

## Hepatitis aguda de etiología desconocida en niños: Orientaciones provisionales para los laboratorios

15 de junio de 2022

### 1. Introducción

Durante el período comprendido entre el 1 de octubre de 2021 y el 15 de junio de 2022, se han notificado al menos 834 casos probables de hepatitis aguda de etiología desconocida en niños sanos menores de 16 años, en 36 países dentro de cinco regiones de la OMS. En este sentido, se han propuesto varias hipótesis sobre los factores etiológicos incluyendo toxicológicos/medicamentosos, alimenticios, inmunológicos, ambientales e infecciosos, que se están investigando activamente. Entre los agentes patógenos que han sido investigados, se ha detectado con mayor frecuencia el adenovirus humano; en Europa, se analizaron 293 casos para adenovirus, de los cuales 158 casos (59.3 %) resultaron positivos (principalmente F41) [1], lo que sugiere la necesidad de incorporar la búsqueda de adenovirus como parte del protocolo de investigación entre las posibles causas infecciosas.

### 2. Definición de caso

Esta definición de caso es provisional y puede cambiar a medida que se acumulan nuevos datos y conocimientos sobre la enfermedad.

**Confirmado:** No es aplicable en la actualidad.

**Probable:** Una persona que presenta una hepatitis aguda (habiendo descartado las hepatitis virales más comunes: A, B, C, E) con aspartato transaminasa (AST) o alanina transaminasa (ALT) superior a 500 UI/L, que tiene 16 años o menos, y que se detecta desde el 1 de octubre de 2021 en adelante.

**Vinculado epidemiológicamente:** Una persona que presenta una hepatitis aguda (descartando que sea una hepatitis por virus A, B, C, E) de cualquier edad que es un contacto cercano de un caso probable desde el 1 de octubre de 2021.

### 3. Toma de muestra y transporte

Según el conocimiento actual de la enfermedad, el tipo de muestra que se debe recolectar es la sangre total de todos los pacientes que se ajusten a la definición de caso. Dependiendo de la presentación clínica, las muestras apropiadas para el diagnóstico también pueden incluir: heces, orina, plasma, muestras respiratorias (es decir, hisopado naso u orofaríngeo, aspirado nasofaríngeo/transtraqueal, lavado bronco-alveolar), hisopos o raspados conjuntivales, orina y secreciones genitales. No se recomienda realizar biopsias; la muestra de tejido hepático debe

colectarse únicamente si está disponible de un caso fatal o como producto de un transplante. Las muestras deben tomarse y analizarse lo antes posible, luego que se presenten los síntomas, preferiblemente dentro de la semana posterior al inicio de los síntomas. Ya que el evento se encuentra en una fase de investigación, se sugiere la recolección de múltiples tipos de muestras periódicamente, incluyendo la sangre total, y su análisis mediante diferentes métodos.

Recomendaciones de los tipos de muestras e información relacionada (Tabla 1 - 2).

**Tabla 1. Muestras prioritarias que se deben recolectar de pacientes sintomáticos**

Tipo de muestra	Material de colecta	Temperatura de transporte	Almacenamiento hasta la prueba	Comentarios
Sangre total	Tubos de colecta con anticoagulante	4 °C	≤5 días: 4 °C >5 días: -70 °C (Si el congelador de -70 °C no está disponible almacenar a -20 °C)	n/a
Heces	Contenedor estéril	4 °C	≤24 h: 4 °C >24 h: -70 °C (Si el congelador de -70 °C no está disponible almacenar a -20 °C)	Se recomienda tomar muestras de heces tan pronto como se presenten los síntomas. Analice las muestras de heces recién recolectadas lo antes posible. De lo contrario, guárdelo en un congelador por no más de 30 días. Prepare alícuotas antes de la congelación, si es posible, para evitar ciclos repetidos de congelación y descongelación que conduzcan a la degradación del virus. Las muestras congeladas deben descongelarse totalmente, llevarse a temperatura ambiente y homogeneizarse antes de la prueba.

**Tabla 2. Muestras adicionales que se recolectarán de pacientes sintomáticos**

Tipo de muestra	Material de colecta	Temperatura de transporte	Almacenamiento hasta la prueba	Comentarios
Muestras respiratorias (hisopos o aspirados nasofaríngeos u orofaríngeos, líquido de lavado broncoalveolar, LBA)	Hisopos estériles de dacrón o poliéster. Contenedor estéril para aspirados y LBA	4 °C	≤5 días: 4 °C >5 días: -70 °C (Si el congelador de -70 °C no está disponible)	n/a

			almacenar a -20 °C)	
Orina	Contenedor estéril	4 °C	≤5 días: 4 °C >5 días: -70 °C (Si el congelador de -70 °C no está disponible almacenar a -20 °C)	n/a

### Procedimientos de seguridad durante la toma de muestra y su transporte

Es fundamental asegurar que los laboratorios de salud pública sigan de manera estricta todas las prácticas necesarias de bioseguridad. Cualquier prueba para detectar la presencia de adenovirus humano o de muestras clínicas de pacientes que cumplan con la definición de caso (consultar en la sección 2) debe realizarse en laboratorios debidamente equipados, con el personal capacitado en procedimientos técnicos y de seguridad pertinentes. Las directrices nacionales sobre bioseguridad en el laboratorio deben seguirse bajo cualquier circunstancia. Puede encontrar información general sobre las pautas de bioseguridad en el laboratorio, en el [Manual de bioseguridad en el laboratorio, 4ª edición](#) (2).

Todos los procedimientos deben realizarse con base en la evaluación de riesgos y solo por personal con capacidad y experiencia demostrada, cumpliendo estrictamente y en todo momento los protocolos pertinentes.

Para investigar la hipótesis relacionada con el hallazgo de adenovirus, tener en cuenta que los mismos se transmiten principalmente a través de la ruta respiratoria y fecal-oral, pero también pueden propagarse a través de fómites, manos y partículas en el aire contaminadas [3]. En un ambiente de laboratorio, la contaminación del personal puede ocurrir a través del contacto de la infección con las mucosas (boca, ojos), inhalación o ingestión de partículas virales. Las heces y las secreciones respiratorias de una persona infectada son las muestras con mayor potencial infeccioso; sin embargo, otros tejidos también pueden contener partículas virales dependiendo de los síntomas.

Al manipular y procesar muestras, deben cumplirse las buenas prácticas y procedimientos microbiológicos (GMPP). Los procedimientos que puedan producir o involucrar altas concentraciones o grandes volúmenes de aerosoles, deben realizarse en una cabina de seguridad biológica tipo II certificada (BSC).

### Asegurar una buena comunicación en el laboratorio y proporcionar la información necesaria

La comunicación y el intercambio de información son esenciales para asegurar un procesamiento adecuado y rápido de las muestras y para garantizar las medidas de bioseguridad adecuadas en el laboratorio. Asegúrese de haber alertado al laboratorio de la situación antes de enviar la muestra. También asegúrese de que las muestras estén correctamente etiquetadas, que los formularios de

solicitud de diagnóstico se llenen correctamente y que se proporcione la información clínica (ver la información a registrar).

### **Información a registrar:**

- Información del paciente: nombre, fecha de nacimiento, sexo y dirección residencial, número de identificación único, otra información útil (p. ej., número de hospital del paciente, número de identificación de vigilancia, nombre del hospital, dirección del hospital, número de habitación, nombre del médico e información de contacto, nombre y dirección del destinatario del informe).
- Fecha y hora de la toma de muestras.
- Sitio anatómico y ubicación de la recolección de la muestra.
- Pruebas de laboratorios solicitadas.
- Síntomas clínicos, fecha de inicio de los síntomas, diagnóstico clínico - diferencial e historial relevante del paciente (incluyendo vacunación y terapias antimicrobianas recibidas, información epidemiológica, factores de riesgo).

### **Medidas de prevención de infecciones durante la recogida de muestras**

Asegúrese de que los trabajadores de la salud que recolectan muestras cumplan con las pautas adecuadas de prevención y control de infecciones y usen EPP (equipo de protección personal), en particular:

- Bata de laboratorio limpia y de manga larga
- Protección facial (mascarilla)
- Guantes
- Protección facial (mascarilla y/o escudo) y para los ojos (especialmente cuando se recolectan muestras respiratorias)

Recolectar las muestras en una habitación adecuadamente ventilada. Limite el número de personas presentes en la habitación al mínimo requerido para el cuidado y apoyo del paciente. Realice la higiene de manos antes y después del contacto con el paciente y su entorno y después de quitarse el EPP.

Procedimientos de descontaminación y gestión de residuos: Asegúrese de que todos los materiales utilizados se eliminen de forma adecuada. La desinfección de las áreas de trabajo y la descontaminación de posibles derrames de sangre o fluidos corporales infecciosos deben seguir procedimientos validados, generalmente con soluciones a base de cloro.

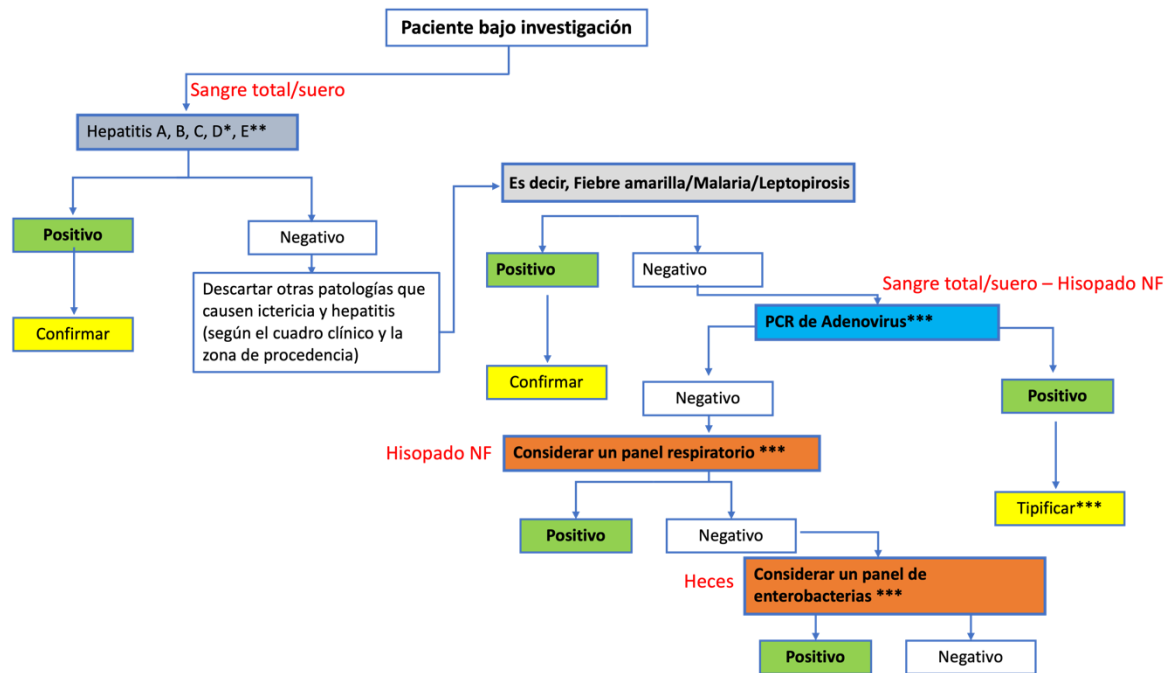
### **Embalaje y envío a otro laboratorio**

El transporte de muestras dentro de las fronteras nacionales debe cumplir con las reglamentaciones nacionales aplicables. El transporte internacional de muestras debe seguir la Normativa Modelo de la ONU y cualquier otra normativa internacional aplicable según el modo de transporte que se

utilice. Las muestras con sospecha de adenovirus (con virus viable) deben empacarse (sistema de triple empaque) y enviarse como sustancia biológica, Categoría B con el número ONU (UN3373), con la instrucción de empaque 650. Se puede encontrar más información en [Orientación sobre la normativa para el transporte de sustancias infecciosas 2021-2022](#) [4].

#### 4. Pruebas de pacientes que cumplen con la definición de caso

Algoritmo propuesto para investigar la posible etiología infecciosa de la hepatitis aguda de causa desconocida



\*HepD es un virus satélite que depende de la presencia de HepB (la detección no es necesaria en los casos negativos de HepB)

\*\*La exposición al virus de la hepatitis E es baja en América Latina y el Caribe

\*\*\*Considere también CMV, EBV; La detección de estos agentes no confirma necesariamente su papel como agente etiológico y debe analizarse junto con los hallazgos clínicos y epidemiológicos.

Ver en detalle las pruebas para investigación del caso en la sección de Anexos.

- Se podría considerar una etiología no infecciosa, una vez descartadas las causas infecciosas.
- Estas causas incluyen componentes tóxicos (paracetamol, metales, otros metabolitos en sangre y orina) y marcadores autoinmunes (ANAS/ANCAS, otros)
- Los metabolitos comunes del proceso inflamatorio deben ser considerados y analizados cuidadosamente.

## Pruebas de detección para adenovirus humano (HAdV)

La técnica molecular basada en PCR es una prueba estándar para detección de adenovirus humanos, debido a que su sensibilidad y especificidad es superior, su tiempo de respuesta es corto (especialmente en comparación con el cultivo de virus) y se puede detectar de manera efectiva los tipos de HAdV en cualquier material de diagnóstico [5] [6].

Las técnicas convencionales como la detección inmunofluorescente de antígenos y el cultivo celular, rara vez se utilizan debido a la baja sensibilidad (en el caso de la detección de antígenos), además tienen un alto costo, un largo tiempo de respuesta y puede ser laborioso (para el cultivo viral).

La identificación de especies y tipos de HAdV es importante para los estudios epidemiológicos y permite una mejor comprensión de la dinámica y evolución de la infección por adenovirus. Los métodos de tipificación molecular y secuenciación del genoma completo (WGS) son ideales ya que tienen menor costo y proporcionan una mayor capacidad discriminadora respecto a otras pruebas. Sin embargo, la WGS que utiliza muestras de sangre total ha presentado desafíos debido a la baja carga viral en las muestras de sangre (y el material clínico limitado por casos históricos), lo que impidió la recuperación de genomas virales de alta calidad [7]. Los países sin protocolo de diagnóstico molecular implementado para la detección de HAdV deben enviar muestras clínicas sospechosas (definición de caso estrictamente ajustada) a un laboratorio de referencia designado por la OPS. Para obtener asistencia, comuníquese con el Equipo de Respuesta de Laboratorio de la OPS (ricoj@paho.org).

La Tabla 4 resume la consideración de varios métodos de diagnóstico y tipificación.

**Tabla 4. Pruebas a realizar en laboratorios expertos para pacientes que cumplan la definición de caso**

Método	Tipo de muestra	Consideraciones
PCR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sangre total</li> <li>hisopos rectales o heces</li> <li>Orina</li> <li>Muestras respiratorias (hisopos o aspirados nasofaríngeos, hisopos o lavados de garganta, aspirados traqueales, líquido de lavado broncoalveolar)</li> <li>hisopos o raspados conjuntivales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los resultados positivos de las muestras de las vías respiratorias superiores y las heces pueden corresponder a productos de eliminación del virus en lugar de una infección activa y, por lo tanto, deben interpretarse con precaución y en el contexto de las características clínicas y los resultados de otras investigaciones diagnósticas.</li> <li>Se ha demostrado que la detección de HAdV en sangre periférica es</li> </ul>

		<p>indicativa de un alto riesgo de enfermedad diseminada, y es la mejor muestra según se ha visto en los casos estudiados [7].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Existen ensayos multiplex que incluyen HAdV, disponibles comercialmente.</li> </ul>
<p><b>Pruebas de antígenos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ensayo de inmunofluorescencia directa (DFA)</li> <li>Inmunoensayo enzimático (EIA).</li> <li>Inmunoensayo de flujo lateral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspirado/lavado nasofaríngeo,</li> <li>Hisopado nasal/nasofaríngeo</li> <li>Lavado bronquial</li> <li>Hisopado de garganta</li> <li>Hisopado conjuntival</li> <li>Heces</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Útil para la detección de adenovirus entéricos (“no cultivables”) (tipos 40 y 41) en muestras de heces</li> <li>Existen varias metodologías comercialmente disponibles.</li> </ul>
<p><b>Tipificación molecular</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sangre total (muestra óptima) o plasma</li> <li>Muestras respiratorias</li> <li>Hisopos conjuntivales</li> <li>Heces</li> <li>Orina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Técnicas basadas en amplificación por PCR de regiones dianas específicas junto con diferentes formatos de detección, como hibridación, análisis de longitud de fragmentos de PCR y secuenciación parcial de genes diana específicos.</li> <li>La secuenciación del genoma completo (WGS) en muestras de sangre total ha sido un desafío debido a la baja carga viral en la sangre (y material clínico limitado de casos históricos).</li> <li>Se requiere de habilidades técnicas especializadas y tecnologías sofisticadas.</li> </ul>
<p>Cultivo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muestras respiratorias (hisopos o aspirados nasofaríngeos, hisopos o lavados de garganta, aspirados traqueales, líquido de lavado broncoalveolar)</li> <li>Hisopos o raspados conjuntivales</li> <li>hisopos rectales o heces</li> <li>Orina</li> <li>Sangre total</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Requiere mucha mano de obra, requiere un entorno de laboratorio altamente especializado y personal capacitado</li> <li>Tiempo de respuesta relativamente largo</li> <li>Costo relativamente alto, especialmente para algunos tipos de células (p. ej., células embrionarias de riñón humano)</li> </ul>

## 5. Reporte de casos y resultados de las pruebas

La detección de un caso probable o epidemiológicamente relacionado según la definición de caso (ver sección 2) debe notificarse a la OPS/OMS.

Es fundamental compartir datos de secuencias genéticas (GSD) a través de plataformas de bases de datos de acceso público, como GenBank o GISAID. Esto es especialmente importante para el HAdV, particularmente los adenovirus entéricos, para los cuales hay muy pocos GSD disponibles en las bases de datos públicas. Los laboratorios avanzados que tienen dichos datos deberían considerar compartirlos a través de una de las bases de datos públicas disponibles para ayudar con la caracterización de las cepas de adenovirus en circulación.

Los casos de hepatitis con etiología conocida no deben ser notificados bajo este protocolo.

## 6. Agradecimientos

### Fuentes de información

- (1) Informe conjunto ECDC y la oficina de OMS Europa para el boletín de la hepatitis aguda grave en niños <https://cdn.ecdc.europa.eu/novhep-surveillance>.
- (2) OMS. Manual de bioseguridad en el laboratorio: cuarta edición. Ginebra; 2020. Disponible en: (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/337956>)
- (3) Hojas de Datos de Seguridad de Patógenos: Sustancias Infecciosas – Adenovirus 1, 2, 3, 4, 5 y 7. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/adenovirus-types-1-2-3-4-5-7-pathogen-safety-data-sheet.html>.
- (4) OMS. Orientación sobre las regulaciones para el transporte de sustancias infecciosas 2021-2022. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240019720>
- (5) Avellón A, Pérez P, Aguilar JC, Lejarazu R, Echevarría JE. Diagnóstico rápido y sensible de infecciones por adenovirus humanos mediante una reacción en cadena de polimerasa genérica. *J Virol Methods*. 2001 Apr;92(2):113-20 [https://doi.org/10.1016/S0166-0934\(00\)00269-X](https://doi.org/10.1016/S0166-0934(00)00269-X)
- (6) Rätty R, Kleemola M, Melén K, Stenvik M, Julkunen I. Eficacia de la PCR y otros métodos diagnósticos para la detección de infecciones respiratorias adenovirales. *J Med Virol*. 1999 Sep;59(1):66-72. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9071\(199909\)59:1<66::AID-JMV11>3.0.CO;2-%23](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9071(199909)59:1<66::AID-JMV11>3.0.CO;2-%23)
- (7) Lion T, Baumgartinger R, Watzinger F, Matthes-Martin S, Suda M, Preuner S, Futterknecht B, Lawitschka A, Peters C, Potschger U, Gadner H. 2003. La monitorización molecular de adenovirus en sangre periférica tras trasplante alogénico de médula ósea permite el diagnóstico



precoz de enfermedad diseminada. *Blood* **102**:1114–1120. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2002-07-2152>.

(8) OMS. Reglamento Sanitario Internacional (2005), tercera edición. Ginebra, 2016. Disponible en: <http://www.who.int/ihr/publications/9789241580496/en/>

## Anexos

### Diagnóstico diferencial

**Tabla 3: Métodos de pruebas recomendados para los casos probables (y epivinculados) de hepatitis aguda (1)**

Tipo de muestra	Tipo de prueba	Patógeno
Sangre	Serológica	Hepatitis A, B, C, D*, E/ Cytomegalovirus (CMV)/ virus de Epstein-Barr (EBV), Varicela, HIV, SARS-CoV-2 anti-S, SARS-CoV-2 anti-N (solo si está disponible localmente), Adenovirus**
	Serológica	<i>Brucella</i> spp, <i>Bartonella henselae</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> (Si es epidemiológicamente apropiado)
	Cultivo	Si está clínicamente indicado, según los procedimientos de rutina para patógenos bacterianos
	Cultivo	Adenovirus, CMV, EBV, HSV, Influenza
	PCR***	Adenovirus**, enterovirus, CMV, EBV, HSV, HHV6 y 7, parechovirus, hepatitis A, C, E.
	Pruebas toxicológicas	Cromatografía líquida / Espectrometría de masas de alta resolución (LC/HRMS), Cromatografía de gases / espectrometría de masas (GC/MS), Espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICPMS), en un estudio de casos y controles
Hisopado de garganta	PCR	Detección de virus respiratorios mediante ensayo multiplex (incluidos influenza, adenovirus, parainfluenza, rinovirus, virus respiratorio sincitial, bocavirus humano 1-3, etc.), SARS-CoV-2, enterovirus, metapneumovirus humano (hMPV)
	Cultivo	<i>Streptococcus</i> , grupo A
Heces o hisopado rectal	PCR	Detección de virus entéricos mediante ensayo multiplex (incluidos, norovirus, enterovirus, rotavirus, astrovirus, sapovirus)
	PCR	Patógenos bacterianos entéricos (incluido <i>Salmonella</i> , si se utiliza un panel de detección)
	Cultivo	<i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>E.coli</i> 0157
	Cultivo	Adenovirus, Enterovirus, Rotavirus
Orina	PCR	<i>Leptospira</i>
	Cultivo	Si está clínicamente indicado, según los procedimientos de rutina para patógenos bacterianos
	Pruebas toxicológicas	Espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICPMS)

\*Prueba de hepatitis D solo en casos positivos para hepatitis B.

\*\*Tenga en cuenta que para las pruebas de adenovirus, se ha encontrado que la detección es superior en sangre total en comparación con el suero.

\*\*\*Proporcione los valores de Ct como representación de la cuantificación de ácidos nucleicos cuando estén disponibles.

1. ECDC. Aumento de casos de hepatitis aguda grave de etiología desconocida en niños, 28 de abril de 2022. Disponible en: [Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children \(europa.eu\)](https://europa.eu/europa/en/health-topics/hepatitis/acute-hepatitis-2022).