

Edgar D Copado-Villagrana^{1a}, Nora A. Fierro^{2b}

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 5, Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria. Nogales, Sonora, México

²Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Departamento Inmunología. Ciudad de México, México

ORCID

0000-0002-6265-0485^a

0000-0002-9719-4838^b

Palabras clave:

Hepatitis Aguda
Vigilancia Epidemiológica
Adenovirus
SARS-CoV-2

Keywords:

Acute Hepatitis
Epidemiologic Surveillance
Adenovirus
SARS-CoV-2

Correspondencia:

Edgar Daniel Copado Villagrana

Correos electrónicos:

edgar.copado@imss.gob.mx;

edcovi92@gmail.com

Teléfono:

33 3398 6827

Fecha de recepción:

02/06/2022

Fecha de aceptación:

06/07/2022

Resumen

Introducción: en México, las hepatitis virales son de notificación epidemiológica obligatoria, pero no existe un sistema especial de vigilancia. La información disponible se limita a la distribución por edad y sexo. Ante la alerta de casos de hepatitis aguda grave de etiología desconocida, en la Unión Europea el Consejo Nacional de Vigilancia Epidemiológica (CONAVE) alertó al Sistema Nacional de Salud (SNS) para la atención y vigilancia de estos casos.

Desarrollo: la hipótesis más convincente sobre la etiología está relacionada con una respuesta inmunitaria exacerbada que es mediada por superantígenos relacionados con la proteína espiga del SARS-CoV-2, activados por una infección por adenovirus que desencadena una respuesta de linfocitos T que provoca apoptosis de hepatocitos. Con base en la presentación clínica (niños menores de 16 años, con diarrea, dolor abdominal, ictericia, vómito e hipertransaminasemia) se han diseñado definiciones operacionales para su identificación y notificación al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE). Hasta junio del 2022, se han identificado 56 casos en México.

Conclusiones: este brote de hepatitis representa un reto para el SINAVE. Es necesario incluir la identificación de adenovirus en el algoritmo diagnóstico de enfermedad respiratoria viral, implementar un sistema especial de vigilancia epidemiológica de hepatitis virales y sensibilizar a los profesionales sanitarios en el tema.

Abstract

Introduction: In Mexico viral hepatitis requires mandatory epidemiological notification, but there is no special surveillance system. Available information is limited to distribution of cases by age and sex. Given the alert of cases of severe acute hepatitis of unknown etiology in the European Union, the National Council for Epidemiological Surveillance (*Consejo Nacional de Vigilancia Epidemiológica*) alerted the entire National Health System to care for and monitor these cases in Mexico.

Development: The most convincing hypothesis is an exacerbated immune response mediated by superantigens related to the spike protein of SARS-CoV-2, activated by adenovirus infection that ends in a response of T lymphocytes that causes apoptosis of hepatocytes. Based on clinical presentation (children under 16 years of age, with diarrhoea, abdominal pain, jaundice, vomiting and increase in transaminases) the operational case definitions have been designed for their timely identification and notification to the National System of Epidemiological Surveillance (*Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica*). Until June 2022, 56 cases have been identified in Mexico.

Conclusions: This hepatitis outbreak represents a challenge for the National System of Epidemiological Surveillance. It is necessary to include the identification of adenovirus in the diagnostic algorithm for viral respiratory disease, to implement a special epidemiological surveillance system for viral hepatitis, and to sensitize health professionals on this subject.

Introducción

De acuerdo con la legislación vigente, las hepatitis virales son padecimientos sujetos a vigilancia epidemiológica; por lo tanto, todos los establecimientos de salud están obligados a informar sobre los casos nuevos de infección por cualquier virus hepatotrópico. Sin embargo, no se cuenta con un sistema especial de vigilancia como el de las enfermedades transmitidas por vectores, COVID-19 o tuberculosis, por mencionar algunas. Consecuentemente, la información de la que se dispone es el número de casos por grupo de edad y género y se discrimina la infección por los virus de hepatitis A (VHA), B (VHB) y C (VHC); sin embargo, no existe una casuística oficial de las infecciones por los virus de hepatitis D (VHD) y E (VHE).¹

La información sobre los casos incidentes de infección por virus hepáticos se comunica por medio del Boletín Epidemiológico, emitido semanalmente por la Dirección General de Epidemiología. En este documento se puede hallar el número de casos notificados en la semana epidemiológica, el total de casos del año previo y la distribución de casos por entidad federativa.²

El 23 de abril del 2022 la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió un comunicado en el que se informó sobre casos de hepatitis aguda de etiología desconocida en niños menores de 10 años, identificados en el Reino Unido y en México. En atención a esta alerta, se emitió un aviso epidemiológico para preparar a todo el Sistema Nacional de Salud (SNS) para la atención y notificación de estos casos.^{3,4}

Desarrollo

Después del comunicado de la OMS, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) publicó una nota técnica en la que informó sobre estos y otros 9 casos identificados en Estados Unidos. En este documento se comunicó a los Estados miembros sobre la presencia de casos en la región de las Américas y sobre la posible relación de estos casos con la infección por adenovirus; sin embargo, advirtieron que la etiología de estas hepatitis no había sido determinada, además de la necesidad de reforzar las acciones para su prevención y control.³

En México, el Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONAVE) ha emitido avisos en los que se alerta a todo el SNS sobre la presencia de casos en el territorio nacional. En esos avisos se describen las definiciones operacionales de caso sospechoso, caso probable y

caso confirmado. Asimismo, son trazados los lineamientos para la notificación de casos y las acciones de vigilancia epidemiológica que se deben desarrollar por parte de todos los establecimientos de salud.⁴

Respecto a la presentación clínica de los casos reconocidos, se ha informado sobre un incremento importante en la concentración de enzimas hepáticas con valores de aspartato transaminasa (AST) o alanina aminotransaminasa (ALT) por encima de 500 UI/L, así como síntomas gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal y vómito, acompañados de ictericia y ausencia de fiebre.⁵

Como es evidente, en ninguno de los casos se ha identificado la infección por los virus de hepatitis A-E, pero en una proporción importante de los notificados por el Reino Unido se identificó adenovirus humano (AdVH) y en algunos de ellos se identificó incluso la coinfección con SARS-CoV-2; aun así, hasta el momento ninguno de estos virus se ha descrito como causa directa y frecuente del cuadro clínico de hepatitis aguda grave en personas inmunocompetentes.⁶

De acuerdo con el Informe Técnico de la Agencia de Seguridad Sanitaria del Reino Unido, las hipótesis en estudio para determinar la etiología de estos casos están relacionadas con una infección por adenovirus que termina en una hepatitis severa por alguna causa aún desconocida (entre las que destaca la infección previa por SARS-CoV-2), aunque también se consideran otras hipótesis que incluyen nuevas variantes de adenovirus o de SARS-CoV-2, agentes ambientales o un patógeno desconocido. La hipótesis de que la vacuna contra COVID-19 fuera la causa del brote en niños se descartó casi de inmediato, debido a que la mayoría de ellos no tenía ninguna dosis.⁷

Hasta el momento, una de las hipótesis más convincentes está relacionada con una activación inmunitaria mediada por superantígenos vinculados con la proteína espiga del SARS-CoV-2, la cual desencadena una respuesta inespecífica de células T. Esta hipótesis surge debido a que un gran número de niños con hepatitis aguda de etiología desconocida padecieron COVID-19 meses antes y se ha propuesto que puede existir persistencia del virus en el tracto gastrointestinal con una liberación repetida de proteínas virales. Así, una infección posterior por adenovirus podría sensibilizar al sistema inmunitario para una producción excesiva de INF- γ que conlleve apoptosis de hepatocitos y, eventualmente, daño hepático.⁸ Por otra parte, el confinamiento pudo haber limitado el desarrollo de respuestas inmunitarias en niños, de modo que reaccionen de forma menos eficiente a antígenos comunes.

La OMS define como caso probable a toda persona menor de 16 años con hepatitis aguda, de presentación posterior al 1 de octubre de 2021 en la que no se identifiquen los virus de hepatitis A-E con valores de transaminasas > 500 UI/L.⁵ Cabe señalar que en México esta definición operacional difiere con la emitida por el CONAVE, ya que en el territorio nacional se clasificará como caso sospechoso a toda persona menor de 16 años con hepatitis de etiología desconocida con un valor de transaminasas > 500 UI/L, independientemente de la fecha de inicio de síntomas.⁴

De esta forma, ante la identificación de un caso sospechoso, los establecimientos de salud estarían obligados a notificarlo mediante el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) y a enviar una serie de muestras al Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE) para la identificación de varios microorganismos, entre ellos los virus de hepatitis A-E. Si fuera el caso y ninguno de estos virus fuera identificado, entonces se clasificaría como caso probable, definido como todo caso sospechoso con resultado negativo a virus de hepatitis A-E.⁴

Vale la pena resaltar que hasta junio del 2022, 143 casos sospechosos han sido identificados en México; de estos, 68 se han clasificado como casos probables, es decir, la causa de la hepatitis no ha sido identificada.⁹

Ahora bien, tomando en cuenta las condiciones de la mayoría de los establecimientos del SNS, la falta de un sistema especial de vigilancia epidemiológica y el estado del conocimiento del personal de salud respecto a las hepatitis virales, cabe la posibilidad de que algunos casos de hepatitis se clasifiquen inadecuadamente, con lo que sería pobre la contribución del país al conocimiento de la posible etiología de este brote de hepatitis.

En la mayoría de los establecimientos de salud es posible diagnosticar la infección por los virus de hepatitis B

y C; sin embargo, el diagnóstico del VHA es limitado y el diagnóstico de los casos de infección por el VHE es prácticamente inexistente en el país, a pesar de la notable importancia de este último en el contexto nacional, ya que es considerado un patógeno hiperendémico en la región.¹⁰

Finalmente, en el país las infecciones por adenovirus no representan enfermedades sujetas a vigilancia epidemiológica; de hecho, no están incluidas en el sistema de vigilancia especial de enfermedad respiratoria viral, por lo que no existe tampoco una estadística oficial de estos casos.¹¹

Conclusiones

Este brote de hepatitis representa un reto para el SNS, específicamente para el sistema de vigilancia epidemiológica, debido a que existen áreas de oportunidad previamente desatendidas, como el desconocimiento de los profesionales de la salud sobre otros agentes etiológicos de hepatitis como el VHD o el VHE.

Por lo anterior, con el objetivo de contribuir al estado del conocimiento sobre la etiología de esta serie de hepatitis severas de causa desconocida y al conocimiento en general de las hepatitis virales, será necesario implementar un sistema especial de vigilancia epidemiológica de las hepatitis virales por medio del SINAVE.

Asimismo, se deberá promover el uso de herramientas diagnósticas asequibles y confiables para el diagnóstico de la infección por el VHA y el VHE, así como incluir la infección por adenovirus en el algoritmo diagnóstico de enfermedad respiratoria viral.

Finalmente, es de suma importancia sensibilizar al personal de salud respecto a las hepatitis virales, capacitar a los profesionales de salud para su adecuada identificación, así como concientizar a la población sobre su transmisión y la forma de cortar la cadena de contagios.

Referencias

1. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, Para la vigilancia epidemiológica. México: SSA; 2013. Disponible en: <http://evaluacion.ssm.gob.mx/pdf/normateca/NOM-017-SSA2-2012.pdf>
2. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Sistema Único de Información. México: SS; 2022. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/boletinepidemiologico-sistema-nacional-de-vigilancia-epidemiologica-sistema-unico-de-informacion-261547>
3. Organización Panamericana de la Salud. Nota técnica: Hepatitis aguda grave de causa desconocida en niños. Estados Unidos: OPS; 2022. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/nota-tecnica-hepatitis-aguda-grave-causa-desconocida-ninos-29-abril-2022>
4. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Actualización Aviso epidemiológico de hepatitis aguda grave de etiología desconocida. México: SS; 2022. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/actualizacion-aviso-epidemiologico-de-hepatitis-aguda-grave-de-etilogia-desconocida>
5. World Health Organization. Multi-Country – Acute, severe hepatitis of unknown origin in children. Geneva, Switzerland: WHO; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376>
6. Mücke MM, Zeuzem S. The recent outbreak of acute severe hepatitis in children of unknown origin - what is known so far. *J Hepatol*.

- 2022;S0168-8278(22):00271-9. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.001
7. UK Health Security Agency. Technical briefing Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England. United Kingdom: UKHSA; 2022. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/acute-hepatitis-technical-briefing>
 8. Brodin P, Arditi M. Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(7):594-5. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00166-2
 9. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Guía para el abordaje de los casos de hepatitis aguda grave de causa desconocida en niñas, niños y adolescentes. Consenso del Grupo de Expertos Intersectorial para la revisión de casos probables de Hepatitis Aguda Grave de causa desconocida en Niños. México: SS; 2022. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/737592/Guia_para_el_abordaje_de_los_casos_de_hepatitis_aguda_grave_de_causa_desconocida_en_NNA.pdf.
 10. Realpe-Quintero M, Viera-Segura O, Fierro NA. Hepatitis E Virus: Still an Enigma in Mexico. *Ann Hepatol.* 2018;17(4):544-6. doi: 10.5604/01.3001.0012.0915
 11. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Viral marzo de 2022. México: SS; 2022. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/715444/Lineamiento_VE_y_Lab_Enf_Viral_05042022.pdf
-
- Cómo citar este artículo/To reference this article:**
- Copado-Villagrana ED, Fierro NA. Sobre la hepatitis aguda grave de etiología desconocida: la situación en México. *Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc.* 2023;31(2):63-6.