

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

188

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"

HEPATITIS B EN NIÑOS CON LEUCEMIA
LINFOBLASTICA AGUDA
EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
DE 1991 A 2000.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A

ANGELICA | TREVIÑO MATEOS



ASESOR: Dr. Sergio Gallegos Castorena

MEXICO D.F.

2000

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICADA A:

MI MADRE Y MI PADRE

MIS HERMANOS Y HERMANA

A MI SOBRINA

MUY EN ESPECIAL A MI ABUELA

AGRADECIMIENTOS.

A MIS PADRES POR TODO LO QUE SOY Y TODO LO QUE ME HAN DADO.

A MIS HERMANOS Y HERMANA, POR ESTAR SIEMPRE JUNTOS EN BUENOS Y MALOS MOMENTOS, POR EL CARIÑO Y LA CONFIANZA QUE SIEMPRE ME HAN BRINDADO.

A MIS TÍAS Y ABUELA POR SU APOYO INCONDICIONAL, POR SER UN GRAN ESTÍMULO EN MI VIDA.

AL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ", POR LA OPORTUNIDAD QUE ME BRINDÓ PARA OBTENER LOS CONOCIMIENTOS QUE SERÁN LA BASE DE MI DESARROLLO PROFESIONAL.

AL DR. SERGIO GALLEGOS CASTORENA, MI ASESOR DE TESIS, POR SU APOYO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO Y SER UN GRAN MAESTRO DURANTE TODO ESTE TIEMPO.

A MIS COMPAÑEROS, PORQUE JUNTOS FORMAMOS UN GRAN EQUIPO.

A TODOS MIS AMIGOS QUE CON SU APOYO, COMPRENSIÓN Y CARIÑO ME HAN ACOMPAÑADO EN ESTE LARGO CAMINO.

CONTENIDO.

A) INTRODUCCIÓN.

- Epidemiología 1
- Características virales 1
- Factores de riesgo 2
- Manifestaciones clínicas 3
- Marcadores serológicos 4
- Factores que afectan el pronóstico 5
- Tratamiento
 - Profilaxis activa 5
 - Inmunización pasiva 6
 - Tratamiento médico 6

B) ANTECEDENTES 8

C) JUSTIFICACIÓN 13

D) OBJETIVOS 15

E) MATERIALES Y MÉTODOS 16

F) RESULTADOS.

- Generalidades	18
- Diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda	19
- Diagnóstico de Hepatitis B	19
- Transfusiones	20
- Quimioterapia	20
- Manifestaciones clínicas	23
- Manifestaciones bioquímicas	25
- Marcadores serológicos	29
- Biopsia hepática	32
- Tratamiento de la hepatitis B	35
- Estado actual de la hepatitis	37
- Estado actual de leucemia linfoblástica aguda ...	39
G) DISCUSIÓN	41
H) CONCLUSIONES	48
I) BIBLIOGRAFÍA	50

INTRODUCCIÓN.

EPIDEMIOLOGÍA.

El virus de la hepatitis B es una causa importante de hepatitis aguda y crónica así como de cirrosis y carcinoma hepatocelular (1).

Afecta anualmente aproximadamente a 300,000 habitantes (2). Su prevalencia es mayor en zonas como Asia, China y África (1). La infección se adquiere principalmente durante la infancia y la adolescencia (3).

Las vías de transmisión son:

- a) Vertical (perinatal): en donde el 40 al 50% son portadores (1,3).
- b) Horizontal: entre familiares, el uso de jeringas y la exposición ocupacional. Otras causas son hemodiálisis, transplantes de órganos y transfusiones sanguíneas (1,3).

CARACTERÍSTICAS VIRALES.

El virus de la hepatitis B pertenece a la familia de los heptavirus. Es una doble cadena parcial de DNA la cual mide 42 nm y consta de 3200 pares de bases (1,2,4).

La envoltura viral codifica para el gen S o antígeno de superficie (HBsAg). La inmunidad desarrollada por el HBsAg es protectora (1,2).

El antígeno core (HBcAg) es parte de la nucleocápside que envuelve al DNA, induce una respuesta inmune para destruir las células infectadas (1,2).

El antígeno e (HBeAg) es un péptido del gen core, sirve como marcador de replicación viral activa.

El gen P largo codifica para la DNA polimerasa. El gen X tiene un papel importante en la producción de carcinoma hepatocelular (1).

Una infección por cadenas mutantes se caracteriza por altas concentraciones de HBsAg y de HVB DNA con ausencia de HBeAg. Se manifiesta como hepatitis crónica grave y hepatitis fulminante (2,5).

FACTORES DE RIESGO.

Los siguientes son considerados factores de riesgo para la adquisición de hepatitis B.

- Uso de drogas intravenosas.
- Transmisión sexual.
- Transmisión materno fetal.
- Transfusiones sanguíneas.

- Relaciones homosexuales.
- Accidentes de trabajo con agujas (2,4).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

El periodo de incubación varía de 45 a 180 días (2) o bien de 4 semanas a 6 meses. Puede ser aguda, fulminante o crónica (3).

La ictericia aparece en menos del 10% de los niños menores de 5 años, se manifiesta en más del 50% de los niños mayores y adultos. En la infección aguda no hay síntomas específicos. Los pródromos pueden incluir anorexia, náusea, vómito, fatiga y mal estado general; hay ictericia y hepatomegalia aunque puede haber cuadros anictéricos (2,3). También puede haber manifestaciones extrahepáticas (1,2,3).

La hepatitis crónica se define como la persistencia del HBsAg y/o aumento de aminotransferasas por más de 6 meses (3). El riesgo de presentar hepatitis B crónica aumenta hasta un 90% si aparece en neonatos o niños menores de 4 años. La infección asociada a hepatitis D produce un aumento en el número de complicaciones (2,3,6).

La hepatitis fulminante se presenta como encefalopatía hepática en las primeras 8 semanas, incluye: coagulopatía, aumento de las bilirrubinas con disminución de las aminotransferasas y coma hepático (3).

MARCADORES SEROLÓGICOS.

El primer marcador que se eleva es el HBsAg, que se detecta después de 2 a 12 semanas de haber contraído la infección, antecede a la sintomatología por 6 a 8 semanas (2,3).

La inmunoglobulina M contra el HBcAg (IgM anti HBcAg) aparece 2 semanas después de la detección del HBsAg y permanece positiva hasta por 6 meses; indica infección aguda (2).

El HBeAg se detecta en la infección aguda si los títulos de HVB DNA son elevados y su presencia indica infectividad (2).

El DNA viral es útil para determinar replicación viral.

Los anticuerpos contra el HBsAg (anti HBsAg) son detectados durante la fase de recuperación de una infección aguda y representan inmunidad permanente para la reinfección (2).

Hay tres fases de replicación viral:

- a) Fase de alta replicación o de seropositividad: se asocia a la presencia de HBsAg, HBeAg y HVB DNA. Hay aumento de las aminotransferasas.
- b) Fase de baja replicación o de seroconversión: hay pérdida del HBeAg y del HVB DNA, se desarrollan los anticuerpos anti HBeAg (anti HBeAg).
- c) Fase de no replicación o post seroconversión: hay ausencia de marcadores de replicación viral (2,3,6).

Las aminotransferasas se pueden elevar de 3 a 10 veces hasta 100 veces los valores normales y generalmente es a expensas de ALT. Las bilirrubinas aumentan en la mayoría de los pacientes. También hay un ligero aumento de la fosfatasa alcalina (1,2).

FACTORES QUE AFECTAN EL PRONÓSTICO.

- a) Edad: a menor edad mayor riesgo de adquirir hepatitis crónica (3,6).
- b) Estado inmunológico del huésped: los pacientes sometidos a transplante renal, hepático o de médula ósea responden diferente produciendo marcada colestasis y fibrosis. Los niños pueden inducir células T cooperadoras que no responden al HBeAg ni al HBcAg (3,6).
- c) Cadena de HVB: las cadenas mutantes tienen más predisposición a producir hepatitis fulminante o con daño hepático grave (3,6).

TRATAMIENTO.

Profilaxis activa.

Con la vacuna contra la hepatitis B los porcentajes de seroconversión varían del 85% al 95%. Hay menos porcentajes de

seroconversión en pacientes inmunocomprometidos, desnutridos, alcohólicos u obesos. Las recomendaciones actuales son: vacunar a todos los recién nacidos y a todos los adolescentes y adultos de alto riesgo (2,4,5).

Inmunización pasiva.

Utilizando sueros de pacientes que se han recuperado de hepatitis B y quienes tienen altas concentraciones de anti HBsAg. La globulina hiperinmune de la hepatitis B se administra simultáneamente con la vacuna después de un piquete de aguja. La terapia es más efectiva si se administra dentro de las primeras 12 horas después del accidente (2,5).

Tratamiento médico.

En casos de hepatitis aguda no se requiere de tratamiento médico específico, el 90% cura espontáneamente (2). Para la hepatitis crónica los únicos agentes aceptados por la FDA son el interferón alfa 2b y el interferón alfa 2^a. Los principios son erradicar el HVB, llevando a la remisión completa y a mejorar el pronóstico (2,3,5,6).

El interferón tiene propiedades antivirales e inmunomoduladoras (1,2,6,7).

Los factores de buen pronóstico con el tratamiento con interferón alfa son: a) concentraciones de HVB DNA menores a 200 ng/lt, b) sexo femenino, c) hábitos heterosexuales, d) ALT mayor de 100 U/lt, e) duración de la enfermedad menor a 4 años, f) ausencia de HIV y g) adquisición de la infección a los 6 años o más (1,2,6).

Los criterios de inclusión para el tratamiento incluyen: hepatitis crónica con evidencia serológica de replicación viral, aumento de aminotransferasas por más de 6 meses y duración de la enfermedad menor de 4 años. Las contraindicaciones son: descompensación hepática, leucopenia, trombocitopenia, falla renal, embarazo, intento suicida, enfermedad autoinmune, depresión, uso de drogas, alcoholismo o disfunción grave de sistemas mayores (2,6). Después de la inyección puede haber síntomas como rinorrea, fiebre, rigidez, fatiga, mialgias, artralgias y cefalea; disminución de plaquetas y leucocitos; alopecia, depresión e insomnio. Se puede producir hipotiroidismo irreversible. Se pueden producir reacciones autoinmunes como púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica, vasculitis o diabetes tipo 1 (2,6).

Análogos de nucleosidos.

La lamivudina es la que mejores efectos ha dado en el tratamiento de la hepatitis B suprimiendo en casi todos los pacientes

el DNA viral. Tiene pocos efectos secundarios con su uso a largo plazo (2,5,7).

ANTECEDENTES.

Los niños con cáncer tienen mayor riesgo de adquirir la infección por hepatitis B que la población pediátrica general debido a que reciben múltiples transfusiones sanguíneas durante el tratamiento intensivo, la inmunosupresión causada por la quimioterapia y la causada por la misma enfermedad; además tienen exposición directa a equipos sanitarios contaminados y a portadores crónicos de la enfermedad tanto en el hogar como en el ambiente hospitalario en momentos de gran inmunosupresión (8,9,10,11,12).

La incidencia de seropositividad se ha reportado del 7% al 47.7% (9,10,11,12,13), de los cuales un gran porcentaje se convierten en portadores crónicos de la enfermedad reportándose desde un 4% hasta un 72.7% (8,9,12,13), o bien presentan hepatitis crónica activa (12).

En estos pacientes se ha pensado que el desarrollo de enfermedad hepática crónica puede deberse también a medicamentos quimioterapéuticos hepatotóxicos, aunque esto no se ha corroborado, por el contrario los resultados de algunos estudios sugieren etiología más viral que tóxica, ya que la hepatitis crónica es

el DNA viral. Tiene pocos efectos secundarios con su uso a largo plazo (2,5,7).

ANTECEDENTES.

Los niños con cáncer tienen mayor riesgo de adquirir la infección por hepatitis B que la población pediátrica general debido a que reciben múltiples transfusiones sanguíneas durante el tratamiento intensivo, la inmunosupresión causada por la quimioterapia y la causada por la misma enfermedad; además tienen exposición directa a equipos sanitarios contaminados y a portadores crónicos de la enfermedad tanto en el hogar como en el ambiente hospitalario en momentos de gran inmunosupresión (8,9,10,11,12).

La incidencia de seropositividad se ha reportado del 7% al 47.7% (9,10,11,12,13), de los cuales un gran porcentaje se convierten en portadores crónicos de la enfermedad reportándose desde un 4% hasta un 72.7% (8,9,12,13), o bien presentan hepatitis crónica activa (12).

En estos pacientes se ha pensado que el desarrollo de enfermedad hepática crónica puede deberse también a medicamentos quimioterapéuticos hepatotóxicos, aunque esto no se ha corroborado, por el contrario los resultados de algunos estudios sugieren etiología más viral que tóxica, ya que la hepatitis crónica es

mucho más frecuente en pacientes seropositivos para hepatitis B que en aquellos seronegativos (9,14,15,16).

En los niños con cáncer que presentan infección por hepatitis B, no se encontrado relación con la edad de presentación ni el sexo, ya que su distribución es igual en ambos sexos, lo que si se ha reportado y no solo en niños con cáncer, es que los pacientes menores de 5 años desarrollan enfermedad crónica más frecuentemente que los mayores de 5 años (1,3,6).

En estudios realizados previamente, se ha demostrado que la incidencia de hepatitis B al momento del diagnóstico de cáncer es mucho menor que la que se presenta durante el tratamiento, encontrándose marcadores positivos más frecuentemente durante la fase de mantenimiento; el marcador que se encuentra con mayor frecuencia es el HBsAg (9,12,17,18), siendo mucho menor el HVB DNA, ya que éste no se determina en todos los centros y antes de 1986 prácticamente nunca se buscaba (12). Además cabe señalar que estos pacientes rara vez presentan manifestaciones clínicas, más bien son los hallazgos bioquímicos (elevación de aminotransferasas) los que llevan a buscar marcadores para hepatitis viral (9,11). La incidencia de hepatitis aguda por hepatitis B se ha reportado del 7 al 18% en pacientes con cáncer (10), de los cuales se ha reportado que hasta el 90% presentan enfermedad crónica (10). El resto de los pacientes presentan únicamente manifestaciones bioquímicas (9).

Algunos estudios han demostrado que hay pacientes que tienen elevación persistente de aminotransferasas con marcadores serológicos virales negativos que presentan evidencia histológica de hepatitis B (10,19,20), hecho que se ha tratado de explicar en base al efecto antiviral de algunos de los medicamentos utilizados para la quimioterapia como citarabina, vincristina, 6 mercaptopurina, tioguanida y metrotexate ya que éstos inhiben la síntesis de DNA y podrían afectar también la síntesis de DNA viral (20); por lo que se ha sugerido que a todos los pacientes que presenten elevaciones persistentes de aminotransferasas con serología viral negativa, se les realice biopsia hepática en busca de DNA viral en los hepatocitos (10).

Dentro de la etiología que se ha sugerido en estos pacientes para la adquisición de hepatitis B se encuentra en primer lugar la transfusión de productos hemáticos, hecho que no se ha podido corroborar ya que en la mayoría de los estudios realizados, el número de transfusiones no se ha relacionado con la presencia o ausencia de hepatitis B (10,11) y se ha sugerido también infección por otros medios influenciada por el estado inmunológico de los pacientes, ya sea por la misma enfermedad o por la inmunosupresión causada por medicamentos (10,11,12). Solo un estudio reporta aumento de las aminotransferasas directamente proporcional al aumento en el

número de transfusiones, pero en el mismo estudio no se encontró relación con la presencia de hepatitis B (10).

Al momento del diagnóstico de hepatitis B, en la mayoría de los casos se ha tenido que suspender la quimioterapia temporalmente y no se ha encontrado relación con esta suspensión y el pronóstico de estos pacientes (12). Por el contrario, la infección por hepatitis B se ha relacionado con buen pronóstico al asociarse con leucemias agudas, reportándose en casos de leucemias mieloblásticas aumento en el tiempo de remisión y supervivencia en los pacientes con infección agregada (14) y en casos de leucemias linfoblásticas se ha relacionado con mejoría en la supervivencia pero con hepatitis más prolongadas y colestasis más grave, postulándose que la hepatitis puede actuar como inmunomodulador con efecto antileucémico favorable (17). Por otro lado se reporta que la enfermedad hepática no solo es indeseable en pacientes con leucemia, sino que también puede limitar la cantidad de quimioterapia efectiva (14). Otro estudio reporta aumento en el número de recaídas en pacientes en los que se detectó hepatitis B en los primeros 24 meses de tratamiento, además reporta un caso de hepatitis fulminante (el único caso reportado en 10 años) secundaria a hepatitis B y sugiere una destrucción acelerada de células sanguíneas periféricas con activación de factores leucemogénicos (13).

En pacientes con cáncer se ha sugerido que la hepatitis B puede tener dos cursos diferentes: a) con restauración progresiva de la respuesta inmune y desaparición espontánea de la viremia y b) con infección persistente con gran viremia y actividad bioquímica e histológica baja, asociado a bajo grado de seroconversión (11).

En cuanto al tratamiento de la hepatitis B en niños con cáncer se ha reportado el uso de interferón alfa con buenos resultados en aquellos pacientes que tienen niveles de DNA viral menores de 300 pg/ml, siendo desfavorable en aquellos pacientes con infección por hepatitis B asociada a hepatitis C (11).

JUSTIFICACIÓN.

Es bien sabido que los pacientes pediátricos con leucemias linfoblásticas agudas están sometidos a múltiples transfusiones de productos sanguíneos (principalmente eritrocitos y plaquetas), principalmente durante la fase de inducción a la remisión. Por lo mismo, estos pacientes están en mayor riesgo de contraer enfermedades transmitidas por estas vías como hepatitis B, hepatitis C y HIV. El riesgo de adquirir estas infecciones varía dependiendo de la frecuencia en que éstas se presentan en donadores y en la población general y también está influenciado por las técnicas de detección serológica en los bancos de sangre (12). Además tienen mayores factores de riesgo para contraer la enfermedad en su forma crónica como son el estado inmunológico y la edad (2).

Solo hay 3 estudios en los últimos 5 años en los que se relaciona hepatitis B con cáncer y en los que también se relaciona ésta con hepatitis C y en los cuales se habla principalmente del pronóstico a largo plazo y a la prevalencia, valorándose también además de pacientes con leucemia, pacientes con tumores sólidos (10,11,12). Solo hay un estudio reportado en el que se valora la respuesta al tratamiento con interferón en pacientes con leucemia, linfomas o tumores sólidos y hepatitis B (11).

El propósito de este estudio es dar a conocer las principales manifestaciones clínicas, marcadores serológicos, evolución y tratamiento utilizado en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y hepatitis B adquirida antes, durante o después del tratamiento con quimioterapia en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

OBJETIVOS.

- a) Describir con que frecuencia se presenta la infección por virus de hepatitis B en pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados en el Hospital Infantil de México de 1991 a 2000.
- b) Conocer las manifestaciones clínicas de hepatitis B que se presentan con mayor frecuencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.
- c) Describir los principales marcadores serológicos que se encuentran al momento del diagnóstico de hepatitis B en pacientes con leucemia linfoblástica aguda; y en su caso la evolución de los mismos.
- d) Conocer el tratamiento que se utiliza con mayor frecuencia en casos de hepatitis B con leucemia linfoblástica aguda.
- e) Conocer el impacto del diagnóstico de hepatitis B en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Se revisaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y hepatitis B tratados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo del 1º de agosto de 1991 al 31 de agosto del 2000.

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda a los que se les diagnóstico hepatitis B en cualquier etapa del tratamiento o vigilancia y por cualquier método.

Se excluyeron a los pacientes que tuvieron expediente incompleto respecto a la información del estudio; además de aquellos pacientes que presentaron manifestaciones clínicas y bioquímicas de hepatitis B pero que no tuvieron serología positiva ni biopsia hepática.

Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva, con frecuencias, porcentajes y medias para edad, sexo, manifestaciones clínicas y serológicas y tratamiento.

Se tomaron en cuenta variables en cuanto a edad, sexo, fase de quimioterapia en que se realizó el diagnóstico de hepatitis B, la evolución inmediata de la quimioterapia al momento del diagnóstico de hepatitis B, las manifestaciones clínicas y serológicas al momento

del diagnóstico de hepatitis B. También se valoró la realización o no de biopsia hepática.

Se tomaron en cuenta también variables en cuanto a niveles de aminotransferasas, bilirrubinas, albúmina y globulina al momento del diagnóstico de hepatitis B y la evolución de los mismos.

También se analizó el tratamiento administrado para hepatitis B y la duración del mismo; en algunos casos se valoró el resultado del mismo.

Para analizar la evolución se tomó en cuenta tanto el estado actual de la leucemia linfoblástica aguda como el estado actual de la hepatitis B.

RESULTADOS.

GENERALIDADES.

Se revisaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y hepatitis B del 1º de Agosto de 1991 al 31 de agosto del 2000.

De un total de 957 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en ese periodo, solo se encontraron 16 pacientes con diagnóstico de hepatitis B de los cuales se excluyeron de la revisión cuatro pacientes debido a que no contaban con expediente completo respecto a la información del estudio.

Se encontró una frecuencia del 1.25% (12) de pacientes con leucemia linfoblástica aguda y hepatitis B.

DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.

De los 12 pacientes, el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda se realizó en 1 paciente en 1991, de dos pacientes en 1993, uno en 1994, uno en 1995, cuatro en 1997, dos en 1998 y uno en 1999, con una edad media de 6 años (promedio de 6 años 3 meses), el menor se diagnosticó al año 6 meses y mayor a los 13 años. Se encontró un predominio del sexo femenino con una relación 1:2 hombre mujer (4 hombres 8 mujeres).

DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS B.

El diagnóstico de hepatitis B se realizó entre julio de 1995 y agosto del 2000, con la siguiente proporción: uno en 1995, uno en 1997, 2 en 1998, 4 en 1999 y 4 en el 2000. La edad media al diagnóstico fue de 8 años (entre 3 años 4 meses y 14 años 7 meses) con un promedio de 9 años 1 mes. Ningún paciente tuvo diagnóstico de hepatitis B antes del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. El tiempo entre el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y hepatitis B varió desde los 6 meses hasta 6 años 6 meses, con una media de 1 año 10 meses (promedio de 2 años 9 meses).

TRANSFUSIONES.

El 100% de los pacientes habían recibido transfusiones de productos hemáticos antes del diagnóstico de hepatitis B, pero no antes del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Todos recibieron eritrocitos (100%), once (91.6%) recibieron plaquetas, 5 (41.6%) recibieron plasma y 1 (8.3%) recibió sangre total en una sola ocasión. En promedio, antes del diagnóstico de hepatitis B, cada paciente recibió 10 transfusiones de eritrocitos, 1 transfusión de plasma y 13 transfusiones de plaquetas.

QUIMIOTERAPIA.

Al momento del diagnóstico de hepatitis B, diez pacientes se encontraban recibiendo quimioterapia, 2 estaban en fase de reinducción a la remisión y 8 en mantenimiento; los 2 restantes se encontraban en vigilancia. De los dos pacientes que se encontraban en reinducción a la remisión uno fue por recaída sistémica y otro por recaída a sistema nervioso central.

Dentro de los medicamentos que se recibían al momento del diagnóstico de hepatitis B se encontró que a 8 pacientes se les estaba administrando vincristina, 6 pacientes recibían ELSPAR, 5

metrotexate, 3 prednisona, 3 mercaptopurina, 2 arabinosido C, 2 dexametasona, 2 VP 16, uno duanorrubicina y uno ciclofosfamida. Al momento del diagnóstico de hepatitis B la quimioterapia se suspendió en 3 pacientes, en 4 pacientes no se modificó y en 5 se retrasó. De los 5 en que se retrasó, 3 tuvieron retraso en la administración de medicamento por 2 meses, en un paciente se retrasó 6 meses y en otro por un mes. En los pacientes en los que se suspendió, el primero se dejó en vigilancia ya que se encontraba en la semana 37 de tratamiento; a otro se le adelanto la vigilancia por 2 meses y en el último se adelantó también la vigilancia pero presentó recaída hematológica 3 meses después, durante el tratamiento de hepatitis B. Los 3 pacientes en los que se suspendió la quimioterapia, se encontraban terminando la fase de mantenimiento.

CUADRO NO.1

GENERALIDADES.

	Femenino	masculino	Edad al dx de LLA	Edad al dx. de hepatitis	Fase de QT	Modificaciones De la Quimioterapia
1		x	1a6m	7a9m	Mantenimiento	Ninguna
2		X	1a11m	3a4m	Mantenimiento	Ninguna
3	X		2a5m	3a8m	Reinducción	Se Retrasó 2 meses
4	X		3a	5a	Mantenimiento	Se Retrasó 1 mes
5	X		3a3m	8a	Mantenimiento	Se Suspendió
6		X	6a	11a	Mantenimiento	Se Suspendió
7	X		7a	7a11m	Mantenimiento	Ninguna
8	X		9a	11a	Vigilancia	Ninguna
9	X		9a	11a	Mantenimiento	Se Suspendió
10		X	10a	13a	Vigilancia	Ninguna
11	X		10a	14a7m	Reinducción	Se Retrasó 2 meses
12	x		13a	14a	mantenimiento	Se Retrasó 6 meses

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

De los 12 pacientes, el 50% (6 pacientes) no presentó manifestaciones clínicas. Los 6 restantes si las presentaron, dentro de las cuales 5 presentaron ictericia, 4 coluria, 3 hepatomegalia, 3 astenia y adinamia, 2 náusea y vómito, 1 dolor abdominal, 1 acolia, 1 fiebre y 1 dolor de extremidades inferiores. En los 6 pacientes que presentaron manifestaciones clínicas éstas estuvieron presentes mehs de 6 meses, con una media de 1 mes.

CUADRO NO. 2

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

	No	ictericia	Astenia adinamia	Hepatome- galia	Náusea vómito	coluria	Otras
1	X						
2		X	X	X	X	X	X
3		X		X		X	X
4		X		X			
5	X						
6		X	X		X	X	X
7						X	
8	X						
9	X						
10	X						
11		X	X				X
12	x						

MANIFESTACIONES BIOQUÍMICAS.

En cuanto a los cambios bioquímicos, los más importante fue la elevación de las aminotransferasas, con elevaciones medias de alanino aminotransferasa (ALT, antes TGO) de 205 UI/lit, con un promedio de 585 UI/lit y valores que fluctuaron entre 35 UI/lit y 1520 UI/lit; y elevaciones medias de aspartato aminotransferasa (AST, antes TGP) de 307 UI/lit, promedio de 671.5 UI/lit y valores entre 77UI/lit y 1420 UI/lit. Presentándose en general elevaciones mayores de AST que de ALT.

En relación a las bilirrubinas, en 5 pacientes no hubo elevaciones de las mismas manteniendo valores de bilirrubina total entre 0.2mg/dl y 1.3 mg/dl. En los 7 pacientes que si presentaron elevaciones de las bilirrubinas, se encontraron valores de bilirrubina total entre 1.4 y 21.4 mg/dl, sin diferencias entre la bilirrubina directa y la indirecta; con elevaciones de bilirrubina directa entre 0.8 mg/dl y 9.6 mg/dl y de bilirrubina indirecta de 1.1 mg/dl a 13 mg/dl.

Los valores de albúmina variaron de 2.6gr/lit a 4.2 gr/lit con una media de 3.0 gr/lit y valores de globulina entre 1.8 gr/lit y 4,1 gr/lit con una media de 3.1 gr/lit.

En 4 pacientes no se realizaron tiempos de coagulación. De los 8 pacientes en los que si se realizaron, solo 2 presentaron

prolongación franca de los mismos, uno con un tiempo de protombina (TP) de 17 segundos con testigo de 11 segundos y tiempo de tromboplastina de (TPT) de 43.2 segundos con testigo de 30.7 segundos; el otro paciente con TP de 17.6 segundos con testigo de 12.1 segundos y TPT de 50 segundos con testigo de 29.2 segundos. El resto de los pacientes tuvieron tiempos de coagulación dentro de límites normales. Ningún paciente tuvo datos de sangrado ni datos clínicos o bioquímicos de hepatitis fulminante o insuficiencia hepática.

El tiempo de elevación de las aminotransferasas fue menor a 6 meses en 8 pacientes, en 2 fue de 6 a 12 meses y en 2 fue mayor a 24 meses. De los 8 pacientes con elevación de aminotransferasas menor de 6 meses, 3 tienen diagnóstico reciente de hepatitis B (mayo del 2000, junio del 2000 y agosto del 2000) en este momento todavía con aminotransferasas elevadas. En el resto (5), las cifras disminuyeron en los primeros meses después del diagnóstico. De los 2 pacientes en los que las aminotransferasas regresaron a valores normales en 6 a 12 meses, 1 fue a los 7 meses después del diagnóstico de hepatitis B y el otro a los 8 meses después del diagnóstico. De los pacientes que tuvieron elevadas las aminotransferasas más de 24 meses uno regresó a valores normales a los 28 meses y otro a los 36 meses después del diagnóstico.

Las bilirrubinas permanecieron elevadas en 6 de 7 pacientes por menos de 6 meses y solo uno tuvo elevación persistente de 12 a 24 meses pero con valores de bilirrubina total menores a 3.0 mg/dl.

CUADRO NO. 3

MANIFESTACIONES BIOQUÍMICAS.

	TGO UI/lit	TGP UI/lit	BD Mg/dl	BI Mg/dl	BT Mg/dl	TP Seg.	TTP Seg.
1	205	287	0.2	1.6	1.8	13	31.8
2	56	80	0.2	1.1	1.3	12.6	30.4
3	850	1370	8.4	13	21.4	---	---
4	128	120	8.1	9.8	17.9	17	43.2
5	1014	605	0.8	1.9	2.7	12.9	20.5
6	1187	1002	8.27	4.87	13.1	17.6	50
7	998	1344	0.1	0.1	0.2	---	---
8	182	307	0.8	0.5	1.3	---	---
9	87	83	0.2	0.3	0.5	---	---
10	35	77	0.2	0.2	0.4	14	30.3
11	1520	1420	9.6	2.4	12	14	32
12	730	1363	0.1	1.3	1.4	12	35

MARCADORES SEROLÓGICOS.

En los 12 pacientes el diagnóstico de hepatitis B se realizó con serología viral positiva. Un paciente solo presentó HBeAg y anti HBsAg positivos. Los otros 11 pacientes tuvieron HBsAg positivo, de los cuales además 6 tuvieron HBeAg positivo, 8 anti HBcAg positivo, 2 HBcAg positivos y uno anti HBeAg positivo.

Solo se realizó determinación de DNA viral en 6 pacientes, todas las determinaciones se realizaron entre diciembre de 1999 y julio del 2000, detectándose cifras de 2.54 pg/ml, 31.8 pg/ml, 150 pg/ml, 293 pg/ml, 647 pg/ml y 1021.6 pg/ml. No todas las determinaciones se realizaron al momento del diagnóstico, pero si dentro de los primeros 6 meses después del diagnóstico; en 3 de los pacientes se realizaron previos al inicio del tratamiento con interferón alfa (los otros 3 no han recibido tratamiento).

En dos pacientes se encontró serología positiva para hepatitis C, en uno de ellos se descartó por serología negativa posteriormente.

En cuanto a la evolución de la serología, de los 12 pacientes con diagnóstico de hepatitis B, 8 no tienen determinaciones serológicas posteriores a las del momento del diagnóstico. Los 4 que si tuvieron determinaciones posteriores tuvieron la siguiente evolución: El primero al momento del diagnóstico tenía HBsAG positivo y anti HBcAg positivo, actualmente además de los previos

tiene también HBeAg positivo, indicando replicación viral activa. El segundo, al momento del diagnóstico (1995) tenía HBsAg, HBeAg y anti HBcAg positivos, actualmente permanece sin cambios. El tercero, al inicio de los cambios bioquímicos (elevación de aminotransferasas) tuvo tres determinaciones de serología viral negativa para hepatitis B (noviembre de 1998, abril de 1999 y julio de 1999) y una de esas dudosa para hepatitis C. Un año después de la última determinación (agosto del 2000), presentó HBsAg, anti HBcAg y DNA viral positivos, con serología para HVC negativa, aun con aminotransferasas elevadas y sin sintomatología. La serología fue negativa mientras el paciente se encontró en tratamiento y se hizo positiva durante la vigilancia. El cuarto paciente tuvo serología viral positiva en febrero de 1999 durante la fase de mantenimiento, con HBsAg y anti HBcAg positivos, 5 meses después el control fue totalmente negativo. Al mismo tiempo (5 meses después del diagnóstico de hepatitis B) presentó recaída a sistema nervioso central e inició tratamiento de reinducción a la remisión, falleció 1 mes después por complicaciones de la quimioterapia (choque séptico).

CUADRO NO. 4

MARCADORES SEROLÓGICOS.

	HBsAg	HBeAg	AntiHBcAg	HBcAg	antiHBsAg	antiHBeAg	DNA Pg/ml
1	X	X					647
2	X	X		X			
3	X	X	X				
4	X	X	X				31.4
5	X			X			
6		X			X		
7	X		X				
8	X		X				150
9	X	X	X				1021.6
10	X		X			X	2.54
11	X	X	X				293
12	X		X				

BIOPSIA HEPÁTICA.

En relación a la biopsia hepática, ésta se realizó en 8 de 12 pacientes, de los cuales en uno se reportó parénquima hepático normal, este paciente no tuvo sintomatología y la elevación de las aminotransferasas se mantuvo únicamente por 3 meses, no tiene determinaciones posteriores de serología viral, actualmente se encuentra asintomática con perfil bioquímico normal.

De los 7 pacientes restantes, se realizó la biopsia hepática 1 mes después del diagnóstico en 2 pacientes, en el 2º mes después del diagnóstico serológico en 1 paciente, en el 6º mes a otro, otro en el 7º mes, otro a los 11 meses y otro 1 año después del diagnóstico serológico de hepatitis B.

En los 7 pacientes se reportó hepatitis crónica, 4 con fibrosis y 3 sin fibrosis. Con actividad leve en 3, actividad moderada en 1 y actividad intensa en 3, es decir, hepatitis crónica con actividad leve en 3, hepatitis crónica con actividad moderada en 1 y hepatitis crónica con actividad intensa en 3. En uno de los pacientes también se demostró HBsAg en el citoplasma y HBcAg en el núcleo de los hepatocitos. En otro paciente, además de actividad leve se encontró depósito de hemosiderina con esteatosis macrovesicular moderada sugestiva de hepatitis C, este paciente tuvo serología viral para hepatitis B inicialmente negativa y para hepatitis C dudosa,

posteriormente con serología para hepatitis B positiva y DNA viral positivo y para hepatitis C negativa, se descartó hepatitis C.

De los 4 pacientes a los que no se les realizó biopsia hepática a uno no se le realizó por diagnóstico reciente (mayo del 2000) y por encontrarse en condiciones inapropiadas, ya que se encuentra en reinducción a la remisión por recaída a sistema nervioso central. Otros dos se encuentran en espera de realización de biopsia hepática uno con serología positiva en 1998 y otro con serología positiva en agosto del 2000. El cuarto falleció por complicaciones de quimioterapia en reinducción a la remisión, no se realizó autopsia.

CUADRO NO. 5

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS.

	No	normal	Hepatitis Crónica	Actividad leve	Actividad moderada	Actividad Intensa
1	X					
2			X	X		
3	X					
4			X		X	
5			X			X
6	X					
7	X					
8			X	X		
9			X			X
10			X	X		
11			X			X
12		X				

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B.

Para el tratamiento de la hepatitis B, 5 pacientes recibieron interferón alfa sin encontrarse en ninguno de ellos la indicación específica para recibirlo ni algún criterio protocolizado para éste. El primero lo recibió por 12 meses (agosto de 1997 a agosto de 1998) a dosis de 3000000 UI 3 veces por semana, la serología de control de julio del 2000 muestra persistencia del HBsAg y del HBeAg así como anti HBcAg positivo, tiene DNA viral de 31.8 pg/ml. El segundo se encuentra recibiendo actualmente a dosis de 8000000 UI/m² tres veces por semana, inició en julio del 2000, no tiene serología de control. El tercero recibe actualmente 5000000 UI 3 veces por semana, inició en agosto del 2000, no tiene serología de control. El cuarto recibió 9000000 UI/m² 3 veces por semana durante 3 meses, se suspendió por diagnóstico de diabetes mellitus insulino dependiente y biopsia hepática normal. El quinto recibió 4000000 UI diariamente por 3 meses, se suspendió el tratamiento por recaída hematológica y abandono del tratamiento.

De los 7 que no recibieron tratamiento, 2 no tienen biopsia hepática ni niveles de DNA viral, uno no tiene niveles de DNA viral. El cuarto falleció por complicaciones de la quimioterapia, además nunca tuvo biopsia hepática ni determinaciones de DNA viral. Otros dos pacientes no recibieron tratamiento por factores de mal

pronóstico, uno con DNA viral de 647 pg/ml y sin biopsia hepática (diagnóstico serológico en agosto del 2000) y otro con niveles de DNA viral de 1021.6 pg/ml y por biopsia hepática con hepatitis crónica con actividad y fibrosis intensa. El 7º está en espera de iniciar tratamiento, tiene biopsia hepática con hepatitis crónica con actividad leve y niveles de DNA viral de 2.54 pg/ml, con diagnóstico serológico en agosto del 2000.

ESTADO ACTUAL DE LA HEPATITIS B.

De los 12 pacientes con diagnóstico de hepatitis B, dos de ellos tiene diagnóstico de hepatitis aguda. Uno de ellos se encuentra con diagnóstico de hepatitis aguda realizado hace 4 meses, al momento con elevación persistente de aminotransferasas y sin biopsia hepática que demuestre lo contrario. El otro paciente también tiene diagnóstico de hepatitis aguda, realizado en agosto del 2000 con serología positiva para HBsAg, HBeAg y DNA viral de 647 pg/ml, no tiene biopsia hepática que demuestre lo contrario. En dos pacientes se consideró inactiva. Uno de ellos falleció con serología negativa sin manifestaciones clínicas o bioquímicas de hepatitis B y sin biopsia hepática. En el otro paciente se consideró inactiva o curada ya que tuvo manifestaciones bioquímicas solo por 3 meses con biopsia hepática con hígado normal, sin serología de control. Solo un paciente se consideró portador asintomático ya que tiene anti HBsAg positivo y HBeAg positivo, con aminotransferasas normales y sin biopsia hepática. Los 7 pacientes restantes tienen diagnóstico de hepatitis crónica activa por biopsia, 3 con actividad leve, 1 con actividad moderada y 3 con actividad intensa.

CUADRO NO. 6

ESTADO ACTUAL DE LA HEPATITIS B.

	Aguda	Crónica activa	Portador asintomático	Inactiva
1	X			
2		X		
3	X			
4		X		
5		X		
6			X	
7				X
8		X		
9		X		
10		X		
11		X		
12				X

ESTADO ACTUAL DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.

Actualmente, de los 12 pacientes con diagnóstico de hepatitis B, 7 se encuentran, en cuanto al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, en vigilancia sin actividad leucémica. Uno falleció en reinducción a la remisión por recaída a sistema nervioso central por complicaciones de la quimioterapia (choque séptico). Otro paciente abandono el tratamiento con actividad leucémica por recaída hematológica. Tres pacientes se encuentran en tratamiento sin actividad; dos de ellos en reinducción a la remisión, uno por recaída a sistema nervioso central y otro por recaída sistémica; y el otro en fase de mantenimiento.

CUADRO NO. 7

ESTADO ACTUAL DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.

	vigilancia	mantenimiento	reinducción	abandono	Finado
1		X			
2	X				
3			X		
4	X				
5				X	
6	X				
7					X
8	X				
9	X				
10	X				
11			X		
12	X				

DISCUSIÓN.

La hepatitis B es una enfermedad frecuentemente encontrada en pacientes con cáncer; en este estudio realizado en 10 años se encontró una frecuencia del 1.25 % de pacientes con leucemia linfoblástica aguda con diagnóstico de hepatitis B (12/957) lo cual no concuerda con lo encontrado en otros estudios en donde se han encontrado frecuencias del 20% (12), 24.8% (9), 47.4 % (10) y del 27% (11), hay que mencionar que uno de estos estudios (10) fue realizado en Turquía en donde la prevalencia de hepatitis B en la población general es mucho más alta que la reportada en otros países, por lo que también es esperado que la hepatitis B en pacientes con cáncer sea mucho más frecuente que en otros países. Además en el resto de los estudios (9,11,12) se hicieron determinaciones seriadas en pacientes con cáncer de serología viral a los 6,12, 18 o más meses del tratamiento y en algunos con seguimiento después del tratamiento hasta por 13 años (11), mientras que en este estudio las determinaciones serológicas se realizaron únicamente en pacientes con manifestaciones clínicas o alteraciones en las pruebas de función hepática, principalmente elevación de aminotransferasas, hay otro estudio similar en el que se reportan 13 pacientes con hepatitis B de 797 pacientes en niños con cáncer (1.6),

resultados acordes a lo encontrado en este estudio. Para hacer una comparación mas confiable, se deberán de realizar determinaciones seriadas en nuestros pacientes con leucemia linfoblástica aguda y así tener un número más exacto de pacientes con hepatitis B adquirida durante el tratamiento.

En cuanto a la edad y sexo, no encontramos diferencias en edad pero en sexo se encontró un predominio en el sexo femenino con una relación 1:2 hombre mujer, aunque la muestra estudiada es muy pequeña para tener valores significativos, en estudios previos (9,10) tampoco se ha encontrado diferencias en cuanto a edad y sexo.

Al momento del diagnóstico de hepatitis B, la mayoría de nuestros pacientes (66.6%, 8 pacientes) se encontraban en fase de mantenimiento lo cual es similar a estudios antes reportados (12) en los cuales se ha demostrado que la reactivación del virus es mayor durante la quimioterapia y que el número de pacientes aumenta forma significativa en las fases de mantenimiento y vigilancia. También hay otro estudio (15) que sugiere que la enfermedad hepática crónica se desarrolla durante la quimioterapia, al igual que en ese estudio, el presente muestra que todos los pacientes adquirieron la enfermedad durante el tratamiento de la leucemia.

En este estudio la quimioterapia se suspendió o retrasó al momento del diagnóstico de la hepatitis B, lo cual podría sugerir que

ésta altera el curso y la cantidad de quimioterapia efectiva administrada, pero la evolución de la enfermedad no se modificó con los cambios antes mencionados, ya que solo reportamos un paciente fallecido (8.4%) y no por la hepatitis B, sino por complicaciones del tratamiento y otro paciente (8.4%) que presentó recaída hematológica después del diagnóstico de hepatitis B y de la suspensión de la quimioterapia.

En relación a las manifestaciones clínicas, en este estudio encontramos que el 50% de los pacientes (6/12) presentaron un episodio de hepatitis aguda, la mayoría (83.3%) con ictericia, hallazgo diferente a lo reportado previamente (9), en donde se reporta que el número de episodios de hepatitis aguda disminuyen con la quimioterapia. En nuestros pacientes, a diferencia de otros reportados, una de las principales razones para realizar serología viral fue la presencia de manifestaciones clínicas, lo que explica el gran porcentaje de pacientes con hepatitis aguda. Hay un estudio (8) en el que se reportan 13 pacientes con hepatitis B de 33 que presentaron hepatitis aguda pero tampoco se realizaron en éste determinaciones seriadas de serología viral en todos los pacientes con cáncer, por el contrario, también se buscó hepatitis B en los pacientes que presentaron manifestaciones clínicas. Dentro de los hallazgos de este estudio encontramos que el 100% de los pacientes presentaron elevaciones de las aminotransferasas, resultados

similares a los encontrados por Locasciulli, en donde de 48 pacientes con hepatitis crónica, solo uno presentó pruebas de función hepática normales y de 33 pacientes con hepatitis B, solo 1 tuvo aminotransferasas normales. Lo que llama la atención de este estudio es que las aminotransferasas volvieron a valores normales en menos de 6 meses en 8 pacientes (66.6%), mientras que en otros 4 (43.4%) persistieron elevadas por más de 6 meses, lo que indica un porcentaje de hepatitis crónica por alteraciones bioquímicas en un 43.4%, mientras que por biopsia se demostró hepatitis crónica en el 58.3% (7 pacientes), lo cual sugiere que a todos los pacientes con leucemia linfoblástica aguda y diagnóstico de hepatitis B, se les debe realizar biopsia hepática aunque los valores de aminotransferasas hayan regresado a valores normales.

El 91.6% de los pacientes (11/12) presentó al momento del diagnóstico HBsAg positivo y solo el 8.4% (1/12) presentó anti HBsAg, resultados similares a los encontrados por Locasciulli (9) en donde se cataloga a todos los pacientes con HBsAg positivo como portadores de hepatitis B. Otro estudio (11) encontró que todos los pacientes con diagnóstico de hepatitis B presentaban al término de la quimioterapia valores positivos de HBeAg; en este estudio se encontró que el 58.3% de pacientes tuvo HBeAg positivo al momento del diagnóstico, pero no podemos asegurar que sean positivos al término de la quimioterapia ya que en la mayoría de los pacientes no

tenemos determinaciones seriadas de serología viral; en los que si se realizó seguimiento de serología, encontramos que actualmente el 75% de los pacientes tienen HBeAg positivo.

También llama la atención dos casos en especial, el primero en el cual la serología inicialmente fue positiva y en el seguimiento no se demostró serología viral y el segundo en el que inicialmente la serología fue negativa en 3 determinaciones y posteriormente, al termino de la quimioterapia, la serología se volvió positiva. Estos resultados pueden ser explicado por lo encontrado por Vergani et, al, y Wingand en donde presentan un caso con serología viral negativa, pero biopsia hepática positiva para HBsAg y HBcAg, ellos sugieren que la serología sería negativa debido al uso de agentes quimioterapéuticos que inhiben la síntesis de DNA como metrotexate, 6 mercaptopurina y vincristina. En nuestros pacientes, al momento de presentar la serología negativa, ambos recibían metrotexate y vincristina, por lo que podemos explicar este fenómeno; desafortunadamente uno de los pacientes falleció y el otro tiene biopsia hepática con hepatitis crónica pero no de demostró el HBsAg ni el HBeAg en hepatocitos.

En cuanto a la respuesta al tratamiento, no podemos manifestar algún pronóstico, ya que en este momento dos de 5 pacientes aun están recibiendo interferón. De los otros 3, uno suspendió el tratamiento por abandono del mismo, por lo que no

tenemos información acerca de la evolución de la hepatitis. Otro tuvo que suspender el tratamiento a los 3 meses por presentar diabetes mellitus tipo 1, probablemente secundaria a la quimioterapia o bien al tratamiento con interferón y el último de ellos recibió el tratamiento por un año pero sin ser éste exitoso, ya que al término del tratamiento persiste con serología viral positiva (HBsAg, HBeAg) y DNA viral de 31 pg/ml. Por lo anterior podemos decir que en nuestra experiencia, en el 20% hubo mala respuesta al tratamiento. En otro 20% se presentaron complicaciones asociadas al uso del mismo, en el 40% no tenemos aun resultados y el 20% restante abandonó espontáneamente el tratamiento.

De los 12 pacientes con diagnóstico de hepatitis B y leucemia linfoblástica aguda actualmente viven 11, solo se observó mortalidad del 8.4% y no por complicaciones de la hepatitis B sino por complicaciones de la quimioterapia. De los 11 restantes 1 abandonó el tratamiento con diagnóstico de hepatitis crónica activa y los otros 10 permanecen con vida sin actividad leucémica, de los cuales 1 se encuentra con hepatitis B inactiva, 2 con hepatitis aguda, 1 como portador asintomático y 6 con hepatitis crónica activa, lo que concuerda con los resultados obtenidos por Foon (14) y Masera (17) quienes demostraron que los pacientes con leucemias aguda y hepatitis B tiene mayor sobrevida que los que no tienen esta asociación; y también concuerda con Ratner (13) y Locasciulli (15)

quienes refieren que los niños con hepatitis B y leucemia linfoblástica aguda tienen mayor incidencia de recaída y que la mayoría presentan hepatitis crónica activa. Por lo que sugerimos que los pacientes con leucemia linfoblástica aguda y hepatitis B, deben ser tratados como pacientes de mal pronóstico a largo plazo en cuanto a función hepática, ya que la mayoría desarrolla enfermedad crónica con el gran riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular y/o cirrosis.

CONCLUSIONES.

Con los resultados de este estudio podemos concluir que todos los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y hepatitis B deben ser considerados pacientes con mal pronóstico a largo plazo, ya que aunque no se demostró aumento en el número de recaídas ni se demostró disminución de la sobrevida, la mayoría de estos pacientes desarrollaron enfermedad hepática crónica con el riesgo implícito que tienen de desarrollar carcinoma hepatocelular y/o cirrosis.

Además en estos pacientes por el alto riesgo de desarrollar hepatitis B, se deben realizar determinaciones seriadas de serología viral aunque no presenten manifestaciones clínicas ni alteraciones en las pruebas de función hepática, ya que hay 13 casos reportados en la literatura en los que se desarrolla hepatitis crónica sin manifestaciones clínicas o bioquímicas. También en todos los pacientes que presenten alteraciones en las pruebas de función hepática además de serología viral, se les debe realizar biopsia hepática en busca de antígenos de superficie y nuclear, ya que se han reportado casos (pocos) en los que se demuestra serología viral negativa con biopsia hepática positiva para hepatitis B.

Por otro lado, en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", no existe una guía de abordaje diagnóstico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda con la finalidad de diagnosticar a tiempo

a los pacientes que llegan a desarrollar hepatitis B, por lo que sugerimos realizar serología viral a todos estos pacientes de forma seriada mínimo una vez por año durante el tiempo que dure tratamiento y la vigilancia. Además, se debe realizar una guía para establecer los criterios de inclusión que se deben utilizar para iniciar el tratamiento con interferón alfa, ya que hasta el momento no se han establecido criterios clínicos ni laboratoriales con este fin, en esta unidad hospitalaria.

Por último, por el gran riesgo que tienen estos pacientes de adquirir hepatitis B al recibir múltiples transfusiones y mantenerse en un estado de gran inmunosupresión durante todo el tiempo que dura el tratamiento, todos deberían ser vacunados contra hepatitis B como medida de prevención de una enfermedad potencialmente mortal y realmente prevenible.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Lee, William M. Hepatitis B Virus Infection, N. Engl. J. Med, 1997, 3(24):1733-1745.
- 2) Gitlin, Norman; Hepatitis B: Diagnosis, Prevention, and Treatment; Clin. Chemistry, 1997; 43:1500-1506.
- 3) Chang, Mei-Hwei, Hepatitis B Infections in Infancy and Childhood; Int. Sem. Paed. Gastr. Nutr.: 1996, 3-9.
- 4) Arnot, Robert; The Evolving Efforts to Control Hepatitis B Virus; Ped. Inf. Dis. J.: 1998, 17:526-529.
- 5) Sokal, Etienne M., Bortolotti, Flavia; Update on Prevention and Treatment of Viral Hepatitis in Children; Curr. Opin. Ped.: 1999, 11:384-389.
- 6) Jara, Paloma; Bortolotti, Flavia; Interferon Alfa Treatment of Chronic Hepatitis B in Childhood: A Consensus Advice Based on Experience in European Children; J. Ped. Gastr. Nutr.: 1999, 29:163-170.
- 7) Dwyer, Dominic; Kesson, Alison M. Advances in Antiviral Therapy; Curr. Opin. Ped.: 1997, 9:24-30.
- 8) Malone, William; Novak, Robert; Outcome of Hepatitis in Children With Acute Leukemia; Am. J. Dis. Child; 1980, 184:584-587.
- 9) Locasciulli, A.; Alberti, A.; Rossetti, F.; Santamaría, M.; Santoro, N.; Madon, E.; et. Al. Acute and Chronic Hepatitis in Childhood

Leukemia: A Multicentric Study from the Italian Pediatric Cooperative Group for Therapy of Acute Leukemia (AIL-AIEOP); *Med. Ped. Oncol.*; 1985, 13:203-206.

10) Kocabas, Emine; Aksaray, Neomi; Alhan, Emre; Tanyeli, Atila; Köksal, Fatih; Yarkin, Fügen. Hepatitis B and C Virus Infections in Turkish Children With Cancer; *Eur J Epidemiol*; 1997, 13:869-873.

11) Utili, Riccardo; Zampino, Rosa; Bellopede, Pasquale; Marracino, Marta; Ragone, Enrico; Adinolfi, Luigi Enrico. Dual or Single Hepatitis B and C Virus Infection in Childhood Cancer Survivors: Long Term Follow up and Effect of Interferon Treatment; *Blood*; 1999,12(94):4046-4052.

12) Kebudi, Rejin; Ayan, Inci; Yilmaz, Gülден; Akici, Ferhan; Görgün, Ömer; Badur, Selim. Seroprevalence of Hepatitis B, Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus Infections in Children With Cancer at Diagnosis and Following Therapy in Turkey; *Med. Ped. Oncol.*; 2000, 34:102-105.

13) Ratner, Lee; Peylan-Ramu, Nili; Wesley, Robert; Poplack, David. Adverse Prognostic Influence of Hepatitis B Virus Infection in Acute Lymphoblastic Leukemia; *Cancer*; 1986, 58:1096-1100.

14) Foon, Kenneth; Yale, Coralee; Clodfelter, Karen; Gale, Robert Peter. Posttransfusion Hepatitis in Acute Myelogenous Leukemia; *JAMA*; 1980, 16(244):1806-1807.

15) Locasciulli, Ana; Mieli Vergani, Giorgina; Uderzo, Cornelio; Cattaneo, Marco; Vergani, Diego; Portman, Bernard; et. Al. Chronic Liver Disease in Children with Leukemia in Long Term Remission; *Cancer*; 1983, 52:1080-1087.

16) Ballauf A., Krahe J.; Jansen, B.; Ross, RS; Roggendorf, H.; Havers, W. Chronic Liver Disease After Treatment of Malignancies in Children *Klin. Padiatr.*; 1999, 2(211):49-52.

17) Masera A, G., Locasciulli A.; Jean, G.; Jankovic, M.; Rossi, R.; Recchia, M.; et. Al. Hepatitis B and Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia; *J. Ped.*; 1981, 1(99): 98-100.

18) Konstantinova, TS.; Shalaev, VA; et. Al. Viral Hepatitis B and C in Patients with Acute Leukemias; *Ter Arkh.*; 1996, 68(7):17-21.

19) Rossetti F.; Cesaro, S.; Pizzocchero, P.; Cadrobbi, P.; Guido, M.; Zanesco, L. Chronic Hepatitis B Surface Antigen-Negative Hepatitis After Treatment of Malignancies; *J. Ped.* ;1992 121:39-43.

20) Wigand, R. Hepatitis B Virus Infection with Negative Serology in Children with Acute Leukemia; *The Lancet*; 1982; pp. 1077.