



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 10 años.

Situación en España.

4 de agosto 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 28 de julio se han notificado en Europa 507 casos en 21 países, 273 en Reino Unido. Fuera de Europa se han detectado casos especialmente en la Región de las Américas (487 casos).
- El mayor número de casos se ha notificado entre las semanas 12 y 21 (21 de marzo a 29 de mayo)
- 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 2022, hasta el día 3 de agosto en España se han notificado a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica 46 casos, con edades comprendidas entre los 0 y 16 años con más del 60% de niñas. Los casos se detectaron en 10 CCAA, sin relación epidemiológica entre ellos e iniciaron síntomas entre el 2 de enero y el 2 de julio, estando la mayor parte de las detecciones entre las semanas 10 y 17 (7 de marzo a 1 de mayo).
- La evolución clínica ha sido favorable en todos los casos excepto en tres, que requirieron trasplante hepático. Dos de estos casos, fueron trasplantados en situación crítica y fallecieron a las 24 horas del trasplante. Uno de ellos, notificado el día 3 de agosto, se ha incluido dentro de la definición de caso en investigación de forma retrospectiva.
- En el Centro Nacional de Microbiología se han realizados las investigaciones microbiológicas y de metagenómica. Se han detectado 7 casos positivos para virus herpes y 10 de los 21 analizados (47,6%) han sido positivos para adenovirus.
- Hasta el momento, el número de casos de hepatitis de causa desconocida en niños y trasplantes observados en esta alerta se encuentran dentro de los esperados según las estimaciones realizadas con datos de los años previos.
- España se encuentra colaborando con el Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) y seguirá vigilando y estudiando las características microbiológicas de estos casos.

Información sobre la alerta

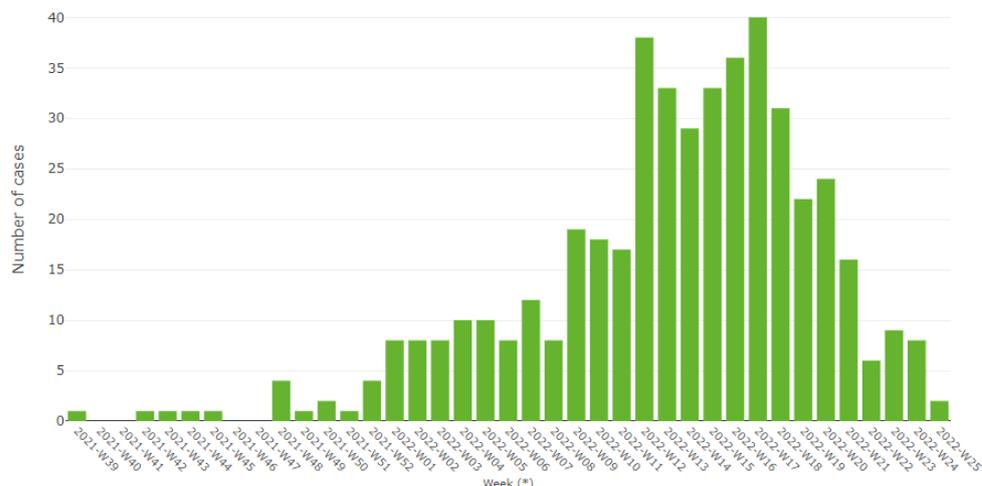
Casos en Reino Unido y en el mundo

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 (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.

En Europa, hasta el 28 de julio de 2022, 21 países han notificado 507 casos de hepatitis aguda de etiología desconocida: Austria (6), Bélgica (14), Bulgaria (1), Chipre (2), Dinamarca (8), Francia (9), Grecia (12), España (45), Irlanda (24), Israel (5), Italia (36), Letonia (1), Luxemburgo (1), Países Bajos (15), Noruega (6), Polonia (15), Portugal (20), República de Moldavia (1), Serbia (1), Suecia (12) y el Reino Unido (273). El número de casos notificados aumentó considerablemente a partir de la semana 12 (del 21 al 27 de marzo) 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).

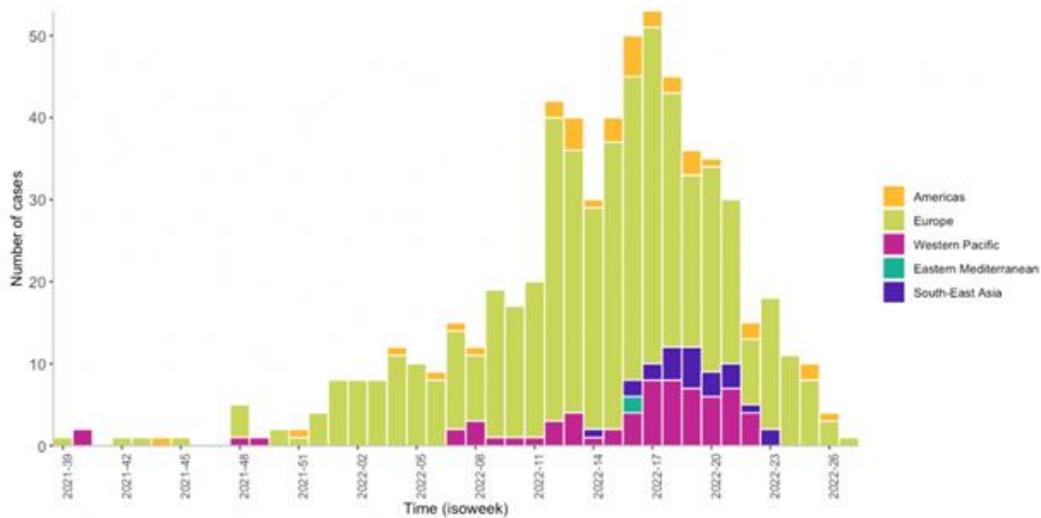
La segunda Región más afectada es la de las Américas, donde se han notificado 487 casos, siendo la mayoría de casos en Estados Unidos (354 casos), seguido de la región de Pacífico Occidental (77 casos), región Sudeste asiático (23 casos) y región del este Mediterráneo (2 casos). El número de casos notificados aumentó considerablemente a partir de la semana 12 y se mantuvo estable entre 30 y 50 casos por semana hasta la semana 21 inclusive. (figura 2).

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

Figura 2. Curva epidémica por inicio de síntomas y semana epidemiológica de los casos detectados a nivel mundial hasta el 24 de julio 2022.



Fuente: OMS

Investigaciones realizadas en Reino Unido

La infección por adenovirus junto con otros cofactores que potenciarían su efecto se mantiene como hipótesis causal principal. Entre los 274 casos detectados en R.U., 258 fueron analizados para adenovirus, de los cuales 170 (65,9%) resultaron positivos.

En un estudio de casos y controles emparejado por frecuencia en todo el R.U, los análisis de regresión multivariable con 74 casos y 225 controles indicaron que los casos tenían mayores probabilidades de infección concomitante por adenovirus en comparación con los controles (odds ratio ajustado [OR] 35,27, IC del 95 % 15,23 a 81,68).

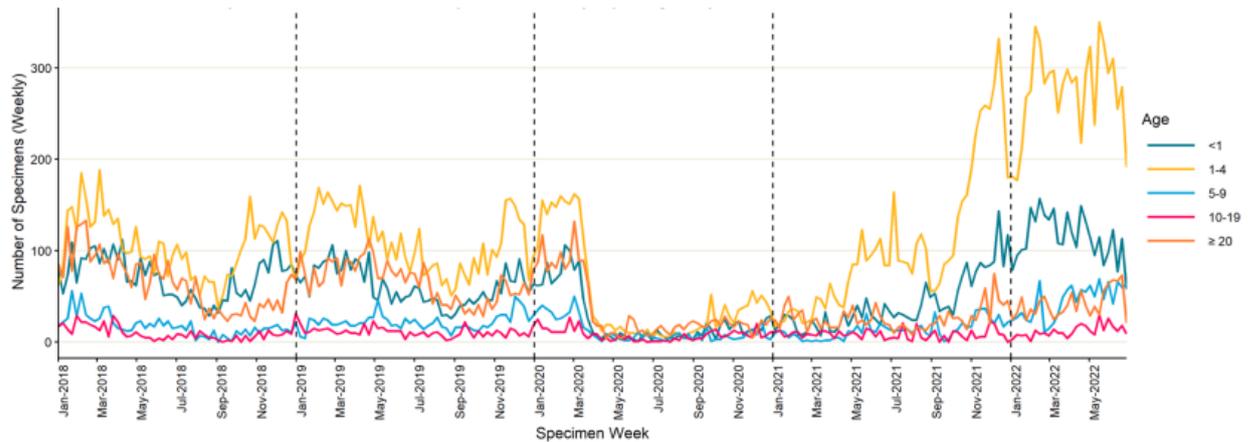
Además, según los datos aportados por la vigilancia de infecciones respiratorias en R.U., la incidencia de infecciones por adenovirus se incrementó de forma muy importante, respecto a los años previos, sobre todo en niños de 1 a 4 años y niños de 5 a 9 años de forma coincidente con la detección del exceso de hepatitis en R.U. (Figura 3).

Si bien la asociación entre la infección por adenovirus y los casos es útil para orientar más investigaciones sobre la etiología, no se ha podido demostrar un efecto tóxico directo aparente del virus sobre el tejido hepático, lo que sugiere que dentro de este proceso son necesarios varios factores. Entre ellos se han investigado la exposición a toxinas ambientales (por ejemplo, micotoxinas encontradas en los alimentos), otros virus y factores genéticos como otros "desencadenantes" de este fenómeno.

El análisis de una pequeña cantidad de muestras de sangre e hígado con metagenómica mostró una fuerte asociación con el virus adenoasociado 2 (AAV2). Su papel en este síndrome de hepatitis

aguda sigue sin estar claro y continúan las investigaciones. UKHSA y Public Health Scotland en colaboración con sus socios académicos han desarrollado una serie de investigaciones cuyos resultados preliminares se muestran a continuación.

Figura 3. Episodios de adenovirus (muestras positivas) en Inglaterra por edades, desde el 1 de enero de 2017 al 3 de julio de 2022.



Fuente: UK Health Security Agency

Utilizando métodos genómicos, proteómicos e inmunohistoquímicos, University College London y Great Ormond Street Hospital (GOSH) investigaron 28 casos y 136 controles. Los datos mostraron una fuerte asociación de virus Adeno-asociados 2 (AAV2) a títulos altos en sangre o tejido hepático de niños infectados en el brote reciente de Adenovirus F41 con hepatitis inexplicable. En 5 casos que se sometieron a trasplante de hígado, se detectaron niveles elevados de AAV2 en los hígados explantados. También encontraron en estos tejidos niveles bajos de Adenovirus (AdV) y Herpesvirus Humano 6B (HHV-6B), los cuales parece que permiten la replicación lítica de AAV2. Al mismo tiempo se analizaron 4 hígados explantados de controles y en ninguno se detectó AdV, mientras que AAV2 fue positivo en uno, aunque a títulos muy bajos. Además, se detectó HHV-6B en 1 de cada 4 hígados de control con valores de umbral de ciclo (Ct) similares a los casos. En los casos de hepatitis de causa desconocida no trasplantados, también se detectó AAV2 en niveles elevados en sangre en 10 de 11 casos. Por el contrario, AAV2 se encontró con poca frecuencia y en títulos muy bajos en los controles, específicamente en 6 de cada 100 niños inmunocompetentes y 11 de los 32 controles inmunocomprometidos con y sin hepatitis. Se detectó AdV en sangre en 15 de 17 casos. No se obtuvieron genomas completos de la sangre de los casos debido a valores altos de Ct. Sin embargo, GOSH informa que las secuencias parciales fueron identificadas como AdV-F41. En 4 de los 5 niños trasplantados, estaba presente el alelo HLA DRB1*0401.

El Consejo de Investigación Médica - Centro de Virus de la Universidad de Glasgow Research realizó una investigación de casos y controles de 9 niños escoceses hospitalizados con hepatitis no A a E que se inscribieron en el Protocolo de Caracterización Clínica ISARIC de la OMS Reino Unido (CCP-UK) y 58 niños de control del estudio DIAMONDS. La mayoría de los casos se presentaron con una historia subaguda de síntomas gastrointestinales hasta 11 semanas antes del inicio de hepatitis aguda. Usando secuenciación metagenómica y secuenciación tras amplificación de la diana y PCR en tiempo real, AAV2 se identificó en plasma de 9 de 9 muestras y en hígado en 4 de 4 casos, pero en 0 de 13 de sueros/plasma de controles sanos de la misma edad, 0 de 12 niños con infección por

adenovirus sin hepatitis y función hepática normal, y 0 de 33 niños ingresados con hepatitis de otra etiología. Se detectaron genomas casi completos de AAV2 en los 9 casos. AAV2 normalmente necesita un virus "auxiliar" coinfectante para la replicación, más comúnmente adenovirus o un virus herpes. Se encontraron adenovirus (C o F) en 6 de 9 muestras de casos, incluyendo 3 de 4 biopsias de hígado, mientras que el herpesvirus humano 6B (HHV6B) se detectó en 2 de 9 muestras de casos, incluyendo 2 de 4 biopsias de hígado. Se recuperó un genoma completo del adenovirus F41 de una muestra fecal que mostraba gran similitud con 2 genomas informados de Alemania en 2019 y 2022. SARS-CoV-2 no fue detectado por PCR y secuenciación en ninguna muestra clínica, incluido muestras de hígado en casos o controles. Seis de 9 (67%) de los casos tenían anticuerpos IgG contra la nucleocápside (N) o la espícula (S), lo que era comparable a la seroprevalencia del SARS-CoV-2 en niños en Escocia durante el período de estudio (59 a 67%). El análisis de la positividad del alelo HLA en 9 casos escoceses indica que 8 de 9 casos (88,9%) portaba el alelo HLA-DRB1*04:01. En comparación, la frecuencia de HLA-DRB1*04:01 en un control de la población escocesa (n=974) fue del 8,9%.

En resumen, la hepatitis pediátrica aguda no A a E en este grupo se asocia con la presencia de infección por adenovirus y ambos grupos de investigadores también detectaron infección por AAV2, así como indicaciones de un potencial componente inmunológico. AAV2 puede ser un indicador de una infección reciente por adenovirus (u otros virus como los virus herpes), pero dada la fuerte asociación encontrada se requieren más investigaciones.

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

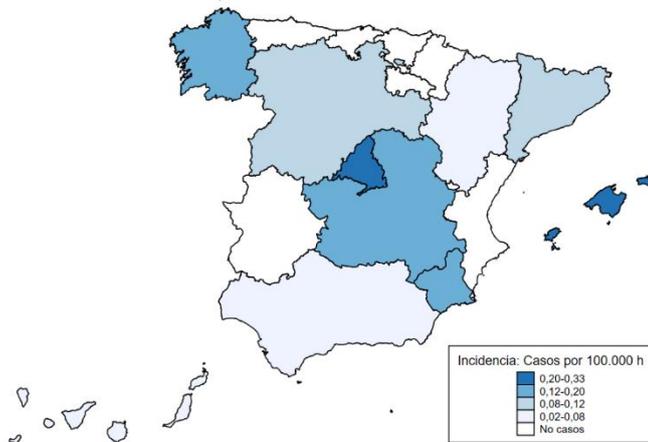
De acuerdo con esta definición, entre el **1 de enero de 2022 y el 2 de agosto de 2022**, en España, se han notificado a SIVIES 45 casos en investigación (38 de ellos con edad igual o menor de 10 años) no relacionados entre ellos. Además, otros 7 casos se han descartado (4 de ellos por otras patologías 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.

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>), 36 casos (83,7%) residían en municipios clasificados como Grandes Áreas Urbanas, mientras que 5 (4,7%) residían en Pequeñas Áreas Urbanas y 2 casos en municipios No Urbanos; no se disponía de información sobre el municipio de residencia en 2 casos. 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=0.02).

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	3
Cataluña	9
Galicia	5
Madrid	15
Murcia	3
Total	45

Figura 4. Incidencia acumulada de hepatitis grave de causa desconocida en 2022 por Comunidades Autónomas entre enero y julio de 2022.

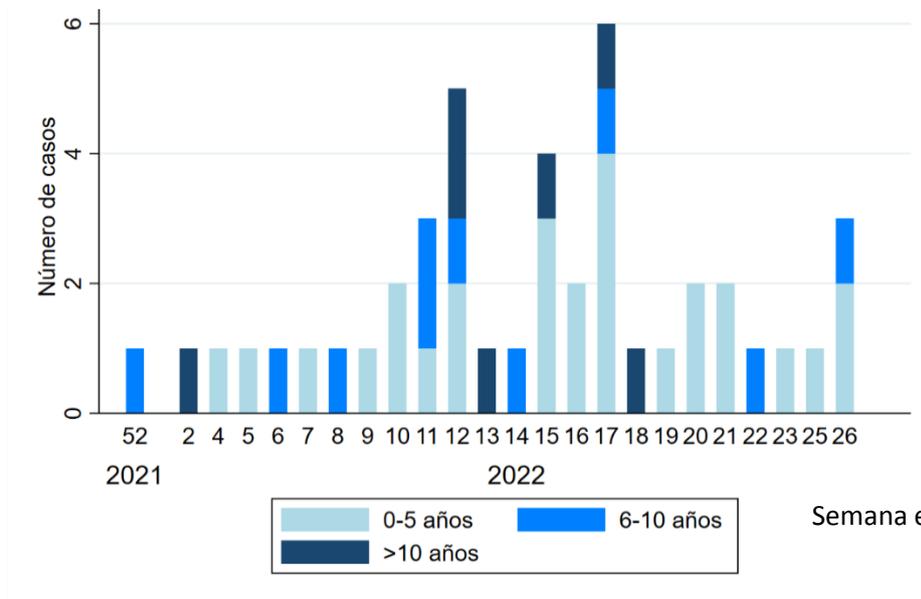


El inicio de síntomas del primer caso fue el 2 de enero de 2021 y el del último caso notificado el 2 de julio de 2022, siendo este dato desconocido en un caso. En la figura 5 se muestran los casos en investigación por semana epidemiológica. Se observa una mediana del número de casos por semana de 1 con un rango de 0 a 6 casos. Produciéndose estos 6 casos en la semana 17, correspondiente a la semana del 25 de marzo al 1 de abril.

La edad media de los casos en investigación ha sido de 5,3 años (desviación estándar de 4,8 años) y la mediana de edad fue de 4 años (rango 0 meses - 16 años). Por sexos, 29 casos fueron niñas (64,4%) y 16 niños (35,6%), observándose una mayor proporción de niñas sobre todo en el grupo de 0 a 5 años (Figura 6).

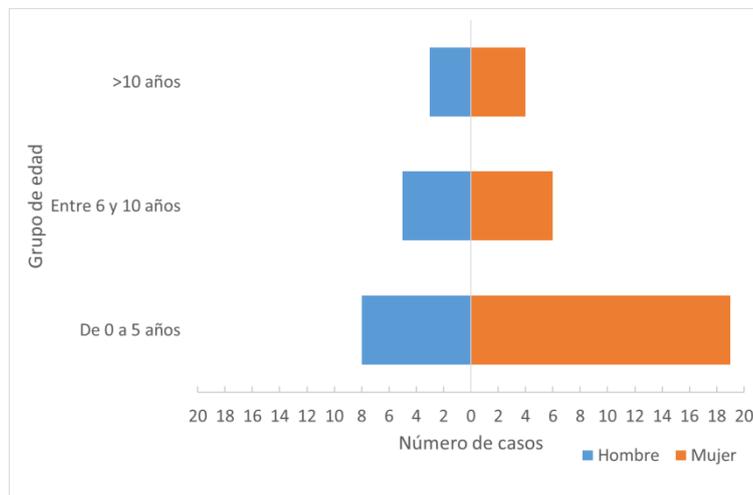
Cinco casos eran menores de 1 año, y 3 de ellos, con inicio de síntomas a finales de junio, son dos neonatos de 3 y 5 días (ingresados en UCI) y un niño de 48 días en los que se ha detectado enterovirus, en uno de ellos además adenovirus y en otro SARS-CoV-2.

Figura 5. Curva epidémica de casos de hepatitis grave de causa desconocida, por grupos de edad y semana epidemiológica de inicio de síntomas.



*el caso de la semana 52 inició síntomas el 2 enero de 2022. Que correspondía a esta semana epidemiológica.

Figura 6. Distribución de casos en investigación por sexo y grupos de edad.



Entre los casos de los que se dispone de información sobre los síntomas, los notificados con mayor frecuencia fueron: malestar (26 casos; 65%), vómitos (26 casos; 59%), fiebre (23 casos; 58%) y dolor abdominal (21 casos; 50%). Se notificó ictericia en 20 casos (50%), diarrea en 12 casos (29%), síntomas respiratorios en 10 casos (25%) y rash en 9 casos (23%).

Entre los 45 casos detectados hasta el 2 de agosto, dos requirieron un trasplante de hígado (una niña de 3 años residente en Aragón con buena evolución clínica y un niño de 6 años). El niño de 6 años con residencia en Murcia inició síntomas el día 2 de julio, el 18 de julio fue trasladado a un

hospital de Madrid para trasplante en situación grave (edema cerebral); el trasplante se realizó el día 29 de julio y falleció a las 24 horas de ser trasplantado.

A fecha 3 de agosto, se incluye dentro de la definición de caso en investigación de forma retrospectiva, un niño de 15 meses residente en Andalucía, que ingresó a finales de junio con cuadro de gastroenteritis aguda con cultivo positivo para Adenovirus en situación crítica (encefalopatía y coagulopatía grave). El caso requirió trasplante hepático urgente y falleció en las siguientes 24 horas. Dada la gravedad del caso, se incluye en este informe como caso adicional a la serie presentada.

Incluyendo este último caso, el total de casos identificados en España ha sido de 46.

Resultados microbiológicos

Hasta el 20 de julio se han estudiado en el Centro Nacional de Microbiología (CNM) las muestras de heces, orina, sangre, suero y/o exudado faríngeo o nasofaríngeo de un total de 21 casos en investigación, además de 20 pacientes no comunicados en SIVIES, que los hospitales han enviado al CNM para estudio por sospecha (1 de Castilla Y León, 3 de Navarra, 8 de Madrid, 1 de Galicia, 1 del País Vasco, 1 de Andalucía y 5 de Cataluña).

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 de metagenómica se van analizando secuencialmente, por lo que los presentados en este informe podrían completarse en informes posteriores.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

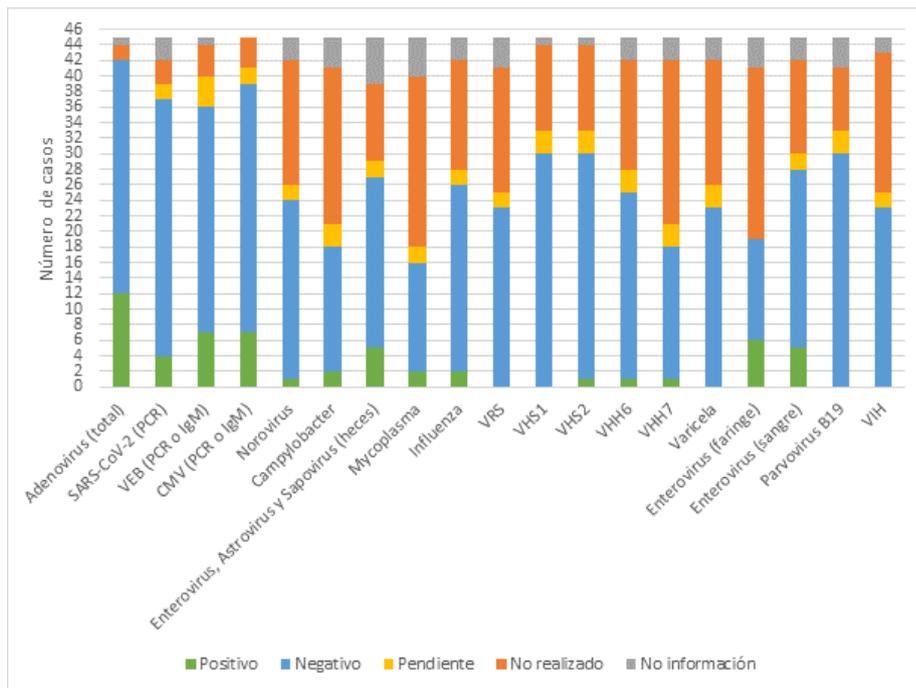
- Todas las determinaciones realizadas frente a virus de las hepatitis A y E, Leptospira, Parvovirus B19, herpes simple, VVZ han sido negativas.
- Se han obtenido 7 resultados positivos para virus herpes: 5 CMV, 1 VEB y 1 Herpes tipo 7; y 2 resultados positivos para enterovirus en suero (uno de ellos 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 (número ON561778). Además, se han tipado mediante PCR/secuenciación parcial otros 4 adenovirus (dos tipo 5 y dos tipo 41). Los 4 restantes no han podido tiparse por baja carga viral.
- Mediante metagenómica, se han detectado 6 casos de virus adeno-asociados tipo dependoparvovirus A (AAV), en principio no asociados a ninguna patología humana. Cuatro de ellos corresponden a AAV tipo 2.

- 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 adenoasociados.

En la figura 7 se muestran la suma de los resultados microbiológicos realizados tanto en las CCAA como en el CNM. En 12 casos de 42 analizados en los que se dispone de resultados, se obtuvo una prueba positiva para adenovirus. Solamente hay 4 casos en el que se ha detectado SARS-CoV-2 en el frotis faríngeo de 37 casos analizados. Además, en otros 9 casos (de 17 analizados) se han detectado anticuerpos frente a SARS-CoV-2. De 41 casos en los que hay información de vacunación frente a SARS-CoV-2, 9 casos han recibido la vacuna.

Figura 7. 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 2 de agosto 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.

Estimación de exceso de casos de hepatitis aguda grave de origen desconocido

Cinco Comunidades Autónomas (Asturias, Canarias, Galicia, La Rioja y País Vasco) disponen de datos de altas hospitalarias del registro del CMBD utilizando códigos predefinidos de diagnóstico (principal y secundarios) de la CIE-10, según la propuesta realizada por el ECDC para el estudio del exceso de casos de hepatitis hasta mayo de 2022 (Tabla 2). Se compararon los casos entre enero de 2017 y mayo de 2021 con enero y mayo de 2022, en niños de 0 a 16 años (4 grupos de edad: 0 años, 1-5 años, 6-10 años, y mayores de 10 años). No se observaron excesos en ningún código ni ningún grupo de edad.

Tabla 2. Códigos CIE-10-MC relacionados con hepatitis de origen desconocido

Otras hepatitis víricas agudas especificadas	B17.8
Hepatitis vírica aguda, no especificada	B17.9
Hepatitis vírica no especificada, con coma hepático	B19.0
Hepatitis vírica no especificada, sin coma hepático	B19.9
Enfermedad inflamatoria de hígado, no especificada	K75.9
Hepatopatía tóxica con hepatitis, no clasificada bajo otro concepto	K71.6
Hepatitis reactiva inespecífica	K75.2
Ictericia no especificada	R17
Insuficiencia hepática aguda y subaguda con y sin coma	K72.00, K72.01
Insuficiencia hepática no especificada con y sin coma	K72.90, K72.91
Estado de trasplante hepático	Z94.4

Tabla 3. Media y desviación estándar de los ingresos de enero a mayo entre 2017 y 2021 y número de ingresos de enero a mayo de 2022, por cada código de la CIE-10 seleccionado, en niños entre 0 y 16 años en las CCAA de Asturias, Canarias, Galicia, La Rioja y País Vasco

	Código	B17.8	B17.9	B19.9	K71.6	K72.00	K72.01	K72.90	K72.91	K75.2	K75.9	R17	Z94.4
Asturias	Media (DE) 17-21	0	1,2 (0,8)	0	0	0,6 (0,9)	0	0,2 (0,4)	0	0	0,8 (0,8)	1,6 (2,6)	0
	Nº ingresos 22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Canarias	Media (DE) 17-21	0,6 (0,5)	1,6 (1,9)	0,4 (0,5)	0,4 (0,5)	1,4 (1,5)	0,2 (0,4)	1 (0,7)	0	0,6 (0,5)	0,6 (0,5)	1 (1,7)	1,2 (1,3)
	Nº ingresos 22	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Galicia	Media (DE) 17-21	0,2 (0,4)	2,4 (3,2)	0,2 (0,4)	0	1,2 (0,8)	0	0,2 (0,4)	0,2 (0,4)	0	0,6 (0,9)	1 (1,0)	1 (0,0)
	Nº ingresos 22	1	2	0	1	3	0	1	0	0	2	1	1
País Vasco	Media (DE) 17-21	0	1,2 (1,1)	0,2 (0,4)	0,2 (0,4)	1,4 (1,1)	0,2 (0,4)	2,6 (1,7)	0	0,2 (0,4)	0,8 (0,8)	0,4 (0,5)	1,6 (2,1)
	Nº ingresos 22	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2
La Rioja	Media (DE) 17-21	0	0,3 (0,6)	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3,0)	0
	Nº ingresos 22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	Media (DE) 17-21	0,8 (0,4)	6,6 (4,3)	0,8 (1,1)	0,6 (0,9)	4,6 (1,8)	0,4 (0,5)	4 (1,4)	1 (0)	0,8 (0,8)	2,8 (0,8)	6,4 (5,7)	3,8 (2,8)
	Nº ingresos 22	1	4	0	1	5	0	1	0	0	3	1	3

Estimación de exceso de trasplantes hepáticos en niños

Por otra parte, a través de la Organización Nacional de trasplantes (ONT) se obtuvo el número total de casos que requirieron trasplante hepático desde 2012 hasta 2022. No se observó un exceso de casos entre enero y julio de 2022 respecto a la estimación promedio realizada entre 2012 y 2021, estando el número de caso observados por debajo del límite superior del rango (tabla 4).

Tabla 4. Niños que requirieron trasplante hepático en España por fallo hepático fulminante agudo o subagudo, desde 2012 a 2022, promedios anuales 2012-2021 y estimación de promedio de enero a julio de 2012 a 2021 por rangos de edad y casos observados totales y en investigación según la definición de caso en 2022.

Año	Edad del receptor		Total
	0-10	11-16	
2012	4	0	4
2013	2	0	2
2014	6	2	8
2015	1	1	2
2016	3	2	5
2017	1	2	3
2018	1	2	3
2019	4	2	6
2020	6	2	8
2021	5	3	8
2022	3	1	4
2022: casos en investigación según la definición de caso	3	0	3
Promedio anual 2012-2021 (rango)	3,3 (1-6)	1,6 (0-3)	4,9 (2-8)
Promedio enero-julio 2021 (rango)	1,9 (0,6-3,5)	0,9 (0-1,75)	2,8 (1,2-4,7)

Fuente: elaboración propia con datos facilitados por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT).

Resumen y conclusiones de la situación en España

Hasta el 2 de agosto se han notificado al Centro Nacional de Epidemiología 45 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. Dos casos han requerido trasplante hepático y uno ha fallecido. El día 3 de agosto se notifica un nuevo caso caracterizado de forma retrospectiva de un niño de 15 meses que requirió trasplante hepático y falleció, con lo que el total de casos identificados en España hasta la fecha de este informe es de 46.

Se detectaron diversos patógenos en estos casos, en 12 de ellos se detectó adenovirus y solamente en 4 casos se detectó SARS-CoV-2 en frotis faríngeo. Además, 9 de 41 casos con información disponible habían recibido la vacuna frente al COVID-19.

En un análisis comparativo de los datos del CMBD procedente de cinco Comunidades Autónomas, no se observa un aumento de los casos de hepatitis grave de origen no conocido en niños de 0 a 16 años en el periodo de enero a mayo de 2022 comparado con el mismo periodo de los cinco años anteriores, ni tampoco en la desagregación de códigos y edades. No se detectó tampoco entre enero y julio de 2022 a nivel nacional mayor incidencia de hepatitis fulminantes en la edad pediátrica que requieran trasplante hepático, respecto al promedio estimado para el mismo periodo entre 2012 y 2021.

A diferencia de lo observado en Reino Unido, en España hasta el momento no se ha encontrado una causa común en estos casos, ni se ha observado un aumento por encima de lo esperado, si bien las aproximaciones para estimar este aumento no son del todo concluyentes. Dada la aparición reciente de dos casos graves en España y el gran interés a nivel internacional de conocer mejor e investigar acerca de las etiologías asociadas a la hepatitis en edad pediátrica, se considera importante continuar con la vigilancia y la investigación de esta entidad. El Centro Nacional de Microbiología seguirá realizando estudios microbiológicos complementarios a los casos en investigación.