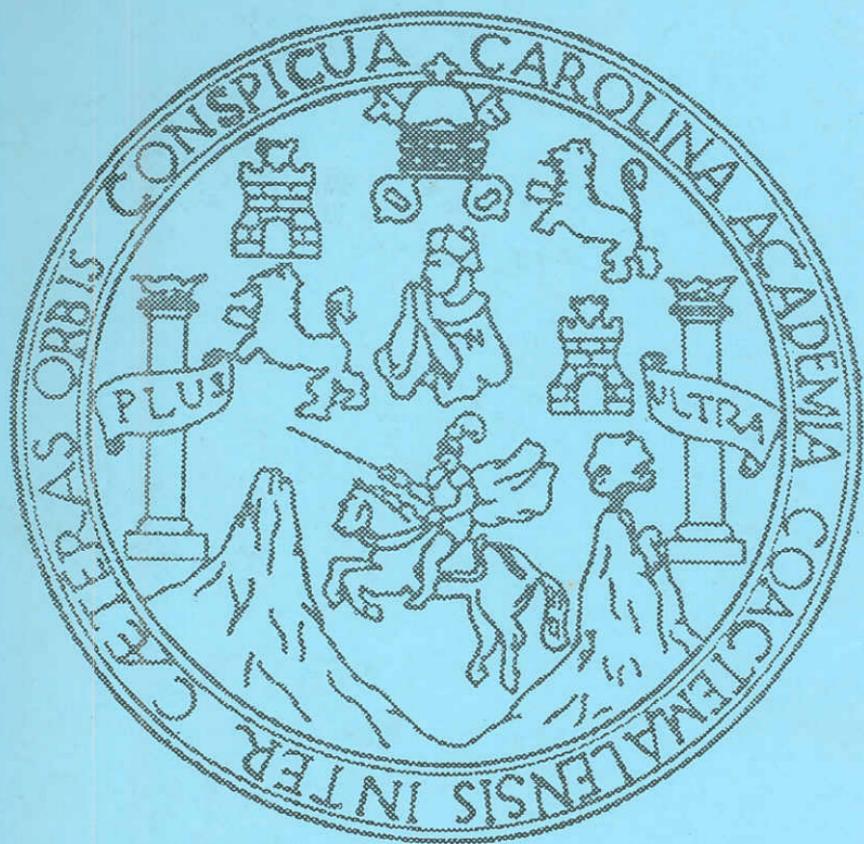


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

INCIDENCIA DE HEPATITIS VIRAL B Y C EN PACIENTES
PEDIATRICOS HEMATO-ONCOLÓGICOS



JESSICA YEMAIMA PAZ DE PAZ

INDICE

I.	INTRODUCCION	1
II.	DEFINICION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
III.	JUSTIFICACION	4
IV.	OBJETIVOS	6
V.	MARCO TEORICO	7
VI.	HIPOTESIS	21
VII.	MATERIAL Y METODOS	22
VIII.	PRESENTACION DE RESULTADOS	29
IX.	ANALISIS Y DICUSION DE RESULTADOS	44
X.	CONCLUSIONES	47
XI.	RECOMENDACIONES	48
XII.	RESUMEN	49
XIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	50
XIV.	ANEXOS	53

I. INTRODUCCION

La transfusión ofrece un vehículo ideal para cualquier microorganismo infeccioso que pueda hallarse en la sangre, de hecho la infección es la complicación grave más frecuente del tratamiento por transfusión. Estudios en Estados Unidos reportaron que 4 millones de personas reciben por lo menos una transfusión cada año. Los pacientes de salas hemato-oncológicas son uno de los grupos considerados de alto riesgo para adquirir enfermedades transfusionales. A pesar de que en los bancos de sangre se procura reducir el riesgo a través de pruebas de tamizaje a donadores, aún el riesgo está presente.

El objetivo principal de esta investigación fue determinar la incidencia de hepatitis viral B y C adquirida transfusionalmente en los pacientes de la sala de hemato-oncología pediátrica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, diagnosticados con cáncer durante el período de enero 1995 a octubre de 1998.

De la población estudiada el 100% fue transfundido al menos en una ocasión obteniéndose una incidencia para hepatitis B de 7.6% y para hepatitis C de 9.1%, cifras alarmantes al ser comparadas con la incidencia reportada en países como Estados Unidos quienes reportan tasas por debajo del 1% para ambas. La relación riesgo y número de transfusión fue estadísticamente significativa para hepatitis C y hemoderivados como plasma, plaquetas y crioprecipitados. De los pacientes con hepatitis viral el 54.54% no presentó manifestaciones clínicas iniciales, tampoco hubo una elevación significativa de transaminasas entre los casos y controles que demostrara mayor daño hepático en los infectados; pero si fueron significativos los valores de transaminasas tomadas entre el diagnóstico y el último control, indicando similitud del daño hepático secundario a los fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer.

Se recomienda, como medida inicial de prevención que a todo paciente diagnosticado con enfermedad hemato-oncológica se administre el esquema de vacunación contra hepatitis B (40ug/cc) la

cual ha demostrado ser inmunogénica en pacientes inmunosupresos, así mismo, debe iniciarse la implementación de métodos de tamizaje y detección más precisos y eficaces en donadores que reduzcan el riesgo de contagio de hepatitis viral, dentro de ellos PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) y RIBA han probado ser útiles y costo-efectivos.

II. PLANTEAMIENTO Y ANALISIS DEL PROBLEMA

La hepatitis viral se ha reconocido como un problema de Salud Pública importante, se estima que existe entre 250 a 300 millones de portadores crónicos con hepatitis B alrededor del mundo y cerca de 4 millones en Estados Unidos (4,5). En México en el año de 1994, un estudio con donadores voluntarios mostró una incidencia de 2.7% de portadores de hepatitis B (3). Por otra parte, se estima que 4 millones de estadounidenses están infectados crónicamente con virus de la hepatitis C. En el año de 1998, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades estimó que un 20-50% de pacientes infectados con virus de hepatitis C desarrollarán cáncer hepático y requerirán trasplante (5,13), contribuyendo así con 8,000 a 10,000 muertos por año en Estados Unidos.

Las transfusiones de productos sanguíneos son un importante mecanismo de transmisión de hepatitis B y C (5,8), por tanto, los pacientes de salas hemato-oncológicas constituyen un grupo de alto riesgo, debido al requerimiento de transfusiones por fallo medular, secundario a su enfermedad y a los protocolos quimioterapéuticos al que son sometidos. El problema para un paciente hemato-oncológico que adquiere hepatitis viral, radica en que retrasa el cumplimiento de su tratamiento debido a que los agentes utilizados son hepatotóxicos y al aplicarse pueden ocasionar complicaciones severas (6), por lo que es necesario aplazar los ciclos de quimioterapia empeorando su pronóstico y disminuyendo su sobrevida.

III. JUSTIFICACION

El riesgo de contraer enfermedades infecciosas a través de transfusiones sanguíneas es todavía un problema en medicina transfusional que persiste a pesar de las pruebas minuciosas y de la selección de donantes (21).

En Guatemala en el año de 1997, un estudio realizado en el Departamento de Pediatría del Instituto de Seguridad Social, demostró que la fuente de infección en 94% de los pacientes con hepatitis B fueron las transfusiones sanguíneas (10).

Los pacientes hemato-oncológicos que han adquirido hepatitis viral tienen un pronóstico incierto (22), ya que ahora serán afectados no solo por el cáncer, sino por esta infección viral, la cual lesiona el hígado, y está demostrado que puede evolucionar a cirrosis, insuficiencia hepática, hepatoma y otros diagnósticos que por sí mismos son mortales, sino que también dificulta y complica el tratamiento para su enfermedad de base, ya que los fármacos utilizados son hepatotóxicos.

Es importante tener en cuenta que el retraso de tratamiento quimioterapéutico y el inicio de un nuevo tratamiento antiviral para el paciente pediátrico hemato-oncológico con hepatitis viral, aumenta los costos económicos tanto para la familia, ya que el encargado del niño deberá llevarlo a un mayor número de consultas, y al ser ingresado, deberá permanecer con él, disminuyendo días hábiles de trabajo, así como para la Institución que deberá invertir en tratamientos antivirales, exámenes de gabinete, y encamamiento.

Caracterizar la frecuencia y el riesgo de infección con hepatitis viral postransfusional en pacientes hemato-oncológicos puede llevar al desarrollo e implementación de métodos de tamizaje y protección más precisos. Actualmente hay 140 pacientes que reciben tratamiento en la Sala de Hemato-oncología pediátrica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (I.G.S.S), quienes se beneficiarían de este estudio si se establece la incidencia de hepatitis postransfusional, ofreciendo estadísticas propias para la Institución, como para otros hospitales que

cuentan con salas de hemato-oncología, los cuales podrán iniciar un plan que fomente el control adecuado para el banco de sangre, y evitar que aumente el número de pacientes hemato-oncológicos infectados con hepatitis viral.

IV. OBJETIVOS

A. GENERAL

1. Determinar la incidencia de hepatitis viral B y C postransfusional en pacientes pediátricos con enfermedad Hemato-Oncológica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

B. ESPECIFICOS

1. Determinar la incidencia de hepatitis viral postransfusional y su distribución por patología en pacientes con cáncer pediátrico.
2. Determinar la relación entre el número de transfusiones y el riesgo de adquirir hepatitis viral postransfusional
3. Identificar las manifestaciones clínicas de pacientes pediátricos hemato-oncológicos secundarias a hepatitis viral postransfusional.
4. Evaluar la disfunción hepática secundaria a hepatitis viral B y C a través de las pruebas hepáticas.
5. Indicar las características histopatológicas de la hepatitis viral postransfusional en pacientes hemato-oncológicos.
6. Cuantificar los retrasos en el tratamiento quimioterapéutico secundarios al diagnóstico de hepatitis viral postransfusional.
7. Identificar el tratamiento antiviral administrado a los pacientes hemato-oncológicos con hepatitis viral postransfusional.

V. MARCO TEORICO

DEFINICION:

El término *hepatitis viral*, se refiere a una infección primaria del hígado, hasta ahora causada por seis virus hepatotrópicos distintos: virus de la hepatitis A (HAV), virus de la hepatitis B (HBV), virus de la hepatitis D (HDV), virus de la hepatitis C (HCV), virus de la hepatitis D(HDV), virus de la hepatitis E (HEV), y virus de la hepatitis G. El virus de la hepatitis A, al igual que el virus de la hepatitis E se transmiten por vía fecal-oral, por lo tanto en este trabajo no serán mencionados y nos centraremos al estudio de las hepatitis B y C (7).

HISTORIA:

La inflamación de hígado no es una enfermedad nueva. Hay documentos antiguos, como el papiro de Ebers en el año 1552 antes de Cristo, que mencionan enfermedades hepáticas, al igual son mencionadas en el Talmud de Babilonia (siglo V, antes de Cristo). En el año de 1861, se diagnosticaron alrededor de 72,000 casos de ictericia entre soldados del Union Army que pelearon la guerra civil de Estados Unidos (7,10,16,17,18).

La hepatitis B, llamada anteriormente *hepatitis sérica*, se identifico casualmente en un brote ocurrido en el año de 1883, en un grupo de trabajadores astilleros, que se vacunaron contra la viruela con linfa glicerizada de origen humano contaminada con el virus de la hepatitis B(16). Más tarde se observó un aumento de frecuencia de la enfermedad en pacientes que acudían a clínicas de enfermedades venéreas, clínicas de diabéticos y otros medios donde se aplicaban muchas inyecciones con jeringas mal esterilizadas y agujas contaminadas con sangre de portadores. El brote más amplio tuvo lugar en el año de 1942 durante la Segunda Guerra Mundial, cuando la vacuna contra la fiebre amarilla que contenía suero humano causó que más de 50,000 soldados estadounidenses padecieron hepatitis, de los cuales 62 fallecieron (7,10,21).

En ese entonces, no se sabía que el suero humano que llevaba la vacuna estaba contaminado con el virus de la hepatitis B. De éstos soldados, 597 fueron seguidos, y utilizando métodos serológicos modernos, Seff y colaboradores confirmaron que la causa de este brote había sido el virus de la hepatitis B. Durante los últimos tres decenios el empleo cada vez mayor de transfusiones de sangre y de productos sanguíneos desempeñó importante papel en la masiva diseminación de la infección. Los nombres de la hepatitis por virus de tipo B en la literatura son: *hepatitis por suero*, *ictericia por suero homólogo*, *ictericia por transfusión*, *ictericia de jeringa* e *ictericia posvacunal* (10).

La hepatitis C, inicialmente llamada no A no B, se identificó por primera vez en el decenio de 1970, cuando se obtuvieron pruebas específicas para la identificación del virus de la hepatitis C. Los estudios hechos entonces revelaron que la hepatitis por transfusión y la hepatitis por contacto tenían como causa agentes transmisibles que no eran ni virus de la hepatitis A, ni virus de la hepatitis B. Estudios subsecuentes hechos por Mosley y colaboradores en el año de 1977 y Tsiquaye-Zuckerman en el año de 1979, indicaron que cuando menos dos agentes inmunologicamente distintos causaban la hepatitis C. En el año de 1988 fue identificado el virus de la hepatitis C, conociendo ahora que éste virus se adquiere a través de las transfusiones sanguíneas o contacto con secreciones (7,9).

ETIOLOGIA:

Los conceptos actuales sobre la causa de la hepatitis B provienen de estudios efectuados en humanos durante la década de 1940, en Estados Unidos (7), los cuales indicaron que el virus de la hepatitis B, era muy infeccioso por inoculación. En los años de 1960 se demostró dos tipos de hepatitis viral con características clínicas, epidemiológicas e inmunológicas diferentes. El descubrimiento del antígeno de Australia por Blumberg y su subsiguiente relación con la hepatitis B fueron un gran avance en la comprensión de la etiología y la historia natural de la enfermedad.

A principios de 1970 se había identificado y caracterizado el agente causal de la hepatitis B. El examen con microscopio electrónico del suero obtenido en pacientes con hepatitis aguda o crónica de tipo B, reveló los tipos siguientes de partículas semejantes a virus: partículas esféricas, partículas filamentosas y partículas "Dane". Las pruebas disponibles indican que la partícula Dane es el virión completo de la hepatitis B y que las partículas esféricas representan material excesivo de la envoltura viral, éstas y las partículas del antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), aparecen libres en el suero. El virus de la hepatitis B es un virión complejo de 42 nanómetros, miembro de una clase de virus designada como "hepadna". El virus es una partícula de doble capa, su componente externo o superficial, el antígeno de superficie (HBsAg), es inmunologicamente distinto del componente interno o nuclear, el antígeno nuclear de la hepatitis B (HBcAg) (3,10,16).

El HBsAg, se encuentra en la superficie del virus, e identifica a personas con infección aguda o portadoras. Los componentes del núcleo son la polimerasa DNA dependiente de DNA y el antígeno e de hepatitis B (HBeAg). El HBeAg, identifica portadores con riesgo elevado de transmitir HBsAg.

Se sabe muy poco acerca del virus de la hepatitis C a excepción que es un virus RNA, helicoidal similar a un flavivirus, con aproximadamente 9,400 nucleótidos, y que su genoma viral contiene un solo marco de traducción grande de lectura abierta, pero no traducida (3,10,17,18).

EPIDEMIOLOGIA:

Los conceptos antiguos sobre epidemiología indicaban que el virus de hepatitis B se transmitía exclusivamente por vía parenteral(24). Hoy está comprobado que otros tipos de transmisión desempeñan importante papel en la diseminación del virus, encontrándose los siguientes: 1) sexual; 2)oral-oral; 3)contacto físico íntimo de cualquier tipo. Los principales modos de transmisión son: contacto con sangre y a través de relaciones sexuales.

El portador crónico de virus de hepatitis B (HBV), definido como una persona con suero HBsAg positivo durante 6 meses o más, es central para la epidemiología de la infección por HBV. El contacto percutáneo con objetos inanimados y contaminados puede transmitir la infección como resultado de la supervivencia prolongada (1 mes o más), del HBV en estado desecado. En los niños la infección es más frecuente en las instituciones para discapacitados mentales, niños con Síndrome de Down, pacientes con enfermedades hemato-oncológicas, pacientes en hemodiálisis. La transmisión perinatal puede tener lugar cuando las madres son HBsAg positivas. Cuando también son HBeAg positivas, un 70% a 90% de su descendencia que no recibe inmunoprofilaxis adecuada adquirirá la infección en el período perinatal y se convertirán en portadoras crónicas. Los adolescentes y adultos con riesgo más elevado de adquirir infección por el HBV son los individuos que utilizan drogas por vía intravenosa, los que tienen actividad heterosexual con múltiples parejas y los que participan en actividad homosexual. Otras personas con riesgo elevado incluyen los trabajadores sanitarios expuestos a sangre o productos de la sangre, los miembros del personal de instituciones y de programas no residenciales para retrasados mentales y pacientes que reciben hemodiálisis crónica. Las personas son infecciosas cuando son HBsAg positivas, ya sea por infección aguda o por estado de portador crónico. La presencia de HBeAg se correlaciona con replicación viral y aumenta el riesgo de infectividad (5,10,12,18).

La transmisión del HCV ocurre por administración parenteral de sangre o de sus productos, algunas pruebas indican que se transmite sexualmente. Los grupos de alto riesgo, incluyen personas que abusan de drogas por vía parenteral, personas transfundidas con sangre, trabajadores de la salud. También se ha confirmado la transmisión perinatal donde el riesgo es menor del 5%. La infección por HCV al igual que la infección por la hepatitis B puede ocasionar infección crónica (5,10).

MANIFESTACIONES CLINICAS

El virus de la hepatitis B produce distintas infecciones, que van desde la seroconversión asintomática, la enfermedad subaguda con ictericia y anorexia, náuseas y malestar general hasta la hepatitis fatal fulminante. La infección anictérica o asintomática es frecuente en niños. En ocasiones la artralgia, la artritis o los exantemas maculares se presentan en una etapa temprana del curso de la enfermedad. Un estado de portador crónico del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, con hepatopatía crónica o sin ella puede ser el resultado de la infección de adquisición perinatal. Los portadores crónicos, especialmente los infectados a una edad temprana tienen mayor riesgo de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular más tarde. El período de la incubación de la hepatitis B es de 45 a 160 días con un promedio de 120 días, el comienzo es insidioso. La fiebre cuando existe, aparece durante la fase preictérica de la enfermedad variando entre 37.8 a 40 grados centígrados, generalmente acompañada de cefalea, cansancio, anorexia, náuseas, vómitos y dolor abdominal. El hígado puede estar agrandado y doloroso; a veces hay esplenomegalia y linfadenopatía. La ictericia empieza a manifestarse cuando la fiebre disminuye; suele ir precedida de orina oscura. En la primera infancia, la transmisión a la fase ictérica suele manifestarse por desaparición de los síntomas. El paciente vuelve a tener apetito y a menudo se siente muy bien cuando la ictericia es más intensa. En cambio, en adultos y niños mayores la fase ictérica puede acompañarse de exacerbación de los síntomas iniciales con depresión mental, bradicardia y prurito. Las heces pueden tener color de arcilla (5,10,17).

Al desaparecer la ictericia el paciente vuelve a tener apetito y se siente mejor. En general, la convalecencia es rápida y sin incidentes.

En lo que a hepatitis C se refiere el período de incubación es de 7 a 9 semanas con una variación de 2 a 12 semanas y las manifestaciones clínicas son similares a las de la hepatitis B (5).

DIAGNOSTICO

El encontrar HBsAg en suero de un paciente con hepatitis aguda sugiere fuertemente que el agente causal es el HBV (detecta 90-95% de los casos), pero el diagnóstico debe confirmarse con IgM anti-HBc (anticuerpo contra antígeno nuclear o central). El HBsAg puede detectarse 6 a 30 días después de una exposición parenteral, y 56 a 60 días después una exposición oral. El antígeno puede descubrirse alrededor de una semana a dos meses antes de la aparición de niveles anormales de aminotransferasa de alanina (ALT) y de la ictericia. En la mayoría de los pacientes con hepatitis B hay siempre HBsAg durante el final del período de incubación y fase preictérica de la enfermedad. Después de un período de incubación aproximado de 50 días, los valores de ALT sérica se hacen anormales, se elevan en forma gradual en un período de varias semanas. La duración de la actividad anormal de ALT o de aminotransferasa de aspartato (AST), pueden prolongarse, y suele exceder a un período de 30-60 días. El HBsAg encontrado positivo en las pruebas serológicas sugieren personas portadoras o con infección aguda. El anticuerpo contra antígeno de superficie (anti-HBsAg), identifica personas que han tenido infecciones por el HBV, y determina la inmunidad después de la vacunación. El antígeno e, identifica a los portadores con riesgo elevado de transmitir HBsAg. El anticuerpo contra el antígeno e (anti-HBe) identifica los portadores de HBsAg con bajo riesgo de infecciosidad. El anticuerpo contra el antígeno del núcleo, identifica las personas que han tenido infección contra el HBV (no se encuentra disponible en el comercio ninguna prueba para medir los antígenos contra el núcleo). Los anticuerpos IgM contra el núcleo, identifica a las personas con infección aguda o reciente por HBV (incluyendo aquellas que se presentan en personas, HBsAg-negativas) (3,9,10).

En lo que a hepatitis C se refiere, las pruebas de diagnóstico pueden dividirse en dos grupos: el primero, las que ponen en manifiesto anticuerpos frente a diferentes antígenos constitutivos del virus o frente a proteínas producidas en su proceso de replicación. Su positividad indica que el paciente estuvo o está infectado con el virus. De ninguna manera significa únicamente infección por VHC.

El segundo grupo detecta componentes del virus y que por lo tanto, su positividad, es expresión de la presencia del virus y de infección. La variedad de proteínas producidas durante el proceso de replicación del VHC produce una respuesta serológica muy variada frente a él. No ha podido encontrarse una relación precisa entre los diferentes patrones de respuesta inmune y el estado biológico o clínico de la infección. Únicamente sabemos con certeza que los anticuerpos frente al core y NS3 son los primeros en aparecer en los cuadros de primoinfección.

Los métodos ELISA son los que están en uso. Contienen una mezcla de péptidos sintéticos o recombinantes, o una combinación de ambos, frente a los que se miden los anticuerpos IgG que tiene la muestra. Cuando se indica que un suero es reactivo con esta metodología esta diciendo que tienen anticuerpos frente a alguno o todos los antígenos empleados en la prueba pero no sabemos frente a cuál o cuales. Las pruebas serológicas han evolucionado con el tiempo mejorando su sensibilidad y especificidad. En la actualidad las diferentes marcas poseen diferentes mezclas de antígenos y son considerados de tercera generación. Todos poseen antígenos derivados de la nucleocápside, región no estructural. Con el empleo de estas pruebas se ha acortado el período de ventana de las primoinfecciones a unas 4 semanas y en el 80 de los casos el paciente es seropositivo a la cuarta semana del comienzo de la enfermedad. Un resultado positivo indica exposición al VHC. En la mayoría de los casos se correlaciona con la presencia de ARN-VHC en la sangre por lo que es un marcador de alto valor predictivo de infección viral. Esto es especialmente cierto con las reactividades elevadas de anticuerpos obtenidas con ciertas marcas de ELISA. En un 20-25% de los casos indica también exposición pasada y curada.

Se ha detectado respuesta de tipo IgM contra el antígeno core, que habitualmente coincide en el tiempo contra la respuesta de tipo IgG. La respuesta más intensa de IgM esta dirigida contra el antígeno core y en algunos casos es el primer marcador que aparece tras la infección por el virus. La duración de la respuesta de IgM es habitualmente breve pero es frecuente seguir detectándola en la fase crónica de la enfermedad. En cualquier caso no se ha demostrado que la determinación de IgM anti VHC en el diagnóstico de la infección aporte datos claros y concluyentes sobre la biología o estadio de la infección viral.

Las pruebas confirmatorias están diseñadas para conocer individualmente qué antígenos virales son los responsables de la reactividad obtenida mediante una prueba de ELISA, convencional. También ponen de manifiesto la especificidad de la reacción al poder descartar reactividades no debidas a antígenos virales. Se realizan sobre un soporte de nitrocelulosa a la que se han adherido estos péptidos en diferentes lugares. También soportan diferentes controles para asegurar el funcionamiento correcto de la prueba. La adición de la muestra y su revelado pondrá de manifiesto frente a qué péptidos existen anticuerpos. La prueba solo puede leerse como: negativa (ausencia de bandas de reacción), positiva (reactividad al menos para dos antígenos, preferentemente derivados de genes distintos) e indeterminada (cualquier otro patrón). El 97-99% de los sueros anti VHC-ELISA positivos tienen la prueba confirmatoria positiva. Con las pruebas de tercera generación (RIBA, INMOLIA, MATRIX, etc.) se siguen obteniendo algunos resultados indeterminados cuando intentamos confirmar la especificidad de la respuesta antigénica. Incluso puede ser clasificada como positiva.

Los dos parámetros fundamentales que el laboratorio puede determinar como marcadores de infección son ARN viral de forma cualitativa (viremia) o cuantitativa (carga viral), y genotipo viral. Estas dos determinaciones son imprescindibles para la correcta monitorización de los tratamientos.

Para realizar la detección viral de forma que alcance su máxima sensibilidad se emplea la técnica de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa). Este método está diseñado para amplificar exclusivamente ADN. Por ello es necesario transformar previamente el ARN del virus en ADN (cADN) para amplificarlo posteriormente. La prueba puede realizarse en sangre, tejido hepático y leucocitos pero siempre deberán cumplirse algunos requisitos importantes, que el médico especialista debe de conocer y que están especialmente encaminados a no obtener resultados falsamente negativos.

EVOLUCION

Diversos factores como la edad, tipo de virus e inmunocompetencia pueden afectar la evolución de la infección por hepatitis. La hepatitis B y C se relacionan con debilidad y alrededor del 10% de los pacientes presentan manifestaciones de enfermedad crónica o activa crónica. En casos raros la hepatitis aguda puede resultar mortal y fulminante.

Cuando la hepatitis B evoluciona a hepatitis persistente crónica suele durar más de 6 meses, es más frecuente y menos grave que la hepatitis activa crónica. En general el paciente está asintomático y suele tener hepatomegalia leve y elevación moderada de las aminotransferasas séricas sin ictericia. La hepatitis persistente crónica puede resolverse después de varios años, o evolucionar a hepatitis activa crónica. Estos pacientes pueden ser portadores de HBsAg.

La hepatitis B que evoluciona a hepatitis activa crónica, es más común que evolucione a cirrosis. La hepatitis activa crónica se caracteriza por episodios crónicos y recurrentes de ictericia, niveles anormales de AST y ALT en suero y datos de hipertensión portal con ascitis si evoluciona a cirrosis. Episodios graves de necrosis hepática pueden acabar en insuficiencia hepática (4,10,12).

La hepatitis fulminante secundaria a hepatitis B, se caracteriza por presentar insuficiencia hepática en los primeros días, o en plazo máximo de cuatro semanas después de iniciada la hepatitis aguda.

Cuando la hepatitis fulminante evoluciona de forma prolongada y hay insuficiencia hepática, se utiliza el término *hepatitis subaguda*, y se acompaña de hipertensión portal, ascitis y necrosis hepática submasiva. La hepatitis fulminante suele caracterizarse por confusión mental, inestabilidad emocional, inquietud, manifestaciones hemorrágicas y coma.

La impresionante relación entre la infección por hepatitis B crónica y el carcinoma hepatocelular primario (PHC) ha quedado bien establecida. Esta relación se apoya en que éstos pacientes presentan HBsAg positivo en suero, y se detecta HBV en tejido tumoral y líneas celulares de PHC.

Actualmente se acepta que las infecciones por virus de hepatitis B pueden estar relacionadas con diversas manifestaciones extrahepáticas. Pueden estar afectados los sitios siguientes: piel, articulaciones, arterias pequeñas y arteriolas y glomérulos renales. La anatomía patológica subyacente suele ser una vasculitis de tipo inguinario, difusa y diseminada.

La hepatitis viral que no cura completamente puede evolucionar hacia la hepatitis persistente crónica, hepatitis activa crónica posiblemente complicada de cirrosis, la subaguda con necrosis submasiva, o con hepatitis fulminante. La hepatitis fulminante puede complicarse con septicemia y hemorragia en órganos tan importantes como pulmones y cerebro (10,17,18,21).

TRATAMIENTO

No existe ningún tratamiento específico para la infección aguda por HBV ya que estos responden mal a la corticoterapia que además potencia la proliferación del virus. Aunque el efecto de este tratamiento en los casos relacionados con HCV todavía no ha sido suficientemente estudiado, las pruebas actuales parecen indicar que las hepatitis crónicas activas de etiología vírica conocida deberán tratarse con corticoides solo si se demuestra que su curso clínico es inexorablemente deteriorante.

Por otro lado, se ha ensayado tratamiento con agentes antivíricos, por ejemplo: aciclovir, arabinósido de adenosina e interferones, con resultados muy variables. En todo caso, el interferon alfa ha sido el más eficaz. Con este fármaco se han conseguido reducciones o remisiones de la elevación de transaminasas y de los signos inflamatorios histológicos en aproximadamente la mitad de los casos tras un tratamiento de 4 a 6 meses. Sin embargo, la suspensión del tratamiento se acompaña la mayoría de pacientes de un efecto de rebote y solo una minoría presenta una remisión prolongada. Además, el interferon alfa tiene que administrarse por inyección subcutánea, es caro y produce efectos secundarios de tipo gripal en casi todos los pacientes. Nuevos estudios recomiendan el uso de Ribavirina combinado con interferon alfa2b para el tratamiento de la hepatitis C (1,4,5,7,9,13).

PRONOSTICO

La aparición súbita de confusión mental, inestabilidad emocional, intranquilidad, coma y manifestaciones hemorrágicas es de mal pronóstico; la infección fulminante de este tipo suele causar la muerte en un plazo de 10 días. El índice de mortalidad para hepatitis viral complicada con necrosis hepática aguda y coma grave es de 83%.

En un pequeño número de pacientes la resolución y la reparación de la lesión hepática son incompletas; en estas circunstancias el curso definitivo es de hepatitis crónica o cirrosis. La cifra de sobrevivientes con infección de tipo B es de 34% y 7% en pacientes con hepatitis fulminante tipo C (1,14,16).

MEDIDAS PREVENTIVAS

Las medidas comprenden: selección cuidadosa de donadores de sangre vigilando la presencia del antígeno, rechazar la sangre de personas que han sufrido transfusiones de sangre durante los últimos 6 meses, rechazar la sangre de personas que tuvieron exposición íntima a hepatitis durante los últimos 6 meses, rechazar la sangre de personas que fueron culpables de un caso de hepatitis en el pasado, rechazar la sangre de donadores que sean toxicómanos.

Para proteger a los pacientes y el personal en hospitales las muestras biológicas humanas y de pacientes deben tratarse con cuidado, porque algunas tienen alto peligro de hepatitis inadvertida, utilizando guantes, agujas y jeringas descartables.

Se recomienda la vacunación para individuos que tienen mayor y continuo riesgo de infección por virus de la hepatitis B. En estos se encuentran: personal médico y sanitario, pacientes que necesitan transfusiones repetidas de sangre y de concentrados de factor de coagulación, contactos domésticos de los portadores, personas sexualmente promiscuas, personal y sujetos internados en instituciones para retrasados mentales, pacientes sometidos a hemodiálisis y consumidores de drogas ilícitas inyectables (5,16,21,22). Se han desarrollado dos tipos de vacunas contra la hepatitis B.

La primera, una vacuna derivada del plasma, preparada a partir de plasma de portadores de HBsAg, y la segunda, son las vacunas recombinantes, elaboradas a partir de levadura de panadero modificada genéticamente para producir el antígeno de la vacuna purificada, el HBsAg, por inserción del plásmido que contiene el gen para HBsAg. Las vacunas contienen de 10 a 40ug de proteína de HBsAg por mililitro, son absorbidas con hidróxido de aluminio y contienen tiomersal como conservador. El contenido de levadura de proteínas es del 5% o menos del producto final. Dos vacunas están autorizadas en la actualidad en los Estados Unidos, difiriendo en la concentración de antígenos pero son igualmente inmunogénicas cuando se administran en las dosis recomendadas. Se necesita una serie de tres dosis para una respuesta óptima de anticuerpos; induce una respuesta de anticuerpos en más del 90% de los adultos sanos y en más del 95% en lactantes, niños y adolescentes. La protección contra la enfermedad es prácticamente completa para las personas que desarrollan una respuesta adecuada de anticuerpos.

La duración de la protección y la necesidad de dosis de refuerzo aún no está definida por completo.

Entre el 30% y el 50% de las personas que desarrollan anticuerpos adecuados después de tres dosis de vacuna perderán los anticuerpos detectables en 7 años, pero pareciera que persiste la protección contra la infección virémica y contra la enfermedad clínica. La protección y eficacia de las vacunas en los pacientes en hemodiálisis e inmunosupresos son inferiores a la de los sanos. La protección en este grupo dura solamente mientras persistan concentraciones adecuadas de anticuerpos (superiores a 10mUI/ml), por lo que deben recibir el doble de la dosis recomendada de vacuna contra hepatitis B.

Existe el preparado formulado especialmente de vacuna recombinante contra hepatitis B (40ug de proteína de HBsAg por mililitro con 0.5mg de hidróxido de aluminio) para éstos pacientes (21,22).

TRANSFUSIONES SANGUINEAS

DEFINICION

Es el procedimiento invasivo de la práctica médica por medio del cual se transfiere sangre proveniente de un donador sano a un receptor que sufre alguna condición que ha disminuido su volumen sanguíneo o alguno de sus componentes (14,18).

TRANSFUSIONES Y HEPATITIS VIRAL

La mayoría de los servicios de transfusión de sangre llevan muchos años aplicando pruebas de rutina a las donaciones para detectar antígenos de superficie de la hepatitis B. La introducción de pruebas serológica ha reducido enormemente la prevalencia de la hepatitis B postransfusión aunque no ha eliminado por completo el riesgo. Se calcula que la cantidad mínima detectable de HBsAg representa 100 dosis infectivas mínimas del virus de la hepatitis B. Un estudio minuciosamente controlado en Estados Unidos en el año de 1991 reveló que se hallaban infectados con el virus de la hepatitis B un 1% de 1500 receptores de transfusiones, pese al análisis sistemático de sangre.

En Guatemala en el mismo año la Dirección General de Servicios de Salud (D.G.S.S.) reportó una incidencia de 15.6% casos por 100,000 habitantes infectados con hepatitis B y C por año, registrándose una mortalidad de 0.5 por 100,000 habitantes al año (2,3,8,11).

Una medida de seguridad es el seguimiento de receptores y la identificación de los donantes involucrados en casos de hepatitis postransfusión; así pues se suprimirá de la lista de donantes a cualquiera de ellos relacionados con un caso de hepatitis postransfusión.

VI. HIPOTESIS

Existe una relación entre el número de transfusiones y el riesgo de adquirir hepatitis viral B y C en pacientes pediátricos hemato-oncológicos.

VII. MATERIAL Y METODOS

A. METODOLOGIA

1. TIPO DE ESTUDIO

Retrospectivo de casos y controles.

2. SUJETO DE ESTUDIO

Pacientes pediátricos con cáncer atendidos en la sala de Hemato-oncología del I.G.S.S. de abril 1995 a octubre 1998.

3. POBLACION

Pacientes de la sala de Hemato-Oncología Pediátrica del I.G.S.S. con los siguientes criterios de inclusión:

4. CRITERIOS DE INCLUSION

- edad entre 0 a 5 años
- diagnóstico hemato-oncológico establecido.
- seguimiento mínimo de 6 meses
- una o más transfusiones de productos sanguíneos.

5. CRITERIOS DE EXCLUSION

- diagnóstico de hepatitis viral B y/o C previo al diagnóstico de enfermedad hemato-oncológica
- diagnóstico de hipogamaglobulinemia.

6. EJECUCION DE LA INVESTIGACION

La investigación se realizó en la Sala de Hemato-oncología Pediátrica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, contando con los expedientes médicos de pacientes que reunieron los criterios de inclusión para el estudio, posteriormente se solicitó los expedientes clínicos para la obtención de datos necesarios (datos generales, historia clínica, exámenes de gabinete, etc.) de acuerdo a la boleta de recolección de información para luego tabularse los datos en el programa Epi-Info 6. El análisis de datos se realizó utilizando tablas de frecuencia.

El estudio se realizó previa autorización del jefe de departamento de Pediatría y jefe de sala de hemato-oncología. Las etapas que realizadas durante la investigación fueron:

1. Selección del tema de investigación.
2. Elección del asesor y revisor.
3. Recopilación del material bibliográfico.
4. Elaboración del proyecto.
5. Presentación del proyecto al Depto. De Docencia del hospital.
6. Aprobación del proyecto por la coordinación de tesis.
7. Ejecución del trabajo de campo.
8. Análisis y discusión de los resultados, elaboración de conclusiones, recomendaciones y resumen.
9. Presentación de informe final al Depto. De Docencia.
10. Presentación del informe final.
11. Aprobación del informe final.
12. Impresión de tesis.
13. Examen público de la defensa de la tesis.

7. VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE: hepatitis B

DEFINICION CONCEPTUAL: infección del hígado causada por el virus de la hepatitis B.

DEFINICION OPERACIONAL: todo paciente hemato-oncológico con HBsAg positivo para virus de la hepatitis B posterior a una o más transfusiones.

ESCALA: nominal

UNIDAD DE MEDIDA: positivo, negativo.

NOMBRE DE LA VARIABLE: hepatitis C

DEFINICION CONCEPTUAL: infección del hígado causada por el virus de la hepatitis C

DEFINICION OPERACIONAL: todo paciente con IgM para el virus de la hepatitis C en suero.

ESCALA: nominal

UNIDAD DE MEDIDA: positivo, negativo.

NOMBRE DE LA VARIABLE: número de transfusiones

DEFINICION CONCEPTUAL: número de procedimientos por el que se transmite sangre que proviene de un donador sano a un receptor enfermo.

DEFINICION OPERACIONAL: una o más unidades de sangre o hemoderivados transfundidos a un paciente hemato-oncológico.

ESCALA: numérica

UNIDAD DE MEDIDA: una, dos, tres, cuatro, etc.

NOMBRE DE LA VARIABLE: manifestaciones clínicas

DEFINICION CONCEPTUAL: síntomas y signos de determinada enfermedad.

DEFINICION OPERACIONAL: algunos o todos los signos siguientes: dolor abdominal, náusea, vómitos, fiebre; y/o algún o todos los signos de ictericia, y hepatomegalia en paciente hemato-oncológico después de una o más transfusiones.

ESCALA: nominal

UNIDAD DE MEDIDA: si, no, no determinada.

NOMBRE DE LA VARIABLE: disfunción hepática

DEFINICION CONCEPTUAL: alteración de las funciones hepáticas debido a una lesión del hígado y evidenciada por alternación de pruebas hepáticas.

DEFINICION OPERACIONAL: elevación de una o más pruebas hepáticas: aspartato de aminotransferasa, aspartato alanintransferasa, bilirrubina total y directa, gamaglutamiltransferasa, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, proteínas totales, albúmina e inmunoglobulinas en pacientes hemato-oncológicos después de una o más transfusiones sanguíneas

ESCALA: numérica

UNIDAD DE MEDIDA: ASAT menor de 40UI/lt; ALAT menor de 40UI/lt; BBT 0.2-1.0mg/100ml; BBD 0.-0.2mg/100ml; GMT 9-50 UI/lt; TP menor de 13seg.; TPT menor de 26seg.; Prot. Totales: 6.4-8.3g/100ml; albúmina 3.5-5g/100ml. Inmunoglobulinas: IgS 40-350mg/l.; IgD 0-80mg/l; IgE 0-380UI/ml; IgG 6.5-16g/l.

NOMBRE DE LA VARIABLE: características histopatológicas

DEFINICION CONCEPTUAL: características estructurales de cada grupo celular de determinado órgano.

DEFINICION OPERACIONAL: características estructurales y/o morfológicas del hígado secundarias a hepatitis viral.

ESCALA: nominal

UNIDAD DE MEDIDA: necrosis periportal, degeneración intralobular y necrosis focal, inflamación portal, fibrosis, esteatosis, normal.

NOMBRE DE LA VARIABLE: retrasos de tratamiento quimioterapéutico

DEFINICION CONCEPTUAL: retraso de determinado tratamiento no importando la causa.

DEFINICION OPERACIONAL: retraso o postergación en los tiempos programados de tratamiento quimioterapéutico en pacientes hemato-oncológicos secundario a hepatitis viral

ESCALA: numérico

UNIDAD DE MEDIDA: uno, dos, tres, etc.

NOMBRE DE LA VARIABLE: tratamiento antiviral

DEFINICION CONCEPTUAL: fármacos utilizados para tratamiento de enfermedades virales

DEFINICION OPERACIONAL: tratamiento antiviral utilizado en pacientes hemato-oncológicos para controlar hepatitis virales.

ESCALA: nominal

UNIDAD DE MEDIDA: si, no, no determinado.

B. RECURSOS

1. HUMANOS:

Médicos asesores

Médico Revisor

Estudiante encargado de la investigación

Personal de Laboratorio Clínico del I.G.S.S.

Población de pacientes pediátricos de la sala de Hemato-Oncología del I.G.S.S.

2. FISICOS

Departamento de Pediatría del I.G.S.S.

Sala de Hemato-Oncología Pediátrica

Laboratorio Clínico del I.G.S.S

Banco de Sangre del I.G.S.S.

3. MATERIALES

Expedientes clínicos de pacientes pediátricos de la sala de Hemato-Oncología del I.G.S.S.

Hojas de papel

Bolígrafos

Equipo de oficina

Computadora

4. ECONOMICOS

- Material de escritorio	Q 100.00
- Reproducción material bibliográfico	Q 150.00
- Impresión de tesis	Q 950.00
- Transporte	Q 200.00
- TOTAL	Q 1450.00

CUADRO No. 1

DIAGNOSTICOS MAS FRECUENTES DE LA SALA DE HEMATO-ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL ENERO DE 1995 A OCTUBRE DE 1998

DIAGNOSTICO	NUMERO	%
L.L.A*	33	50%
L.M.A**	8	12.10%
Retinoblastoma	6	9.10%
Nefroblastoma	5	7.60%
Linfoma	3	4.50%
L.G.C***	2	3%
Rabdomiosarcoma	2	3%
Hepatoblastoma	2	3%
Otros	5	7.69%
TOTAL	66	100%

Fuente: boleta de recolección de datos.

Abreviaturas: *L.L.A: Leucemia linfocítica aguda

**L.M.A: Leucemia mielocítica aguda

***L.G.A: Leucemia granulocítica crónica.

CUADRO No. 2

PROMEDIO DE TRANSFUSIONES SEGÚN ENFERMEDAD
HEMATO-ONCOLOGICA DEL
INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
ENERO DE 1995 A OCTUBRE DE 1998

DIAGNOSTICO	CELULAS EMPACA DAS	PLAQUE TAS	PLASMA	CRIOPRECIPITA- DOS.
Hepatoblastoma	18.5	38	29	11
L.G.C*	14.5	54	1	0.5
L.M.A**	17	36.75	6.25	0.5
Rabdomiosarcoma	7.5	38.5	0	0
L.L.A***	10.3	16.3	0.9	2.87
Otros	20.57	44.23	0.6	0

Fuente: boleta de recolección de datos.

Abreviaturas: *L.G.C: Leucemia granulocítica crónica

**L.M.A: Leucemia linfocítica aguda.

***L.L.A: Leucemia linfocítica aguda

CUADRO No. 3

INCIDENCIA DE HEPATITIS VIRAL
POSTRANSFUSIONAL EN PACIENTES PEDIATRICOS
HEMATO-ONCOLOGICOS DEL
INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
ENERO DE 1995 A OCTUBRE DE 1998

	Frecuencia	Poblacion	Incidencia
Pacientes con hepatitis B	5	66	7.60%
Pacientes con hepatitis C	6	66	9.10%
TOTAL	11	66	16.70%

Fuente: boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 4

HEPATITIS VIRAL POSTRANSFUSIONAL
SEGÚN ENFERMEDAD DE BASE HEMATO-ONCOLOGICA
EN PACIENTES PEDIATRICOS DEL
INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
ENERO 1995 A OCTUBRE 1998

DIAGNOSTICO	NUMERO	PORCENTAJE
L.L.A	3	27.28%
L.M.A	2	18.18%
Nefroblastoma	2	18.18%
Linfoma Hodking	2	18.18%
Hepatoblastoma	1	9%
Retinoblastoma	1	9%
TOTAL	11	100%

Fuente: Boleta de recolección de datos

Abreviaturas: L.L.A: Leucemia linfocítica aguda

L.M.A: Leucemia mielocítica aguda

L.G.C: Leucemia granulocítica crónica

CUADRO No. 5

PROMEDIO DE TRANSFUSIONES EN PACIENTES DE
LA SALA DE HEMATO-ONCOLOGIA PEDIATRIA DEL
INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
ENERO DE 1995 A OCTUBRE 1998

	Hepatitis B	Hepatitis C	Sin hepatitis
Células empacadas	11.2	14.67	9.2
Plaquetas	27	36.83	14.49
Plasma	0	11.66	0
Crioprecipitados	0	8.83	0

Fuente: boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 6

**MANIFESTACIONES CLINICAS INICIALES
EN PACIENTES PEDIATRICOS HEMATO-ONCOLOGICOS
INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
ENERO DE 1995 A OCTUBRE 1998**

Maniestaciones Clínicas	Número	%
Hepatomegalia	5	32%
Ictericia	2	14.28%
Vómitos	1	7.13%
Sin manifestaciones	6	42.85%
TOTAL	14	100%

- Fuente: boleta de recolección de datos

CUADRO No. 7

**COMPARACION DE TRANSAMINASAS ENTRE PACIENTES
CON Y SIN HEPATITIS VIRAL POSTRANSFUSIONAL
COMO VALORACION DE LA FUNCION HEPATICA
INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
ENERO DE 1995 A OCTUBRE 1998**

PACIENTES	TTSS INICIALES		TTSS AL Dx. HEP.	
	ASAT	ALAT	ASAT	ALAT
Con hepatitis B	32.4U/lit	20.6U/lit	74U/lit	80U/lit
Con hepatitis C	32.6U/lit	23.6U/lit	87U/lit	88U/lit
Sin hepatitis	41.6U7lit	36.7U/lit	74U/lit	117U/lit

Fuente: boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 8

CARACTERISTICAS HISTOPATOLOGICAS EN HEPATITIS
VIRAL DE LA PEDIATRIA DEL
INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
ENERO 1995 A OCTUBRE 1998

	Hepatitis B	Hepatitis C	TOTAL
Necrosis portal	1	2	3
Fibrosis	1	0	1
Esteatosis	1	0	1
Normal	1	0	1
TOTAL	4	2	6

Fuente: boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 9

RELACION TIEMPO/RETRASOS EN EL TRATAMIENTO
QUIMIOTERAPEUTICO EN PACIENTES PEDIATRICOS
INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
ENERO DE 1995 A OCTUBRE DE 1998

	Hepatitis B	Hepatitis C	Sin hepatitis
Tratamiento quimioterapéutico	20.4m	18m	14m
Retrasos quimioterapéutico	5.2	2.5	1.9

Fuente: boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 10

**TRATAMIENTO ANTIVIRAL ADMINISTRADO
A PACIENTES PEDIATRICOS
HEMATO-ONCOLOGICOS CON HEPATITIS
VIRAL EN INSTITUTO GUATEMALTECO DE
SEGURIDAD SOCIAL. ENE 1995-OCT.1998**

Antiviral ad- ministrado	Paciente con hepatitis B	Paciente con hepatitis C	Total	%
Interferon	4	2	6	54%
Inter.+Riva	0	3	3	27%
Fanciclovir	2	0	2	18.18%
Ribavirina	0	1	1	9.09%
TOTALES	5	6	11	100%

Fuente: boleta de recolección de datos.

VIII. PRESENTACION DE RESULTADOS

Se registraron un total de 77 pacientes diagnosticados con enfermedad hemato-oncológica durante el periodo de enero 1995 a octubre 1998, sin embargo solo 66 de ellos fueron incluidos en el estudio. Once pacientes fueron excluidos de los cuales 3 no fueron transfundidos y el resto de pacientes no fue encontrado en el archivo ya sea por extravío de expedientes, o por error en los números de afiliación. Los pacientes incluidos en el estudio estaban comprendidos entre los 9 meses y 6 años de edad (edad promedio de 5.2 años), siendo 56.4% masculinos y 45.6% femeninos. A los pacientes en estudio se les realizó un panel de hepatitis al ser diagnosticados con enfermedad hemato-oncológica el cual incluyó medición serológica de HBsAg, HBcAg, HBeAg, y RIBA (prueba confirmatoria para hepatitis C de tercera generación), para diagnóstico de hepatitis B y C respectivamente, los cuales fueron negativos en todos los pacientes incluidos. Posteriormente se les realizó otro panel de hepatitis después de haber sido politransfundidos, siendo diagnosticados con hepatitis viral al encontrarse positivo el HBsAg para hepatitis B, y RIBA confirmado por PCR para hepatitis C.

De la población en estudio 33 pacientes (50%) fueron diagnosticados con Leucemia linfocítica aguda, 8 pacientes (12.1%) con Leucemia mielocítica aguda, 6 pacientes con Retinoblastoma, y 19 pacientes con otros diagnósticos (28%). (Cuadro No. 1)

Los pacientes con Leucemia (incluyendo linfocítica, mielocítica y granulocítica) recibieron mayor número de transfusiones, (promedio de 162 transfusiones), seguido de pacientes con hepatoblastoma quienes tuvieron un promedio de 96.5 transfusiones, y pacientes con Rabdomiosarcoma con un promedio de 42.7 transfusiones. (Cuadro No. 2)

El 16.67% de la población se infectó con hepatitis viral en el transcurso de su tratamiento quimioterapéutico teniendo como factor de riesgo principal haber recibido por lo menos una transfusión de sangre o sus derivados.

La incidencia para hepatitis B fue de 7.6% y para hepatitis C de 9.1%. La hepatitis viral postransfusional se observó más frecuentemente en pacientes con leucemia (45.46% n=5), tres de ellos (27.28%) con Leucemia linfocítica aguda, y dos (18.18%) con Leucemia mielocítica aguda, 2 pacientes con Nefroblastoma, 2 pacientes con Linfoma, dos con Hepatoblastoma, siendo 11 pacientes infectados de los cuales 5 están infectados con hepatitis B y 6 infectados con hepatitis C. (Cuadro No. 1)

Los pacientes con hepatitis B recibieron un promedio de 11.02 unidades de células empacadas (rango 1 a 26 unidades). Los pacientes con hepatitis C recibieron un promedio de 14.67 unidades de células empacadas (con rango entre 1 y 26 unidades) comparado a los pacientes sin hepatitis quienes recibieron un promedio de 9.2 unidades de células empacadas, siendo $p=0.5785$ para hepatitis B, $p=0.1078$ para hepatitis C. Así mismo, los pacientes con hepatitis B recibieron un promedio de 27 unidades de plaquetas con un máximo de 72 unidades de plaquetas transfundidas ($p=0.2256$), los pacientes con hepatitis C recibieron un promedio de 36.83 unidades de plaquetas (rango 0 a 89 unidades; $p=0.0258$), en contraste con los pacientes sin hepatitis que recibieron un promedio de 14.49 unidades de plaquetas. Los infectados con hepatitis C recibieron un promedio de 8.83 unidades de crioprecipitados ($p=0.0243$) y un promedio de 11.66 unidades de plasma ($p=0.0058$). Hubo una relación plaquetas-células empacadas de 2:1. Los pacientes con hepatitis viral fueron transfundidos 2.81 veces más con células empacadas, 4.40 veces más con plaquetas y 5.9 veces más con crioprecipitados que los pacientes sin hepatitis viral. (Cuadro No. 2)

Las manifestaciones clínicas de hepatitis B y C fueron: hepatomegalia 32% (n=5); ictericia 14.28% (n=2); y vómitos 7.13% (n=1). Un 54.54% de los pacientes infectados no presentaron ninguna manifestación clínica de hepatopatía. (Cuadro No. 6)

Las transaminasas iniciales de los pacientes con hepatitis B fueron en promedio de ALAT=20.6, ASAT=32.4, comparables con los valores de pacientes con hepatitis C (ASAT=32.6, ALAT=23.6); y pacientes sin hepatitis (ASAT 41.6, ALAT=36.7). Las transaminasas control (último control de pruebas hepáticas) en los pacientes con hepatitis B fueron comparables también con las transaminasas promedio de los pacientes infectados con hepatitis C (ASAT=87, ALAT 88) y pacientes sin hepatitis (ASAT 74, ALAT 117). (Cuadro No. 7)

Biopsias hepáticas se realizaron solo a 6 pacientes con hepatitis viral postransfusional de las cuales 16.67% (n=1) fue reportada normal, 16.67% (n=1) con esteatosis, y 66.66% (n=3) con características histopatológicas de fibrosis y necrosis periportal. (Cuadro No. 8)

El tiempo de tratamiento quimioterapéutico fue más prolongado en los pacientes diagnosticados con hepatitis B (20.4 meses), y en pacientes con hepatitis C, (un promedio de 18 meses) en comparación con los pacientes sin hepatitis que tienen un promedio de 14 meses de tratamiento. Los retrasos en la quimioterapia fueron significativamente más frecuentes en pacientes infectados con hepatitis B (5.2 retrasos), comparado con aquellos infectados con hepatitis C, (2.5 retrasos) o sin hepatitis (1.9 retrasos). (Cuadro No. 9)

Todo paciente diagnosticado con hepatitis viral recibió tratamiento antiviral. La mayoría de pacientes recibieron solo un medicamento antiviral (75% de los pacientes infectados), 6 de ellos con hepatitis B y 2 con hepatitis C. El interferón fue tratamiento antiviral administrado en 50% de los pacientes con hepatitis viral (4 pacientes con hepatitis B y 2 pacientes con hepatitis C). Fanciclovir se administro en 16.57% de los pacientes. Rivabirina en 8.33% de los pacientes infectados con hepatitis C. La combinación de Rivabirina con interferón fue utilizado en el tratamiento para 25% de los pacientes infectados, con hepatitis C. (Cuadro No. 10)

IX. DISCUSION Y ANALISIS DE RESULTADOS

La literatura reporta que la enfermedad hemato-oncológica más frecuente en los niños menores de 5 años es la Leucemia linfocítica aguda (76% de los casos) seguida de Leucemia mielocítica aguda (20% de los casos), conformando el 4% restante por el Tumor de Wilms, Linfoma, y Retinoblastoma entre otros. La distribución de enfermedad hemato-oncológica en los pacientes del I.G.S.S fue similar en este estudio ya que el 52.1% de niños en estudio tenían Leucemia. (Cuadro No. 1)

Los pacientes con Leucemia (incluyendo linfocítica, mielocítica y granulocítica) recibieron mayor número de transfusiones debido a que no solo en esta enfermedad hay una invasión en la médula ósea por células malignas que reemplazan progresivamente los elementos hematopoyéticos normales de la misma sino que además reciben el tratamiento quimioterapéutico de supresión con la consecuente aplasia medular, por lo que deben ser transfundidos con mayor frecuencia. (Cuadro No. 1.)

La incidencia de hepatitis viral (hepatitis B 7.6% y hepatitis C 9.1%) en este estudio es mayor que la incidencia presentada en estudios realizados en Norte América quienes reportan una incidencia para hepatitis B de 0.0000156% (1 en 64,000 transfundidos) y una incidencia para hepatitis C de 0.00097% (1 en 103,000 transfundidos. (Cuadro No. 2.)

La hepatitis viral postransfusional se presentó en su mayoría en pacientes con Leucemia (45.46%) siendo este porcentaje proporcional a la distribución de enfermedades en la población, no existiendo diferencia entre adquirir hepatitis viral según la enfermedad de base. (Cuadro No. 2)

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre el número de transfusiones de células empacadas y el riesgo de adquirir hepatitis viral (hepatitis B $p=0.5785$ y hepatitis C $p=0.1078$), así mismo no se encontró una relación significativa entre el número de transfusiones de plaquetas y el riesgo de adquirir hepatitis B ($p=0.2256$), pero si una relación significativa entre el número de transfusiones y el riesgo de adquirir hepatitis C ($p=0.0258$). Plasma y crioprecipitados no fueron transfundidos a pacientes con hepatitis B. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el riesgo de adquirir hepatitis C y el número de transfusiones de plasma ($p=0.0058$) y crioprecipitados ($p=0.0243$). La relación plaquetas :células se debe a que los pacientes presentaron cuadros trombocitopénicos mas que anémicos. Esto también explica que sea estadísticamente significativa la relación solo para plaquetas y no así para células empacadas. (Cuadro No. 2)

El no presentar manifestaciones clínicas iniciales en el 54.54% de los pacientes infectados con hepatitis viral, confirma que la primoinfección, como regla general, es asintomática en más de la mitad de los pacientes infectados, incluyendo en la población infantil. (Cuadro No. 6)

No hubo elevación significativa de transaminasas entre los grupos de casos y controles que nos indique que la sobreinfección con el virus de la hepatitis produzca mayor daño hepático, ya que los valores se llevaron de forma similar para ambos grupos, de la misma forma para el último control de transaminasas en la cual los valores permanecieron similares. Si se observó una elevación de transaminasas significativa e igual para ambos grupos (casos y controles) entre el primer y último valor de transaminasas, debido a que los fármacos utilizados para quimioterapia son hepatotóxicos en su mayoría. (Cuadro No. 7)

Las biopsias hepáticas tomadas se reportaron en el 66.67% con características histopatológicas de necrosis periportal, resultados que apoyan la literatura actual que confirma que los pacientes que adquieren hepatitis viral transfusionalmente el 50 a 70% de los casos se hacen crónicos obteniendo resultados de biopsias con cambios histopatológicos avanzados. (Cuadro No. 8)

Los pacientes diagnosticados con hepatitis viral tuvieron un tiempo de tratamiento quimioterapéutico mayor que los pacientes sin hepatitis, pero esta tendencia no es estadísticamente significativa, ($p=0.350$), habiendo una diferencia de solo 5 meses. Durante el tratamiento quimioterapéutico los pacientes con hepatitis B tuvieron 5.2 retrasos siendo significativamente más frecuente ($p=0.0073$) que en los pacientes diagnosticados con hepatitis C ($p=0.6047$) lo que concuerda con la lesión hepática producida por la hepatitis C que cursa con períodos de mejoría para luego recaer. (Cuadro No. 9)

La literatura recomienda ya no utilizar monoterapia para tratamiento de hepatitis C, ofreciendo como opción Ribavirina más interferon el cual se ha demostrado es más efectivo para el tratamiento de la misma, a pesar de ello el 40% de los pacientes en estudio aún son tratados de esta manera. (Cuadro No. 10)

X. CONCLUSIONES

1. La incidencia de hepatitis viral postransfusional en niños con enfermedad hemato-oncológica en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social es de 16.67% siendo la incidencia para hepatitis B de 7.6% y la incidencia de hepatitis C de 9.1%.
2. Hay una relación estadísticamente significativa entre número de transfusiones de plasma, crioprecipitados y plaquetas y el riesgo de adquirir hepatitis C.
3. El 54.54% de los pacientes infectados con hepatitis viral no presentan manifestaciones clínicas iniciales. Cuando el paciente presenta manifestaciones clínicas las más frecuentes son: hepatomegalia 32%, ictericia 14.28%, y vómitos 7.13
4. Los retrasos en el tratamiento quimioterapéutico son significativamente más frecuentes para los pacientes infectados con hepatitis B ($p=0.0073$) comparados con los pacientes infectados con hepatitis C y los no infectados ($p=0.6047$).
5. El tiempo de tratamiento quimioterapéutico tiende a ser mayor en los pacientes infectados con hepatitis viral comparado con los pacientes no infectados pero no estadísticamente significativo ($p=0.350$).
6. El 100% de los pacientes con hepatitis viral tienen retrasos durante su tratamiento quimioterapéutico, comparado con los pacientes sin hepatitis viral (33%).

XI. RECOMENDACIONES

1. Iniciar un plan de implementación de métodos de tamizaje y detección más precisos y eficaces en donadores que reduzcan el riesgo de contagio de hepatitis viral, como PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) y RIBA y evitar así la infección en el paciente politransfundido.
2. Se recomienda como medida inicial de prevención que a todo Paciente con enfermedad hemato-oncológica se le administre el esquema de vacunación contra la hepatitis B (40ug/cc) en el momento del diagnóstico o previo a iniciar tratamiento quimioterapéutico.

XII. RESUMEN

La hepatitis C constituye el 26% de las enfermedades primarias crónicas del hígado en Estados Unidos, seguido de la hepatitis B que constituye un 14% de las mismas, ambas producidas por agentes virales y transmitidas principalmente por administración parenteral de sangre o de sus productos y sexualmente. La infección es más frecuente en pacientes sometidos a hemodiálisis, politransfundidos, pacientes con enfermedades hemato-oncológicas, individuos que utilizan drogas intravenosas, o que tienen relaciones sexuales con múltiples parejas. El cuadro clínico varía desde una infección asintomática o anictérica hasta la hepatitis fatal fulminante.

El objetivo de este estudio fue determinar la incidencia de hepatitis B y C postransfusional en pacientes pediátricos hemato-oncológicos, a través de un estudio retrospectivo de casos y controles durante el período de enero 1995 a octubre de 1998.

La incidencia en los pacientes hemato-oncológicos para hepatitis B fue de 7.6%, y para hepatitis C fue de 9.1% pacientes. De los pacientes infectados con hepatitis viral 25.26%, habían sido diagnosticados con leucemia (leucemia linfocítica aguda 27.28% y 18.18% con leucemia mielocítica aguda). Se encontró valor estadísticamente significativo entre el número de transfusiones de plaquetas ($p=0.0258$), plasma ($p=0.0058$), crioprecipitados ($p=0.0243$) y el riesgo de adquirir hepatitis C. En los pacientes infectados con hepatitis viral postransfusional 42.85% no presentaron manifestaciones clínicas por lo que el diagnóstico fue establecido por serología.

Por estos resultados se recomienda iniciar el esquema de vacunación de hepatitis B a todo paciente que se diagnostique con enfermedad hemato-oncológica con una dosis de 40ug/cc, e implementar métodos de tamizaje en donadores más precisos como Reacción en Cadena de la Polimerasa para evitar la infección en el paciente politransfundido.

XIII. REVISION BIBLIOGRAFICA

1. Ar, Reizis. Heptral potentialities in the treatment of hepatic damage in children with malignant blood disease. <http://www4.ncbi.nlm.nih.gov/htbin=post>
2. Bludell, J. The after management of flooding on transfusion. Lancet 673, 1828.
3. Bol. Epidemiológico Nacional. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Departamento de Vigilancia Epidemiológica 1991 nov. 5:19-25.
4. Calderón Flores, Judith. et al. Prevalencia de marcadores serológicos para el virus de la hepatitis B en personal de un hospital pediátrico. Boletín Médico Hospital Infantil Mexicano. 1994 feb 51(2):99-103.
5. Benenson Abram S. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. OPS Washington 1987.
6. Cabello Riero et al Cuidado de soporte del niño con cáncer. 1992: 630-634 editorial McGraw Hill. Madrid
7. Davis, E. et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa; A multicenter randomized controled trial. N Engl J M 1989; 321:15016.
8. Di Bisceglie. et al. Recombinant interferon alfa therapy of chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1998 nov 19 339(21):1485-1499.
9. G, Civardi. High prevalence of anti-HGV/E2 antibodies in HCV positives patients with non Hodkin's linphoma. <http://www4.ncbi.nlm.nih.gov/htbin=post>.
10. Guerrero Edy. Prevalencia de hepatitis virales en pacientes pediátricos del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Trabajo de post grado 1997.
11. H, Oren. Recombinant alpha-2^a interferon treatment in children with T-cell leukemia and chronic hepatitis B. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin=post>.
12. Hadler Stephen. et al. La hepatitis en las Américas. Bol. Oficina santamira. Panamericana 1987 103(3):185-203.
13. Hoofnagle, Jay. et al. The treatment of chronic viral hepatitis. N Engl J Med. 1997 jan 30; 449(10):347-356.
14. Hoofnagle, Jay. et al Postransfusion hepatitis B. N Engl J Med 1990: 30(5):384-386.
15. Keorgs, Peter. et al. Hepatitis virales. En su: Red book. Atlanta: Panamericana, 1989.(p.225-243).
16. Machado B. et al. Virus hepatitis B un problema de salud pública de Venezuela. Bol. Ot. Sanit. Panamá 97(5):399-404.
17. Mahoney, Frances. et al. Continuing risk for hepatitis B virus transmission among southeast asian infant in Louisiana. Pediatrics. 1994 oct 19; 335(5):96-100.
18. McHutchinson, John. et al. Interferon alfa-2b alone o in combination with ribavirina as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998 nov 19; 339(21):1485-1499.
19. Manno, Catherine. Novedades en transfusología. Clínicas pediátricas de norteamérica. 1996; 5:743-755.
20. Quiñones Soto, T. et al. Hepatitis viral, estudio serológico en Puerto Rico. Bol. Asociación Médica. Puerto Rico 1981, 73(6):279-292.
21. Rappaport, Samuel. Introducción a la hematología. 2da edición. Barcelona, Salvat, 1991.626 p.
22. Rivera Vega, Ana Petrona. Frecuencia de portadores de antígeno de superficie de hepatitis B en pacientes politransfundidos. Tesis (Médico y Cirujano) Universidad de San Carlos facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, nov 1991. 67-69p.
23. Sánchez de Toledo J. Infección en pacientes oncológicos pediátricos. Interamericana Madrid. 1992: 193-195.
24. Sierra Sesomaga. Oncología pediátrica. Interamericana McGraw Hill. Madrid 1992. 800 pags.
25. Sjogren, María. Diagnóstico serológico de hepatitis viral. Clínicas pediátricas de Norteamérica. 1996 Atlanta. Vol3:885-907.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
 FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
 FASE III. UNIDAD DE TESIS

"INCIDENCIA DE HEPATITIS VIRAL B Y C POSTRANSFUSIONAL
 EN PACIENTES PEDIATRICOS HEMATO-ONCOLOGICOS DEL
 I.G.S.S. ABRIL 1995 A OCTUBRE 1998"

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE _____

No. AFILIACIÓN _____

FECHA DE NACIMIENTO: D _____ M _____ A _____

FECHA DE DIAGNOSTICO INICIAL: D _____ M _____ A _____

DIAGNOSTICO CONFIRMADO

LLA	<input type="checkbox"/>	1
LMA	<input type="checkbox"/>	2
LGC	<input type="checkbox"/>	3
Retinoblastoma	<input type="checkbox"/>	4
Nefroblastoma	<input type="checkbox"/>	5
Neuroblastoma	<input type="checkbox"/>	6
Rabdomiosarcoma	<input type="checkbox"/>	7

PANEL DE HEPATITIS (SCREENING)

HBsAg	<input type="checkbox"/>
HBcAg	<input type="checkbox"/>
HBeAg	<input type="checkbox"/>
PCR	<input type="checkbox"/>

0	Negativo
1	Positivo

PRUEBAS HEPATICAS INICIALES

ASAT	TP	s	Creatinina
ALAT	TPT	s	
BB total	Proteínas Totales	g	
BB directa	Albúmina	g	
GMT	Inmunoglobulinas		

TRANSFUSIONES

<input type="checkbox"/>	Células empacadas	<input type="checkbox"/>	Transfusiones	NO	<input type="checkbox"/>	0
<input type="checkbox"/>	Plaquetas	<input type="checkbox"/>	Unidades	SI	<input type="checkbox"/>	1
<input type="checkbox"/>	Plasma	<input type="checkbox"/>	Transfusiones			
<input type="checkbox"/>	Crioprecipitados	<input type="checkbox"/>	Unidades			
<input type="checkbox"/>	Inmunoglobulinas	<input type="checkbox"/>	Transfusiones			

DIAGNOSTICO DE HEPATITIS

Fecha del Diagnóstico _____
 Tipo de Hepatitis B _____ C _____ B y C _____

¿ SE REALIZÓ BIOPSIA HEPÁTICA ?

SI NO

ESTADIO PATOLOGICO

CLINICA INICIAL	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	0
ICTERICIA	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	1
HEPATOMEGALIA	<input type="checkbox"/>	ND	<input type="checkbox"/>	2
FIEBRE	<input type="checkbox"/>			
DOLOR ABDOMINAL	<input type="checkbox"/>			
NAUSEAS	<input type="checkbox"/>			
VOMITOS	<input type="checkbox"/>			

MUERTO VIVO
 FECHA DEFUNCION D _____ M _____ A _____
 CAUSA DEFUNCION _____

TRATAMIENTO ANTIVIRAL	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	0
INTERFERON	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	1
RIBAVIRINA	<input type="checkbox"/>			
FANCICLOVIR	<input type="checkbox"/>			
INTERFERON + RIBAVIRINA	<input type="checkbox"/>			

TIEMPO DE TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO _____
 ARRESTOS DE QUIMIOTERAPIA SI _____ NO _____ NUMERO _____
 RECURRENCIA DE CA _____

PRUEBAS HEPATICAS POST DIAGNOSTICO DE HEPATITIS

ASAT	TP
ALAT	TPT
BB TOTAL	PROT. TOT
BB DIRECTA	ALBUMINA
GMT	INMUNOGLOBULINAS