho de un caso probable, y haya presentado estos hallazgos desde octubre 01 de 2021.

Caso confirmado:

No aplica en la actualidad

Caso descartado: Un sujeto previamente clasificado como caso, que luego de investigaciones posteriores no cumplió con los criterios de definición de caso.



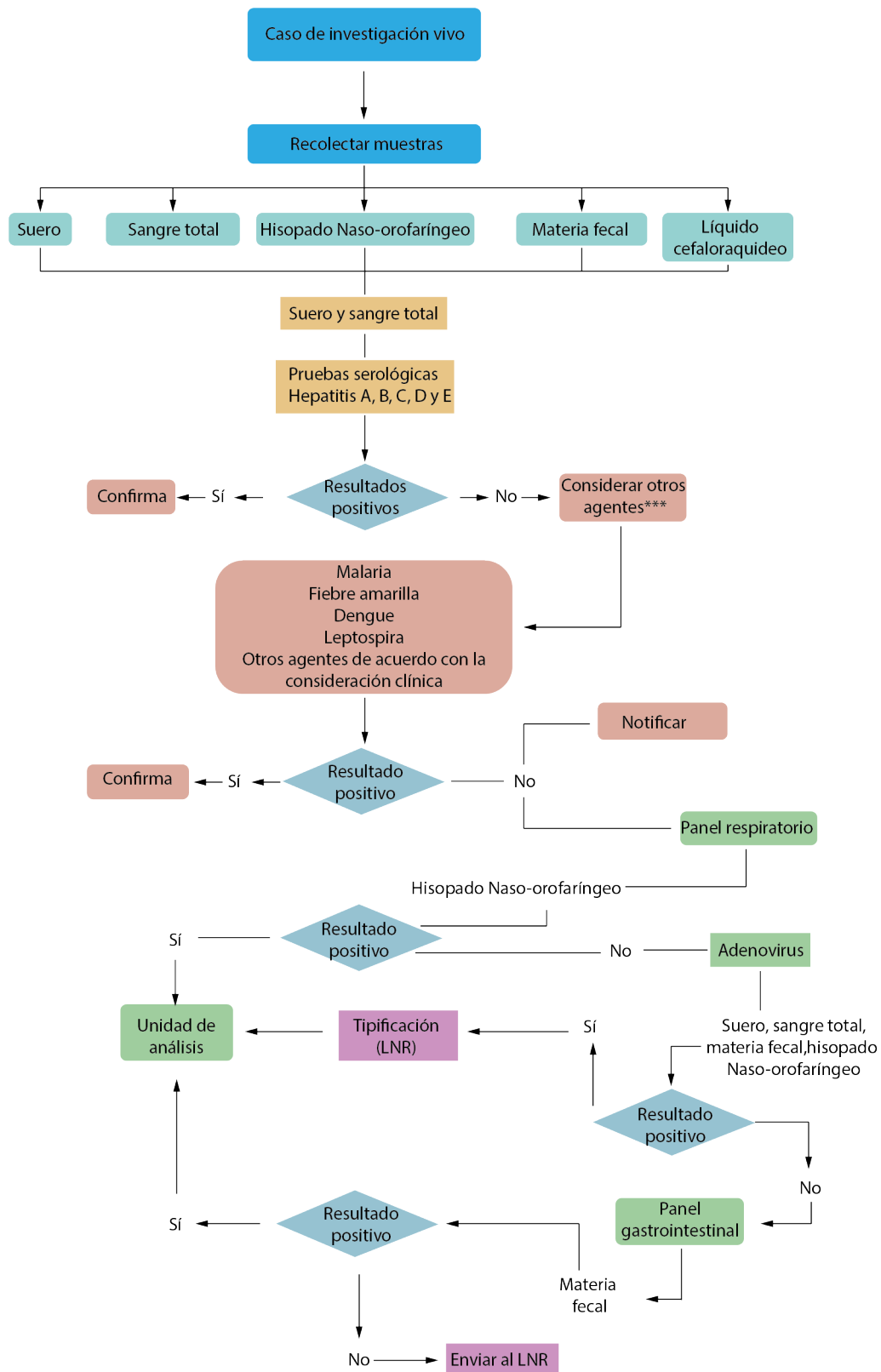
"Actualmente, la OMS no brinda una definición para un caso confirmado de hepatitis aguda no HepA-E, probablemente debido a la ausencia de una definición clara de la causa subyacente y la posible presencia de otros agentes infecciosos y no infecciosos que pueden dar un cuadro clínico similar" (6).

Los casos de hepatitis **con etiología plenamente identificada**, por ejemplo, enfermedades infecciosas específicas, intoxicación por fármacos, sustancias químicas, trastornos metabólicos hereditarios o autoinmunes, no deberán notificarse bajo el contexto de esta alerta. Los casos que cumplan con definición de caso probable de HAGED deben ser notificados de manera inmediata al sistema de vigilancia correspondiente de acuerdo a lo dispuesto por las autoridades locales.

Adicionalmente, se presentan los algoritmos para clasificar los casos y las recomendaciones para la vigilancia en salud pública y la Red Nacional de Laboratorios (2):

³ Si se esperan los resultados de la serología de hepatitis A, B, C, B-D y E, pero se cumplen otros criterios, estos se pueden informar y se clasificarán como "clasificación pendiente". Se descartan los casos con otras explicaciones para su presentación clínica.

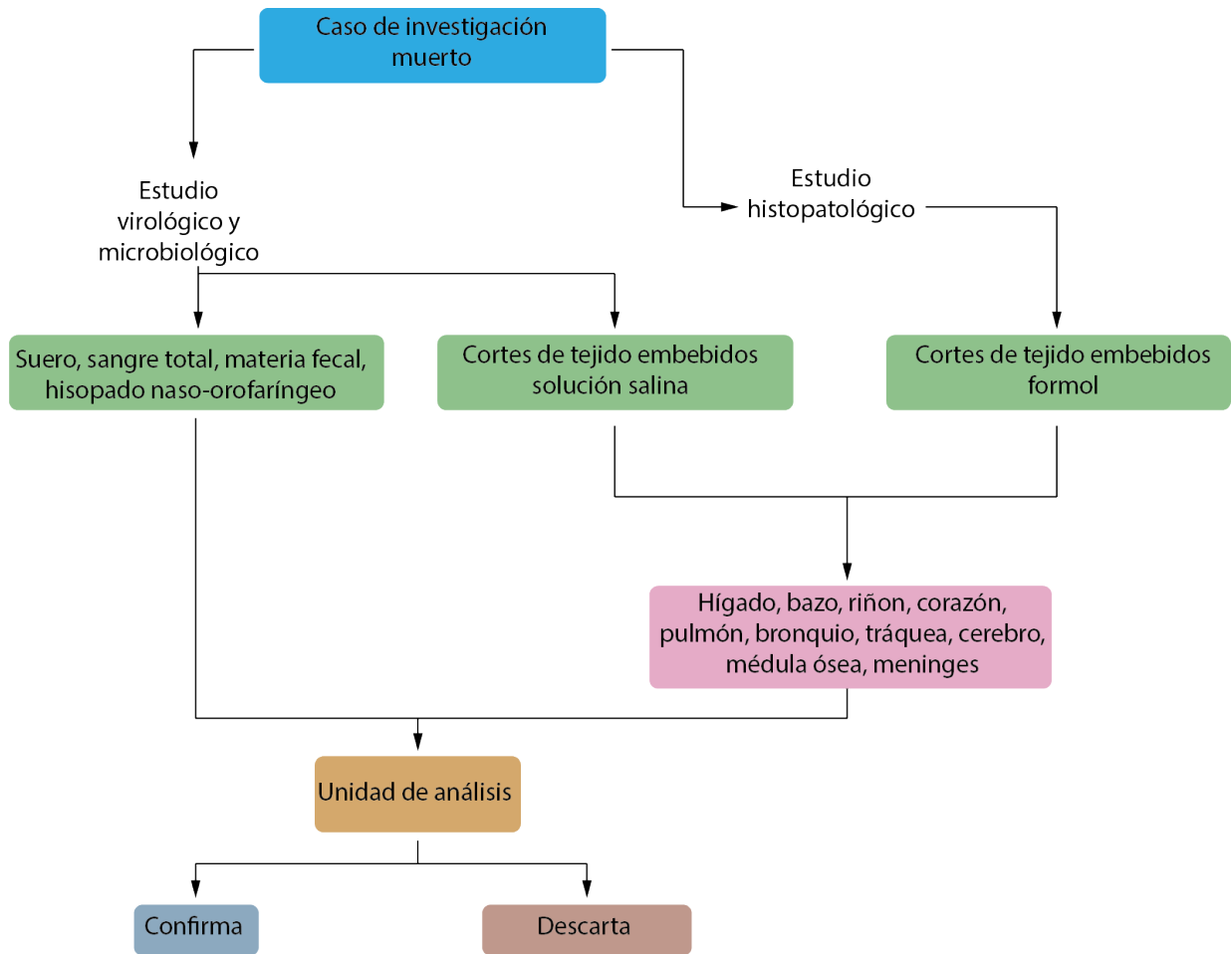
Figura 1. Algoritmo diagnóstico para la clasificación y notificación de casos vivos de HAGED.



LNR: Laboratorio Nacional de Referencia

Fuente: tomado y adaptado de Instituto Nacional de Salud (17 de mayo de 2022). Comunicado 2. Recomendaciones ante la alerta internacional por hepatitis aguda grave de origen desconocido en niños, en múltiples países (2).

Figura 2. Algoritmo diagnóstico para la clasificación y notificación de casos vivos de HAGED.



Fuente: tomado y adaptado de Instituto Nacional de Salud (17 de mayo de 2022). Comunicado 2. Recomendaciones ante la alerta internacional por hepatitis aguda grave de origen desconocido en niños, en múltiples países (2).

Los estudios de laboratorio para la identificación de posibles causas infecciosas deben incluir hepatitis virales agudas (A, B, C, B-D y E), virus Epstein-Barr, citomegalovirus, VIH, parvovirus B19, Herpes virus (1, 2, 6 y 7), varicela, virus respiratorios, patógenos gastrointestinales, arbovirus o eventos endémicos de acuerdo al área geográfica o de procedencia (fiebre amarilla, malaria, leptospirosis, otras bacterias) y contemplar posibles causas tóxicas o metabólicas (2).

La detección de adenovirus y SARS-CoV-2 no confirma la etiología de la HAGED y debe analizarse en conjunto con los hallazgos clínicos y epidemiológicos en la unidad de análisis departamental o distrital.

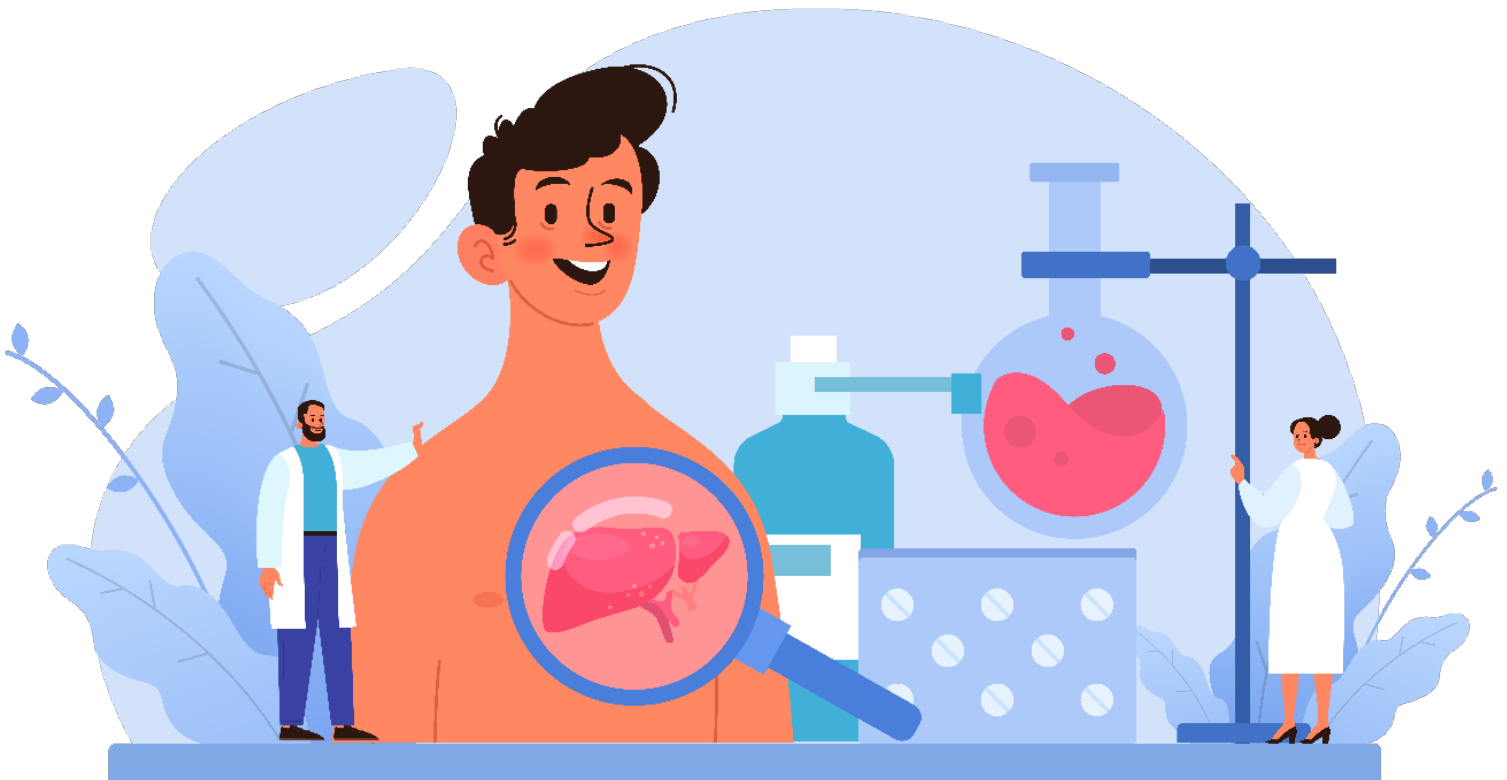
6. Vigilancia epidemiológica

La OMS recomienda la identificación, investigación y notificación de potenciales casos que se ajusten a las definiciones expuestas previamente, así como recopilar y enviar información epidemiológica básica y de factores de riesgo a las agencias asociadas a través de mecanismos de notificación dispuestos.

7. Tratamiento

No hay tratamientos farmacológicos específicos o vacunas que prevengan la aparición de la enfermedad. El tratamiento por lo general requiere realizarse en el ambiente intrahospitalario y de la mano de un equipo interdisciplinario de profesionales para evitar las complicaciones que lleven a la muerte, especialmente la falla hepática aguda.

Es muy importante que, ante la identificación de un caso probable, se realice el proceso de atención clínica integral, oportuno y sin barreras que permita el diagnóstico diferencial.



Recomendaciones finales (1,9)

1. Es fundamental una alta sospecha clínica para el diagnóstico temprano de los casos.
2. La notificación oportuna al sistema de vigilancia es prioritaria para implementar acciones de control y prevención.
3. Se deben tomar muestras de sangre total, suero, orina, heces, vías respiratorias y biopsia hepática (si está disponible) para todos los casos que cumplan con la definición de caso. Si la capacidad de prueba es limitada para realizar una investigación completa de la causa, las instalaciones deben recolectar y almacenar muestras para futuras pruebas, tipificación y/o pruebas de referencia, según lo requieran las limitaciones de capacidad.
4. Reportar cualquier vínculo epidemiológico. Revisar la información temporal y geográfica de los casos, así como sus contactos, en busca de posibles factores de riesgo. Existe una necesidad urgente de recopilar información adicional para evaluar el papel potencial de las infecciones, incluido el adenovirus actual y sobre la infección actual y pasada por SARS-CoV-2, así como investigar otros posibles factores explicativos/contribuyentes (otras infecciones, toxinas, medicamentos, u otra(s) enfermedad(es) subyacente(s)).
5. Se deben continuar las medidas de prevención usuales para las infecciones comunes como el lavado de manos y la higiene respiratoria.
6. No se recomiendan restricciones de viaje o de comercio con países que han reportado casos.
7. Mantener al día el esquema de vacunas según los esquemas de cada país. Enfatizar en la vacuna contra la hepatitis A, B y rotavirus en nuestra población infantil objeto de la vacunación.
8. Evite espacios concurridos y mantenga una distancia prudente de las demás personas.
9. Asegure una buena ventilación en interiores, especialmente donde hay niños
10. Use tapabocas bien ajustado que cubra boca y nariz, cuando este recomendado
11. Cubrirse adecuadamente al toser o estornudar
12. Verifique la calidad del agua que consume
13. Siga las prácticas seguras de manipulación y cocción de alimentos
14. Limpieza regular de las superficies que manipula con frecuencia
15. Quédese en casa cuando presente síntomas respiratorios y busque orientación y atención médica.

Referencias

1. World Health Organization. Disease Outbreak News; Acute hepatitis of unknown aetiology in children - Multi-country (27 May 2022). 2022.
2. Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud y Protección Social. Comunicado 2. Recomendaciones ante la alerta internacional por hepatitis aguda grave de origen desconocido en niños, en múltiples países (17 de mayo de 2022). 2022.
3. World Health Organization (WHO). World Hepatitis Summit 2022 urges action to eliminate viral hepatitis as unexplained hepatitis cases in children rise globally. 2022.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Hepatitis of Unknown Origin in Children Surveillance Bulletin. 17 June 2022 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/hepatitis/joint-weekly-hepatitis-unknown-origin-children-surveillance-bulletin>
5. Instituto Nacional de Salud. Boletín de Prensa. Colombia detecta primer caso de hepatitis aguda de origen desconocido en niños (31 de mayo de 2022). 2022.
6. Sallam M, Mahafzah A, Şahin GÖ, Hepatitis—(ESGVH) on behalf of ESG for V. Hepatitis of Unknown Origin and Etiology (Acute Non HepA-E Hepatitis) among Children in 2021/2022: Review of the Current Findings. Vol. 10, Healthcare . 2022.
7. Mücke MM, Zeuzem S. The recent outbreak of acute severe hepatitis in children of unknown origin; what is known so far. J Hepatol. 2022 Jun;
8. Kambhampati A, Burke R, Dietz S, Al. E. Trends in Acute Hepatitis of Unspecified Etiology and Adenovirus Stool Testing Results in Children — United States, 2017–2022. 2022;(71):797–802. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7124e1.htm>
9. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Alerta epidemiológica: Casos de Hepatitis grave de causa desconocida en niños y adolescentes (05 de mayo de 2022). 2022.