

Subsecretaría de Salud Pública  
Departamento de Epidemiología



Ord. B51 N°

2027

**Ant.:** Ord. B51 N° 1866 "Alerta y acciones de refuerzo de la vigilancia de hepatitis virales y hepatitis aguda de origen desconocido", del 22 de abril de 2022.

**Mat.:** Envía protocolo de investigación de casos de hepatitis aguda de etiología desconocida.

Santiago, - 4 MAY 2022

**DE :** SUBSECRETARIO DE SALUD PÚBLICA

**A :** SECRETARIA(OS) REGIONALES MINISTERIALES DE SALUD

Junto con saludar, en relación a lo indicado en Ord. B51 N° 1866 que refuerza acciones de vigilancia de hepatitis virales y hepatitis aguda de origen desconocido, en el contexto de la alerta por aumento de casos de hepatitis aguda de origen desconocido reportado desde Reino Unido, el Departamento de Epidemiología a través del presente envía "Protocolo de investigación de casos de hepatitis aguda de etiología desconocida", con el objetivo de apoyar las acciones de investigación de este evento.


Se solicita a los equipos de epidemiología de SEREMI de salud, reforzar en los establecimientos de salud la búsqueda activa institucional de casos que cumplan con los criterios de inclusión señalados en el protocolo y realizar las acciones de investigación epidemiológica de estos, junto con el envío de todos los antecedentes recabados al correo [vigilancia.eno@minsal.cl](mailto:vigilancia.eno@minsal.cl)

Sin otro particular, saluda atentamente a Ud.

  
**DR. CRISTÓBAL CUADRADO NAHUM**  
**SUBSECRETARIO DE SALUD PÚBLICA**

Distribución

- Subsecretaría de Salud Pública
- Subsecretaría de Redes Asistenciales
- Secretarías Regionales Ministeriales de Salud (16)
- Instituto de Salud Pública
- División de Gestión de Redes Asistenciales
- División de Prevención y Control de Enfermedades
- Departamento de Epidemiología
- Oficina de Partes.

	PROCEDIMIENTO		
	Protocolo de investigación de casos de hepatitis aguda de etiología desconocida	<b>Versión: 1.0</b>	Página 1 de 22

## ***DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA***

# **PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN DE CASOS DE HEPATITIS AGUDA DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA**

03 de mayo de 2022

ELABORADO POR	APROBADO POR
Departamento de Epidemiología	Subsecretaría de Salud Pública

## Contenido

1. ANTECEDENTES .....	4
2. OBJETIVO .....	4
3. MARCO LEGAL .....	5
4. ALCANCE .....	5
5. ÉTICA Y CONFIDENCIALIDAD .....	5
6. LINEAS DE ACCIÓN.....	6
A. Verificación de la ocurrencia de un aumento inusitado de hepatitis agudas sin especificación en Chile .....	6
B. Caracterización clínico - epidemiológica de los casos probables e identificación de factores de exposición .....	10
C. Identificación del agente etiológico y diagnóstico diferencial.....	10
7. BIBLIOGRAFÍA .....	11
8. ANEXOS.....	13
ANEXO 1.....	13
FORMULARIO DE INVESTIGACIÓN CASOS HEPATITIS AGUDA SIN ESPECIFICACIÓN .....	13
ANEXO 2. FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN Y ENVÍO DE MUESTRAS BROTES DE HEPATITIS A.....	19
ANEXO 3. FORMULARIO GENERAL DE ENVÍO DE MUESTRAS CLÍNICAS PARA ANÁLISIS VIROLÓGICOS .....	20
ANEXO 4.....	21
RECOMENDACIONES PARA EL ESTUDIO DE LABORATORIO DE CASOS DE HEPATITIS AGUDA SIN ESPECIFICACIÓN.....	21

## ABREVIATURAS


ADV	: Adenovirus
ALT/ TGP	: Alanina Transaminasa/ Transaminasa Glutámico Pirúvica
AST/ TGO	: Aspartato Aminotransferasa/ Transaminasa Glutámico Oxalacética
BAI	: Búsqueda activa institucional
CDC	: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
CMV	: Citomegalovirus
DEIS	: Departamento de Estadísticas e Información de Salud
EBV	: Virus Epstein Barr
ENO	: Enfermedad de notificación obligatoria
ISP	: Instituto de Salud Pública
NNA	: Niños, niñas y adolescentes
OMS	: Organización Mundial de la Salud
SEREMI	: Secretaría Regional Ministerial

## AGRADECIMIENTOS

Se agradece la colaboración y participación en la construcción de este documento a:

- Departamento de Enfermedades Transmisibles. División de Prevención y Control de Enfermedades
- Departamento de Procesos Clínicos y Gestión Hospitalaria. División de Gestión de la Red Asistencial (DIGERA)
- Departamento Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública



	PROCEDIMIENTO		
	Protocolo de investigación de casos de hepatitis aguda de etiología desconocida	Versión: 1.0	Página 4 de 22

## 1. ANTECEDENTES

Desde enero del 2022, en Reino Unido se observó un aumento inusual de casos de hepatitis aguda sin causa aparente. Hasta el 21 de abril de 2022, se notificaron al menos 169 casos de hepatitis aguda de origen desconocido en 11 países de la región de Europa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y en un país de la región de las Américas.

El cuadro clínico, se caracteriza por la presentación de hepatitis aguda donde se han descartado virus hepatitis A, B, C, D y E, con transaminasas marcadamente elevadas superiores a 500 UI/L en niños, niñas y adolescentes (NNA) de 16 años y menos. Los síntomas más frecuentes son de tipo gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, vómito, seguidos por ictericia. La mayoría de los casos no presentan fiebre. Aproximadamente el 10% de los ha necesitado trasplante hepático.

Se ha observado recientemente un aumento significativo de las infecciones por adenovirus (ADV) en los países que más casos de hepatitis han reportado. En la actualidad, la hipótesis principal es que la hepatitis está relacionada con ADV. Respecto al mecanismo del daño hepático se postula que puede estar mediado por ADV o por una inmunopatología.

Podría haber un cofactor que haga que un ADV normal produzca una presentación clínica más grave en niños pequeños, como una mayor susceptibilidad debida a una menor exposición durante la pandemia, una infección previa por SARS-CoV-2 u otra, o una coinfección o toxina aún no descubierta. Otra posibilidad es que haya surgido una nueva cepa de ADV con características alteradas.

La OMS y la Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han alentado encarecidamente a los Estados Miembros a que identifiquen, investiguen y notifiquen los posibles casos que se ajusten a la definición de caso, junto con coordinar la búsqueda de casos y la investigación de factores infecciosos y no infecciosos para determinar la etiología de estos casos, para orientar nuevas acciones clínicas y de salud pública.

El presente documento define los procedimientos para orientar las acciones de vigilancia e investigación de este evento, con el fin de contar con información homogénea que permita identificar y caracterizar la presencia de este evento en Chile.

Este documento está en revisión permanente en función de la evolución y nueva información que se disponga.

## 2. OBJETIVO

Establecer las directrices para la investigación de casos de hepatitis aguda de etiología desconocida en Chile, en el contexto de la alerta epidemiológica reportada desde Reino Unido a la OMS.

### 3. MARCO LEGAL

A partir de los primeros reportes de aumento sobre el aumento de casos de hepatitis aguda sin especificación en Reino Unido, la OMS recomendó a los Estados miembros, reforzar la vigilancia de estos eventos para identificar precozmente la presencia de casos en otros países.

En Chile, el Decreto Supremo N°7 del 12 de marzo de 2019 que aprueba el Reglamento sobre notificación de enfermedades transmisibles de declaración obligatoria y su vigilancia, establece en el artículo 1°, letra d, punto b. que la "enfermedad o brote de causa desconocida de presunto origen infeccioso" es un evento de notificación obligatoria inmediata.

De tal manera, se establece la notificación obligatoria de casos de hepatitis aguda en menores de 16 años, según los criterios, plazos y formas señalados en el presente documento.

El incumplimiento a las disposiciones establecidas en el Decreto Supremo N° 7/2019 será sancionado según lo dispuesto en el Libro X del Código Sanitario.

### 4. ALCANCE

Este manual está orientado prioritariamente a los equipos de epidemiología de las SEREMI de salud y a la red de delegados de epidemiología de los establecimientos de salud públicos y privados del país.

Las acciones operativas son coordinadas por los equipos de epidemiología de las SEREMI de salud y ejecutadas por la red de vigilancia epidemiológica del país, desde los establecimientos de salud (nivel local), Secretaría Regional Ministerial de Salud (SEREMI) y Servicios de Salud (nivel intermedio) y MINSAL (nivel central) a través de los distintos equipos de epidemiología, laboratorio, pediatría, infectología, gastroenterología, entre otros.

### 5. ÉTICA Y CONFIDENCIALIDAD

Los principios éticos deben ser considerados en la aplicación de esta investigación en cada institución, asegurando el buen trato al usuario, resguardo de privacidad y autonomía del usuario y confidencialidad de los datos.

Esto se respalda con la Ley N° 20.584 que "Regula los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud" y se refuerza con el uso de datos de notificación al MINSAL, los cuales se recogen dando cumplimiento a su rol según las siguientes leyes previas: DFL N° 1/2005 del MINSAL y Ley N°19.628 sobre datos sensibles.



## 6. LINEAS DE ACCIÓN

Para la investigación de este evento, se han establecido 3 líneas de acción, las cuales podrán ser modificadas o actualizadas según los hallazgos de la investigación y la situación epidemiológica:

- A. Verificación de la ocurrencia de un aumento inusitado de hepatitis agudas sin especificación
- B. Caracterización clínico - epidemiológica de los casos probables e identificación de factores de exposición
- C. Identificación del agente etiológico y diagnóstico diferencial

### A. Verificación de la ocurrencia de un aumento inusitado de hepatitis agudas sin especificación en Chile

#### Definiciones de caso

Para la verificación de un aumento de casos de hepatitis sin especificación, se establecen las siguientes definiciones operativas:

- **Caso probable:** Persona de 16 años o menos que presenta una hepatitis aguda, en que se han descartado los virus de la hepatitis (A, B, C y E)<sup>1</sup>, y que presenta elevación de transaminasas sérica > 500 UI/L (AST o ALT).
- **Contacto**<sup>2</sup>: Debido a que es un evento en investigación, en el cual se desconoce el agente y el mecanismo de transmisión, para efectos de la investigación, se deberá considerar como contacto a una persona que cohabite o pernocte en el mismo hogar o recintos similares, internados, instituciones cerradas, hogares de ancianos, residencias, viviendas colectivas y recintos de trabajo, entre otros.

<sup>1</sup> El descarte de los virus de hepatitis, se debe realizar según la disponibilidad de detección del establecimiento de salud. De no existir la capacidad en el establecimiento se podrá enviar la muestra a ISP para análisis de virus Hepatitis A y E (revisar línea de acción N° 3)

<sup>2</sup> El riesgo asociado a las circunstancias descritas depende del nivel de exposición y del entorno, los cuales serán evaluados durante la investigación epidemiológica realizada por la Autoridad Sanitaria. Por lo tanto, la identificación de contactos puede incluir a personas que no necesariamente cumplan alguna de las condiciones descritas

El objetivo de la identificación de contactos es pesquisar retrospectivamente la presencia de algún caso primario o identificar precozmente la ocurrencia de casos secundarios a partir del caso índice. Por el momento, no se establecen medidas de control o de salud pública especiales frente a la identificación de contactos.

### Estrategias de vigilancia

Se establecen dos estrategias de vigilancia para identificar la existencia de un aumento inusitado de casos de hepatitis agudas sin especificación (Tabla 1)

*Tabla 1: Estrategias de detección de casos para la verificación de un aumento inusitado de hepatitis agudas sin especificación:*

Objetivo	Estrategia de vigilancia	Criterios de inclusión
Identificar la existencia de un aumento inusitado de casos de hepatitis agudas sin especificación	Búsqueda activa institucional (BAI) de casos de hepatitis aguda sin especificación a partir de registros hospitalarios tales como: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Egresos hospitalarios</li> <li>- Atenciones de Urgencias</li> <li>- Laboratorio clínico</li> </ul>	<p><b>Egresos hospitalarios:</b> Hepatitis aguda no especificada en población 16 años o menos, registrados bajo los siguientes códigos CIE-10: B17.8, B19.0, B19.9, K72.9, K75.3, K75.8, K77.0. desde el 01 de octubre de 2021</p> <p><b>Registro de atenciones de urgencia:</b> Casos con diagnóstico de hepatitis viral aguda en población de 16 años o menos</p> <p><b>Registro de laboratorio clínico:</b> Resultados de transaminasas &gt; 500 UI/L en personas de 16 años o menos.</p>
	Vigilancia pasiva a partir de la detección de casos en las notificaciones ENO en el Sistema EPIVIGILA	Personas de 16 años o menos, notificados en formulario de Hepatitis A en sistema EPIVIGILA con código CIE-10 B19.

### Búsqueda Activa Institucional:

Con el objetivo de identificar la existencia de un aumento inusitado de casos de hepatitis agudas sin especificación se deberá realizar una BAI retrospectiva de casos de hepatitis aguda sin especificación a partir de los registros de egresos hospitalarios.



Si bien, para la identificación de los casos en investigación se plantea incluirlos desde el 1 de octubre de 2021, se deberán considerar los egresos hospitalarios registrados desde el 01 de enero de 2017 a la fecha más próxima de análisis, para establecer una línea de base con la cual comparar.

Además, aunque los años 2020 y 2021 corresponden a años de pandemia de COVID-19, se recomienda no excluir del análisis estos años ya que son casos graves que habrían requerido hospitalización.

Los códigos CIE-10 que se deberán considerar en las actividades de BAI corresponden a:

*Tabla 2. Códigos CIE-10 a incluir en actividades en Búsqueda Activa Institucional*

CIE-10	
B17.8	Hepatitis viral no A, no B
B19.0	Hepatitis viral con coma hepático
B19.9	Hepatitis viral, virus (aguda)
K72.9	Insuficiencia hepática, no especificada
K75.3	Hepatitis granulomatosa, no clasificada en otra parte
K75.8	Otras enfermedades inflamatorias del hígado, especificadas
K77.0	Trastornos de hígado en enfermedades clasificadas en otra parte

Además de la BAI retrospectiva, se requiere realizar el ejercicio de BAI semanalmente para identificar casos que no fueron detectados a través de la vigilancia rutinaria (pasiva). Se recomienda coordinar con los establecimientos de salud la revisión de registros de atenciones de urgencias y de laboratorio para pesquisar casos.


Los casos detectados a través de BAI, deberán ser investigados en profundidad para establecer si corresponden a casos probables según la definición de caso, que incluye parámetros de laboratorios definidos.

### **Vigilancia pasiva:**

Para la detección de casos a partir de la vigilancia pasiva, se realizará un monitoreo diario de los registros de notificaciones por Hepatitis A en el sistema EPIVIGILA.

Los casos detectados por vigilancia pasiva serán investigados y analizados para identificar su etiología la cual podría ser infecciosa o no infecciosa. De confirmarse alguna etiología infecciosa que esté dentro del listado de ENO del Decreto Supremo N°7 de 2019, deberá notificarse en su formulario específico en el sistema EPIVIGILA. Ante esta situación o bien, en caso de confirmarse un diagnóstico de enfermedad no transmisible, la notificación realizada en el formulario de Hepatitis A catalogada con código CIE-10 B19, deberá quedar como "no válida", lo que a su vez, se traduce el cierre de la investigación.

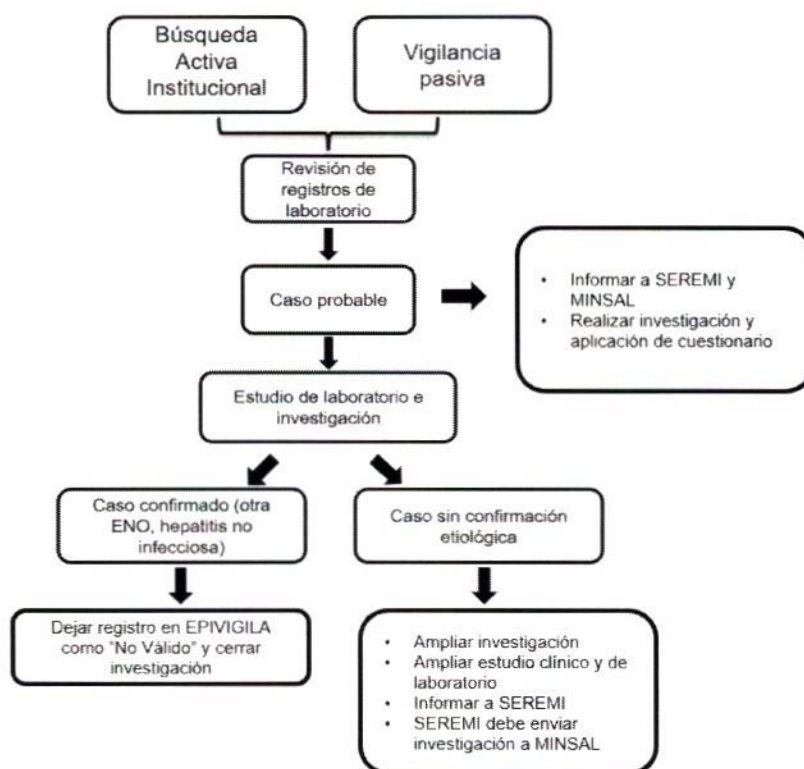
Los casos que resulten negativos a serología para hepatitis A, B, C y E y a otros estudios complementarios, serán catalogados como **casos probables** y deberán notificarse en el sistema EPIVIGILA en el formulario de Hepatitis A con el código CIE-19.0 o 19.9 (tabla 3).

 <p>Departamento de Epidemiología Ministerio de Salud Gobierno de Chile</p>	<b>PROCEDIMIENTO</b>		
	Protocolo de investigación de casos de hepatitis aguda de etiología desconocida	<b>Versión: 1.0</b>	Página 9 de 22

*Tabla 3. Códigos CIE-10 utilizados en la notificación de casos probables en EPIVIGILA*

CIE-10	
B19.0	Hepatitis viral con coma hepático
B19.9	Hepatitis viral, virus (aguda)


*Figura 1. Esquema resumen para verificación de la ocurrencia de un aumento inusitado de hepatitis agudas sin especificación en Chile<sup>3</sup>*



Fuente: Elaboración propia Depto. Epidemiología-MINSAL.

<sup>3</sup> Este esquema es referencial y se puede adaptar a los flujos y protocolos establecidos por los equipos de epidemiología del nivel regional.



	PROCEDIMIENTO		
	Protocolo de investigación de casos de hepatitis aguda de etiología desconocida	Versión: 1.0	Página 10 de 22

## B. Caracterización clínico - epidemiológica de los casos probables e identificación de factores de exposición

Para la caracterización de los casos probables e identificar los factores de exposición, se requiere profundizar la investigación epidemiológica a partir de una entrevista al caso o al adulto responsable del caso (según criterio), la que puede ser realizada por llamada telefónica o en terreno, siendo esta última la forma más recomendada para una mejor captura de información. Se utilizará un cuestionario (Anexo 1) para la caracterización clínica y epidemiológica de los casos.

Además de la aplicación del cuestionario, se debe complementar con otras fuentes de información, tales como:

- Registros de notificaciones por Hepatitis A, B o C en sistema EPIVIGILA
- Registro Civil.
- Registro Nacional de Inmunización
- Registro de egresos hospitalarios y defunción del Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS).
- C19.
- Plataforma Nacional Toma de Muestra
- Base de datos de vigilancia genómica.
- Ficha clínica.

El cuestionario completo junto con otros antecedentes de las personas que cumplan con la definición de caso probable se debe enviar al correo [vigilancia.eno@minsal.cl](mailto:vigilancia.eno@minsal.cl) y a la SEREMI de salud que corresponda.

## C. Identificación del agente etiológico y diagnóstico diferencial


Para la confirmación o descarte de los casos, se requiere realizar serología para los virus de hepatitis tradicionales que se dispongan en el establecimiento de salud donde se encuentre el caso.

Si el establecimiento de salud no cuenta con capacidad para realizar serología para los virus de hepatitis A o E, se podrá enviar la muestra a ISP para apoyo en el diagnóstico de estos virus. Para ello, enviar entre 1 a 3 ml. de suero, refrigerado entre 2°C a 8°C, junto con el formulario respectivo (Anexo 2) disponible en:

[https://www.ispch.gob.cl/sites/default/files/prestacion/2013/01/formulario\\_41\\_hepatitis\\_A.pdf](https://www.ispch.gob.cl/sites/default/files/prestacion/2013/01/formulario_41_hepatitis_A.pdf)

Debido a los antecedentes conocidos a la fecha con respecto a la detección de adenovirus en algunos casos reportados en Reino Unido, se requiere reforzar el diagnóstico de laboratorio para identificar este agente, tanto en muestras respiratorias, fecales o sangre total. En el caso de casos probables en el que se identifique Adenovirus, se debe realizar estudio de secuenciación en el ISP. Para ello, se debe enviar un mínimo de 500 ul de



	PROCEDIMIENTO		
	Protocolo de investigación de casos de hepatitis aguda de etiología desconocida	Versión: 1.0	Página 11 de 22

muestra de tórula nasofaríngea del paciente, mantenida en cadena de frío (entre 2°C y 8°C). También se puede tomar muestra de deposición en frasco estéril y enviar al ISP en cadena de frío entre 2°C y 8°C acompañado del formulario respectivo (Anexo 3) y también utilizar formulario en línea del ISP correspondiente a análisis virológico seleccionando "secuenciación adenovirus" y completando con los antecedentes clínicos y epidemiológicos respectivos. En diagnóstico indicar hepatitis pediátrica aguda.

[https://www.ispch.cl/sites/default/files/formulario\\_gral\\_envio\\_muestras\\_clinicas\\_analisis\\_virologicos.pdf](https://www.ispch.cl/sites/default/files/formulario_gral_envio_muestras_clinicas_analisis_virologicos.pdf)

**Importante: Todo envío de muestras en el contexto de la investigación de este evento, se debe canalizar con la SEREMI de salud respectiva, desde donde se informará al Departamento de Epidemiología.**

**El Departamento de Epidemiología evaluará cada caso ingresado como caso probable y coordinará con ISP el estudio de laboratorio de los casos.**

Para contribuir a fortalecer el estudio etiológico y de laboratorio de los casos en investigación, se solicitó la opinión de expertos<sup>4</sup>, con el objetivo de generar una propuesta para orientar el estudio de laboratorio. En el Anexo 4, se indican los exámenes recomendados para el estudio de estos casos. Cabe señalar que eventualmente no se encuentran disponibles todas las determinaciones en todos los establecimientos de salud y esta batería de exámenes corresponde a una guía para orientar el estudio y debe ser aplicada según orientación, evaluación y criterio del equipo médico tratante, el cual puede estimar incluir estudios adicionales y complementarios.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Multi-Country – Acute, severe hepatitis of unknown origin in children. 23 April 2022. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376>
2. CDC. Recommendations for Adenovirus Testing and Reporting of Children with Acute Hepatitis of Unknown Etiology. Health Alert Network logo. 21 April 2022. Disponible en <https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00462.asp>
3. GOV.UK. Increase in acute hepatitis cases of unknown aetiology in children. 8 April 2022. Disponible en <https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-increase-in-acute-cases-of-unknown-aetiology-in-children/increase-in-acute-hepatitis-cases-of-unknown-aetiology-in-children>
4. Fuster F, Peirano F, Vargas JI, Zamora FX, López-Lastra M, Núñez R, et al. Infectious and non-infectious diseases burden among Haitian immigrants in Chile: a cross-sectional study. Sci Rep. 2020 Dec 17;10(1):22275.

<sup>4</sup> Asociación Chilena de Hepatología, Comité Asesor de Hepatitis Virales del MINSAL, médicos gastroenterólogos e infectólogos pediátricos e Instituto de Salud Pública (ISP),

5. Yip TC-F, Wong GL-H. Current knowledge of occult hepatitis B infection and clinical implications. *Semin Liver Dis.* 2019 May;39(2):249–260.
6. Chromy D, Bauer DJM, Simbrunner B, Jachs M, Hartl L, Schwabl P, et al. The “Viennese epidemic” of acute HCV in the era of direct-acting antivirals. *J Viral Hepat.* 2022 May;29(5):385–394.
7. 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. *Euro Surveill.* 2022 Apr;27(15).
8. El-Sayed Zaki M, El-Deen Zaghloul MH, El Sayed O. Acute sporadic hepatitis E in children: diagnostic relevance of specific immunoglobulin M and immunoglobulin G compared with nested reverse transcriptase PCR. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006 Oct;48(1):16–20.
9. Manappallil RG, Mampilly N, Josphine B. Acute hepatitis due to infectious mononucleosis. *BMJ Case Rep.* 2019 Aug 30;12(8).
10. Herold J, Grimaldo F. Epstein-Barr Virus-induced Jaundice. *CPCEM.* 2020 Feb;4(1):69–71.
11. Moniri A, Tabarsi P, Marjani M, Doosti Z. Acute Epstein - Barr virus hepatitis without mononucleosis syndrome: a case report. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2017;10(2):147–149.

## 8. ANEXOS

### ANEXO 1.

## FORMULARIO DE INVESTIGACIÓN CASOS HEPATITIS AGUDA SIN ESPECIFICACIÓN

### I. IDENTIFICACIÓN DEL ENTREVISTADO:

Nombre:	
RUN	
Teléfono	
Relación con el caso	

### II. IDENTIFICACIÓN DEL CASO:

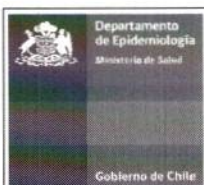
Nombre:	
RUN	
N° Folio EPIVIGILA	
¿Asiste a establecimiento educacional (EE)?	
Nombre EE	
Dirección EE	
Escolaridad [Sala Cuna/jardín Infantil/Prebásica/Básica/Media]	
Curso	

### III. ANTECEDENTES CLÍNICOS

#### a. Comorbilidades

Comorbilidad	Sí	No	¿Cuál?
Asma			No aplica
Obesidad			No aplica
Diabetes			No aplica
Hipertensión			No aplica
Enfermedad hepática			
Otro			





## PROCEDIMIENTO

Protocolo de investigación de casos de hepatitis aguda de etiología desconocida

Versión: 1.0

Página 14  
de 22

### b. Tratamiento habitual

Medicamento	Dosis	Frecuencia

### c. Signos y síntomas

Fecha inicio síntomas: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Signos y síntomas	Sí	No
Fiebre		
Ictericia		
Dolor abdominal		
Diarrea		
Vómitos		
Prurito		
Artralgia/mialgia		
Nausea		
Fatiga		
Pérdida del apetito		
Coluria		
Acolia		
Encefalopatía (grado I; II, III, IV)		
Conjuntivitis		
Cistitis		

Otro. ¿Cuál? \_\_\_\_\_

### d. Hospitalización

Hospitalización: [Sí/No]

Hospital:

Fecha hospitalización: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Fecha de egreso: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Motivo de egreso [Alta/Fallecido/Traslado (¿Dónde?) /Se desconoce]

- e. **Exámenes realizados** (Considere esta tabla como una guía de los exámenes que pudieran ser de utilidad para el diagnóstico del paciente. No es el objetivo hacer un monitoreo diario de ellos. Corresponde una guía de los hallazgos de laboratorio más importantes):

Examen	Fecha	Resultado	Fecha	Resultado
Hematocrito (%)				
Hemoglobina (g/l)				
Leucocitos totales(x109/l)				
Proteína C reactiva (mg/l)				
GGT				
BT				
BD				
Aspartato Aminotransferasa (AST)				
Alanina Transaminasa (ALT)				
Screening Hepatitis A				
Screening Hepatitis B				
Screening Hepatitis C				
Screening Hepatitis D				
Screening Hepatitis E				
Adenovirus				
Enterovirus				
Influenza				
SARS-CoV-2				
SARS-CoV-2 anti-S				
SARS-CoV-2 anti-N				
Citomegalovirus (CMV)				
Virus de Epstein-Barr (VEB)				
Virus herpes simple (VHS)(VHS tipos 1 y 2)				
Herpes virus humano tipo 6 (HHV-6)				
Herpes virus humano tipo 7 (HHV-7)				
Sapovirus				
Norovirus				
Salmonella spp				
Exámenes toxicológicos				
Screening leptospirosis				
Cultivo bacteriano/hongos				
Screening Estreptococos del grupo A				

Antiestreptolisina O (ASO)

**f. Aspectos clínicos**

Aspectos clínicos	Si/No	Fecha	Otros
UCI			
VMI			
Inotrópicos/vasopresores			
Antibióticos			
AINES			
Trasplante hepático			

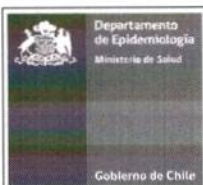
Otros. ¿Cuales? \_\_\_\_\_

**g. Antecedentes de riesgo**

En las 2-6 semanas antes de la fecha de inicio de síntomas realizó alguna de las siguientes actividades:

Factor de riesgo	Sí	No	¿Cuál? / ¿Dónde?	Observaciones
Parte de un brote con similar sintomatología				
Contacto con personas con síntomas similares				
Viaje a otra región				
Viaje a otro país				
Exposición a plaguicidas				
Metales pesados				
Uso de agua ras				
Uso de bencina				
Exposición a humos				
Exposición a gases				
Exposición a vapores tóxicos amoniaco				
Uso de cloro				
Uso de detergentes de limpieza (loza/ropa)				
Comer mariscos crudos				
Comer carne cruda o sin cocer				
Agua no potable				
Frutas o verduras sin lavar				





## PROCEDIMIENTO

Protocolo de investigación de casos de hepatitis aguda de etiología desconocida

Versión: 1.0

Página 17  
de 22

Otros. ¿Cuales? \_\_\_\_\_

En las 2-6 semanas antes de la fecha de inicio de síntomas tuvo alguna de las siguientes enfermedades agudas

Enfermedad aguda	Sí	No	¿Cuál?	Fecha	Tratamiento
Adenovirus			No aplica		
COVID-19			No aplica		
Enfermedad respiratoria					
Otro					

En los últimos 6 meses antes de la fecha de inicio de síntomas estuvo expuesto a:

Factor de riesgo	Sí	No	¿Cuál? ¿Dónde?	/	Observaciones
Tratamiento endovenoso					
Hospitalizaciones					
Cirugías					
Transfusión sanguínea					
Hemodiálisis					
Tratamiento dental					
Endoscopia					
Tatuaje					
Piercing					
Sexo sin protección					
Contactos domiciliarios con Hepatitis A/B/C					

Otros. ¿Cuales? \_\_\_\_\_

## INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Complementar la investigación con los datos de:

### 1. EPIVIGILA

- Fecha de notificación \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
- Establecimiento de notificación
- Nombres
- Apellidos
- Sexo
- Estado (vivo/fallecido)

- Fecha nacimiento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
- Edad
- Previsión
- Nacionalidad
- Pueblo originario
- Dirección
- Comuna residencia
- Región residencia
- Fecha inicio síntomas \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
- Notificación x otra causa (6 meses)

### ANTECEDENTES DE VACUNACIÓN

Señale todas las vacunas recibidas por el caso durante los últimos 6 meses desde la fecha de inicio de síntomas

[illegible]

## ANEXO 2. FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN Y ENVÍO DE MUESTRAS BROTES DE HEPATITIS A



### Formulario de Notificación y Envío de Muestras Brotes de Hepatitis A

RG-01-PR-246.00-006

Actualizado: 11/11/2016

Versión: 1

Página 1 de 1

N° Solicitud

#### Identificación del Paciente

APELLIDO PATERNO  APELLIDO MATERNO   
 NOMBRES  RUT   
 EDAD  SEXO ☐ Femenino ☐ Masculino FECHA DE NACIMIENTO

#### Procedencia

Establecimiento:   
 Unidad:   
 Servicio Salud:   
 Dirección:   
 Región:  Ciudad:   
 Comuna:  Fono:   
 E-mail:  Nombre Profesional:   
 Laboratorio:

#### Datos Clínicos

##### Síntomas / Signos Laboratorio

FIEBRE <input type="checkbox"/> ICTERICIA <input type="checkbox"/> COLURIA <input type="checkbox"/> ACOLIA <input type="checkbox"/> ASTENIA <input type="checkbox"/> ANOREXIA <input type="checkbox"/> OTROS <input type="text"/>	AUMENTO DE BILIRRUBINA <input type="checkbox"/> AUMENTO DE TRANSAMINASAS <input type="checkbox"/> AUMENTO DE FOSFATASA ALCALINA <input type="checkbox"/> DISMINUCIÓN DE PROTROMBINA <input type="checkbox"/> AUMENTO DE GGT <input type="checkbox"/> IgM POSITIVA HEPATITIS A <input type="checkbox"/> OTROS <input type="text"/>
---	---

#### Antecedentes de la Muestra

Fecha de Obtención  Tipo de Muestra: ☐ Suero ☐ Plasma ☐ Sangre Total

#### Datos Epidemiológicos

N° de brote (correlativo en SEREMI)   
 N° de casos detectados en el brote:   
 Fecha de detección del brote:   
 Lugar de Ocurrencia  SEREMI   
 Vacunación Hepatitis A ☐ SI ☐ NO Fecha Vacunación:

#### INSTRUCCIONES:

- Se rechazarán las muestras que NO vengan con los antecedentes completos y/o letra legible.
- Para cualquier consulta: Unidad de Recepción de Muestras del I.S.P. Fono: 25755187 (red MINSAL 255187)
- La muestra debe ser enviada en tubo plástico estéril con tapa rosca y refrigerada.



## ANEXO 3. FORMULARIO GENERAL DE ENVÍO DE MUESTRAS CLÍNICAS PARA ANÁLISIS VIROLÓGICOS



### Formulario general de Envío de Muestras Clínicas para Análisis Virológicos

PR-240,00-015 V3 Anexo 2

#### Información del Paciente

Rut:	<input type="text"/>	Dirección:	<input type="text"/>
Nombres:	<input type="text"/>	Región:	<input type="text"/>
Apellido Paterno:	<input type="text"/>	Ciudad/Localidad:	<input type="text"/>
Apellido Materno:	<input type="text"/>	Comuna:	<input type="text"/>
Sexo:	<input type="radio"/> Femenino <input type="radio"/> Masculino	Teléfono:	<input type="text"/>
Fecha Nacimiento:	<input type="text"/> Día <input type="text"/> Mes <input type="text"/> Año	Previsión:	<input type="text"/>
Edad:	<input type="text"/> Años <input type="text"/> Mes		

#### Datos de la Procedencia

Profesional Responsable:	<input type="text"/>	Laboratorio/Hospital:	<input type="text"/>
Región:	<input type="text"/>	Unidad:	<input type="text"/>
Provincia:	<input type="text"/>	Correo Electrónico:	<input type="text"/>
Comuna:	<input type="text"/>	Fono:	<input type="text"/>
Dirección:	<input type="text"/>	Fax:	<input type="text"/>

#### Antecedentes de la Muestra

Fecha de obtención de la muestra:  Día  Mes  Año Hora de obtención:

##### Examen

- ☐ AISLAMIENTO ADENOVIRUS
- ☐ AISLAMIENTO DE INFLUENZA
- ☐ AISLAMIENTO VIRUS PARAINFLUENZA
- ☐ AISLAMIENTO VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL
- ☐ INHIBICIÓN DE LA HEMAGLUTININACIÓN PARA VIRUS INFLUENZA A
- ☐ INHIBICIÓN DE LA HEMAGLUTININACIÓN PARA VIRUS INFLUENZA B
- ☐ INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA PARA VIRUS PARAINFLUENZA
- ☐ INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA PARA ADENOVIRUS
- ☐ INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA PARA METAPNEUMOVIRUS
- ☐ INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA PARA VIRUS INFLUENZA A
- ☐ INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA PARA VIRUS INFLUENZA B
- ☐ INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA PARA VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL
- ☐ PCR PARA INFLUENZA A
- ☐ PCR PARA INFLUENZA B
- ☐ VIGILANCIA INFLUENZA

- ☐ AISLAMIENTO CITOMEGALOVIRUS
- ☐ AISLAMIENTO DE VIRUS VARICELA ZOSTER
- ☐ AISLAMIENTO HERPES SIMPLEX
- ☐ ESTUDIO INMUNIDAD SARAMPION
- ☐ PARENCEFALITIS POR SARAMPION
- ☐ ELISA IGG RUBELA
- ☐ ELISA IGA CITOMEGALOVIRUS
- ☐ ELISA IGG CITOMEGALOVIRUS
- ☐ AISLAMIENTO ENTEROVIRUS
- ☐ PCR PARA VIRUS PAPILOMA HUMANO
- ☐ ESTUDIO BROTE PAROTIDITIS
- OTRO (ESPECIFICAR):

##### Muestra

- ☐ SUERO
- ☐ PLASMA
- ☐ ASPIRADO NASOFARINGEO
- ☐ LCR
- ☐ TEJIDO
- ☐ ORINA
- ☐ CONTENIDO VESICULAR
- ☐ FROTIS IF
- ☐ GARGARISMO
- ☐ TORULA DE LESIÓN
- ☐ DEPOSICIÓN
- ☐ TORULA NASOFARINGEA
- ☐ OTRO:


Nº de Muestra: ☐ 1º ☐ 2º

#### Antecedentes Clínicos/Epidemiológicos del Paciente

<input type="radio"/> Ambulatorio	<input type="radio"/> Hospitalizado	<input type="radio"/> ETS	<input type="radio"/> Otro (Especificar): <input type="text"/>
Presentación:	<input type="radio"/> Caso aislado	<input type="radio"/> Sospecha brote	Enfermedad asociada: <input type="text"/>
Diagnóstico:	<input type="text"/>	Tiempo de evolución:	<input type="text"/>
Sintomatología:	<input type="text"/>	Fecha de contacto:	<input type="text"/> Día <input type="text"/> Mes <input type="text"/> Año
Fecha Inicio Síntomas:	<input type="text"/> Día <input type="text"/> Mes <input type="text"/> Año	Embarazo:	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO
		Nº Semanas Embarazo:	<input type="text"/>

#### Instrucciones

- Recepción Lunes a Jueves de 08:00 a 15:00 hrs, Viernes de 08:00 a 12:00 hrs.
- El transporte debe realizarse según **Normativa de transporte de muestras ISH**.
- En caso de dudas consultar a **Unidad de Recepción de Muestras (02) 5755187**.

	PROCEDIMIENTO		
	Protocolo de investigación de casos de hepatitis aguda de etiología desconocida	Versión: 1.0	Página 21 de 22

## ANEXO 4.

### RECOMENDACIONES PARA EL ESTUDIO DE LABORATORIO DE CASOS DE HEPATITIS AGUDA SIN ESPECIFICACIÓN

Para la se han definido exámenes de laboratorio de primera, segunda y tercera línea, definidos sobre la base de la disponibilidad de estos en los establecimientos de salud y de la complejidad de los mismos. Así, las categorías son las siguientes:

- **Exámenes de 1ª línea:** Básicos y dedicados a evaluar función hepática
- **Exámenes de 2ª línea:** Diagnóstico etiológico de hepatitis virales.
- **Exámenes de 3ª línea:** Diagnóstico diferencial

Nombre	Prioridad	Observaciones
Ecografía abdominal	1 ° línea	
Hemograma	1 ° línea	Primera consulta
Perfil pruebas hepáticas	1 ° línea	Primera consulta
Glicemia	1 ° línea	Primera consulta
Tiempo protrombina/INR	1 ° línea	Primera consulta
Panel de enfermedades hepáticas autoinmunes: anti-LKM1, anti-LC-1, anti-SLA/LP, anti-Ro-52, AMA, M2-3E, anti-PML y anti-gp210 <sup>5</sup>	3 ° línea	
Inmunoglobulina G Complemento C3 y C4	3 ° línea	Diagnóstico diferencial Hepatitis autoinmune
Anticuerpos anti músculo liso	3 ° línea	Diagnóstico diferencial Hepatitis autoinmune
Anticuerpos antinucleares	3 ° línea	Diagnóstico diferencial Hepatitis autoinmune
Anticuerpo anti LKM	3 ° línea	Diagnóstico diferencial Hepatitis autoinmune
Ferritina	3 ° línea	Diagnóstico diferencial HLH (Linfocitosis hemofagocítica)
Triglicéridos	3 ° línea	Diagnóstico diferencial Enfermedad de Wilson
Ceruloplasmina	3 ° línea	Diagnóstico diferencial Enfermedad de Wilson
Evaluación oftalmológica (Anillo Kayser fleisher)	3 ° línea	Diagnóstico diferencial Enfermedad de Wilson
Cupruria 24 horas	3 ° línea	Diagnóstico diferencial Enfermedad de Wilson

<sup>5</sup> En casos de duda diagnóstica o sospecha de etiología autoinmune, el panel de enfermedades hepáticas autoinmunes puede ser muy útil, especialmente en la presentación aguda de la hepatitis autoinmune cuando ANA y ASMA son negativos.



Perfil aminoácidos	3 ° línea	Diagnóstico diferencial Enfermedad metabólica
IgM Hepatitis A	2 ° línea	
Antígeno de Superficie de la Hepatitis B (HBsAg)	2 ° línea	
Anti-HBc total <sup>6</sup>	2 ° línea	
Anticuerpos totales Hepatitis C <sup>7</sup>	2 ° línea	
IgM hepatitis E	2 ° línea	
Anti-HEV IgG <sup>8</sup>	2 ° línea	
IgM Citomegalovirus	3 ° línea	
PCR para ADV en muestra respiratoria y deposiciones	2 ° línea	Caso positivo, enviar a secuenciar a ISP
PCR SARS-CoV-2	2 ° línea	Caso positivo, enviar a secuenciar a ISP
Niveles de Paracetamol	3 ° línea	
IgM anti VCA de EBV (Virus Epstein Barr) <sup>9</sup>	3 ° línea	
IgM IgG de Parvovirus B19	3 ° línea	
PCR Herpes 1-2-6 en sangre	3 ° línea	
Enterovirus PCR en deposiciones	3 ° línea	
Serología VIH en mayores de 2 años, PCR y Serología en menores	3 ° línea	Confirmación en ISP, según normativa vigente
PCR de ADV (adenovirus) – EBV (Virus Epstein Barr) - CMV (Citomegalovirus) - Herpes 1,2,6-	3 ° línea	En caso de realizar estudio anatomopatológico, biopsia hepática
SARS-CoV-2	3 ° línea	En caso de realizar estudio anatomopatológico, biopsia hepática

<sup>6</sup> El anti-HBc debiera pedirse cada vez que se pide HBsAg para determinar si es una hepatitis aguda o crónica. Si el HBsAg y el anti-HBc son negativos, sirve para indicar su vacunación si no la ha recibido antes. En nuestro país esto es especialmente relevante por la migración de personas desde países de alta frecuencia de hepatitis B, como Haití, que hace que NNA hijos de migrantes que en su mayoría no han sido vacunados. Adicionalmente en caso de un anti-HBc aislado debería hacer pensar en hepatitis B oculta si ninguno de los otros marcadores es positivo.

<sup>7</sup> La hepatitis C puede tener una presentación aguda. En Chile, actualmente la mayor parte de las nuevas derivaciones por hepatitis C son hepatitis C aguda en hombres jóvenes y adolescentes que tienen sexo con hombres. De hecho, la definición de caso en el brote de hepatitis aguda actual requiere una hepatitis de causa desconocida, en la que la investigación incluyó en todos los casos determinación de serología de hepatitis C.

<sup>8</sup> El rendimiento diagnóstico de la IgM de hepatitis E es menor que el de la IgM de hepatitis A, y depende en gran parte del kit utilizado. Aún así, los mejores ensayos no son de alta sensibilidad y especificidad. Se ha descrito que la duración de la IgM de hepatitis E puede ser corta y en estos casos la determinación de IgG anti-HEV, que se eleva casi en paralelo a la IgM, puede ayudar al diagnóstico, especialmente si los títulos van en aumento.

<sup>9</sup> La mononucleosis tiene un cuadro clínico evidente en la mayoría de los casos y se asocia frecuentemente a elevación de pruebas hepáticas, ocasionalmente con ictericia. En niños suele ser asintomática y están descritos casos de hepatitis asociados a Epstein Barr sin un cuadro de mononucleosis.