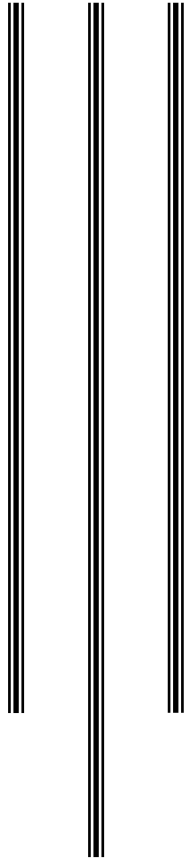




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEPATITIS DE
ORIGEN DESCONOCIDO EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA



PRESENTA
DR. FELIPE GARCÍA PÉREZ

TUTOR:
DRA. KARLA G. OJEDA DIEZBARROSO

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

ÍNDICE	2
1. RESUMEN.....	4
2. MARCO TEÓRICO.....	6
a. <i>Introducción.</i>	6
b. <i>Definición de Caso</i>	7
c. <i>Etiologías Hipotéticas</i>	8
d. Manifestaciones clínicas de los casos notificados	9
e. Diagnóstico.	9
f. Diagrama de Flujo.....	11
g. Diagnósticos Diferenciales.	11
h. Tratamiento	12
i. Prevención.....	13
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	14
4. JUSTIFICACIÓN.	15
5. HIPÓTESIS.....	16
6. OBJETIVOS.....	16
a. Objetivo General.....	16
b. Objetivos Específicos.	16
7. METODOLOGÍA	17
a. Diseño del Estudio.	17
b. Operalización de las Variables.	17
c. Universo de Trabajo y Muestra.....	18
d. Criterios de Inclusión	18
e. Criterios de Exclusión.....	19
f. Criterios de Eliminación.....	19
g. Instrumento de Investigación	19
h. Desarrollo del Proyecto.	19
i. Límites de tiempo y espacio.	20
1.8 Cronograma de Actividades.....	20

j.	Diseño de Análisis e Interpretación de Resultados.	21
k.	Presupuesto y Financiamiento.....	21
8.	IMPLICACIONES ÉTICAS.....	21
9.	ORGANIZACIÓN.....	22
10.	RESULTADOS.....	22
11.	ANÁLISIS DE RESULTADOS.	29
12.	CONCLUSIONES.	31
13.	RECOMENDACIONES.	33
14.	BIBLIOGRAFÍA	34
15.	ANEXOS.....	37
	TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.	37

1. RESUMEN.

Objetivo: Determinar el número de casos de Hepatitis de Origen Desconocido en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de mayo de 2022 a marzo de 2023.

Metodología: Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y Transversal. Se revisaron los expedientes de todos los niños que recibieron atención en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con de caso probable de Hepatitis de origen desconocido: 1) pacientes menores de 16 años, 2) transaminasas mayores de 500 UI/L y en quienes al ingreso se desconocía la seropositividad para cualquiera de los virus de hepatitis A-E. Se recabó información sobre las características sociodemográficas, clínicas, de laboratorio, etiología, evolución y desenlace. Los casos se reclasificaron una vez que fueron obtenidos los resultados de serología para virus de hepatitis A-E. Una vez completada la recolección de datos se utilizó estadística descriptiva utilizando tablas, gráficas, frecuencias y proporciones.

Resultados: Se revisaron 24 casos con hepatitis de origen desconocido en los que 14 casos (58.4%) fueron secundarios a hepatitis A y 10 (41.6%) tuvieron serologías negativas para hepatitis A-E. De los 14 casos mencionados para hepatitis A-E negativos, 2 (14.2%) tuvieron aislamiento de adenovirus en hisopado nasofaríngeo, 3 (14.2%) con rinovirus/enterovirus y 1 con coronavirus estos 229E, 5 más de ellos con coinfecciones virales entre los que se encontraron SARS-CoV 2 con 2 pacientes. La media de transaminasas al ingreso de los 14 pacientes al final clasificados como hepatitis de origen a determinar fue de AST con 1,977 y ALT de 1,692. El 62.4% de los pacientes requirió hospitalización y de estos 2 pacientes tuvieron un desenlace fatal con muerte en dicha hospitalización.

Conclusiones: Las infecciones por hepatitis A sigue siendo una causa frecuente de hepatitis en nuestra población.

Palabras Clave: Hepatitis de Etiología Desconocida, Adenovirus, Mortalidad.

ABSTRACT

Objective: Determine the number of cases of Hepatitis of Unknown Origin in the Hospital Infantil de México Federico Gómez from May 2022 to March 2023.

Methodology: This is a Descriptive, Retrospective, Observational and Cross-sectional study. The records of all children admitted to the emergency department with probable case definition in patients younger than 16 years and with transaminases greater than 500 IU/L, being negative for any of the hepatitis A-E viruses, were reviewed. Information was collected on the course of hospitalization, however, all cases of hepatitis in children of unknown origin with subsequent reclassification were taken into account, some of these patients with positive serologies for any of the hepatotropic viruses, in some we only had respiratory viral isolation, if patient required hospitalization or could be discharged with outpatient approach, gender, in-hospital complications and finally death. Once data collection was completed, descriptive statistics were used using tables, graphs, total numbers and percentages.

Results: We reviewed 24 cases with hepatitis of unknown origin in which 14 cases (58.4%) were secondary to hepatitis A and 10 (41.6%) had negative serologies for hepatitis A-E. Of the 14 cases mentioned for hepatitis A-E negative, 2 (14.2%) had adenovirus isolation in nasopharyngeal swab, 3 (14.2%) with rhinovirus/enterovirus and 1 with coronavirus these 229E, 5 more of them with viral coinfections among which SARS-CoV 2 were found with 2 patients. The mean transaminases at admission of the 14 patients ultimately classified as hepatitis of origin to be determined was AST with 1.977 and ALT with 1.692. 62.4% of patients required hospitalization and of these 2 patients had a fatal outcome with death in said hospitalization.

Conclusions: The epidemiology of cases of hepatitis in children of unknown origin in the Hospital Infantil de México Federico Gómez was demonstrated.

Keywords: hepatitis in children of unknown origin, Adenovirus, Mortality.

2. MARCO TEÓRICO.

a. 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), lo que sugiere la necesidad de incorporar la búsqueda de adenovirus como parte del protocolo de investigación entre las posibles causas infecciosas. (1)

Cinco niños con hepatitis aguda grave de etiología desconocida que fueron ingresados en el Royal Hospital for Children, Glasgow, Escocia en marzo de 2022. El número de casos ha superado el de todo el año en años anteriores. Mientras tanto, 9 casos fueron identificados retrospectivamente desde octubre de 2021 hasta febrero de 2022 en un hospital infantil en Alabama, EE.UU. (2)

A partir del 18 de abril de 2022, el número de casos reportados por 6 de los 24 países de todo el mundo es al menos 3 veces mayor que el número promedio anual de casos en los 5 años anteriores (3). El 23 de abril, la OMS reportó 169 casos en Europa, América y Asia; 17 casos (10%) necesitaron trasplante de hígado (LT), y al menos un paciente murió [4]. Hasta el 26 de mayo, se han reportado 650 casos en 33 países incluyendo 222 casos en Gran Bretaña, 216 en los Estados Unidos, 31 en Japón, 29 en España, 27 en Italia, 14 en Bélgica, 14 en los Países Bajos y 12 en Israel. Al menos 38 (6%) niños han requerido trasplantes y nueve (1%) muertes. No se notificaron casos en China continental hasta el 2 de junio de 2022.(2)

La Agencia de Seguridad Sanitaria del Reino Unido (UKHSA), el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades, los CDC y la OMS han emitido una advertencia y han proporcionado definiciones de casos, métodos de investigación,

sistemas de notificación, consejos de prevención y control (1). Esta revisión resume la información disponible actual con respecto al brote de hepatitis aguda grave e introduce las experiencias previas de nuestro hospital con el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis aguda grave como referencia.(4) Lo que respecta a la presentación clínica el promedio de edad de los pacientes afectados fue de 4,1 años Todos los pacientes eran de etnia blanca, y 21 de 32 (66%) eran niñas. Dieciocho (56%) de los niños informaron una historia subaguda 2-12 semanas antes de la hepatitis aguda. (5)

b. 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. (1)

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. Estas definiciones de caso son provisionales y pueden cambiar a medida que se acumulan nuevos datos y conocimientos sobre la enfermedad.

c. Etiologías Hipotéticas

Etiologías hipotéticas

Las etiologías del brote actual de hepatitis aguda grave aún se desconocen y están bajo investigación. Todas las etiologías reportadas por la literatura y enumeradas aquí todavía están hipotéticas y necesitan ser estudiadas más a fondo.

Infección por adenovirus

UKHSA indicó las principales hipótesis que quedan involucradas en el adenovirus. Sin embargo, los investigadores aún continúan investigando el papel potencial de otros virus (6). Los ácidos nucleicos o anticuerpos contra adenovirus fueron detectables en la mayoría de los casos. UKHSA informó que se detectó adenovirus en el 75% de los 131 pacientes, y 27 (77%) de los 35 casos estaban infectados con adenovirus 41F (6).

El adenovirus 41F generalmente causa infección gastrointestinal con infección autolimitada en niños. La infección diseminada complicada con inflamación del hígado rara vez ocurre. Algunos serotipos de adenovirus pueden causar hepatitis en pacientes que han recibido LT o trasplante de médula ósea o que han recibido quimioterapia continua para tumores malignos. (7)

La inmunohistoquímica de adenovirus ha mostrado inmunorreactividad en la luz intrasinusoidal de muestras de hígado, lo que indica que la lesión inmunológica inducida por adenovirus podría estar asociada con esta enfermedad. Se podría considerar que una nueva variante del adenovirus con susceptibilidad anormal al hígado causa hepatitis viral directamente (6) Sin embargo, no se encontraron partículas de adenovirus en el tejido hepático (2)

Infección por SARS-CoV-2

Este brote ocurrió durante la pandemia de COVID-19, y se encontraron más pacientes en países con una alta carga de infección por la variante de Omicron (8). UKHSA informó que más del 10% de los pacientes tenían infección por SARS-CoV-2 al ingreso o antes del ingreso. Se suponía que el superantígeno SARS-CoV-2 era un

mecanismo causal del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (6). Tanto el SARS-CoV-2 como el adenovirus se detectaron en algunos pacientes, y en estos pacientes, la infección por adenovirus en el intestino podría inducir una reacción de superantígeno del SARS-CoV-2 y causar hepatitis inmunopatológica (9).

Otra infección por virus o multivirus

Otros virus, ocasionalmente dos tipos de virus, se detectaron en algunos pacientes. Sobre la base de la secuenciación metagenómica, se detectó el adenovirus asociado 2 (AAV2) en tejido hepático u otras muestras recogidas de pacientes en laboratorios especiales. UKHSA informó que cuando se detectaron 19 muestras de 11 pacientes, 9 muestras de 8 pacientes tuvieron resultados positivos para AAV2 (10). Hay otras posibilidades de que un virus desconocido, o más de un tipo de virus, pueda haber infectado al huésped y causado esta enfermedad (11)

Otros

Se debe investigar y descartar una droga, toxina o exposición ambiental. (10)

d. Manifestaciones clínicas de los casos notificados

Las manifestaciones clínicas de los casos notificados son hepatitis aguda con marcado aumento de aspartato transaminasa (AST > 500 U/L) o alanina transaminasa (ALT > 500 U/L). La enfermedad tiende a progresar rápidamente. Las manifestaciones más comunes son ictericia (71%), vómitos (63%) y heces pálidas (50%) (1). La mayoría de los pacientes tienen síntomas gastrointestinales en las primeras etapas, incluyendo diarrea (45%), dolor abdominal (42%) y náuseas (31%). Algunos presentan fiebre (31%) y síntomas respiratorios (19%)- La hepatomegalia es común, pero la esplenomegalia es rara. La encefalopatía hepática puede ocurrir al ingreso.(12)

e. Diagnóstico.

Basado en las características de los casos reportados y nuestras experiencias en el manejo de la hepatitis en niños. Recomendamos utilizar las siguientes modalidades de diagnóstico.

Laboratorio.

Se pueden tomar muestras de sangre total, suero, secreciones respiratorias, heces, orina u otros fluidos corporales de acuerdo con los patógenos, y se puede realizar una secuenciación metagenómica si está disponible. ALT en sangre, AST, bilirrubina total, bilirrubina directa, albumina. Se pueden analizar glutamiltransferasa, tiempo de protrombina, tiempo de trombina parcial activada, relación internacional estandarizada (INR), fibrinógeno y amoníaco sérico para evaluar la gravedad.(12)

Virus de la hepatitis A, B, C, D y E, adenovirus, Virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, SARS-CoV-2, enterovirus, herpesvirus-6 y 7 humanos, parvovirus B19, virus del herpes simple tipos 1 y 2, etc. Bacterias: Brucella spp, Bartonella henselae, Borrelia burgdorferi, etc. Otros microorganismos patogénicos incluyen Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Leptospirosis, Plasmodium y Entamoeba. Anticuerpos antinucleares, anticuerpos autoinmunes contra la hepatitis, gammaglobulinas, etc.(13)

Ceruloplasmina sérica, espectro metabólico genético sanguíneo. La detección del ácido orgánico en orina, etc., y el examen del exoma completo y del gen mitocondrial son factibles si están disponibles para excluir errores congénitos de lesión hepática relacionada con el metabolismo. Las muestras de sangre y orina se pueden analizar por espectrometría de masas para buscar posibles sustancias tóxicas.(14)

Exámenes por imágenes

La ecografía abdominal y los exámenes de resonancia magnética (MRI) se realizan para evaluar el perfil del hígado, el tamaño y la estructura del conducto biliar y para identificar la anatomía hepática y vascular y las anomalías en preparación para la LT. Para pacientes con síntomas de encefalopatía hepática, es factible un electroencefalograma. Si es necesario, se puede utilizar la tomografía computarizada (TC) de la cabeza o la resonancia magnética para evaluar el edema cerebral y excluir accidentes cerebrovasculares. (15)

f. Diagrama de Flujo

Según la definición de caso publicada por la OMS el 23 de abril de 2022 se mostraron los criterios diagnósticos (1) y el diagrama de flujo de diagnóstico como referencia. Un diagrama de flujo de diagnóstico se muestra en la figura 1. AST aspartato transaminasa, ALT alanina transaminasa, tiempo de protrombina PT, tiempo de trombina parcial activada APTT, índice estandarizado internacional INR, hemograma completo de CBC, PCR, proteína c reactiva, procalcitonina PCT, creatina quinasa CK (13), tomografía computarizada por TC, resonancia magnética por resonancia magnética, virus de Epstein-Barr del VEB, citomegalovirus CMV, herpes virus humano HHV-6, herpesvirus-7 humano HHV-7, virus del herpes simple tipo 1 HSV-1, virus del herpes simple tipo 2 del VHS-2, anticuerpo antinuclear ANA (16).

g. Diagnósticos Diferenciales.

Hepatitis viral aguda causada por el virus de la hepatitis A-E, puede diagnosticarse mediante serología del virus de la hepatitis y / o prueba de PCR.

Virus: enterovirus, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus del herpes simple-1 y 2, virus del herpes humano-6 y 7, virus sincitial respiratorio, parvovirus B19, virus de la gripe, virus de la inmunodeficiencia humana, etc.(8). Otros patógenos: leptospirosis, plasmodium, ameba, etc. La identificación de patógenos debe basarse en estudios epidemiológicos, manifestaciones clínicas y detección de organismos patógenos. (17)

Medicamentos o hepatitis relacionada con tóxicos. (18) El acetaminofén es la causa más común de hepatitis inducida por medicamentos en niños. Los medicamentos sin acetaminofén, como los antibióticos, los antiepilépticos o las hierbas medicinales, también están relacionados con el daño hepático. Un historial de exposición a medicamentos o toxinas es una pista importante para diagnosticar. Una prueba de concentraciones séricas es útil para confirmar la identificación. (8)

Enfermedades autoinmunes Hepatitis autoinmune (AIH) las características de la AIH incluyen transaminasas séricas elevadas, hipergammaglobulinemia y presencia de autoanticuerpos. (18). La característica histológica de la AIH es la hepatitis dominada por la infiltración de linfocitos y células plasmáticas. Los casos graves progresarán rápidamente a cirrosis e insuficiencia hepática. Histiocitosis Hemofagocítica (HLH), incluyendo HLH familiar y HLH secundaria.(19)

Secundario a enfermedades subyacentes El shock, la insuficiencia cardíaca, la hipotensión inducida por fármacos y la sepsis pueden conducir a la enfermedad hepática isquémica para la hipoperfusión hepática (2). La enfermedad hepática isquémica también se puede identificar en el síndrome de Budd-Chiari y la enfermedad venoclusiva hepática, y el examen por imágenes es útil para el diagnóstico.(20)

h. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de apoyo

El pilar del tratamiento para la hepatitis aguda grave de etiología desconocida en niños es la terapia de apoyo (21), que incluye un descanso adecuado, evitar la ingesta excesiva de proteínas y prevenir complicaciones. La conciencia del paciente, el estado del volumen, el volumen de orina, los electrolitos sanguíneos, la función hepática y la función de coagulación deben controlarse estrechamente durante todo el período de tratamiento, al igual que el mantenimiento del equilibrio de agua, electrolitos y ácido-base (19).

Tratamiento de acuerdo a la etiología.

Hasta la fecha, la etiología de la hepatitis aguda grave en niños todavía está bajo investigación. Para aquellos positivos para la infección por adenovirus, se recomienda principalmente atención de apoyo. Aunque se ha informado que cidofovir es eficaz contra el adenovirus en receptores de trasplante de órganos sólidos (22) y niños con viremia grave (23), se requieren más estudios para aprobar los beneficios en

individuos inmunocompetentes. Solo los informes de casos indicaron la eficacia de la ribavirina para la infección por adenovirus.(24).

Manejo de los trastornos de la coagulación.

Si se produce insuficiencia hepática aguda (IHA), varios factores, como la disminución de la síntesis del factor de coagulación, la disminución de la trombopoyetina hepática y la infección bacteriana secundaria, pueden provocar trastornos de la coagulación. (25). La actividad de la protrombina (PTA) y el INR se pueden utilizar para evaluar la función de coagulación en la práctica clínica. También se recomiendan técnicas más nuevas, como la tromboelastografía (TEG). (26)

Tratamiento de la encefalopatía hepática.

Se recomendó la posición supina, con la cabecera de la cama elevada 20-30 °C, para evitar interferencias innecesarias. La evaluación de la clasificación de la encefalopatía hepática debe realizarse regularmente. Para los niños con encefalopatía hepática de grados III y IV, se recomienda la intubación orotraqueal para proteger las vías respiratorias y la ventilación del control para garantizar una ventilación efectiva y una oxigenación adecuada. (27)

La vitamina K debe administrarse cuando se combina con deficiencia de vitamina K; la dosis de crioprecipitado se puede ajustar de acuerdo con el valor de TEG para mantener el fibrinógeno en el rango normal. (26)

i. Prevención

Se desconoce la etiología de la hepatitis aguda grave en niños. En la actualidad, se recomienda adoptar métodos de prevención de rutina para adenovirus y virus respiratorios, como la higiene de manos e higiene respiratoria. (28). Se pide a los médicos estar atentos a los niños que presentan síntomas y signos de hepatitis que pueden requerir pruebas de transaminasas séricas y a diagnosticar, investigar e informar casos potenciales. (12)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las hepatitis agudas severas de causa desconocida no son una novedad. La hepatitis de etiología desconocida en los últimos años ha tenido un incremento, con los primeros reportes en abril de 2022 donde Reino Unido notificó a la Organización Mundial de la Salud casos de hepatitis aguda de etiología desconocida en niños previamente sanos menores de 10 años. Hasta el 21 de abril del 2022 se notificaron al menos 169 casos de hepatitis aguda grave de causa desconocida en niños de 1 mes a 16 años de edad.

En este contexto es importante analizar los casos que se presentan en nuestro país desde el aviso epidemiológico, ya que no contamos con una base de datos respecto al número total de casos hasta la actualidad.

En un hospital de tercer nivel, es importante la identificación de dichos casos, para su abordaje, estudio, clasificación de datos e gravedad, aislamiento en caso de necesitarse y tratamiento el cual puede ser ambulatorio o requerir hospitalización por datos de gravedad. Se necesitará mantener en observación estrecha y aquellos que no requieran hospitalización dar seguimiento por las consultas externas de nuestra unidad.

Lo llamativo de este brote ha sido la aparición de casos agrupados en un mismo grupo de edad. Es importante conocer la etiopatogenia de estas infecciones porque se trata de una enfermedad de nueva aparición y, por lo tanto, su prevención depende del conocimiento preciso de los mecanismos que la producen y de la adopción de las medidas apropiadas para evitar infección y con ello aumento de la morbilidad, mortalidad, hablando mayormente a nivel hospitalario.

Es por ello que en el presente estudio se pretende contestar la siguiente pregunta:

¿Cuál es la epidemiología de los casos de hepatitis de origen desconocido en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

4. JUSTIFICACIÓN.

En nuestra institución, al ser un hospital de referencia a nivel nacional, se reciben pacientes con diferentes patologías, una de ellas que ha preocupado desde 2022 es la hepatitis de origen desconocido en niños de características tanto graves como no graves y que pueden ser manejados en diferentes áreas. Este estudio llevado a cabo en el Hospital Infantil de México, está enfocado a describir la epidemiología de la hepatitis de origen desconocida, con ello esperamos obtener información sobre de la probable etiología en la población atendida en nuestro hospital.

Los estudios epidemiológicos como este son necesarias para establecer estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento por lo que pensamos que en este sentido se justifica nuestro estudio.

5. HIPÓTESIS

No amerita hipótesis por ser un estudio descriptivo.

6. OBJETIVOS

a. Objetivo General.

Describir la epidemiología de los casos de Hepatitis de Origen Desconocido en el Hospital Infantil de México Federico Gómez a partir de mayo de 2022 y hasta marzo de 2023.

b. Objetivos Específicos.

- Describir el panorama sociodemográfico de los casos de Hepatitis de Origen Desconocido en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Describir la etiología de los casos documentados de hepatitis de etiología desconocida.
- Describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con el diagnóstico de Hepatitis de origen desconocido.
- Describir el desenlace de los pacientes vistos en el Hospital Infantil de México que ingresaron con el diagnóstico de Hepatitis de Origen Desconocido.

7. METODOLOGÍA

a. Diseño del Estudio.

Retrospectivo, Observacional y Transversal.

b. Operalización de las Variables.

Variable	Definición Teórica	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición
Género	Características biológicas que definen hombres y mujeres.	- Femenino - Masculino	Cualitativa nominal	a) Femenino b) Masculino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Años cumplidos	Cualitativa continua	Años
Lugar de Procedencia	Domicilio habitual del paciente	Habitantes de CDMX y área Metropolitana vs Otro	Cualitativa nominal	- Residente de CDMx/área metropolitana. - Otro
Transaminasas	Enzimas producidas en el hígado	Enzimas producidas en el hígado	Cuantitativa nominal	ALT y AST UI/L
		Serologías PCR		

Agente etiológico	Microorganismo o evento al que se le atribuye la presentación de la enfermedad	Exudado nasofaríngeo para detectar etiología viral	Cualitativa nominal	Hepatitis A, B, C, E, adenovirus.
Manifestaciones Clínicas	Síntomas y signos que presenta los pacientes.	Manifestaciones clínicas al primer contacto	Cualitativa nominal	Fatiga, Hiporexia, Vómito. Ictericia, Dolor Abdominal, Pérdida de Peso
Sitio de tratamiento	Lugar en donde se recibe el tratamiento	Lugar en donde se recibe el tratamiento	Cualitativa nominal	Intrahospitalario ambulatorio
Desenlace	Estado de salud al término de la enfermedad	Estado al término de la enfermedad	Cualitativa ordinaria	Mejoría Curación Defunción

c. Universo de Trabajo y Muestra.

Expediente de pacientes menores o igual a 16 años de edad que a su ingreso cumplieron con definición epidemiológica para hepatitis de origen desconocido en el Hospital de México Federico Gómez.

d. Criterios de Inclusión

- Edad menor o igual a 16 años de edad.

- Elevación de AST o ALT mayor de 500 UI/L.
- Atención medica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

e. Criterios de Exclusión.

- Edad mayor de 16 años.
- AST y ALT menor de 500 UI/L.
- Diagnóstico de infección por virus de la hepatitis A, B, C, D y E asociado con la temporalidad al evento de hepatitis.
- Patología previamente conocida que coincide con la elevación crónica de transaminasas.

f. Criterios de Eliminación.

- Pacientes con sospecha de Hepatitis de origen desconocido que no dieron continuidad a abordaje en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

g. Instrumento de Investigación

Los datos obtenidos en el expediente clínico y el expediente de Epidemiología Hospitalaria se recopilan en una hoja de recolección de datos electrónica elaborada en Excel.

h. Desarrollo del Proyecto.

Los casos de hepatitis de origen desconocido serán identificados a partir de la lista de seguimiento de los casos del departamento de Epidemiología Hospitalaria. Iniciando vigencia a partir de marzo de 2022 y hasta marzo de 2023.

De forma retrospectiva se recabarán las siguientes variables: fecha de ingreso, edad, transaminasa al ingreso, sintomatología al ingreso y resto de laboratorios en dicho abordaje, evolución del caso clínico y desenlace.

i. Limitaciones.

Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, se tomó en cuenta la calidad de los datos obtenidos cuya calidad de la información registrada por un tercero en

1.8 Cronograma de Actividades.

ACTIVIDAD 2023	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Revisión Bibliográfica	X	X				
Elaboración del Marco Teórico		X				
Planteamiento del Problema			X			
Justificación			X			
Objetivos			X			
Hipótesis			X			
Diseño de Investigación			X			
Definición de la Población			X			
Definición de Variables			X			
Construcción del Instrumento			X			

Selección de la Muestra			X			
Recolección de Datos Epidemiológicos.			X	X	X	
Recolección de Expediente Electrónico			X	X	X	
Procesamiento de Datos			X	X	X	
Análisis de los Resultados				X	X	
Conclusiones					X	
Integración del Documento					X	
Presentación del Trabajo						X

j. Diseño de Análisis e Interpretación de Resultados.

Se calculará las medidas de frecuencia simple y proporción para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas.

k. Presupuesto y Financiamiento.

Todos los gastos correrán a cargo del investigador principal.

8. IMPLICACIONES ÉTICAS

El presente estudio está basado en el código de Nuremberg de 1947, La declaración de Heisinki de 1964 y los Tratados Internacionales para la Investigación Bioética Relacionada con los Seres Humanos de 1982. Además de basarse en la ley en materia de investigación para la salud del artículo 3° en el que se establece que la investigación comprende el desarrollo de acciones que contribuyen a la prevención y

control de los problemas de salud, así como el conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedades, práctica médica y la estructura social.

En relación a las implicaciones éticas, se considera que este es un estudio sin riesgo ya que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

Además se respetará la confidencialidad de la información por lo que solo se harán públicos los resultados en grupo.

No aplica Bioseguridad por tipo de estudio a realizar.

9. ORGANIZACIÓN

Investigador, Director de Tesis.

Apoyo por el servicio de Infectología del Hospital Infantil de México.

10. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio comprendido de mayo de 2022 a marzo de 2023 se reportaron 26 casos con diagnóstico al ingreso a nuestra unidad de sospecha de hepatitis de origen desconocido de los cuales 2 casos se excluyeron: uno de ellos por edad mayor a 16 años y el otro por no cumplir con transaminasas mayor de 500 mg/dl.

De los 24 casos que se incluyeron en nuestro estudio 41.6% fueron secundarios a hepatitis A y 58.4% de los casos se integró el diagnóstico de hepatitis de origen desconocido. De los casos de hepatitis A, se documentó 1 coinfección con coronavirus 229E. En la tabla 1 se describen las características demográficas y clínicas de los pacientes en nuestro estudio.

Tabla 1 Características demográficas y características clínicas de los casos de hepatitis de etiología a determinar.

Variable	Resultados
	N=24 (100%)
Edad (años)	7.9 (RIQ: 1.0 -15)
Sexo (masculino)	16 (66.6%)
Comorbilidades ^a	4 (16.6%) ^c
Residencia CDMx	8 (33.3%)
Etiología	
Hepatitis A	10 (41.6 %)
No hepatitis A-E	14 (58.4%)
Química Sanguínea	
ALT	2978 (435 – 19,723)
AST	2,640 (791 – 24,835)
Hospitalización	
Requirió Hospitalización	13 (54.1%)
Clínica	
Fatiga	21 (87.5%)
Hiporexia	18 (75%)
Vómito	12 (50%)
Ictericia	10 (41.6%)
Dolor abdominal	6 (25%)
Pérdida de peso	4 (16.6%)
Desenlace	
Mejoría / Curación	22 (91.6%)
Defunción	2 (8.4%)

^a comorbilidades: Exostosis Múltiple, Síndrome de Di George, Obesidad y Fibromiosarcoma

Los 14 casos en los que se descartó infección por hepatitis A, B, C, D o E como la etiología, se realizó PCR en hisopado nasofaríngeo en 7 casos. De los 7 casos en los que se realizó PCR en hisopado nasofaríngeo se encontró: 1 adenovirus (14.3%), 1 SARS CoV2 (14.3%) y 5 rinovirus (71.4%) de los cuales hubo 3 coinfecciones (1 adenovirus, 1 Coronavirus OC43 y 1 SARS CoV2).

Otros probables agentes estudiados fueron CMV y VEB, en ningún caso se encontró asociación con enfermedad aguda.

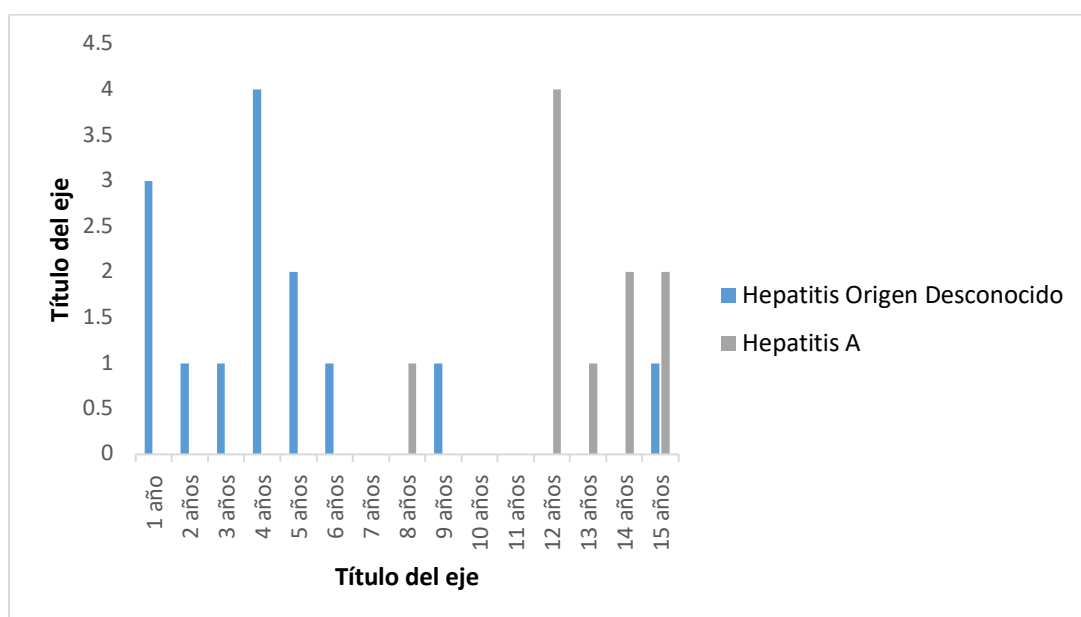
En 6 (42.8%) casos no se encontró algún agente etiológico probable, sin embargo a 5 de éstos casos no se les realizó PCR para virus respiratorios incluyendo SARS CoV2.

Tabla 2 Otros agentes encontrados durante el abordaje de hepatitis de origen desconocido

Agente etiológico probable	
n= 14 (%)	
PCR en Hisopado nasofaríngeo	
Adenovirus	1 (7.1)
Rino/enterovirus (total)	5 (35.8)
Coinfecciones	3 (60)
Aislamiento único	2 (40)
SARS CoV2 (Total)	2 (14.2)
Coinfecciones	1 (50)
Aislamiento único	1 (50)
Sin aislamiento viral	6 (42.9)

De los 10 pacientes con hepatitis A (41.6%) estos en su totalidad fueron mayores de 8 años de edad, mientras que los casos de hepatitis de origen desconocido se presentaron en todos los grupos etarios, con predominio en niños menores de 5 años. En la gráfica 1 podemos observar dicha distribución.

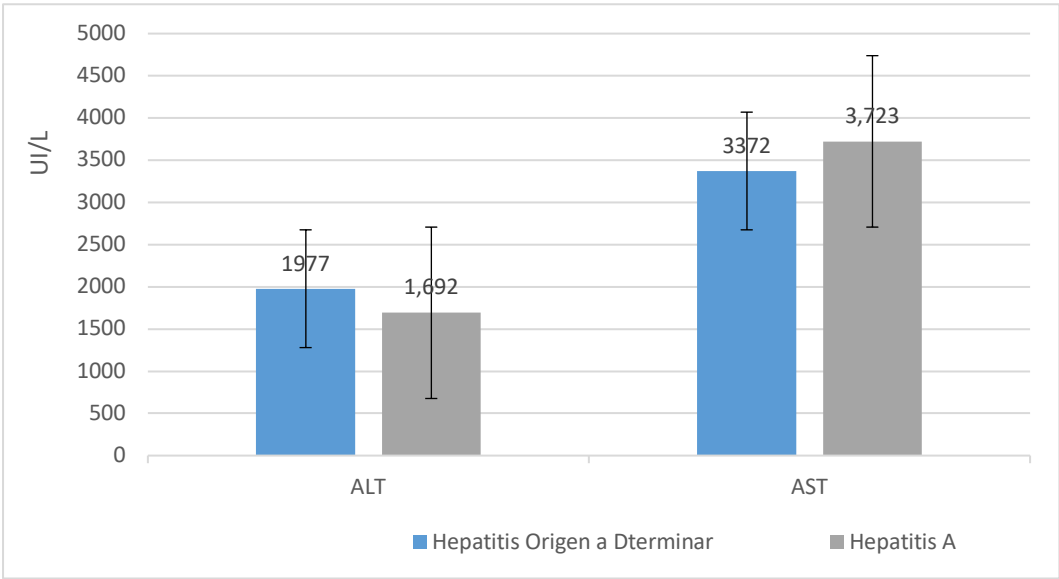
Gráfica1. Casos confirmados de Hepatitis de Origen Desconocido y otra etiología en niños por edad en años.



Fuente. Expediente Electrónico del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Respecto a la hepatitis de etiología a determinar tuvimos una media de AST de 1,977 UI/ L y de ALT de 1,692 UI/L. Respecto a la Hepatitis A se encontró que se tuvo una media de AST de 3,371 UI/L y de ALT 3.723 UI/L. (grafica 2).

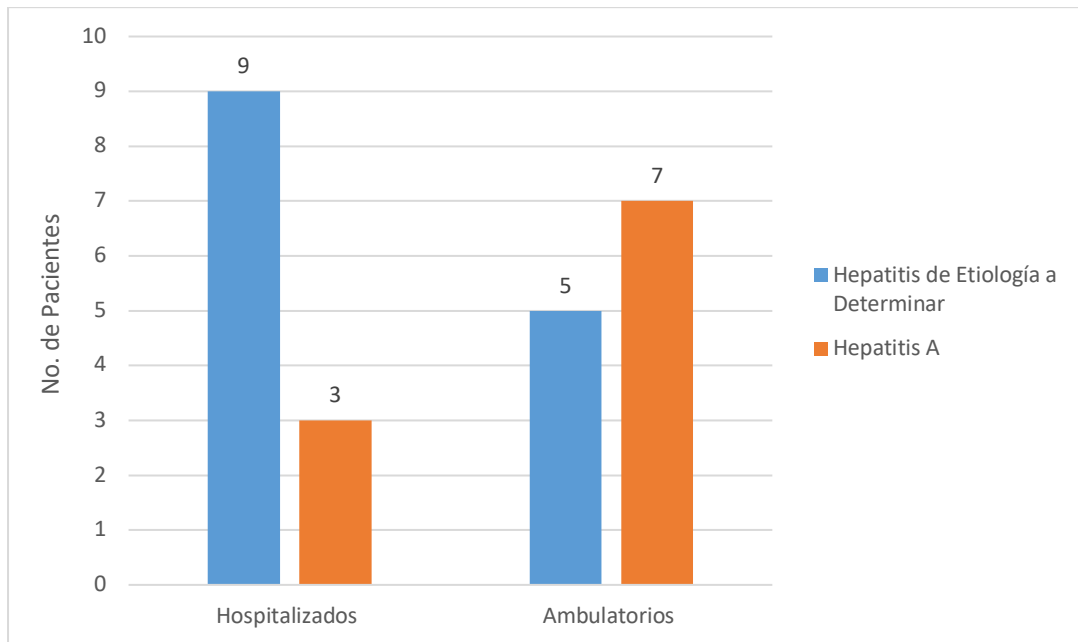
Grafica 2. Relación de Transaminasas en hepatitis de origen a determinar.



Fuente. Expediente Electrónico del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Los casos de hepatitis de origen desconocido tuvieron una mayor frecuencia de tratamiento intrahospitalario con un 64.2% versus 30% en hepatitis A. Ver grafica 3.

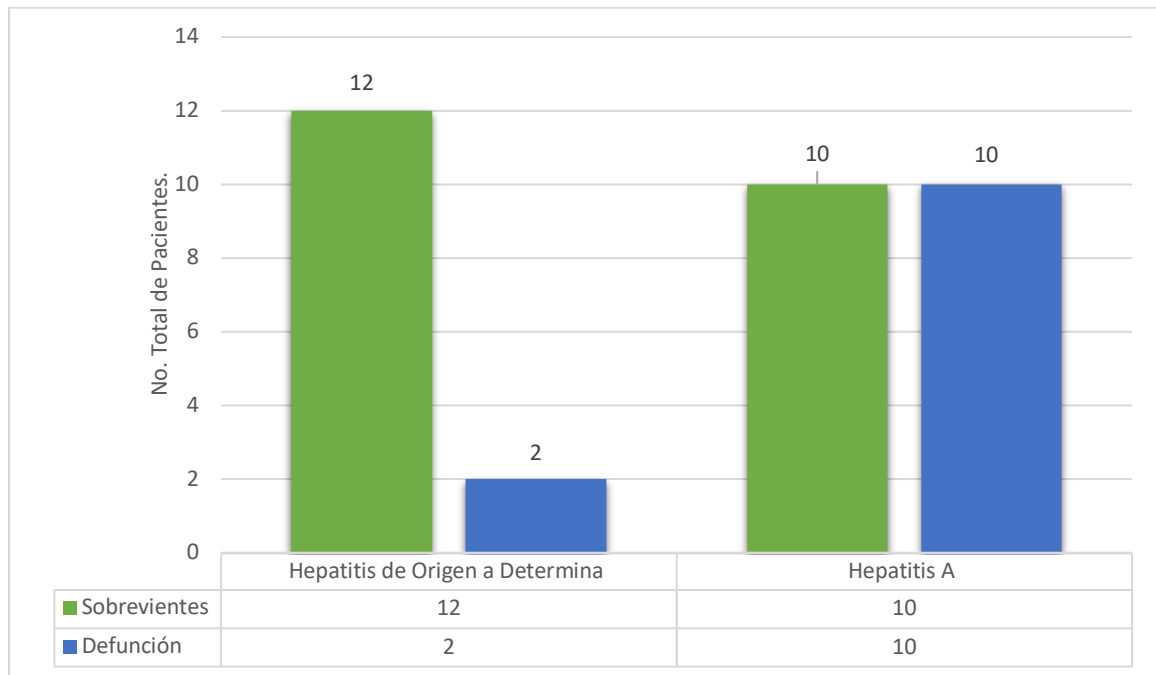
Gráfica 3. Pacientes hospitalizadas vs ambulatorias de acuerdo a la etiología al ingreso.



Fuente. Expediente Electrónico del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Se tuvieron 2 (14.2%) defunciones en el grupo de pacientes con hepatitis de origen desconocido en comparación con el grupo diagnosticado con Hepatitis A-E en donde no hubo defunciones. La falla hepática fue la causa directa de las 2 defunciones. Ver gráfica 4.

Gráfica 4. Defunciones vs sobrevivientes.



Fuente. Expediente Electrónico del Hospital Infantil de México Federico Gómez

11. DISCUSIÓN.

Nuestro estudio tuvo como fin la descripción de la epidemiología de la Hepatitis de origen desconocido, siguiendo las recomendaciones emitidas en el aviso epidemiológico de la Organización Mundial de la Salud el 5 de abril de 2022. En éste se hace referencia al reporte del incremento de casos de hepatitis aguda de causa desconocida en niños previamente sanos menores de 10 años residentes del Reino Unido (Escocia), prosiguiendo con algunos otros países de la unión europea (1).

Se encontró en la literatura solo en un estudio que el promedio de edad fue de 4,1 años comparado con nuestro estudio en el que el promedio de edad fue de 7.9 años de edad, en estudios diversos se ha documentado que la mayoría de los casos ha sido en varones, en nuestro estudio igualmente la mayoría de los pacientes fueron varones con un total de 16 pacientes siendo un 66.6%. (5)

No se encontraron comorbilidades en varios estudios, en nuestro estudio sólo se reportaron 4 pacientes con comorbilidades diversas.

Fue mayor la frecuencia de pacientes hospitalizados en el grupo de hepatitis de origen desconocido (9/14) en comparación con el grupo de Hepatitis A (3/ 10). La literatura no refiere el número de pacientes que requirieron hospitalización sin embargo maneja datos de gravedad de los cuales nuestros pacientes tuvieron un curso diferente en esta hospitalización (8)

Se evaluaron los niveles de AST y ALT de varios estudios, en el que en todos ellos se obtuvieron cifras por arriba de los 500 UI/L. Nuestro estudio se tuvieron niveles tan bajos de AST con 553 UI/L apenas cumpliendo niveles para clasificar en hepatitis de origen desconocido hasta niveles altos encontrando 3,891 UI/L. En la

hepatitis A se encontró niveles bajos de 734 UI/L y altos hasta 4,468 UI/L. Tuvimos mayores niveles de transaminasas en etiología como hepatitis A. (2)

Dentro de las probables etiologías estudiadas en los 14 casos clasificados al inicio como hepatitis de origen desconocido, es importante referir que tuvimos aislamientos virales por hisopado nasofaríngeo en 8 casos. Siendo el virus más frecuentemente encontrado el Rino/enterovirus a diferencia de lo descrito en el estudio de Reino Unido en donde encontraron con mayor frecuencia adenovirus. (29 y 20)

No se encontró una relación importante con la infección por SARS CoV2, el cual se encontró en 2 de nuestros casos, sin embargo sigue siendo otra de las etiologías

Respecto a la clínica, la mayoría de los pacientes presentaron previo al ingreso en la unidad y al primer contacto fatiga (87.5%), hiporexia (75%) y vómito (50%). En la literatura revisada para nuestro estudio se presentaron los siguientes: ictericia (71%), vómitos (63%) y acolia (50%) como los datos clínicos más frecuentes. En otros estudios también se han reportado diarrea (45%) e hiporexia con 42% al igual que el dolor abdominal.(11)

En nuestra institución fallecieron 2 pacientes del grupo clasificado como hepatitis de origen desconocido. En los estudios no se encontró el dato respecto a la mortalidad sin embargo en todos los estudios en pacientes que presentaban falla hepática grave, se tuvo mayor riesgo de muerte (27)

12. CONCLUSIONES.

La epidemiología de la hepatitis de origen desconocido en el hospital Infantil de México Federico Gómez es incierta y realizamos este estudio en un intento de describirla.

La media de edad fue de 7,9 años, siendo en su mayoría varones. No concluimos que dicha patología puede ser por Adenovirus, una de las teorías de la hepatitis de origen a determinar, teniendo en hepatitis no A-E, varios virus aislados por hisopado nasofaríngeo.

Nuestro estudio concluyó con 14 pacientes en los que se realizó abordaje, con 8 casos con aislamientos de virus con toma de muestra por panel respiratorio y 6 sin alguna etiología. Se requiere un periodo de tiempo más amplio para integrar nuevos datos de pacientes y poder determinar si lo permitiese el estudio una etiología con mayor probabilidad en nuestro medio.

La clínica corresponde a la referida en varios estudios y depende mucho de las características del paciente. Solo se encontraron 2 pacientes que murieron con el diagnóstico de Hepatitis de Etiología de Determinar

Los pacientes con hepatitis de origen desconocido se observaron a edades más tempranas y aquellos con virus de hepatitis A se vio un pico a edad más grandes estos siendo mayor a los 8 años de edad.

Dichos pacientes a los que cumplieron definición epidemiológica, continúan en seguimiento en la consulta externa de nuestra unidad, en la que será necesario reportar datos clínicos y laboratoriales de control en este grupo de pacientes.

En nuestro estudio describimos los resultados del abordaje inicial realizado a los casos con hepatitis de origen desconocido. Además de este abordaje, cabe

mencionar que los estudios de extensión se realizaron en el INDRE de acuerdo con lo requerido por la Secretaría de Salud. Dichos resultados serán descritos en un futuro.

13. RECOMENDACIONES.

El estudio documentó el número de casos de Hepatitis de Origen desconocido en el Hospital Infantil de México, en el que evaluamos pacientes ambulatorios y hospitalizados cumpliendo definición de caso probable.

Se realizó como abordaje inicial toma de panel viral, serologías de virus hepatotropos y se vigilaron complicaciones previo y después del egreso incluyendo la muerte.

Se deben establecer las siguientes estrategias:

- El abordaje de los casos de probable hepatitis de origen a determinar se debe realizar tanto en el medio hospitalario como ambulatorio.
- Realizar el reporte epidemiológico requerido por la Secretaria de Salud y dar seguimiento a los casos para corroborar la toma correcta y completa de estudios para determinar la probable etiología.
- Continuar y en caso necesario mejorar los tiempos respecto al resultado de laboratorios solicitados en nuestra institución.
- Vigilar datos de alarma para un ingreso temprano a la terapia de cuidados intensivos para mejorar el pronóstico de los pacientes con hepatitis de origen a determinar.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. En S. Hepatitis aguda de etiología desconocida en niños: Orientaciones provisionales para los laboratorios. 2022;1–11.
2. Marsh K, Tayler R, Pollock L, Roy K, Lakha F, Ho A, et al. Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022. *Eurosurveillance* [Internet]. 2022;27(15):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.15.2200318>
3. Baker JM, Buchfellner M, Britt W, Sanchez V, Potter JL, Ingram LA, et al. Acute hepatitis and adenovirus infection among children—Alabama, October 2021–February 2022. *Am J Transplant*. 2022;22(7):1919–21.
4. 2022-DON376 @ www.who.int [Internet]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376>
5. Ho A, Orton R, Tayler R, Asamaphan P, Herder V, Davis C, et al. Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A – E hepatitis. 2023;617(July 2022).
6. *Julie Osborn, MD, †Sara Szabo, MD, and *‡Anna L. Peters MD P. Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England Technical briefing 2. Crown Copyr 2022 Version 10, Publ Ref GOV-12170. 2022;;2(May):49.
7. Zheng N, Wang Y, Rong H, Wang K, Huang X. Human Adenovirus Associated Hepatic Injury. *Front Public Heal*. 2022;10(April):1–11.
8. Nishiura H, Jung S, Hayashi K. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January):2020–3.
9. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January):2020–2.
10. Onda Y, Kanda J, Sakamoto S, Okada M, Anzai N, Umadome H, et al. Detection of adenovirus hepatitis and acute liver failure in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients. *Transpl Infect Dis*. 2021;23(2).
11. Ronan BA, Agrwal N, Carey EJ, De Petris G, Kusne S, Seville MT, et al. Fulminant hepatitis due to human adenovirus. *Infection* [Internet]. 2014;42(1):105–11. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0527-7>
12. van Beek J, Fraaij PLA, Giaquinto C, Shingadia D, Horby P, Indolfi G, et al. Case numbers of acute hepatitis of unknown aetiology among children in 24

countries up to 18 April 2022 compared to the previous 5 years. *Eurosurveillance*. 2022;27(19):17–20.

13. Valenzuela P. Hepatitis A, B, C, D and E viruses: structure of their genomes and general properties. *Gastroenterol Jpn*. 1990 Sep;25 Suppl 2:62–71.
14. Khalifa A, Andreias L, Velpari S. Adenovirus Hepatitis in Immunocompetent Adults. *J Investig Med High Impact Case Reports*. 2022;10:10–2.
15. Cantor A, Miller J, Zachariah P, DaSilva B, Margolis K, Martinez M. Acute Hepatitis Is a Prominent Presentation of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Single-Center Report. *Hepatology*. 2020;72(5):1522–7.
16. Berardi G, Tuckfield L, DeVecchio MT, Aronoff S. Differential Diagnosis of Acute Liver Failure in Children: A Systematic Review. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(6):501–10.
17. Squires JE, Alonso EM, Ibrahim SH, Kasper V, Kehar M, Martinez M, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022 Jan;74(1):138–58.
18. Pathak S, Kamat D. Autoimmune Hepatitis in Children. *Pediatr Ann*. 2018 Feb;47(2):e81–6.
19. Griffin G, Sheno S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020 Aug;34(4):101515.
20. Zacur M. Hepatitis aguda severa de causa desconocida en niños : lo que el pediatra debe saber Severe Acute Hepatitis of unknown etiology in children : what the Pediatrician should know. 2022;49(3):132–4.
21. Morfopoulou S, Buddle S, Enrique O, Montaguth T, Atkinson L, Guerra-assunção JA, et al. Genomic Investigations of Acute Hepatitis of Unknown. 2022;
22. Florescu DF, Schaenman JM. Adenovirus in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13527.
23. Yu X, Ma Y, Gao Y, You H. Epidemiology of Adenovirus Pneumonia and Risk Factors for Bronchiolitis Obliterans in Children During an Outbreak in Jilin, China. *Front Pediatr*. 2021;9(September):1–8.
24. Park UJ, Hyun SK, Kim HT, Cho WH, Han SY. Successful treatment of disseminated adenovirus infection with ribavirin and intravenous immunoglobulin in an adult renal transplant recipient: a case report. *Transplant Proc*. 2015 Apr;47(3):791–3.
25. Bulut Y, Sapru A, Roach GD. Hemostatic Balance in Pediatric Acute Liver Failure: Epidemiology of Bleeding and Thrombosis, Physiology, and Current Strategies. *Front Pediatr*. 2020;8(December):1–8.

26. Rashighi M, Harris JE. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2017;176(3):139–48.
27. Lutfi R, Abulebda K, Nitu ME, Molleston JP, Bozic MA, Subbarao G. Intensive Care Management of Pediatric Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(5):660–70.
28. Quadros J, Piedade C, Lopes MF. Auxiliary liver transplantation for management of acute liver failure in children - Systematic review. *Transplant Rev (Orlando).* 2021 Dec;35(4):100631.
29. Chen YH, Lou JG, Yang ZH, Chen QJ, Hua CZ, Ye S, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of severe acute hepatitis of unknown etiology in children. *World J Pediatr [Internet].* 2022;18(8):538–44. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00581-x>

15. ANEXOS.

TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre del Paciente:		Registro Expediente:
Servicio de Hospitalización.		
Fecha de Nacimiento		
Cumple definición operacional.		
Fecha de Ingreso		
Hospitalizado: Si/No		
En caso de haber estado hospitalizado:		
Días de Estancia Hospitalaria		
Fecha de Egreso		
Sanos vs Enfermos.		
Diagnósticos Hospitalización.		
Niveles de ALT /AST		
Hepatitis A		
Hepatitis B		
Hepatitis C		
Hepatitis D		
Hepatitis E		

Panel de virus Respiratorios.	
Número de días de hospitalización	
Complicaciones	
Ingreso a cuidados intensivos	
Infección sobreagregada	
Desenlace: Egreso o Muerte.	

No.	Edad	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis E	SARS	Panel Viral	CMV	VEB
CoV-2									
1	9 años	IgM negativo IgG negativo	no reactivo	No reactivo	negativo	negativo	no cuenta	IgM negativo IgG negativo	IgG positivo EBNA positivo
2	14 años	IgM positivo IgG positivo	no reactivo	No reactivo	no cuenta	negativo	no cuenta	IgG positivo	IgM positivo IgG positivo EBNA positivo
3	3 años	IgM negativo IgG negativo	no reactivo	No reactivo	negativo	negativo	Rinovirus enterovirus	IgG positivo IgM negativo	IgG positivo EBNA positivo
4	15 años	IgM positivo IgG positivo	no reactivo	No reactivo	no cuenta	negativo	negativo	IgG positivo IgM negativo	IgG positivo EBNA positivo
5	5 años	IgM negativo IgG negativo	no reactivo	No reactivo	negativo	negativo	Rinovirus Enterovirus	IgG positivo IgM negativo	IgG negativo
6	2 años	IgM negativo IgG negativo	no reactivo	No reactivo	negativo	negativo	Adenovirus Rinovirus Enterovirus	IgM negativo IgG negativo	IgG positivo IgM indeterminado EBNA positivo
7	12 años	IgM positivo IgG positivo	no reactivo	No reactivo	negativo	negativo	coronavirus 229E	IgM negativo IgG positivo	IgM negativo IgG positivo EBNA positivo
8	12 años	IgM positivo IgG negativo	no reactivo	No reactivo	pendiente	negativo	negativo	IgM negativo IgG positivo	IgM negativo IgG positivo EBNA positivo
9	12 años	IgM positivo IgG positivo	no reactivo	No reactivo	no cuenta	negativo	negativo	IgM negativo IgG negativo	IgM positivo IgG positivo EBNA positivo
10	12 años	IgM positivo IgG positivo	no reactivo	No reactivo	pendiente	negativo	negativo	IgM negativo IgG negativo	IgM negativo IgG positivo EBNA positivo
11	4 años	IgM negativo IgG positivo	no reactivo	No reactivo	negativo	negativo	Coronavirus OC43/ Rinovirus	IgM indeterminado IgG negativo	IgM negativo IgG negativo EBNA negativo
12	1 año	IgM negativo IgG negativo	no reactivo	No reactivo	negativo	negativo	adenovirus	IgM negativo IgG negativo	IgG positivo IgM indeterminado EBNA positivo
13	14 años	IgM positivo IgG positivo	no reactivo	No reactivo	pendiente	negativo	no cuenta	IgM negativo IgG positivo	IgM positivo IgG positivo EBNA positivo
14	1 año	IgM positivo IgM negativo IgG positivo	no reactivo	No reactivo	no cuenta	negativo	adenovirus	IgM negativo IgG negativo	IgM negativo IgG negativo EBNA negativo
15	5 años	IgM negativo IgG negativo	no reactivo	No reactivo	pendiente	positivo	Rino/enterovirus	IgM negativo IgG positivo	IgM indeterminado IgG positivo EBNA positivo
16	4 años	IgM negativo IgG negativo	no reactivo	No reactivo	no cuenta	negativo	no cuenta	IgM negativo IgG positivo	IgM positivo IgG positivo

									EBNA positivo
17	10 meses	IgM negativo IgG positivo	no reactivo	No reactivo	pendiente	negativo	negativo	IgM negativo IgG positivo	IgM negativo IgG positivo EBNA positivo
18	15 años	IgM positivo/ IgG positivo	no reactivo	No reactivo	pendiente	negativo	no cuenta	IgM negativo IgG negativo	IgM positivo IgG positivo EBNA positivo
19	8 años	IgM positivo IgG positivo	core inicialmente reactivo	No reactivo	no cuenta	negativo	no cuenta	IgM negativo IgG negativo	IgM indeterminado IgG positivo EBNA positivo
20	13 años	IgM positivo IgG positivo	no reactivo	No reactivo	no cuenta	negativo	Negativo	IgM negativo IgG negativo	IgM negativo IgG negativo EBNA negativo
21	15 años	IgM negativo IgG positivo	no reactivo	No reactivo	no reactivo	positivo	adenovirus	IgM negativo IgG negativo	IgM positivo IgG positivo EBNA positivo
22	6 años	IgM negativo IgG positivo	no reactivo	No reactivo	no cuenta	negativo	negativo	IgM negativo IgG negativo	IgM negativo IgG negativo EBNA negativo
23	4 años	IgM negativo IgG negativo	no reactivo	No reactivo	no cuenta	positivo	adenovirus	IgM negativo IgG negativo	IgM negativo IgG negativo EBNA negativo
24	4 años	IgM negativo IgG negativo	no reactivo	No reactivo	no cuenta	neagtivo	no cuenta	IgM negativo IgG negativo	IgM positivo IgG positivo EBNA positivo

