

# **Recomendaciones iniciales para el manejo de hepatitis aguda grave de origen desconocido en pediatría. VERSIÓN JUNIO 2022**

A partir de la alerta emitida por la OMS luego de la observación en algunos países de un aumento de casos de hepatitis aguda grave de origen desconocido en pacientes pediátricos, es importante incrementar el alerta de los equipos de salud para detectar casos sospechosos y para profundizar los estudios diagnósticos que permitan identificar las posibles etiologías infecciosas, tóxicas, autoinmunes o metabólicas.

## **I) DEFINICIONES**

### **a) Hepatitis aguda**

**La hepatitis es una inflamación del hígado** que puede estar causada por **múltiples causas**: tóxicos, infecciones (virales, bacterianas y otras), fenómenos inmunológicos, enfermedades de depósito, metabólicas, oncohematológicas, vasculares y obstructivas.

La **forma aguda** de presentación se produce en un **paciente sin antecedentes de enfermedad hepática previa conocida**. Las **manifestaciones clínicas** incluyen: **ictericia, coloria, hipocolia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, astenia, diarrea y fiebre**. No siempre están presentes todos estos síntomas. Al examen físico pueden presentar ictericia y **hepatomegalia**.

En presencia de un paciente con signos y síntomas compatibles con una hepatitis aguda debe realizarse un **hepatograma** a fin de confirmar el diagnóstico de hepatitis evidenciado por el aumento de transaminasas.

### **b) Hepatitis aguda grave**

Una evolución poco frecuente pero temible de las hepatitis agudas, es el desarrollo de una insuficiencia hepática. En estos casos, además del **aumento de transaminasas** provocados por la hepatitis, se constata **alteración del tiempo o concentración de protrombina: tiempo de protrombina  $\geq$  15 segundos o concentración de protrombina menor a 50%**. En algunos casos también se observa alteración del sensorio (**Encefalopatía hepática: EH**).

#### **Definición de insuficiencia hepática aguda en pediatría**

- Niños, niñas y adolescentes **sin manifestaciones de enfermedad hepática crónica**.
- Evidencia bioquímica de lesión hepática aguda (**Transaminasas elevadas: GOT/GPT  $\geq$  500 UI/ml**).
- **Coagulopatía irreversible con la administración de vitamina K** parenteral:
  - Tiempo de protrombina  $\geq$  15 segundos o razón internacional normalizada (RIN)  $\geq$  1,5 en presencia de EH
  - Tiempo de protrombina  $\geq$  20 segundos o RIN  $\geq$  2 en pacientes sin EH.

**En esta definición, el criterio de gravedad está determinado por la disfunción del hígado, es decir por la coagulopatía y encefalopatía hepática, y no por el valor de transaminasas.**

## **II) MANEJO EN EL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN**

Ante todo caso compatible con hepatitis aguda debe realizarse como estudios mínimos: transaminasas y tiempo o concentración de protrombina para establecer si la persona presenta hepatitis y si presenta insuficiencia hepática y realizar oportuna derivación e internación en establecimiento que cuente con Unidad de Terapia Intensiva (UTI).

En los siguientes casos los pacientes deben ser **internados** en un establecimiento que cuente con Terapia Intensiva acorde a la edad del paciente:

- **Alteración del estado general o del estado de conciencia**
- **Tiempo de protrombina  $\geq$  15 segundos o concentración de protrombina menor a 50%**

## **III) MANEJO EN CENTROS DE INTERNACIÓN**

A los **pacientes internados con Tiempo de protrombina  $\geq$  15 segundos** o concentración de protrombina menor a 50% **se les debe administrar Vitamina K parenteral**, con estricto control del estado neurológico, signos de sangrado, y medio interno.

**Si la coagulopatía persiste**, a pesar del tratamiento con vitamina K, debe establecerse el **contacto con un centro de trasplante hepático**.

## **IV) EVALUACIÓN DE PACIENTES CON HEPATITIS AGUDA** (Tabla 1)

Tabla 1. Evaluación de personas con insuficiencia hepática aguda.

<i>EVALUACIÓN</i>	<i>¿A quiénes evaluar?</i>	<i>Datos/ estudios a solicitar</i>
<i>CLÍNICA</i>	<i>A todas las personas para determinar gravedad.</i>	<i>Valoración neurológica, signos de enfermedad hepática crónica, signos de infección, tamaño hepático, signos clínicos de coagulopatía</i>
<i>BIOQUÍMICA</i>	<i>A todas las personas para determinar gravedad.</i>	<i>Perfiles hepatológico y renal, medio interno. Función hepática: tiempo de protrombina, RIN, factores V y fibrinógeno.</i>
<i>ESTUDIOS DE IMÁGENES</i>	<i>De acuerdo al cuadro clínico, para identificar enfermedad hepática crónica, edema y hemorragia cerebral, etc.</i>	<i>Ecografía abdominal (con doppler), Ecocardiograma, TC cerebral (si hay sospecha de EH), Rx tórax.</i>

<i>TÓXICOS</i>	<i>A todas las personas para definir causa. Interrogar sobre historial de consumo de sustancias.</i>	<i>Nivel de paracetamol en sangre, antecedente de consumo de otras sustancias potencialmente hepatotóxicas (ver Tabla ).</i>
<i>ESTUDIOS INFECTOLÓGICOS</i>	<i>De acuerdo al cuadro clínico.y/o antecedentes epidemiológicos</i>	<i>Estudios de diagnóstico para hepatitis virales (A, B, C, D (solo en casos de HBV positiva)E, a todos los casos de hepatitis aguda grave sin otra etiología definida. En pacientes con resultados negativos para hepatitis virales y sin otras causas identificadas, estudios de diagnóstico para EBV, CMV, HIV. herpes 6, herpes simple, enterovirus, parvovirus, varicela, De acuerdo a los antecedentes epidemiológicos, estudios para el diagnóstico de Brucella spp., Bartonella henselae, Borrelia burgdorferi, leptospirosis, fiebre amarilla, malaria. Los casos con resultados positivos para adenovirus, Influenza y SARS-CoV-2, sin otra etiología conocida, deben ser notificados y serán evaluados para su clasificación final.</i>
<i>ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS</i>	<i>De acuerdo al cuadro clínico.</i>	<i>Autoanticuerpos, estudios inmunológicos específicos. gammaglobulina, IgG, C3, C4.</i>
<i>ESTUDIOS METABÓLICOS</i>	<i>De acuerdo al cuadro clínico.</i>	<i>Sangre: triglicéridos, ferritina, cobre, ceruloplasmina, alfafetoproteína. Aminoácidos plasmáticos, acilcarnitinas Orina: cobre (orina de 24 hs.), ácidos orgánicos, succinilacetona, lactato, piruvato. Confirmar resultado de la pesquisa neonatal (galactosemia, tirosinemia).</i>
<i>BIOPSIA</i>	<i>De acuerdo al cuadro clínico.</i>	<i>Hepática, médula ósea, muscular.</i>
<i>OTROS</i>	<i>De acuerdo a la sospecha clínica.</i>	<i>Hemocultivos, cobre hepático, estudio genético para EW, Resonancia magnética para valorar depósito de hierro extrahepático, ácido orótico en orina. Estudio de líquido ascítico.</i>

## **a) Anamnesis**

- Antecedentes de viajes en las últimas 4 semanas (lugares y fechas).
- Antecedentes de consumo de hierbas folklóricas (tipo, cantidad y tiempo).
- Antecedentes de consumo de medicamentos y otras sustancias en los últimos 3 meses, AINEs (paracetamol especialmente), antibióticos, anticonvulsivantes, isoniazida, entre otras. Ver Tabla 2
- Tipo de provisión de agua para el consumo y de disposición de excretas en el domicilio.
- Antecedentes de haber padecido COVID-19 y fechas.
- Antecedentes de vacunación en las últimas 4 semanas y registrar número de

dosis y fecha de última dosis de vacuna contra hepatitis A y B y contra COVID-19.

- Antecedentes de haber recibido transfusiones, hemoderivados o trasplante de órganos sólidos o médula ósea y/o tratamiento odontológico previo.
- Antecedentes de internación en las últimas 4 semanas.
- Contacto con animales domésticos, de granja y/o roedores.
- Otros antecedentes de exposición: inundaciones o actividades relacionadas con pesca y/o camping; visita a zonas de riesgo para fiebre amarilla y paludismo/malaria; consumo de alimentos de riesgo: carne mal cocida, mariscos, productos asociados a caza deportiva, setas, etc.

Tabla 2: Principales sustancias potencialmente hepatotóxicas.

ANALGÉSICOS	Paracetamol, salicilatos, AINEs
ANTITUBERCULOSOS	Isoniacida, rifampicina, pirazinamida
ANTIBIÓTICOS	Amoxicilina-clavulánico, tetraciclinas, eritromicina, sulfamidas, minociclina
ANTIFÚNGICOS	Ketoconazol, fluconazol
ANTIÉPILÉPTICOS Y FÁRMACOS NEUROLÓGICOS	Ácido valproico, carbamazepina, imipramina, haloperidol, permoline
ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOSUPRESORES	Azatioprina, ciclosporina, metrotexato, 6-mercaptopurina, Lasparaginasa, nitroreos, arabinósido de citosina, otras
OTRAS SUSTANCIAS DE EMPLEO FRECUENTE EN ADOLESCENTES	Consumo excesivo de alcohol; Anfetaminas (consumo de éxtasis), contraceptivos orales, ác. retinoico (tratamiento del acné)
TÓXICOS NATURALES Y VENENOS	Amanita phalloides, otras setas, alcohol, fósforo, hierbas medicinales, disolventes, etc.

## b) Examen físico

Es muy importante realizar: valoración neurológica, signos de enfermedad hepática crónica, signos de infección, tamaño hepático, signos clínicos de coagulopatía.

## c) Exámenes complementarios

**PARA DETERMINAR GRAVEDAD:** Perfiles hepatológico y renal, medio interno. Función hepática: tiempo de protrombina, RIN, factores V y fibrinógeno

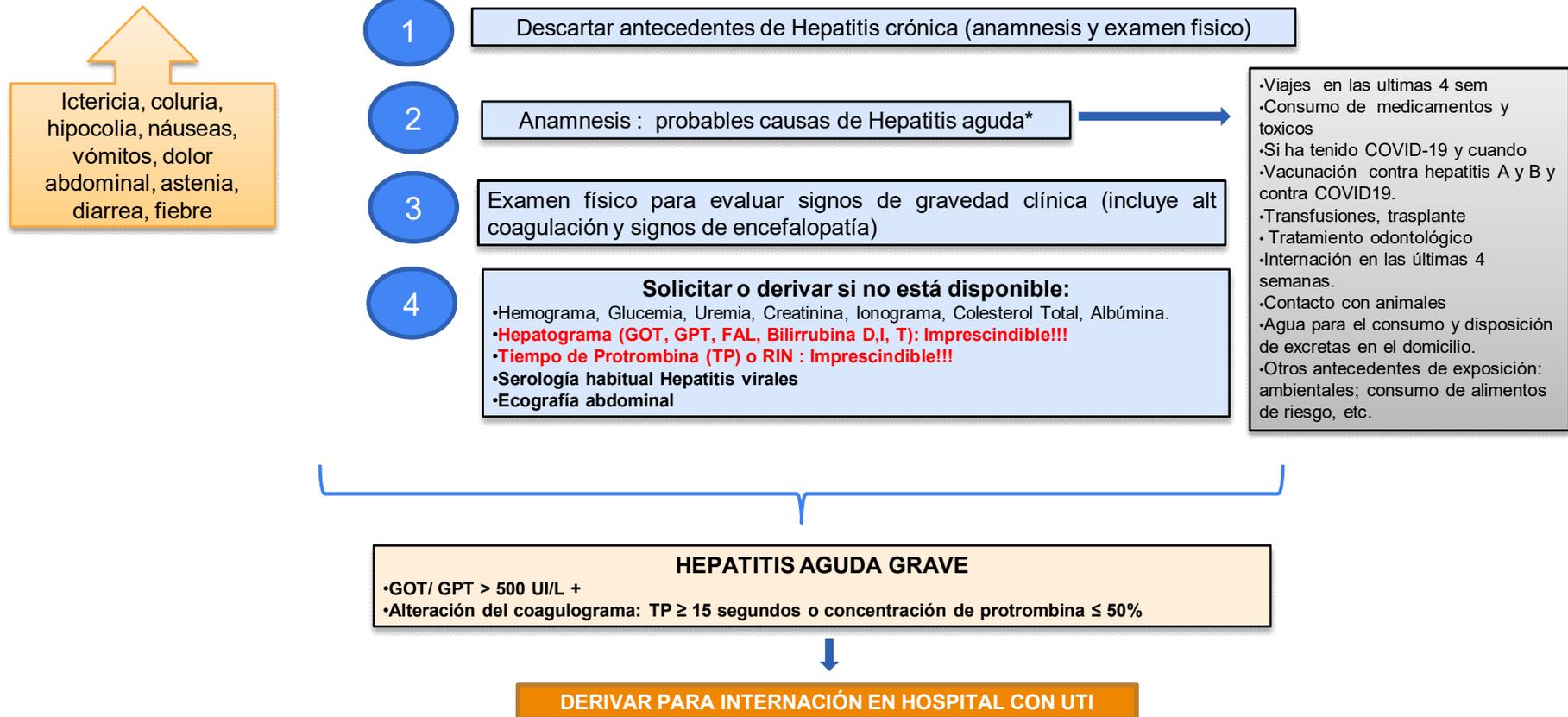
**PARA COMPLETAR LA EVALUACIÓN DEL PACIENTE** (evaluar gravedad, diagnosticar causas, etc): Ecografía abdominal (con doppler), Ecocardiograma, TC cerebral (si hay sospecha de EH), Rx tórax.

### PARA EVALUAR ETIOLOGÍA DE HEPATITIS AGUDA

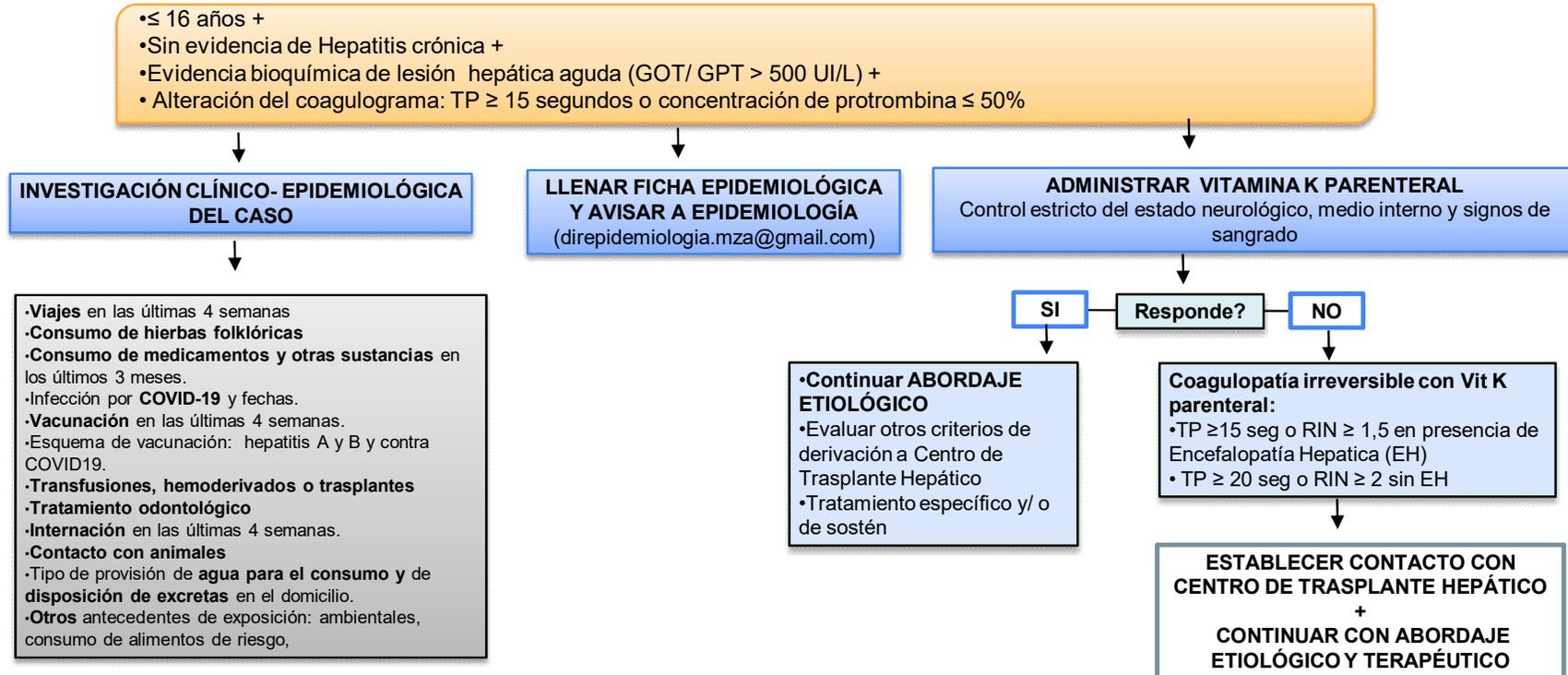
- Hepatitis virales agudas: serología hepatitis A, B, C, D (en los casos que corresponda) y E

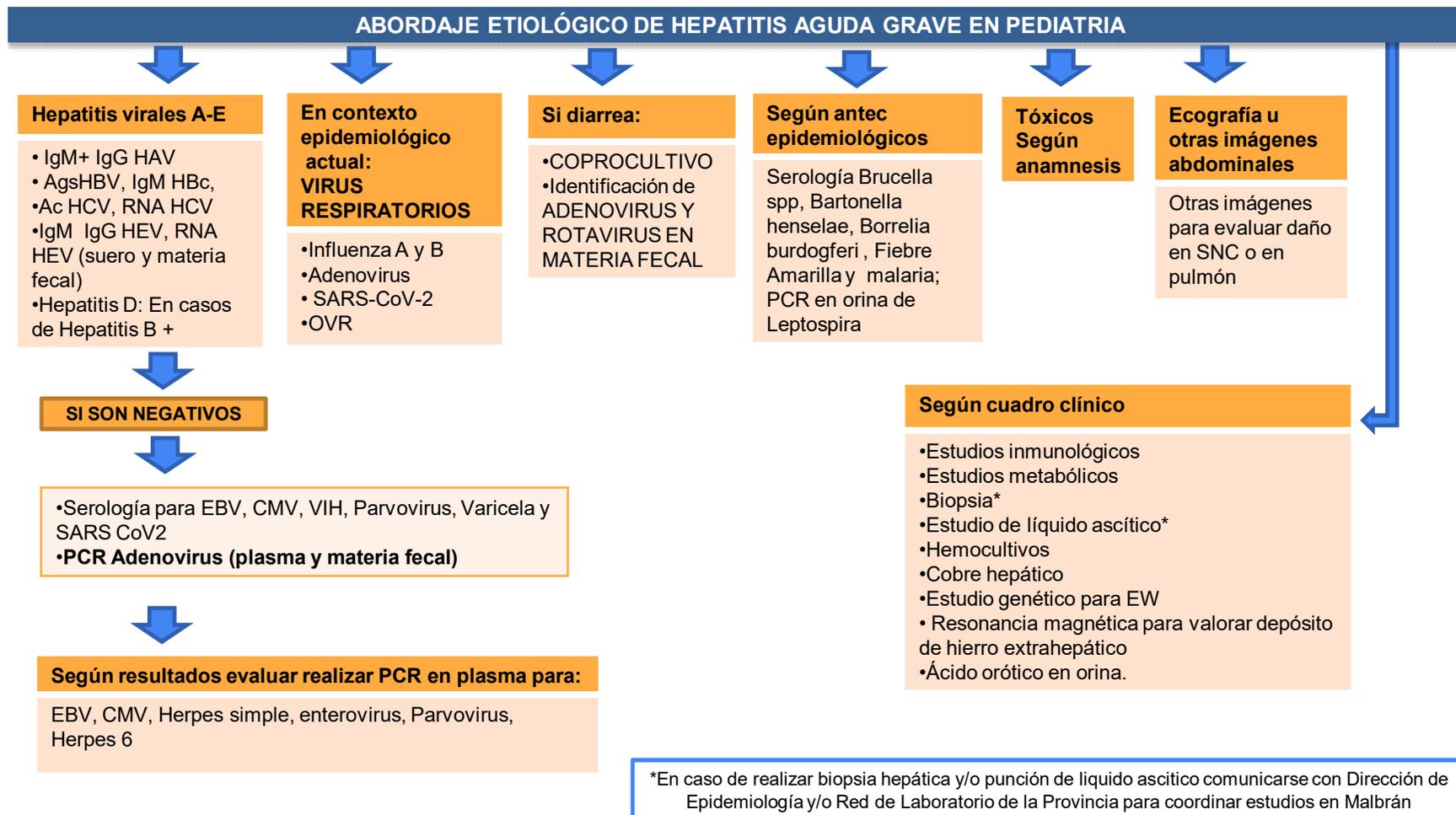
- Otros virus: EBV, CMV y VIH.
- En el contexto epidemiológico actual, se deben considerar los virus respiratorios: Influenza A y B, Adenovirus, SARS-CoV-2
- Patógenos específicos gastrointestinales: coprocultivo, identificación de Adenovirus y rotavirus en materia fecal
- Se encuentra en estudio la posible asociación entre hepatitis aguda grave pediátrica y Adenovirus tipo F41, por ello se debe incluir su estudio en la investigación de los casos. Se debe estudiar por biología molecular en materia fecal y plasma, además de investigación en muestras respiratorias y de materia fecal.
- Tóxicos
- Otros según hallazgos clínicos y antecedentes epidemiológicos

**MANEJO AMBULATORIO DE PACIENTES MENORES DE 16 AÑOS CON SÍNTOMAS COMPATIBLES CON HEPATITIS AGUDA**



## MANEJO EN INTERNACIÓN DE HEPATITIS AGUDA GRAVE EN PEDIATRIA





## **V) NOTIFICACIÓN:**

Todo **caso probable o pendiente de clasificación** asistido por cualquier efector de salud público o privado debe ser notificado dentro de las 24 horas. Para ello se solicita ante estos casos comunicarse con la Dirección de Epidemiología (Enviar mail direpidemiologia.mza@gmail.com)

### **Definiciones y clasificaciones de caso**

- **Confirmado:** No disponible en la actualidad.
- **Caso Probable:**
  - Toda persona de 16 años o menos
  - Que presenta una hepatitis aguda con transaminasas séricas >500 UI/L (AST o ALT) y concentración de protrombina <50%
  - En la que se hayan descartado causas tóxicas, enfermedad hepática crónica, causas autoinmunes o metabólicas, o causas infecciosas bacterianas o virales (No Hepatitis A-E)

Los casos con resultados positivos para adenovirus, Influenza y SARS-CoV-2, sin otra etiología conocida, deben ser notificados y serán evaluados para su clasificación final.

- **Caso Probable con adenovirus positivo:** Todo caso que cumpla la definición de probable, en el que se haya detectado adenovirus.
- **Caso Pendiente de clasificación:**
  - Caso de hepatitis aguda grave
    - Toda persona de 16 años o menos
    - Que presenta una hepatitis aguda con transaminasas séricas >500 UI/L (AST o ALT) y concentración de protrombina <50%
  - Se encuentra a la espera de alguno de los resultados para el diagnóstico de hepatitis A-E o de las otras causas conocidas.
- **Caso Descartado:** Caso de hepatitis aguda grave en el que se identificó una etiología conocida.

### **Notificación al Sistema Nacional de Vigilancia:**

- **Modalidad de vigilancia:** Nominal inmediata ante todo caso probable o pendiente de clasificación.
- **Grupo de eventos:** Otros eventos de importancia para la Salud Pública.
- **Evento:** Hepatitis aguda grave de etiología desconocida.

**Ficha de notificación e investigación epidemiológica hepatitis aguda grave de origen desconocido.** Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-05/ficha-hepatitis-2022.pdf>

#### **DERIVACIÓN DE MUESTRAS A CENTROS DE REFERENCIA EN MENDOZA:**

##### **HOSPITAL NOTTI:**

Se puede realizar:

Serología para HAV, HBV, HCV, EBV, CMV, VIH, Varicela y SARS CoV2 (IgG antiN, IgG antiS), Enterovirus, Parvovirus.

PCR para EBV, CMV, Herpes simple (1 y 2), Enterovirus, Adenovirus (40, 41), influenza

Materia fecal (MF): coprocultivo y detección de Adenovirus y Rotavirus

Para ello es necesario muestra de suero, plasma fresco (2 ml) con EDTA y materia fecal

##### **HOSPITAL CENTRAL:**

Se puede realizar: PCR Hepatitis E y Adenovirus en suero y MF

Para ello es necesario muestra de suero, plasma fresco (2 ml) con EDTA y materia fecal

**Las muestras enviadas deben ser rotuladas adecuadamente, enviadas en condiciones de bioseguridad, con la ficha epidemiológica completa y habiendo realizado comunicación previamente con Dirección de Epidemiología (direpidemiologia.mza@gmail.com)**

## **RECOMENDACIONES PARA LA POBLACIÓN:**

- Lavarse con frecuencia las manos y siempre luego de ir al baño.
- Evitar el contacto con personas enfermas.
- Higiene respiratoria: cubrirse al toser o estornudar, evitar tocarse ojos, nariz y boca.
- Controlar y completar los esquemas de vacunación para la edad.
- Estar alerta ante síntomas de hepatitis:
  - Ictericia: una coloración amarilla en la piel, las membranas mucosas o los ojos.
  - Orina oscura
  - Heces blancas
  - Fiebre o Fatiga
  - Náuseas, vómitos.
  - Pérdida del apetito
  - Dolor abdominal
  - Dolor articular

## **REFERENCIAS**

- Recomendaciones para el estudio y vigilancia epidemiológica de hepatitis aguda grave de origen desconocido.  
<https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-05/202205-documento-integrado-hepatitis-aguda-grave-de-origen-desconocido.pdf>
- Casos hepatitis aguda grave de origen desconocido en población pediátrica.  
<https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-04/alerta-hepatitis.pdf>
- Ministerio de Salud Argentina. Alerta Epidemiológica. Casos de hepatitis aguda grave de origen desconocido en población pediátrica <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/casos-hepatitis-aguda-grave->

[de-origen-desconocido-en-poblacion-pediatrica](#)

- World Health Organization (15 April 2022). Disease Outbreak News; Acute hepatitis of unknown a etiology - the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland. Available at: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/acute-hepatitis-of-unknown-aetiology---the-united-kingdom-of-great-britain-and-northern-ireland>
- OMS. Temas de Salud. Hepatitis. <https://www.who.int/health-topics/hepatitis>
- Recommendations for Adenovirus Testing and Reporting of Children with Acute Hepatitis of Unknown Etiology <https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00462.asp>
- Algoritmos de diagnóstico y notificación de Hepatitis. Ministerio de Salud de la Nación. <https://www.argentina.gob.ar/salud/epidemiologia/algoritmos>