



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.

### Situación en España.

5 de octubre 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.
- En 2022, hasta el día 31 de agosto en España se han notificado a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica 48 casos, con edad media de 5 años (entre 0 y 16 años), 62,5% de niñas. Los casos se detectaron en 11 CCAA, sin relación epidemiológica entre ellos e iniciaron síntomas entre el 2 de enero y el 12 de agosto, 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.
- En el Centro Nacional de Microbiología se han realizados las investigaciones microbiológicas y de metagenómica. Se han detectado 8 casos positivos para virus herpes y 14 de los 32 analizados (47,3%) 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.
- **Hasta el 29 de septiembre, se han notificado en Europa 555 casos en 22 países: 278 en RU, 23 de los cuales, un 7,5%, requirieron trasplante hepático.**
- 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.
- 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.

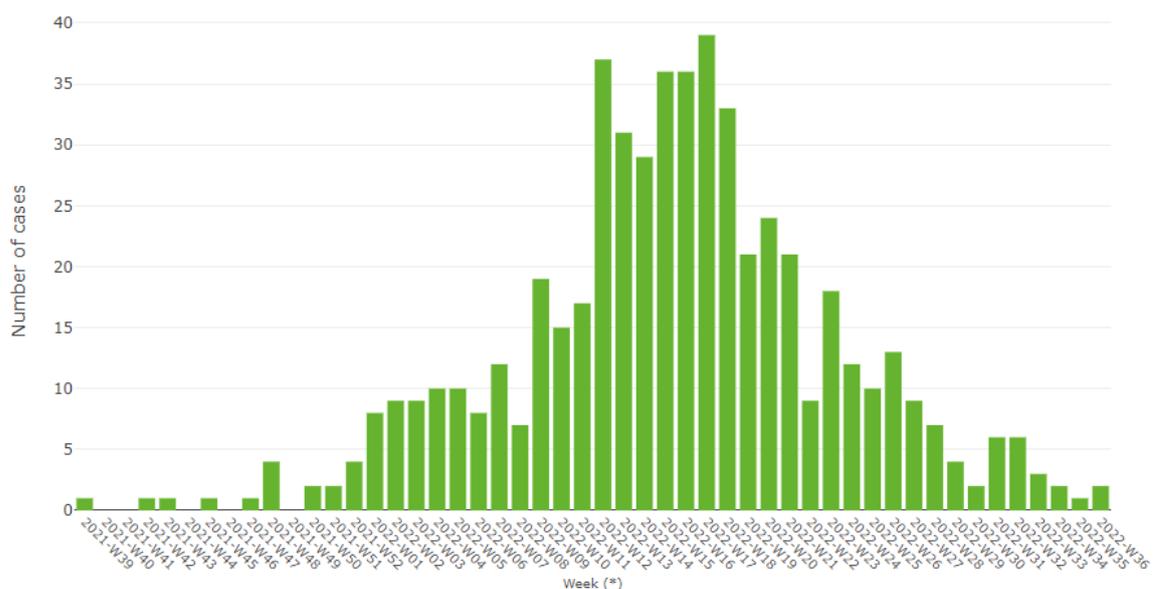
## Información sobre la alerta

### Casos en Reino Unido y 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 29 de septiembre 2022**, en la Región europea de la OMS, 22 países han notificado 555 casos de hepatitis aguda de etiología desconocida: Austria (6), Bélgica (14), Bulgaria (1), Chipre (2), Dinamarca (8), Finlandia (1), Francia (10), Grecia (20), Irlanda (29), Israel (5), Italia (45), Letonia (1), Luxemburgo (1), Países Bajos (16), Noruega (6), Polonia (21), Portugal (26), República de Moldavia (1), Serbia (1), España (52), Suecia (11) y el Reino Unido (278). El número de casos notificados aumentó considerablemente a partir de la semana 12 y se mantuvo estable hasta la semana 18, con 28 a 39 casos notificados por semana. La mayoría (75,9 %) de los casos tienen cinco años o menos. De 382 casos con información disponible, 97 (27%) requirieron ingreso en UCI. De los 359 casos para los que se dispone de esta información, 23 (7,5%) recibieron un trasplante de hígado. En total, se analizaron 435 casos para la detección de adenovirus. De estos, 231 (53,1%) dieron positivo. La tasa de positividad fue más alta en las muestras de sangre total (49,8 %). Sólo se dispone de información acerca del tipado en once casos: tipo 31 (n = 1), tipo 40 (n = 3), tipo 41 (n = 5) y tipo otro (n = 2). De los 378 casos a los que se realizó PCR para SARS-CoV-2, 39 (10,3%) fueron positivos. Los resultados de serología para SARS-CoV-2 solo están disponibles para 106 casos, de los cuales 67 (63,2%) resultaron positivos. De los 159 casos con datos de vacunación contra la COVID-19, 141 (88,7%) no estaban vacunados.

**Figura 1.** Curva epidémica por inicio de síntomas y semana epidemiológica de los casos detectados en Reino Unido y la Unión europea, hasta el 29 de septiembre de 2022.



Fuente: OMS/ECDC

## Investigaciones realizadas en Reino Unido

(Último informe publicado en UKSHA el 26 de julio de 2022)

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.

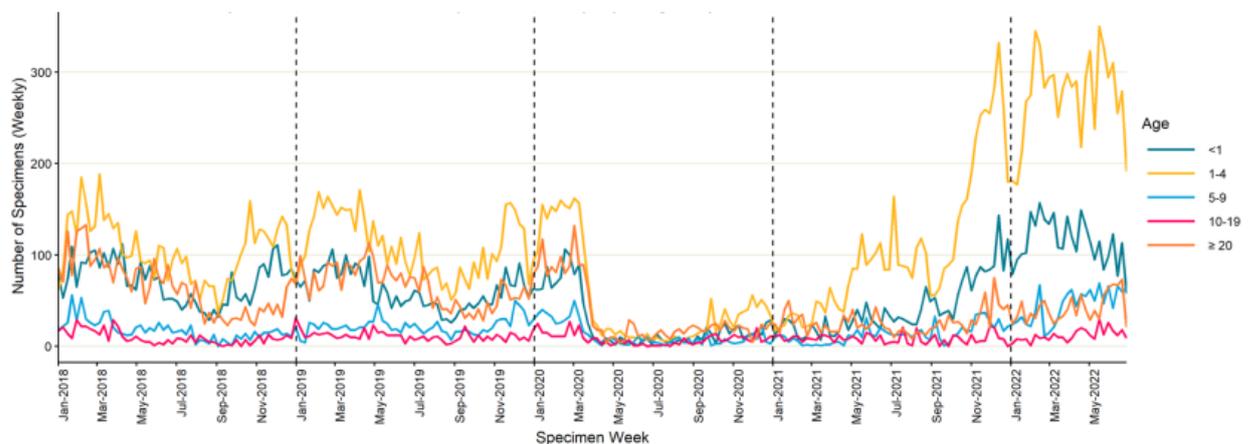
En un estudio de casos y controles emparejado por frecuencia en todo el R.U, los análisis de regresión multivariable con 74 casos y 225 controles indicaron que los casos tenían mayores probabilidades de infección concomitante por adenovirus en comparación con los controles (odds ratio ajustado [ORa] 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 2.** 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 9 de 9 muestras de plasma y 4 de 4 muestras de hígado, 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, incluidas 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%). En 8 de 9 casos escoceses (88,9%) el HLA portaba el alelo HLA-DRB1\*04:01. En comparación, la frecuencia de este alelo en el grupo 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

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 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.

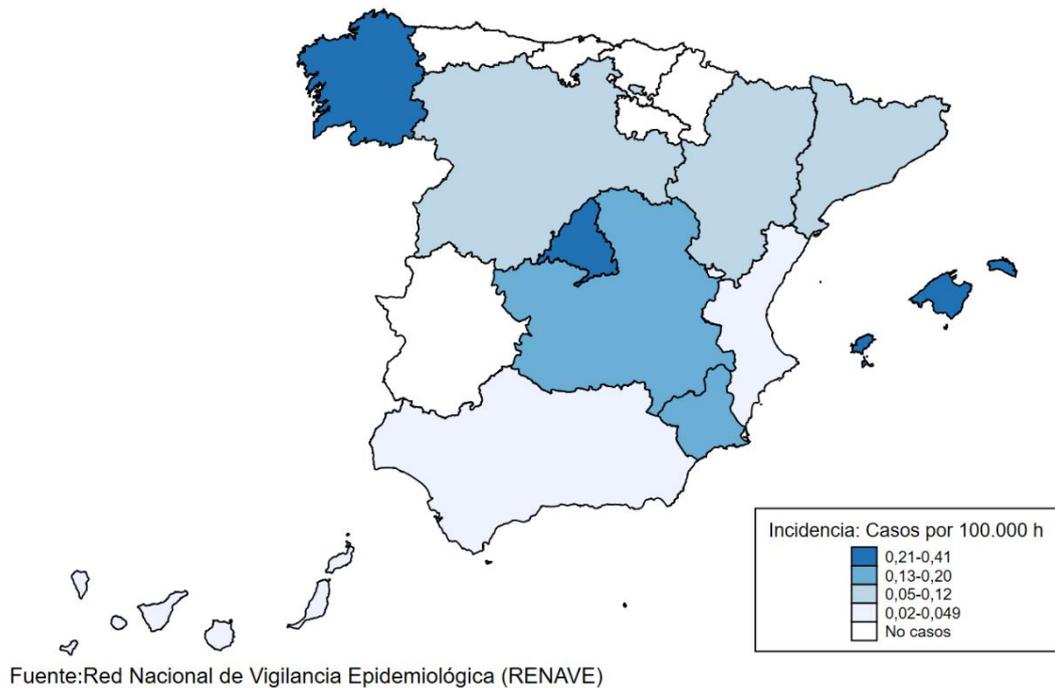
## Análisis epidemiológico de los casos

De acuerdo con esta definición, entre **el 1 de enero de 2022 y el 3 de octubre de 2022, en España**, se han detectado 52 casos en investigación (44 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 son residentes en 11 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           | 5                      |
| C. Valenciana      | 1                      |
| Canarias           | 1                      |
| Castilla y León    | 2                      |
| Castilla-La Mancha | 3                      |
| Cataluña           | 9                      |
| Galicia            | 6                      |
| Madrid             | 17                     |
| Murcia             | 3                      |
| Total              | 52                     |

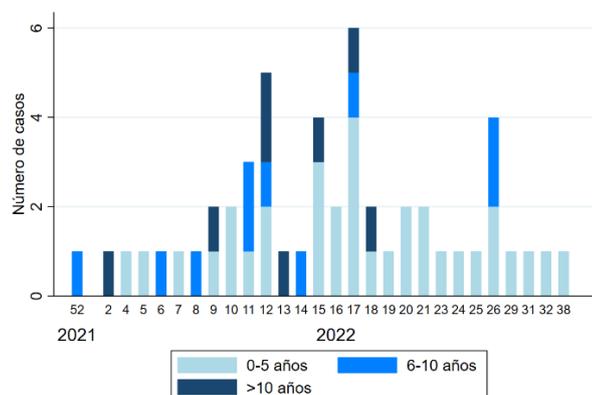
**Figura 3.** Incidencia acumulada de hepatitis grave de causa desconocida en 2022 por Comunidades Autónomas entre el 1 de enero y el 3 de octubre de 2022.



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>), 41 casos (82%) residían en municipios clasificados como Grandes Áreas Urbanas, mientras que 7 (14%) 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 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 22 de septiembre de 2022, siendo este dato desconocido en un caso. En la figura 4 se muestran los casos en investigación por semana epidemiológica. Entre las semanas 52/2021 y 39/2022 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 4.** Curva epidémica de casos de hepatitis grave de causa desconocida, por grupos de edad y semana epidemiológica de inicio de síntomas.

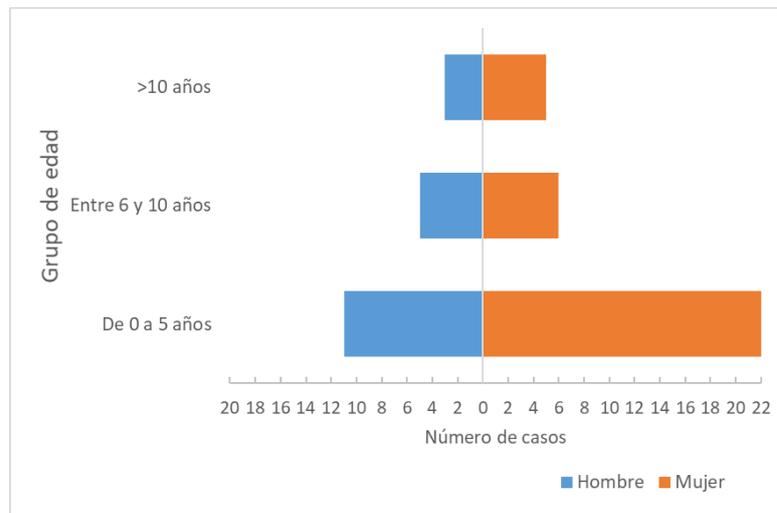


\* No se dispone de la fecha de inicio de síntomas de un caso. El inicio de síntomas del caso de la semana 52/2021 fue el 02/01/2022.

La edad media de los casos en investigación ha sido de 5 años (desviación estándar de 4,9 años) y la mediana de edad fue de 3 años (rango 0 meses - 16 años). Por sexos, 33 casos fueron niñas (63,5%) y 19 niños (36,5%), observándose una mayor proporción de niñas sobre todo en el grupo de 0 a 5 años (Figura 5).

Siete casos eran menores de 1 año y en 3 de ellos el inicio de síntomas tuvo lugar entre el 25 y el 29 de junio: dos neonatos de 3 y 5 días (ingresados en UCI) y un niño de 48 días en los que se detectó enterovirus, en uno de ellos además se detectó adenovirus y en otro SARS-CoV-2.

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



En 29 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, dos de los cuales fallecieron. Los fallecidos son dos varones de 1 y 6 años con inicio de síntomas en junio y julio respectivamente, que sufrieron un fallo hepático y se sometieron a trasplante a finales de junio y julio respectivamente, falleciendo un día después; en el menor de ellos se detectó adenovirus en heces.

Entre los casos de los que se dispone de información sobre los síntomas, los notificados con mayor frecuencia fueron: malestar (29 casos; 64% de entre los que tienen información para este síntoma), vómitos (30 casos; 60%), fiebre (28 casos; 60%) y dolor abdominal (23 casos; 48%). Se notificó ictericia en 21 casos (46%), diarrea en 16 casos (33%), síntomas respiratorios en 14 casos (30%) y rash en 10 casos (22%).

## Resultados microbiológicos

Hasta el 3 de octubre 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 50 pacientes, de los cuales 32 son casos en investigación. 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

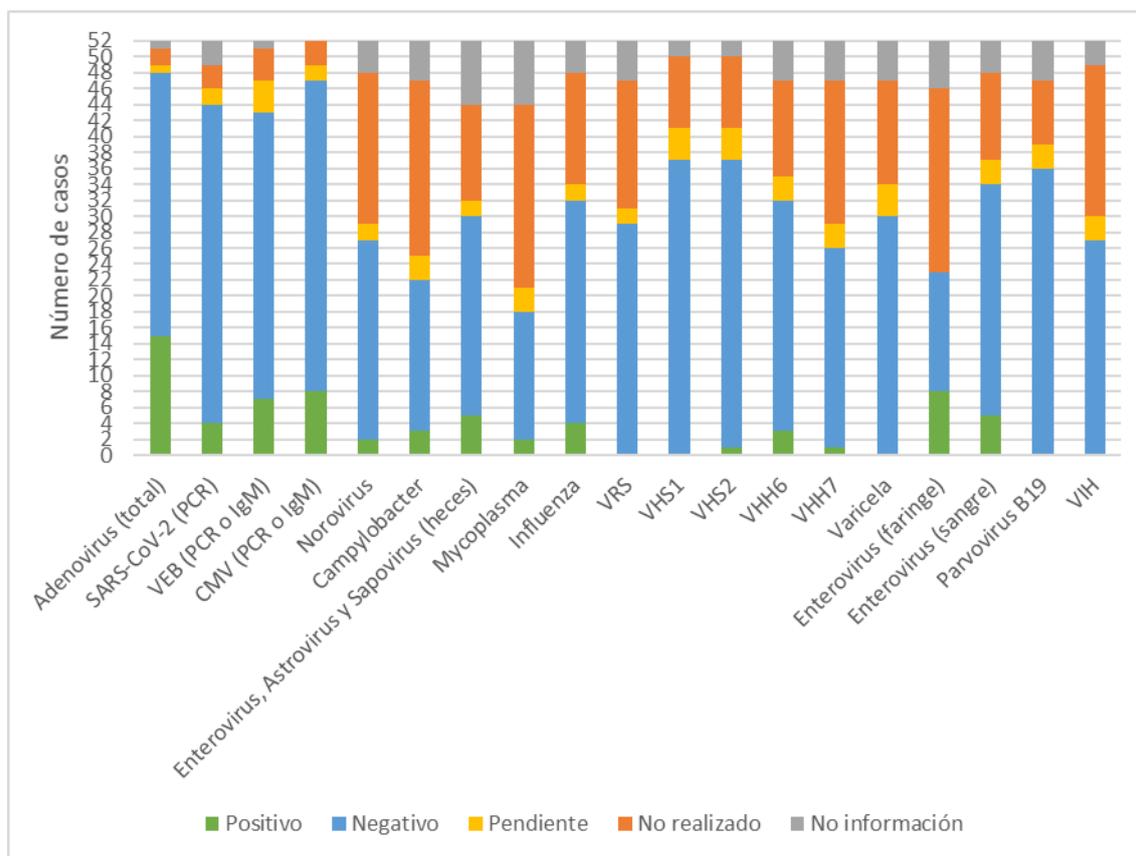
adenovirus; determinaciones en heces de: PCR frente a virus de las hepatitis A y E, sapovirus, norovirus, astrovirus y adenovirus; determinaciones en orina de PCR frente a *Leptospira*; determinaciones en sangre total de PCR de adenovirus; y determinaciones en muestras respiratorias de PCR de adenovirus. 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 24 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 de los 32 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 8 resultados positivos para virus herpes: 6 CMV, 1 Herpes tipo 6, 1 VEB y Herpes tipo 7, y 3 resultados positivos para enterovirus en suero (uno de ellos tipado mediante metagenómica como Coxsackie B4)
- En 15/32 (47%) 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 tipos 5 y dos tipos 41). De los 9 restantes, 4 no han podido tiparse por baja carga viral y 5 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 Echovirus 11, 3 Sapporovirus y 2 Parechovirus.
- En 15 casos se ha encontrado más de un patógeno
- En 10 casos no se ha encontrado ningún patógeno (3 tienen el estudio metagenómico pendiente).

Los resultados descritos no apuntan a una etiología viral clara, aunque resulta frecuente la detección de adenovirus.

En la figura 6 se muestran la suma de los resultados microbiológicos de PCR y aislamiento realizados tanto en las CCAA como en el CNM. En 15 casos en investigación de 48 analizados en los que se dispone de resultados, se obtuvo una prueba positiva para adenovirus. Solamente hay 4 casos en los que se ha detectado SARS-CoV-2 en el frotis faríngeo de 44 casos analizados. Además, en otros 11 casos (de 20 analizados) se han detectado anticuerpos frente a SARS-CoV-2. De 47 casos en los que hay información de vacunación frente a SARS-CoV-2, 9 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 3 de octubre 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 al igual que los resultados proporcionados por otros países resulta frecuente la detección de adenovirus y virus adenoasociados.

## Resumen y conclusiones de la situación en España

Hasta el 5 de octubre se han notificado al Centro Nacional de Epidemiología 52 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. Tres casos requirieron trasplante de hígado, dos de los cuales fallecieron.

En 15 casos en investigación de 48 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 44 casos analizados. Además, en otros 11 casos (de 20 analizados) se han detectado anticuerpos frente a SARS-CoV-2. De 47 casos en los que hay información de vacunación frente a SARS-CoV-2, 9 casos han recibido la vacuna.

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 agosto 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 detección de tres 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.