



UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO DE ANZOÁTEGUI  
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

**INMUNOPROFILAXIS DE HEPATITIS B EN PACIENTES CON CÁNCER.  
SERVICIO DE HEMATO-ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA. HOSPITAL  
UNIVERSITARIO DR. LUÍS RAZETTI. BARCELONA-ANZOÁTEGUI.  
MARZO- DICIEMBRE DE 2008.**

Asesora:  
Profesora. Filomena Moschella

Trabajo de grado presentado por:

Amaíz S., Juan J.  
Márquez R., Lucía D.  
Salas G., Albermary

Como requisito parcial para optar el título de Médico Cirujano

Barcelona, Marzo 2009.

## **DEDICATORIA**

A nuestros padres que siempre nos brindaron su apoyo incondicional y nos incentivaron a vencer las barreras para lograr la culminación de este trabajo

A los niños del servicio de oncología, que nos inspiraron para la culminación de este trabajo, por su fortaleza y valentía, en la batalla contra su enfermedad. Para ellos este trabajo en pro de mejorar su calidad de vida.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por brindarnos salud y fortaleza para vencer las barreras y poder llegar a este momento.

A la Dra. Filomena Moschella, nuestra asesora, por ser tan especial y brindarnos a través de su gran vocación los conocimientos y consejos de vida necesarios para llevar a cabo este trabajo.

A la Dra. Zoraida Maldonado; Lic. Alegría Guzmán; al servicio de hematooncología y laboratorio, por prestarnos toda la colaboración necesaria para realizar este trabajo.

En especial a nuestros CHIQUITOS y padres del Servicio de Hematooncología por brindarnos toda su colaboración y a los pacientes fallecidos que también son parte de este estudio, sin ustedes no lo hubiésemos logrado.

A nuestros amigos por compartir nuestras experiencias a lo largo de estos meses.

A la Farmacia SAAS los canales y a la Empresa Pasteur C.A, por brindarnos toda su colaboración en la adquisición de los Kits de Anticuerpo contra el antígeno de superficie para la realización de este trabajo.

## INDICE

DEDICATORIA .....	ii
AGRADECIMIENTOS .....	iii
INDICE .....	iv
LISTA DE TABLAS .....	vii
LISTA DE GRÁFICAS .....	viii
LISTA DE APÉNDICES .....	x
RESUMEN.....	xi
INTRODUCCIÓN .....	13
CAPITULO I: EL PROBLEMA.....	16
1.1    PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	16
1.2 JUSTIFICACIÓN .....	18
1.3 OBJETIVOS .....	20
1.3.1 OBJETIVO GENERAL.....	20
1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
CAPITULO II: MARCO TEORICO .....	22
2.1 Hepatitis Viral.....	22
2.2 Formas fundamentales de transmisión del VHB.....	30
2.2.1 Transmisión vertical o perinatal.....	30
2.2.2 Transmisión horizontal.....	30
2.2.3 Transmisión por vía parenteral.....	31
2.3 Patogenia.....	32
2.4 Manifestaciones Clínicas .....	32
2.5 Marcadores serológicos de la infección por virus de Hepatitis B.....	33
2.6 Nuevos marcadores .....	35
2.7 Hepatitis crónica.....	37
2.8 Tratamiento de la Hepatitis B .....	39
2.8.1 Tratamiento en la Fase Aguda .....	39

2.8.2 Tratamiento en la Fase Crónica .....	40
2.9 Vacunas contra Hepatitis B.....	42
2.10 Generaciones de Vacunas .....	43
2.11 Eficacia e inmunogenicidad .....	44
2.12 Reacciones adversas.....	45
2.13 Indicaciones.....	46
2.14 Contraindicaciones y Precauciones.....	47
2.15 Calendario de Vacunación .....	47
2.16 Vías de administración.....	48
2.17 Actuaciones en casos especiales .....	49
2.17.1 Vacunación de contactos.....	49
2.17.2 Inmunoterapia pasiva .....	49
2.18 Prevención de la infección .....	49
CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO .....	52
3.1 Nivel de investigación.....	52
3.2 Diseño de investigación .....	52
3.3 Población y muestra .....	52
3.4 Técnicas e instrumentos para la recolección de datos.....	53
3.5 Técnicas de procesamiento y análisis de datos .....	55
CAPITULO IV: ANALISIS Y PRESENTACION DE RESULTADOS .....	56
4.1 Procesamiento estadístico para análisis de datos .....	56
4.2 Discusiones .....	68
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	71
5.1 CONCLUSIÓN.....	71
5.2 RECOMENDACIONES .....	72
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	74
APENDICES.....	77
APÉNDICE A .....	77
CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	77

DECLARACIÓN DE LOS INVESTIGADORES.....	80
APÉNDICE B .....	81
REGISTRO DE PACIENTE ONCOLÓGICO .....	81
METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:.....	1

## **LISTA DE TABLAS**

TABLA 1. Distribución porcentual según esquema de vacunas recibido en los pacientes pediátricos con cáncer en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona- Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

TABLA. 2 Distribución de los marcadores serológicos de infección del virus de Hepatitis B, en pacientes pediátricos con cáncer, al momento de su ingreso en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona- Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

TABLA 3. Niveles de Seroprotección de los pacientes pediátricos con serología negativa que ingresaron en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona- Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

TABLA 4. Comportamiento de la seroprotección al inicio y postvacunación por prueba de T student (ANOVA), en los pacientes pediátricos con cáncer en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona- Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

## **LISTA DE GRÁFICAS**

GRÁFICA 1. Distribución porcentual según género de pacientes pediátricos con cáncer en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona- Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

GRÁFICA 2. Distribución porcentual según grupo de edades de los pacientes pediátricos con cáncer en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona- Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

GRÁFICA 3 Distribución porcentual de pacientes pediátricos según el tipo de diagnóstico histológico de cáncer en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona- Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

GRÁFICA 4. Distribución porcentual según esquema de vacunas recibido en los pacientes pediátricos con cáncer en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona- Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

GRÁFICA. 5 Niveles de Seroprotección de los pacientes pediátricos con serología negativa que ingresaron en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona- Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

GRÁFICA 6. Comportamiento de la seroprotección postvacunación por prueba de T student (ANOVA), en los pacientes pediátricos con cáncer en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona- Anzoátegui, Marzo- Diciembre de 2008.



GRÁFICA 7. Comportamiento de la inmunidad por prueba de T student (ANOVA), en los pacientes pediátricos con cáncer que ingresaron con títulos protectores, en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona-

## **LISTA DE APÉNDICES**

Apéndice A: Consentimiento informado para padres y representantes.

Apéndice B: Registro de pacientes oncológicos.

## RESUMEN

**INMUNOPROFILAXIS DE HEPATITIS B EN PACIENTES CON CÁNCER. SERVICIO DE HEMATO-ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. LUÍS RAZETTI. BARCELONA-ANZOÁTEGUI. MARZO-DICIEMBRE DE 2008.**

**Amaíz, Juan<sup>(1)</sup>, Márquez, Lucía<sup>(1)</sup>, Salas, Albermary<sup>(1)</sup>, Moschella, Filomena<sup>(2)</sup>.**

La infección por virus de Hepatitis B es un problema de salud pública a nivel mundial, existiendo 2 billones de personas infectadas y 350 millones que se encuentran en fase crónica de la enfermedad. En vista de que durante los últimos años se ha evidenciado la presencia de infección por virus de hepatitis B en niños hospitalizados en el Servicio de Hemato-oncología del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti, surge la necesidad de realizar un estudio que permita evaluar la prevención de la infección por virus de la hepatitis B, mediante la inmunización en pacientes de este servicio. **Metodología:** prospectiva, descriptiva y longitudinal, la población estuvo comprendida por los pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer. El único criterio de exclusión fue el de pacientes cuyo estado serológico demostró infección para el momento de su ingreso a este servicio. A fines de esta investigación la muestra fue igual al Universo. Previo consentimiento informado se tomaron muestras sanguíneas para determinar los marcadores serológicos iniciales. Los pacientes con serología negativa, no vacunados previamente o con títulos de anticuerpos contra el virus de hepatitis B menores a 100UI/L recibieron inmunización activa con vacuna recombinante, la dosis administrada fue de 20µg en pacientes menores de 10 años y 40µg en pacientes mayores, como lo recomienda la OMS en pacientes inmunosuprimidos, a través de la aplicación de un esquema corto de vacunación (al inicio, 1, 2 meses). Posteriormente

se realizaron controles serológicos al mes de la 3era dosis y a los 3 meses del primer control que incluyeron AgHBs, Anti-AgHBs y Anti-HBc, siendo considerados como niveles de anticuerpo protectores mayores de 100 UI/L para una correcta inmunización según el 1er Consenso Venezolano de Inmunización en pacientes inmunosuprimidos, también se les realizaron controles a los pacientes que ingresaron con títulos protectores >100UI/L con el objeto de cuantificar sus niveles de anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de hepatitis B durante el tiempo de estudio. **Resultados:** De los 40 pacientes, 24 (60%) correspondieron al sexo masculino y 16 (40%), al sexo femenino, de los cuales 8 (20%) se excluyeron por presentar marcadores de infección para hepatitis B, de los 32 (80%) pacientes incluidos, 1 (2,5%) falleció durante el estudio y 6 (15%) abandonaron, 9 (22.5%) contaban con títulos protectores (>100 UI/L) y 16 (30%) no presentaron títulos protectores (<100 UI/L). En cuanto al diagnóstico histológico, 11 (27.5%), presentaron leucemia, 7 (17.5%), linfomas y 22 (55%), presentaron tumores sólidos. Los 16 pacientes que recibieron el esquema corto de vacunación, 15 alcanzaron títulos protectores >100 UI con una media de 457 para el primer y segundo control serológico, y solo un paciente no alcanzó títulos protectores, sin reportarse casos de pacientes infectados por el virus de Hepatitis B posterior a la aplicación del esquema corto de vacunación. **Conclusión:** Se comprobó que los pacientes incluidos respondieron eficazmente al esquema de vacunación, alcanzando adecuados títulos protectores, logrando con esto prevenir la infección durante el tiempo de estudio.

## INTRODUCCIÓN

La infección por virus de Hepatitis B (VHB) es un problema de salud pública a nivel mundial, se estima que más de 2 billardos de personas en el Mundo se han infectado, de los cuales aproximadamente 350 millones son portadores crónicos del virus y el principal reservorio viral a partir de cual se propaga la infección. Esta cifra aún en la era de la vacunación ha aumentado, con cerca de un millón de muertes al año relacionadas con hepatocarcinoma primario asociado a la infección por VHB, lo que hace a este virus la cuarta causa de muerte por enfermedades infecciosas a nivel mundial. (Martínez et al. 2007).

En Latinoamérica, el conocimiento de la epidemiología es incompleto, predominando los datos obtenidos en bancos de sangre. No obstante algunos autores infieren que muchos países tienen una endemicidad baja, mientras que existen regiones con endemicidad intermedia y alta, como la Cuenca del Amazonas, parte del noreste de Argentina, Haití y República Dominicana. Basándose en el Anti-HBc, se encontró una alta seroprevalencia en República Dominicana (21.4%), Brasil (7.9%), Venezuela (3.2%) y Argentina (2.1%); la más baja se reportó en México (1.4%) y Chile (0.6%).

Estos datos sugieren que el nivel de prevalencia promedio en Venezuela es intermedio (2-7%). (Martínez et al. 2007).

Antes del decenio de 1960 se consideraba que el virus de la hepatitis B sólo se transmitía por vía parenteral. Sin embargo hoy en día se ha demostrado que se pueden seguir varias vías de transmisión, ya sea de manera percutánea, a través secreciones corporales, durante el periodo perinatal, por contacto sexual o por medio de agujas

contaminadas (drogas intravenosas y tatuajes corporales). La transmisión por medio de transfusión de sangre o sus derivados se considera rara en países desarrollados y algunos países en vías de desarrollo, debido al empleo cada vez más riguroso de procedimientos de selección no sólo de donadores sino también de la sangre con titulación sistémica AgHBs. (Braunwald y Fauci, 2006).

Una de las poblaciones de riesgo que se ha visto particularmente afectada por este virus durante los últimos años, tomando en cuenta ciertas condiciones que la hacen susceptibles a la adquisición y padecimiento de la infección, son los niños con cáncer reclusos en las salas de hospitalizaciones de oncología, de los cuales un alto porcentaje cursa con infección por virus de Hepatitis B de forma asintomática. Al respecto Espinoza et al., 2006; refieren en su estudio efectuado en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Universitario de Maracaibo – Venezuela, que de 52 niños con cáncer estudiados, 28 (53,8%) presentaron positividad para hepatitis B (VHB), sin signos y síntomas clínico de hepatitis, por lo que se hace necesario en todas las unidades oncológicas la determinación de los marcadores serológicos del virus de Hepatitis B, con el fin de conocer el estado del paciente frente a este virus, así como también la aplicación de inmunoprofilaxis en pacientes seronegativos; resultados similares a los obtenidos en el estudio realizado por Dutta et al; 1998 en Nueva Delhi, India, en el cual se estudiaron 51 niños con cáncer, 22 presentaron positividad para hepatitis B (IgM anti AgHBc).

El virus de la hepatitis B pertenece a la familia de virus de ADN, hepatotrópicos no citopatógenicos llamados hepadnavirus; este consta de una partícula esférica de doble cubierta. La cubierta externa lipoprotéica está compuesta por el antígeno de superficie (AgHBs) que circula en la sangre de los pacientes en formas agudas y crónicas de la enfermedad y también en portadores asintomáticos. Dentro del núcleo del virus se encuentra el DNA, el antígeno nuclear o *core* (AgHBc)

y el antígeno e (AgHBe) que circulan en sangre de pacientes con replicación activa. (González y Torales, 2004).

# CAPITULO I: EL PROBLEMA

## 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El virus de hepatitis B, no es un virus directamente citopático. La respuesta inmunitaria del huésped frente a las células hepáticas infectadas, concretamente frente al AgHBc, es la que determina la lesión hepatocelular. La erradicación del virus se produce por lisis celular mediada principalmente por los linfocitos T citotóxicos, lo que produce la alteración hepática en la infección aguda, y también en la infección crónica, aunque en esta última no es suficiente para eliminar por completo el virus y la lesión se perpetúa. La infección por virus de la hepatitis B puede dar lugar a una amplia variedad de afecciones que abarcan desde la hepatitis aguda de duración y gravedad variable, hasta hepatopatía crónica. (Braunwald y Fauci, 2006).

No hay nada específico en la sintomatología de la hepatitis B aguda. La enfermedad aparece después de un período de incubación prolongado que oscila entre los 45 y 160 días con una media de alrededor de 120 días. Aproximadamente el 70% de los pacientes con hepatitis B aguda tienen una forma subclínica o anictérica, mientras que el 30% desarrolla hepatitis icterica. El curso típico de esta última presenta 3 fases características: *Período prodrómico*, *período icterico* y *período de convalescencia*. (Codoñer, 2003).

Las distintas manifestaciones clínicas permiten sospechar el diagnóstico de la enfermedad en las formas agudas, diferente a lo que ocurre en las formas crónicas donde el paciente puede presentarse como portador asintomático, y el diagnóstico se realiza a través de los exámenes del laboratorio, encontrándose anomalía en los valores de bilirrubina, alaninoaminotransferasa (ALT), aspartatoaminotransferasa (AST), gamma-glutamyl-transpeptidasa (GGTP), proteínas, etc. Otros estudios



complementarios como ecograma hepatobiliar y biopsia hepática, permiten conocer el grado de daño tisular, siendo los marcadores virales los que confirman el diagnóstico de hepatitis B (Espinoza et al., 2006).

La confirmación de Hepatitis B consiste en la determinación de los marcadores serológicos tanto para el diagnóstico de fase aguda como para el de fase crónica, encontrándose positivos en la fase aguda: AgHBs, IgM Anti-HBc, los cuales se hacen positivos durante la aparición de los síntomas clínicos (fase icterica de la enfermedad), hasta uno o dos meses después. Una vez que desaparece el AgHBs, se detecta en el suero el Anticuerpo contra el AgHbs (Anti-AgHbs), que a partir de entonces persiste indefinidamente. Así mismo en la fase crónica los marcadores serológicos positivos serán el IgG Anti-HBc, AgHBs y los marcadores de multiplicación (AgHBe y DNA del HBV) que expresan a su vez el período de máxima infección y así como también de máxima lesión Hepática. (Braunwald y Fauci, 2006).

Hasta 1982, la prevención de la hepatitis B, se basaba en la inmunoprofilaxis pasiva, ya fuera con inmunoglobulina (Ig) convencional con bajo contenido Anti-HBs, o con Ig de hepatitis B, con elevado título de anti-HBs (HBIg). Nunca se ha demostrado y sigue siendo cuestionable, la eficacia de la Ig convencional; incluso se ha puesto en duda la efectividad de la HBIg, demostrada en varios ensayos clínicos, y su contribución parece limitarse a reducir la frecuencia de la enfermedad clínica, no a prevenir la infección. La primera vacuna para la inmunización activa que apareció en 1982, se obtuvo a partir de partículas purificadas, no infecciosas de AgHBs, extraídas del plasma de portadores asintomático de AgHBs. (Braunwald y Fauci, 2006).

En 1987 la vacuna obtenida del plasma fue sustituida por ingeniería genética a partir de una levadura recombinante. El objetivo primario de la vacunación consiste en

prevenir la infección crónica, sus secuelas y el estado de portador. El objetivo secundario es evitar la infección aguda por hepatitis B. (Tregnagh et al.2005).

En el Servicio de Hemato-oncología del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti (H.U.L.R) de Barcelona estado Anzoátegui, se ha venido reportando en el transcurso de los últimos años, la presencia de infección por virus de hepatitis B, en niños recluidos en este servicio, y en vista de que no se ha asentado un protocolo de prevención a través de la inmunización que favorezca el control de la infección de este virus, surge la necesidad de realizar este estudio con la finalidad de:

-Evaluar la eficacia de la inmunización en la hepatitis B como medida preventiva, en pacientes pediátricos con cáncer.

## **1.2 JUSTIFICACIÓN**

La sobrevida de los pacientes con cáncer ha aumentado con el advenimiento y avance en el tratamiento antineoplásico; sin embargo la necesidad de terapias intensivas y sustitutivas de la enfermedad misma, predisponen al paciente a presentar daño orgánico y es quizás, el parénquima hepático el más afectado. Unos de los aspectos a considerar con respecto a la enfermedad hepática en pacientes con cáncer, es la presencia de infección con hepatitis viral.

Los niños en tratamiento antineoplásico se consideran una población de mayor riesgo a contraer la infección debido a las frecuentes transfusiones de hemoderivados, biopsia de médula ósea, venoclisis para recibir tratamiento o para toma de muestras, los cuales están asociados con la inoculación parenteral del virus. (Yarzabal, 2002).

Aproximadamente el 70% de los pacientes con hepatitis B aguda tienen una forma subclínica o anictérica, mientras que el 30% desarrolla hepatitis icterica. En pacientes inmunosuprimidos la probabilidad de desarrollo de infección crónica es mayor, la cual es inversamente proporcional a la edad, así el riesgo de desarrollo de infección crónica de hepatitis B es de hasta un 90% de los recién nacidos de madres HBeAg positivo, de 25 a 30% en niños menores de 5 años y menos de 5% en adultos. (Velasco C. 2008).

Estos datos son cruciales en pacientes con cáncer, pues la quimioterapia, puede reactivar o empeorar una hepatitis B crónica y convertirla en fulminante, o si se adquiere durante la administración de tratamiento antineoplásico, el curso clínico puede ser solapado, manteniendo una alta y persistente viremia, convirtiéndose así en un potente portador de la infección (Espinoza et al., 2006).

En vista de que durante los últimos años se ha evidenciado la presencia de infección por virus de hepatitis B en niños hospitalizados en el Servicio de Hematología del Departamento de <sup>6</sup> PEDIATRIA del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti, y dado a que las posibilidades terapéuticas de la hepatitis viral aguda son limitadas y el tratamiento antivírico de la hepatitis viral crónica sólo resulta eficaz en una parte de los pacientes, surge la necesidad de realizar un estudio que permita evaluar la prevención de la infección por virus de la hepatitis B, mediante la inmunización en pacientes de este servicio.

## **1.3 OBJETIVOS**

### **1.3.1 OBJETIVO GENERAL**

Evaluar los niveles de anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en pacientes pediátricos con cáncer en el Servicio de Hemato-oncología del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona Anzoátegui, durante el periodo marzo- diciembre de 2008.

### **1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 2 Conocer los determinantes de salud: género, grupo de edades y diagnóstico histológico de neoplasias de los pacientes que ingresan en el Servicio de Hemato-oncología del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti.
- 3 Determinar el estado serológico inicial para el virus de Hepatitis B, en niños con leucemia, linfomas y tumores sólidos, que ingresan en el Servicio de Hemato-oncología del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti, con o sin inmunización previa
- 4 Evaluar la seroprotección contra virus de Hepatitis B, en los niños no vacunados al momento del diagnóstico o con títulos de anticuerpos contra el antígeno de superficie menores de 100UI/L que recibirán el esquema corto de vacunación (al ingreso, 1 y 2 meses).

- 5 Cuantificar los niveles de anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de hepatitis B cada 3 meses en los pacientes con seroprotección inicial
- 6 Detectar los casos de infección por virus de Hepatitis B, en niños que recibirán el esquema corto de vacunación.

## CAPITULO II: MARCO TEORICO

### 2.1 Hepatitis Viral

La hepatitis viral se conoce desde tiempo de Hipócrates hace más de 2000 años con el nombre de *ictericia infecciosa*; su naturaleza epidémica se conoce desde el siglo VII, período en que comenzaron a padecerse grandes epidemias, en poblaciones civiles y también militares. La importancia de la hepatitis como problema de salud pública y los múltiples fracasos para encontrar un modelo animal en el cual reproducir y estudiar la enfermedad fueron el motivo de que en el decenio de 1940 diversos grupos de investigadores iniciaran estudios de la transmisión del padecimiento en seres humanos. Se citan en particular los de los de Voght (1942), Mc Callum y Bradley (1944), Havens et al (1944) y Paul et al (1945) entre otros, quienes proporcionaron pruebas indirectas de que la causa de enfermedad eran dos tipos de virus diferentes desde los puntos de vista epidemiológico e inmunológico. (González y Torales, 2004).

En 1963, el Dr. Baruch Blumberg, quien estudiaba la hemofilia en el NIH-National Institute of Health (Institutos nacionales de Salud), descubrió un anticuerpo común (producido por el sistema inmunitario para combatir un virus o antígeno extraño) en los pacientes hemofílicos norteamericanos. Encontró que el anticuerpo “reaccionaba” o “atacaba” a un antígeno (sustancia extraña que el cuerpo identifica como potencialmente nociva) de un aborigen australiano. El antígeno identificado como antígeno de superficie de la hepatitis B, se encontraba en pacientes que padecían hepatitis B e inicialmente se llamó antígeno australiano. Con el tiempo en las investigaciones, se descubrió que el antígeno era la capa de superficie de la proteína que encapsula o rodea el virus de la hepatitis B. El Dr. Blumberg, que era

Biólogo químico, y el microbiólogo Irving Millman crearon una prueba que identificaba los virus de la hepatitis B en muestras de Sangre. En 1971, la prueba se convirtió en el primer método para detectar el virus en la sangre donada. Juntos Blumberg y Millman desarrollaron una vacuna contra la hepatitis B y ganaron el premio Nóbel de medicina en 1976, como reconocimiento de sus logros. (Informe PKID sobre la hepatitis pediátrica).

En 1975, en un simposio de la National Academy Sciences de Estados Unidos, se resumieron los hechos más sobresalientes, en relación con la hepatitis viral de la manera siguiente:

- Observación y caracterización mediante el microscopio electrónico del virus A de la hepatitis, su transmisión y el desarrollo de pruebas seroinmunológicas que comprueban la presencia de anticuerpos contra el virus A, en los individuos que la padecen.
- Observación del virus B de la hepatitis mediante microscopio electrónico, caracterización de sus antígenos y respectivos anticuerpos mediante pruebas altamente sensibles, así como también el desarrollo de una vacuna contra la hepatitis del tipo B a partir del antígeno de superficie y la elaboración de una globulina sérica hiperinmune a partir de plasma con altas concentraciones de anticuerpos contra antígenos de superficie para la hepatitis B.

Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS), considera que la infección por el Virus de Hepatitis B (VHB) es una de las infecciones más importantes desde el punto de vista clínico y epidemiológico, la considera por tanto un problema de salud pública, en especial porque puede tener un curso fulminante o

evolucionar hacia la cronicidad como hepatitis crónica, cirrosis hepática e incluso a hepatocarcinoma. (Velasco, C. 2008).

Se estima que más de 2 millardos de personas en el Mundo se han infectado, de los cuales aproximadamente 350 millones son portadores crónicos del virus y el principal reservorio viral a partir de cual se propaga la infección. Esta cifra aún en la era de la vacunación ha aumentado, con cerca de un millón de muertes al año relacionadas con hepatocarcinoma primario asociado a la infección por VHB, lo que hace a este virus la cuarta causa de muerte por enfermedades infecciosas a nivel mundial. (Martínez et al. 2007).

La Organización Mundial de la Salud considera que tres cuartas partes de la población mundial viven en áreas donde existe un nivel significativo de infección por VHB. En relación a la prevalencia se pueden establecer áreas de endemia alta, intermedia y baja, según el porcentaje de portadores del VHB. En las áreas de baja endemia, menos del 2% de la población son portadores del VHB, es decir, son HbsAg (+); en las áreas de endemia intermedia el porcentaje de HbsAg (+) oscila entre el 2-7%, mientras que en las zonas de endemia elevada el porcentaje de portadores se encuentra entre el 8-20%. (Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. 2005).

Las zonas de endemidad se pueden clasificar de acuerdo a la distribución geográfica a nivel mundial, según el porcentaje de portadores del VHB:

- Zonas de elevada prevalencia: Subeste de Asia, China, África Subsahariana, Alaska y Groenlandia.
- Zonas de prevalencia intermedia: Europa del este y mediterránea, África del norte y América del Sur y central.



- Zonas de baja prevalencia: Europa Occidental y Países Nórdicos, Australia, Nueva Zelanda y América del norte. (Codoñer, 2003).

En Latinoamérica, el conocimiento de la epidemiología de la hepatitis B es incompleto, predominando los datos obtenidos en bancos de sangre. No obstante algunos autores infieren que muchos países tienen una endemidad baja, mientras que existen regiones con endemidad intermedia y alta, como la Cuenca del Amazonas, parte del noreste de Argentina, Haití y República Dominicana. Basándose en el Anti-HBc, se encontró una alta seroprevalencia en República Dominicana (21.4%), Brasil (7.9%), Venezuela (3.2%) y Argentina (2.1%); la más baja se reportó en México (1.4%) y Chile (0.6%). (Velasco, C. 2008).

En Venezuela los niveles de prevalencia para la infección por VHB reportan datos diversos según las ciudades y comunidades estudiadas. Existen 3 focos de alta endemidad reportados en comunidades indígenas: etnias indígenas del sur (estados Amazonas y Barinas); indígenas del Delta Amacuro e indígenas del estado Zulia, como la etnia Yucpa, donde la prevalencia oscila entre 5.6 y 9.6%. En comunidades no indígenas como en el estado Barinas, se observa igualmente alta prevalencia; en donantes de sangre del Banco Municipal de sangre (Caracas), se ha reportado una prevalencia de 5.8% para anti-HBc y 0.71% para el HBsAg. Por su parte en el estado Anzoátegui, la prevalencia se ubica por debajo de la obtenida en otras ciudades de Venezuela (0.4% prevalencia para el HBsAg). Estos datos sugieren que el nivel de prevalencia promedio en Venezuela es intermedio (2-7%). (Martínez et al. 2007).

Otro aspecto importante en la epidemiología de la hepatitis B que se ha mantenido en el tiempo, es la edad de adquisición de la infección, no solo para la cronicidad, sino para el desarrollo de fibrosis, cirrosis y neoplasias. En relación a la cronicidad, esta es inversamente proporcional a la edad, así el riesgo de desarrollo de

infección crónica de VHB es de hasta un 90% en los recién nacidos de madres HBeAg positivas, de 25% a 30% en niños menores de 5 años y menos de 5% en adultos. Adicionalmente, en personas inmunosuprimidas la probabilidad de desarrollo de infección crónica es mayor. (Velasco, C. 2008).

El virus B es el prototipo de la familia de los hepadnavirus (virus ADN con tropismo preferencialmente hepático). El virión es esférico, de 42 nm de diámetro. Existen en él diversas especificidades antigénicas: en la cubierta externa está el antígeno de superficie, de naturaleza lipoproteica que también se encuentra libre en el suero, en forma de esferas pequeñas y túbulos de 22 nm de diámetro. En la nucleocápside o core, que alberga el ADN, se encuentra el antígeno del core. El antígeno e es un derivado del gen que codifica al primero que se secreta al suero. Estos antígenos desencadenan en el organismo sus correspondientes anticuerpos. (Codoñer, 2003)

El genoma del VHB tiene una longitud de 3.2 kb, y posee cuatro regiones de lectura que corresponden a otros tantos genes: el gen S, que codifica HBsAg y las proteínas pre- S1 y pre- S2, que son importantes para la unión del virus a las células; el gen C, del HBcAg, que con su región precore codifica el HBeAg; el gen P, codifica la ADN- polimerasa (enzima que repara el genoma); y el gen X que tiene un papel en la oncogénesis promovida por este virus. Se replica por transcripción inversa de un ARN intermediario produciendo un gran exceso del HBsAg en la forma de esferas de 22nm y de túbulos (de 100 a 1.000 veces más que viriones) que se liberan en el suero. (Codoñer, 2003).

Un logro importante en la virología se obtuvo con los diferentes aislamientos realizados del genoma a nivel mundial, lográndose la clasificación genética del VHB en 8 genotipos, identificados desde la A a la H, con distribución geográfica diferente. Aún existe controversia sobre la utilidad del genotipo viral en VHB, a diferencia de la

infección por el virus de la hepatitis C (VHC), donde si está bien establecido el papel del genotipo en el tratamiento. Cada día hay mas pruebas de que el genotipo de VHB puede influir en la respuesta al tratamiento y curso clínico, incluido el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma (HCC). (Velasco, C. 2008).

El genotipo A es pandémico, distribuido ampliamente en el mundo, se encuentra en Norte América, Norte de Europa, y África; el B y C se encuentra en Asia y Oceanía, y se han relacionado con la enfermedad hepática más severa; el D en el sur de Europa, la India y Medio Oriente; el E en África; el F en Sur y Centroamérica; el G en Estados Unidos y Francia; y el H en Sudamérica. Niños con genotipo C muestran una seroconversión del HBeAg más lenta que los niños infectados con genotipo B. Por otra parte, en un futuro los genotipos pueden ser subdivididos en 24 genotipos secundarios, basados en por lo menos el 4% de la secuencia del genoma. (Velasco, C. 2008).

En la década de los 70 se describieron cuatro subtipos basados en el determinante antigénico común “a” (adw, adr, ayw, ayr). Posteriormente se adiciona un determinante q, y se divide en q (positivo) q (negativo) y se clasifican en nueve subtipos diferentes para el determinante antigénico común “a”. Aunque la determinante antigénica “a” carece de relevancia clínica, es un epítotope inmunodominante que constituye la diana de los anticuerpos neutralizantes frente al HBsAg, y el avance se observa en la descripción de mutantes de escape de determinante “a”. (Velasco, C. 2008).

La replicación viral tiene su significancia, se ha planteado que un portador crónico de VHB puede producir hasta  $10^{12}$  viriones/ día, con una vida media en circulación periférica de 24 horas, junto con una alta tasa de error de la transcriptasa inversa de VHB, por lo que las cuasiespecies del virus pueden sustituir cada nucleótido del pequeño genoma 3.2 kb dentro de un paciente diariamente, es decir la

tasa de mutaciones también es muy elevada, estimándose de  $10^{-4}$  mutaciones ciclos. Esto favorece la adaptación rápida del virus en un ambiente cambiante. Un número elevado de mutaciones, inserciones, deleciones y recombinaciones, se han descrito en los últimos 10 años, a partir de las cuales el VHB tiene una diversidad genética. La mayoría de estas mutaciones aparecen en el curso natural de la infección, lo cual se debe a la influencia del uso de inmunoprofilaxis pasiva y activa, y tratamiento antiviral. La mayoría de los virus mutantes son defectivos y no viables, aquellos que logran mantenerse, representan una ventaja sobre la cepa salvaje. (Velasco, C. 2008).

Hasta la fecha se han identificado 4 grupos de variantes mutadas: de la envoltura viral del gen S, de la polimerasa viral, gen P, de la región del pre-core-core, y en el gen X. La variante de la envoltura viral, gen S, con cambios en el determinante “a” del HBsAg se asoció a la evasión de los mecanismos de vigilancia inmunológica que escapan a la vacunación y a los beneficios del uso de la inmunoglobulina específica frente al virus, por lo que se denomina mutante de escape vacunal. Igualmente preocupante es el hecho de que la infección activa por algunas de estas cepas pase inadvertida a las pruebas comerciales que detectan HBsAg sérico. Existe un consenso que esta cepa mutante en el gen S, pueden ser transmitidas vertical y horizontalmente y son plenamente competentes para generar infecciones activas, susceptibles de cronificarse, en individuos aparentemente inmunes. Por lo tanto, estas cepas pueden crear un problema de salud pública. (Velasco, C. 2008).

La variante de la polimerasa viral, gen P, confiere resistencia a los tratamientos con inhibidores de la enzima, análogos de nucleótidos/ nucleósidos, inhibidores de la síntesis de ADN viral como la Lamivudina y el famciclovir. La más conocida descrita por Susuki et al. (2002) y denominada YMDD, es secundaria al tratamiento con Lamivudina. (Velasco, C. 2008).

La variante de la región precore –core, es la mutación más frecuente en la que existe una sustitución de la guanina por adenina en el nucleótido 1986 de la región precore. Debido a ello, los hepatocitos infectados con este virus mutante son incapaces de secretar HBeAg. Puesto a que esta mutación no afecta la replicación viral, el virus se sigue produciendo en grandes cantidades. De este modo se caracteriza por la presencia de niveles elevados de viremia en ausencia del HBeAg, o incluso en presencia del anti- HBe. Esta mutación es responsable de una alteración de la respuesta frente el interferón, y de la actividad continuada de la enfermedad después de la seroconversión del HBeAg al anti-HBe. También se ha detectado madres portadoras cuyos hijos han padecido de forma fulminante la hepatitis B. (Codoñer, 2003).

La variante en el gen X, mutante X, cursa con ausencia de marcadores serológicos de infección por VHB. Se asocia con frecuencia a carcinoma hepatocelular y hepatitis fulminante. De este modo, esta mutante clonal resulta en aumento y disminución de la apoptosis, lo que sugiere un posible papel cancerígeno. (Codoñer, 2003).

Antes del decenio de 1960 se consideraba que el virus de la hepatitis B sólo se transmitía por vía parenteral. Sin embargo, hoy en día se ha demostrado que puede seguir varias vías. Todos los infectados pueden transmitir la enfermedad en la fase aguda y también la pueden transmitir muchos individuos con la infección crónica. El VHB se aísla no solo en la sangre, sino también en otros líquidos orgánicos como: semen, secreciones vaginales, saliva, sudor y lágrimas.

## **2.2 Formas fundamentales de transmisión del VHB**

### **2.2.1 Transmisión vertical o perinatal**

Se produce de una madre con infección aguda o portadora crónica del VHB, especialmente en aquellos que además de presentar el HBsAg también presentan el antígeno e (HBeAg). Cuando la madre es HBsAg (+) y HBeAg (+) la probabilidad de transmisión al neonato es del 65-90%, mientras que cuando la madre es HbsAg (+) y HBeAg (-) el riesgo de trasmisión vertical es del 5-30%. Esta transmisión se produce fundamentalmente en el momento del parto al entrar en contacto el neonato con sangre y/o secreciones vaginales maternas contaminadas por el VHB. Esta transmisión tiene una enorme importancia, ya que el 70-90% de los recién nacidos que se infectan se convierten en portadores crónicos del VHB, con la trascendencia que esto supone. Es la principal vía de transmisión a nivel mundial

### **2.2.2 Transmisión horizontal**

Es la que se produce entre personas que conviven en el mismo espacio. Se considera que se debe al contacto de sangre o de fluidos corporales contaminados con soluciones de continuidad de piel y/o de las mucosas.

Transmisión percutánea: El virus de hepatitis B puede vivir durante más de siete días sobre una superficie y en sangre seca a 25°C. Por contacto manual con superficies contaminadas con sangre como bancas de laboratorio, tubos de ensayos o instrumentos de laboratorio, transmitiéndose el virus a través de la piel o membranas mucosas (Informe PKID sobre la hepatitis pediátrica).

### 2.2.3 Transmisión por vía parenteral

Clásicamente llamada *hepatitis sérica* (SH) o *hepatitis de “jeringuilla”*. En la actualidad la transmisión del VHB a través de transfusiones de sangre y hemoderivados es muy poco probable por las medidas que se toman en los Bancos de Sangre, respecto al control de los donantes, control de la sangre antes de administrarse, etc. Sin embargo la adicción a drogas por vía parenteral es un comportamiento de altísimo riesgo de infección por el VHB y es una causa frecuente de Hepatitis B aguda y crónica en los fármacodependientes en los países desarrollados. También la acupuntura, tatuajes, perforaciones para pendientes, piercing, etc., son posibles mecanismos de transmisión de infección por VHB. (Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. 2005).

Transmisión sexual: también es muy importante y de hecho en los países de endemia baja e intermedia el 50% de los casos de hepatitis B se producen por contactos hetero u homosexuales, siendo uno de la pareja portador del VHB. La promiscuidad sexual y la coexistencia de otras enfermedades de transmisión sexual facilitan el riesgo de infección por el VHB.

La Academia Americana de Pediatría en el 2005, señaló que en los niños con madres con HBsAg positivo no esta contraindicada la lactancia materna por lo que actualmente se descarta como mecanismo de transmisión. (Velasco, C. 2008).

### **2.3 Patogenia**

El virus de hepatitis B, no es un virus directamente citopático. La respuesta inmunitaria del huésped frente a las células hepáticas infectadas, es la que determina la lesión hepatocelular. El primer paso en el proceso de la hepatitis aguda consiste en la infección de los hepatocitos por el VHB, lo que da lugar a la aparición de antígenos del virus en la superficie celular. Los más importantes de estos antígenos pueden ser los de la nucleocápside, el AgHBc y el AgHBe. Estos antígenos, en combinación con las proteínas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase I, convierten a la célula en diana para la lisis por células T citotóxicas (Behrman y Jonson 2000).

Se han invocado diferencias en la intensidad de la respuesta de las células T citolíticas y en la elaboración de las citocinas antivíricas por las células T para explicar las diferencias evolutivas entre los pacientes que se recuperan tras sufrir una hepatitis aguda y aquellos que evolucionan hacia una hepatitis crónica y los existentes entre los que sufren una hepatitis leve y los afectados por una forma grave (fulminante) de infección aguda por el virus de Hepatitis B (Braunwald y Fauci 2006).

### **2.4 Manifestaciones Clínicas**

No hay nada específico en la sintomatología de la hepatitis B aguda. La enfermedad aparece después de un período de incubación prolongado que oscila entre los 45 y 160 días con una media de alrededor de 120 días. Aproximadamente el 70% de los pacientes con hepatitis B aguda tienen una forma subclínica o anictérica, mientras que el 30% desarrolla hepatitis icterica. (Codoñer, 2003).



El curso típico de esta última presenta 3 fases características:

1.- *Período prodrómico*: aparecen manifestaciones no hepáticas, muchas de tipo vasculítico, como la acrodermatitis papulosas de Gianotti- Crosti. Por lo general aparece también fiebre que no sobrepasa a las 38.5°C, mialgias, manifestaciones digestivas y/o respiratorias, astenia, anorexia y, a veces, artralgias.

2.- *Período icterico*: La sintomatología del período anterior remite cuando aparece la ictericia. Esta se ve precedida de coluria. En los niños suele ser muy leve y no se acompaña de prurito. Existe hepatomegalia ligeramente dolorosa y discreta esplenomegalia. Suele durar una semana. También ocurre un incremento de las cifras de transaminasas y de los niveles de bilirrubina sérica.

3.- *Período de convalecencia*: En los niños es muy corto, con vuelta a su actividad habitual en una semana, mientras que en los adolescentes se prolonga con astenia y anorexia que puede llegar a durar de 1 a 3 meses.

En adultos, la hepatitis fulminante a causa de una infección por el VHB ocurre en menos del 1% de los casos, siendo aún más raro en los niños. Es más frecuente en caso de coinfección con el virus de hepatitis delta.

## **2.5 Marcadores serológicos de la infección por virus de Hepatitis B**

La infección por el virus de la Hepatitis B posee varios marcadores entre ellos tenemos:

1.- Antígeno de superficie (AgHBs): es el primer marcador que se detecta en sangre y aparece semanas o meses después del contagio. Su valor máximo coincide con las manifestaciones clínicas y con la elevación de las

Transaminasas; después disminuye y desaparece con la recuperación clínica y en la convalecencia. Su presencia después de 6 meses significa infección crónica.

2.- Antígeno e (AgHBe): aparece al mismo tiempo o poco después que el AgHBs, coincide en el tiempo con tasas de multiplicación vírica y refleja la presencia de viriones íntegros y de DNA del virus (Braunwald y Fauci, 2006). La presencia de AgHBe superior a 10 semanas es muy sugestiva de evolución crónica.

La presencia de este antígeno es un marcador importante de transmisibilidad y contagiosidad (Tregnagh et al. 2005).

3.- Antígeno *core* (AgHBc): No se dosifica en el plasma. Puede investigarse en el núcleo del hepatocito, mediante biopsia hepática.

4.- ADN de la hepatitis B vírica (ADN VHB): Se usa para determinar la presencia del ADN del virus circulando en sangre, lo que indica cuanta multiplicación viral ocurre en el hígado. Esta prueba se utiliza básicamente durante el tratamiento para establecer el éxito de la terapia. (Informe de PKID sobre la hepatitis pediátrica).

5.- Anticuerpo contra el Antígeno *core* (anti-HBc): es el primer anticuerpo en aparecer, fundamentalmente el de clase IgM que después disminuye y desaparece en las infecciones autolimitadas de 3 a 12 meses y acaban por hacerse indetectables en cambio los de tipo IgG persisten durante toda la vida.

6.- Anticuerpo contra el Antígeno de superficie (anti-HBs): no aparece durante la fase aguda, sino hasta la convalecencia y alcanzan títulos altos semanas o meses más tarde, los cuales disminuyen gradualmente después. Como anticuerpos protectores confieren inmunidad a la reinfección, puede adquirirse de 3 maneras: a) por infección, en cuyo caso también se adquiere el anti-HBc, b) por vacunación con AgHBs o por la aplicación de gammaglobulina hiperinmune antihepatitis B (Farreras y Rozman 2000).

7.- Anticuerpo e de la hepatitis B (anti-HBe): Es el segundo anticuerpo que aparece a medida que el antígeno e desaparece, traduce disminución de la infectividad. En las infecciones crónicas de hepatitis B puede indicar el final de la fase inmutolerante y el principio de la fase de inmunodepuración. Las personas que tienen el anti- HBe y el AgHBs se deben considerar todavía infecciosas y con capacidad para transmitir la enfermedad. (Informe de PKID sobre la hepatitis pediátrica).

## 2.6 Nuevos marcadores

Los agentes antivirales actuales tienen poco efecto inhibitorio sobre el cccADN, explicando así, las altas tasas de recaída al suspender el tratamiento. El mecanismo de persistencia del virus B en su forma cccADN, el cual reside en el núcleo del hepatocito y sirve como plantilla de la transcripción durante la réplica del virus constituye un gran problema. Un parámetro que parece ser prometedor es la determinación de los niveles del cccADN con PCR en tiempo real, en pacientes con 48 semanas de la terapia con Adefovir, reflejaron una reducción de menos de un  $\log^{10}$  en el nivel del cccADN. (Velasco, C. 2008).

Las distintas manifestaciones clínicas permiten sospechar el diagnóstico de la enfermedad en las formas agudas, diferente a lo que ocurre en las formas crónicas donde el paciente puede presentarse como portador asintomático, y el diagnóstico se realiza a través de los exámenes del laboratorio, encontrándose anomalía en los valores de bilirrubina, alaninoaminotransferasa (ALT), aspartatoaminotransferasa (AST), gamma-glutamyl-transpeptidasa (GGTP), proteínas, etc. Otros estudios complementarios como ecograma hepatobiliar y biopsia hepática, permiten conocer el grado de daño tisular, siendo los marcadores virales (AgHBs, Anti-AgHBs, Anti-HBe) los que confirman el diagnóstico de hepatitis B (Espinoza et al., 2006).

La alaninoaminotransferasa (ALT) sérica y aspartatoaminotransferasa (AST) muestran un incremento variable durante la fase prodrómica de la hepatitis vírica aguda que precede a la concentración de bilirrubina. Sin embargo, la elevación aguda de estas enzimas no se correlaciona bien con el grado de lesión hepatocítica. La máxima elevación oscila entre 400 y 4000 UI o más; estas concentraciones suelen alcanzarse cuando el enfermo presenta ictericia clínicamente evidente y disminuye de manera progresiva en la fase de recuperación de la hepatitis aguda.

El diagnóstico de hepatitis anictérica se basa en las manifestaciones clínicas y en la elevación de las aminotransferasas. La ictericia suele apreciarse en la esclerótica o en la piel cuando la concentración de bilirrubina supera los 2.5mg/dl. Cuando aparece ictericia, lo habitual es que la concentración de bilirrubina se eleve hasta límites que fluctúan entre 5 y 20mg/dl. La bilirrubina sérica puede seguir elevándose a pesar de que se inicie un descenso de las concentraciones de aminotransferasas séricas

La confirmación de Hepatitis B consiste en la determinación de los marcadores serológicos tanto para el diagnóstico de fase aguda como para el de fase crónica, encontrándose positivos en la fase aguda: AgHBs, IgM Anti-HBc, los cuales se hacen positivos durante la aparición de los síntomas clínicos (fase icterica de la enfermedad), hasta uno o dos meses después. Una vez que desaparece el AgHBs, se detecta en el suero el Anticuerpo contra el AgHbs (Anti-AgHbs), que a partir de entonces persiste indefinidamente. Así mismo en la fase crónica los marcadores serológicos positivos serán el IgG Anti-HBc, AgHBs y los marcadores de multiplicación (AgHBe y DNA del HBV) que expresan a su vez el período de máxima infección y así como también de máxima lesión Hepática. (Braunwald y Fauci, 2006).

## 2.7 Hepatitis crónica

Es una enfermedad que se caracteriza por la lesión necroinflamatoria del hígado causada por infección por el VHB, con persistencia del AgsHB por más de 6 meses. La hepatitis B crónica se ha clasificado en 3 cursos evolutivos en base a la existencia de AgeHB positivo o negativo. La hepatitis crónica con AgeHB positivo, producida por la cepa salvaje del VHB y cuya característica son las concentraciones elevadas en el suero de ADN-VHB, corresponde a una fase inicial de la enfermedad, la hepatitis crónica AgsHB negativo, con presencia o ausencia del Anti -HBe, es debida a la existencia de virus mutantes en la región del precore o en el promotor del core, esta considerada como una fase avanzada de la enfermedad y los niveles de ADN-VHB no son tan elevados y el portador inactivo del virus B, con el AgsHB negativo y el Anti -HBe presentes, ADN-VHB en suero <2000UI/ml con ALT normales y sin actividad necroinflamatoria. (Velasco, C. 2008).

El diagnóstico es clínico y de laboratorio sin embargo se apoya concluyentemente en una biopsia hepática, realizada por lo menos 6 meses después de un cuadro de hepatitis aguda, para evitar confusiones de interpretación. Por tal motivo se han establecido los siguientes criterios diagnósticos:

### Hepatitis Crónica:

- 1.- AgsHB positivo más de 6 meses.
- 2.- Concentraciones de ADN sérico >20.000UI/ml ( $>10^5$  copias/ml); niveles de 2.000- 20.000UI/ml ( $10^4$ -  $10^5$  copias/ml) son frecuentemente observadas en pacientes con hepatitis crónica AgeHB negativo.
- 3.- Elevación persistente o intermitente de los niveles de AST/ ALT.
- 4.- Biopsia hepática mostrando hepatitis crónica con moderada a severa actividad necroinflamatoria.

Estado de portador crónico inactivo:

AgsHB positivo más de 6 meses.

AgsHB negativo, Anti –HBe positivo

Concentraciones de ADN sérico <2000UI/ml.

Persistencia normal de AST/ ALT.

Biopsia hepática confirma ausencia o significativa actividad necroinflamatoria.

Hepatitis B resuelta

- Historia previa de hepatitis aguda o crónica o presencia de anti-HBc y anti-HBs.
- HBsAg negativo.
- Concentraciones indetectables de ADN sérico (ocasionalmente pueden ser positivas con técnicas muy sensibles).
- Concentraciones normales de ALT.

La biopsia hepática es realizada para conocer el grado del daño hepático y descartar otras patologías y permite seleccionar el paciente que será tratado. En la evaluación y seguimiento la biopsia no es necesaria en pacientes con ALT normales, a menos que exista evidencia de enfermedad hepática subyacente y cuando se requiere tomar la decisión de tratamiento basada en la actividad necroinflamatoria moderada y fibrosis hepática. Lo más importante del estudio histológico es que indica el estudio evolutivo, pero no la intensidad de la progresión. La biopsia hepática es muy útil en las personas que no tienen indicación clara para el tratamiento. Un aspecto controversial en la realización de la misma, es utilizar laparoscopia, en comparación con el método convencional, ya que permite además de tomar la muestra de tejido, explorar la superficie hepática, lo que rápidamente puede orientar hacia cirrosis. (Velasco, C. 2008).

## **2.8 Tratamiento de la Hepatitis B**

### **2.8.1 Tratamiento en la Fase Aguda**

Aunque se ha desarrollado un tratamiento para la Hepatitis B crónica, las posibilidades terapéuticas de las hepatitis agudas producidas por este virus son limitadas. En la Hepatitis B, el 99% de los adultos previamente sanos que presenta cuadro clínico evidente de Hepatitis aguda se recuperan completamente, por tanto es poco probable que el tratamiento antivírico mejore las tasas de recuperación y no es necesario emplearlo. En los casos raros de Hepatitis B aguda grave, se ha intentado con éxito el tratamiento con Lamivudina, uno de los análogos empleados en el tratamiento de la Hepatitis B crónica. Sin embargo no se han llevado a cabo ensayos clínicos para comprobar la eficacia de esta estrategia, por lo que la Hepatitis B aguda grave, no es indicación aprobada para este tratamiento. (Braunwald y Fauci, 2006).

Aparte de estas consideraciones terapéuticas específicas en la mayoría de los casos de hepatitis vírica aguda típica generalmente no es necesario ningún tratamiento específico. Aunque las formas clínicas graves ameritan hospitalización, la mayoría de los pacientes no precisa atención hospitalaria. El reposo en cama estricto y prolongado no es necesario para la recuperación total, pero muchos pacientes mejoran con la restricción de la actividad física. Es aconsejable que la dieta sea hipercalórica y dado que muchos pacientes sienten náuseas al final del día, el aporte calórico principal se tolera mejor en la mañana. Hay que evitar los medicamentos que causan efectos adversos como colestasis y aquellos que son metabolizados por el hígado. El tratamiento con glucocorticoides no tiene utilidad en la hepatitis viral aguda. Incluso en los casos graves que cursan con necrosis en puentes, los ensayos controlados no han podido demostrar la eficacia de los esteroides. En realidad este tratamiento puede ser peligroso. (Braunwald y Fauci, 2006).

En la Hepatitis B fulminante el objetivo del tratamiento es mantener al paciente con vida mediante el control del equilibrio hidroelectrolítico, el apoyo circulatorio y respiratorio, el control de la hemorragia, la corrección de la hipoglucemia y el tratamiento de otras complicaciones de la situación de coma, en la esperanza de que se produzca regeneración y recuperación del hígado. Cada vez se recurre con más frecuencia al trasplante de hígado en los pacientes con hepatitis fulminante con resultados excelentes. (Braunwald y Fauci, 2006).

### **2.8.2 Tratamiento en la Fase Crónica**

La probabilidad de que una Hepatitis B aguda se cronifique varia en función de la edad. La infección adquirida al nacer se acompaña de una infección clínicamente silente, pero la probabilidad de que se transforme en una infección crónica es de 90%, mientras que la infección en un adulto joven inmunocompetente se sigue habitualmente de una hepatitis aguda clínicamente evidente, pero con un riesgo de cronicidad de solo el 1%. La intensidad de la lesión hepática en los pacientes con Hepatitis B crónica es variable, y oscila desde su ausencia, en los portadores asintomáticos, a una intensidad entre leve y grave.

Los hallazgos histopatológicos en los pacientes adultos con Hepatitis B crónica, es probablemente más importante valorar el grado de replicación del virus de la Hepatitis B que solo su histología. Los sujetos en fase replicativa tienden a padecer una Hepatitis B crónica más grave, mientras que los que se encuentran en fase no replicativa suelen padecer una hepatitis crónica mínima, leve o son portadores asintomáticos de la Hepatitis B; sin embargo los datos sobre la replicación viral no siempre coinciden con la categoría histológica. El tratamiento casi siempre suele depender de la replicación viral. El interferón fue el primer tratamiento aprobado para



la Hepatitis B crónica, aunque el recientemente aprobado Dideoxínucleosido Lamivudina amplía las opciones de tratamiento.

En Pediatría se mantiene la división de los pacientes en 2 subgrupos para el enfoque terapéutico requerido: pacientes con hepatitis B crónica con HBeAg (+) y pacientes con hepatitis crónica con HBeAg (-). Se han aprobado 2 drogas siguiendo los mismos criterios que en los adultos; el interferón pegilado (en sustitución al interferón alfa) y Lamivudina, constituyendo una opción terapéutica eficaz y segura. En un estudio grande con niños infectados en forma crónica con el VHB, la Lamivudina demostró ser segura y eficaz durante 3 años, aunque la duración óptima del tratamiento no esta clara, la seguridad y eficacia de Lamivudina durante 1 año en niños de 2 o más años de edad se ha establecido, también es otra alternativa en niños con enfermedad activa. (Velasco, C. 2008).

Con respecto al Interferón pegilado, se ha especulado que se observa mejor respuesta al tratamiento en pacientes jóvenes, por no producir resistencia y en especial si la infección es por los genotipos A y B, siendo una buena alternativa en pacientes HBeAg (+). (Velasco, C. 2008).

En pacientes con Hepatitis B crónica, el tratamiento prolongado con glucocorticoides no solo es ineficaz sino que resulta ser perjudicial. No obstante se ha aconsejado el tratamiento de corta duración como una posible estrategia antivírica. Se están evaluando y desarrollando diversos análogos de nucleósidos activos contra el virus de la Hepatitis B. El ganciclovir y el fanciclovir tienen tan solo una actividad limitada contra la Hepatitis B; sin embargo la Lamivudina que inhibe la actividad de la transcriptasa reversa tanto en el Virus de Inmunodeficiencia Humana como en el Virus de la Hepatitis B, es un potente y eficaz fármaco para el tratamiento de los pacientes con Hepatitis B crónica. (Braunwald y Fauci, 2006).

Para portadores asintomáticos no replicativos, de la Hepatitis B no está indicado ningún tratamiento o no está disponible. Mientras que los pacientes con Hepatitis B crónica descompensada, que no son candidatos al tratamiento con interferón, pueden responder a la Lamivudina con desaparición de todos los signos de descompensación.

En los pacientes con Hepatitis B crónica, en fase terminal, el trasplante hepático es el único tratamiento con posibilidades de salvar la vida del paciente. La reinfección del nuevo hígado es casi obligada, sin embargo el grado de lesión hepática inducida por el virus en el nuevo hígado es variable. La mayoría de los pacientes se convierten en portadores con un alto nivel de viremia pero con una lesión hepática mínima.

Por desgracia en un porcentaje impredecible de casos se produce una lesión hepática grave, que a veces se comporta como una hepatitis fulminante y otras sigue un recorrido que reproduce de forma acelerada la evolución de la hepatitis crónica grave original. Se ha conseguido prevenir la aparición de hepatitis B tras trasplante hepático mediante profilaxis con inmunoglobulina contra el virus de la Hepatitis B y análogos de nucleósidos, como Lamivudina. (Braunwald y Fauci, 2006).

## **2.9 Vacunas contra Hepatitis B**

La infección por Hepatitis B es una enfermedad prevenible. El objetivo primario de la vacunación consiste en prevenir la infección crónica, sus secuelas y el estado de portador. El objetivo secundario es evitar la infección aguda por hepatitis B. Las vacunas disponibles son seguras y efectivas teniendo un 95% de efectividad en la prevención del desarrollo de la infección crónica al aplicar el esquema completo de tres dosis. (Tregnagh et al. 2005).

Desde 1991, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó la incorporación de vacunas VHB en los programas de inmunización. Las vacunas disponibles en Latinoamérica son las obtenidas por recombinación genética. Existe comercialmente varios tipos de vacuna y todas contienen HBsAg obtenido y purificado por tecnología de DNA recombinante en levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) en las que se insertan el gen responsable de la síntesis del HBsAg. Contienen como adyuvante hidróxido de aluminio y como conservante timerosal. Deben conservarse entre +2 ° C y + 8 ° C sin congelar, pues en este caso pierde su poder inmunógeno y deben desecharse. (Tregnagh et al. 2005).

## **2.10 Generaciones de Vacunas**

Las vacunas iniciales contra hepatitis B fueron obtenidas cuando Krugman en 1971 publicó los resultados de una vacuna obtenida tras la ebullición durante 1 minuto de suero de pacientes infectados por VHB, con lo que lograba con su aplicación la aparición de anticuerpos protectores en niños susceptibles, quienes no desarrollaban la infección. Investigaciones posteriores dieron como resultado la obtención de vacunas purificadas a partir del plasma de portadores crónicos de HBsAg, por tal motivo se denominaron vacunas plasmáticas o de primera generación. Actualmente no son utilizadas por el riesgo que implican.

La aplicación de la biología molecular y de las técnicas de recombinación genética ha permitido modificar muchos aspectos de la producción y calidad de las vacunas actuales. La vacuna de la hepatitis B actualmente disponible denominada de segunda generación ha sido sin duda la primera gran vacuna obtenida de este modo. Las técnicas de recombinación genética del DNA han permitido expresar el HBsAg del VHB en diversos tipos de célula entre las que cabe destacar la levadura común (*Saccharomyces cerevisiae*). La recombinación del gen que codifica el HBsAg en esta

célula, permite obtener partículas de HBsAg casi idénticas a las encontradas en el plasma de los individuos infectados.

A las ventajas estrictamente tecnológicas se suman las de tratarse de un microorganismo diariamente ingerido como componente del pan o de la cerveza, es decir al que esta expuesto casi toda la población, lo cual hace muy remota la posibilidad de reacciones de tipo anafiláctica tras la administración de la vacuna. El conocimiento preciso de la secuencia de aminoácidos del principal polipéptido estructural de la cubierta del VHB y de las porciones de moléculas que actúan como dominantes antigénicos han abierto la posibilidad teórica de conseguir sintetizar *in vitro* péptidos con secuencias de aminoácidos idénticos a la secuencia de nucleótidos del gen S.

En la práctica sin embargo este tipo de vacunas denominadas de tercera generación apenas ha avanzado, uno de los principales obstáculos parece ser la escasa inmunogenicidad de estos péptidos sintéticos. (Tregnagh et al. 2005)

### **2.11 Eficacia e inmunogenicidad**

La inmunogenicidad de las vacunas recombinantes y las derivadas del plasma pueden considerarse similares. Tres dosis inducen una respuesta protectora de anticuerpos en el 95 % y 98% de los individuos vacunados. Los títulos protectores se empiezan a alcanzar a las 2 semanas de la segunda dosis y se consideran títulos iguales o superiores a 10 mUI/ml de Anti-HBs. En inmunocomprometidos la eficacia reportada con vacunas plasmáticas con dosis doble se ha reportado hasta 65% de títulos protectores y es conocido que la respuesta es variable y dependiente de dosis y esquema de vacunación, pero estudios con vacuna recombinante a dosis y esquema habitual llega a niveles protectores del 68%. La eficacia vacunal, no se ve alterada

por la administración simultánea de Inmunoglobulina Antihepatitis B en los casos de recién nacidos de madres portadoras de HbsAg, así como en los esquemas de profilaxis postexposición, en los que está indicada la profilaxis mixta pasiva- activa.

Hay un efecto dosis dependiente en la respuesta inmune desarrollada en los niños y como norma general se acepta que a mayor dosis de antígenos administrados, mayor nivel de anticuerpos protectores se desarrollan. (Tregnagh et al. 2005).

## **2.12 Reacciones adversas**

Las vacunas tienen un perfil de seguridad excelente. Las reacciones adversas locales son transitorias y se presentan en el 3-5% de los vacunados en forma de irritación local con eritema, induración y dolor en el punto de inyección. Las reacciones generales se caracterizan por febrícula, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, cefaleas, artralgias, mialgias, aunque su incidencia es muy baja y se resuelven espontáneamente. Otras raras reacciones locales, son erupción, prurito y urticaria. Con esta frecuencia han sido descritos, cuadros de síncope, hipotensión, broncoespasmo, angioedema y linfadenopatías. Algunas complicaciones neurológicas, como vértigo y parestesias, pueden presentarse rara vez. (Gamboa y Arraíz, 1995).

### 2.13 Indicaciones

Se debe lograr la vacunación universal de todos los recién nacidos, lactantes y adolescentes, según la estrategia elegida para cada país y además la inmunización selectiva orientada a los grupos de riesgo.

En la actualidad las indicaciones aceptadas de vacunación en hepatitis B preexposición son las siguientes:

- Todos los niños desde el periodo neonatal.
- Todos los adolescentes idealmente entre los 11 y 12 años de edad.
- Personas que utilicen inyecciones inadecuadas (administración de drogas ilícitas vía endovenosa).
- Jóvenes adultos con enfermedades de transmisión sexual, con o sin historias de promiscuidad heterosexual, bisexual u homosexual.
- Trabajadores de la salud en contacto con sangre o sus derivados.
- Niños inmunocomprometidos a los cuales se les aplicará en función de la edad una doble dosis de antígenos.
- Trabajadores de instituciones de personas con retardo mental o enfermedad psiquiátrica.
- Trabajadores de instituciones de cuidados a niños (guarderías, casas de adopción o escuelas).
- Pacientes que requieren transfusiones repetidas o en hemodiálisis.
- Contactos intradomiciliarios o estrechos con portadores.
- Viajeros a zonas de alto riesgo por prevalencia.

## 2.14 Contraindicaciones y Precauciones

Solo la anafilaxia y algunos componentes de la vacuna, las reacciones graves a dosis previas de vacuna y la presencia de infección con fiebre elevada son contraindicaciones a estas vacunas. No deben administrarse en recién nacidos prematuros de menos de 2000 gramos y hasta que al menos alcancen tal peso, debe esperarse, salvo en el caso que sean niños nacidos de madres portadoras de HbsAg. No está contraindicada en el caso de mujeres embarazadas, con alto riesgo de contraer la infección, ya que las vacunas recombinantes genéticas contienen solo partículas del HbsAg no efectivo. Por el contrario, la infección materna por VHB durante el embarazo y sobre todo el ultimo trimestre puede producir enfermedad grave de la madre y tiene un alto riesgo de transmisión vertical al feto o recién nacido. (Gamboa y Arraíz, 1995).

## 2.15 Calendario de Vacunación

El esquema de vacunación en recién nacidos y lactantes es de 0-2-4 meses. Hay trabajos que avalan el uso de esquemas diversos de aplicación (0-1-6/0-2-6/2-4-6). Neal A, Halsey *et al*, en un artículo de *Pediatrics* 1999, compararon el esquema clásico de vacunación 0-1-6 meses con el esquema 0-12-24 meses, no existiendo diferencias importantes en el nivel de anticuerpos protectores. Este esquema podría ser utilizado en poblaciones de baja endemicidad y escasamente cumplidores de los esquemas de vacunación, lo que evitaría reiniciar o dejar incompletos programas de vacunación. Esta pauta es recomendable si se quiere alcanzar niveles protectores de anticuerpo en el menor tiempo posible.

En niños con peso menor de 2.000 gramos se iniciará la vacunación al alcanzar ese peso, salvo que sea hijo de madre HbsAg positivo; en ese caso se aplica la primera dosis en las primeras 12-24 horas de vida y además 0.5 ml de IgHB antes de las 12 horas de vida, en masas musculares distintas y con jeringas distintas. En adolescentes no vacunados, entre los 10-13 años, con 3 dosis (0-1-6 meses) sin realizar serología previa ni postvacunación. (Tregnagh et al. 2005).

Es preciso insistir en que la pauta habitualmente recomendada (0-1-6 meses), al igual que otras pautas para otras vacunaciones, es solo una pauta de referencia. Alteraciones en su cumplimiento influyen poco en el resultado final y son a veces inevitables para integrar a un mayor número de personas en los programas de vacunación). En general se recomienda proseguir las pautas interrumpidas por cualquier motivo, sin que sea necesario volver a empezar. No obstante se considera conveniente que el intervalo entre la primera y segunda dosis (primovacunación) no sea prolongado, mientras por lo contrario existe un amplio margen para la administración de una tercera dosis. (Tregnagh et al. 2005)

## **2.16 Vías de administración**

La administración de la vacuna se realiza por vía intramuscular en la región antero lateral del vasto externo en recién nacidos y lactantes. En niños mayores y adolescentes se administrará en el deltoides. Nunca se debe administrar en la región glútea, debido a que se ha observado una menor inmunogenicidad en las personas que han sido vacunadas en esta zona anatómica. Bajo ninguna circunstancia debe administrarse por vía intravenosa ni intradérmica. En el caso de los niños hemofílicos y en trombocitopénicos, por el riesgo de hemorragia se puede aplicar por vía subcutánea muy lentamente. (Gamboa y Arraíz, 1995).



## **2.17 Actuaciones en casos especiales**

### **2.17.1 Vacunación de contactos**

En el entorno domiciliario de portadores VHB deben ser estudiados serológicamente los niños y adultos convivientes para aplicar, en los que no tengan anti-HBs, la vacunación con esquema 0-1-6 meses y con la dosis correspondiente a sus edades. Debe realizarse control postvacunal de seroconversión y se ponderará la revacunación si es preciso.

### **2.17.2 Inmunoterapia pasiva**

Se lleva a cabo con IgHB y está indicada en los casos de recién nacidos de madres HBsAg positivo, a los que se debe administrar en las primeras 8-12 horas de vida. También puede aplicarse en niños que han tenido contacto con las mucosas o por vía parenteral con sangre o líquidos biológicos infectados.

## **2.18 Prevención de la infección**

Las medidas generales de prevención de la infección por virus de Hepatitis B en el Medio hospitalario:

Identificación del estado serológico de la infección: Para ello es fundamental la determinación de los marcadores serológicos de infección (Antígeno de superficie para Hepatitis B y Antígeno del Core) y el estado de protección a través de los anticuerpos contra el antígeno de superficie. Todos los pacientes seronegativos, se les

debe realizar al menos 1 vez al mes AgHBs, transaminasas y cada 3 meses anti-HBs para conocer la inmunidad. En lo que respecta la personal de salud con serología negativa, se debe hacer un control cada 3 meses o más frecuente si hay un deterioro clínico. En los pacientes y el personal positivos son inmunes al VHB y solos necesitan ser estudiados anualmente para verificar su estado de inmunidad.

Utilización de medidas educativas para la prevención de exposición de líquidos corporales: Los pacientes seronegativos nunca se deben juntar con los pacientes HBsAg positivos. Los pacientes con HbsAg positivo deben ser aislados en habitaciones separadas o bien asignar una unidad para pacientes infectados, si esto no es posible entonces se pueden juntar con los pacientes que tienen inmunidad anti-HBs positivo. El personal de salud no debe atender en un mismo turno a pacientes seronegativos y seropositivos. En el caso de que sea imprescindible atender a ambos, se recomienda tomar precauciones y hacer cambios de guantes, batas, anteojos, mascarillas y deben estar seguros que no habrá contaminación cruzada entre ambas áreas. Todos los objetos contaminados con sangre o secreciones de los pacientes deben ser limpiados y el personal debe usar guantes para su propia protección. Las agujas deben ser desechadas en contenedores de plástico duros y todos los materiales contaminados deben ser incinerados.

Limpieza ambiental cuidadosa y adherencia rigurosa al lavado de las manos: Es importante reconocer que el ambiente puede jugar un papel importante en la transmisión del VHB. Cualquier lugar donde la piel es rutinariamente punzada o los productos sanguíneos son manipulados debe ser analizado como un ambiente de alto riesgo para el virus de la hepatitis B. La experiencia dice que los materiales de las salas de los hospitales no siempre se desinfectan y no siempre lo usa un solo paciente o persona, por otro lado, aunque los trabajadores de las unidades de diálisis u otras salas usen guantes, si la persona toco una superficie contaminada y luego canaliza, existe la posibilidad de introducir el virus al paciente que canaliza la vía endovenosa.

La desinfección o limpieza de las superficies se debe realizar a diario, para mantener una carga baja de gérmenes en el ambiente y evitar la diseminación de gérmenes a través de superficies contaminadas.

Educación: El programa de educación continua para la hepatitis debe ser realizadas en todas las unidades de alto riesgo, por 20 horas 2 veces al año como mínimo. El programa debe explicar: las formas de transmisión de la hepatitis B; el control de la hepatitis diseminada en el centro; control de la diseminación de la hepatitis en casa a través de pacientes o personal positivo (HbsAg positivo); instrucción de las principales técnicas de asepsia porque es esencial para la prevenir la diseminación del virus de hepatitis B; hacer cursos regulares de actualización.

Inmunoprofilaxis Pasiva: La cual se realiza a través de la aplicación de la Inmunoglobulina Hiperinmune contra hepatitis B; se obtiene de plasma con títulos altos de anticuerpos contra AgHBs mayores de 100.000 UI, medidos por radioinmunoanálisis. Hasta en 75% de los casos puede prevenir la hepatitis B si se aplica inmediatamente posterior a la exposición (no mas de 7 días). Y también previene el estado de portador crónico de AgHBs en lactantes nacidos de mujeres portadoras.

## **CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO**

### **3.1 Nivel de investigación**

Se realizó una investigación tipo Descriptiva y Longitudinal, que consistió en evaluar el comportamiento de un fenómeno en un lapso de tiempo y población determinada.

### **3.2 Diseño de investigación**

La investigación es de tipo prospectivo porque se inició con la observación de causas presumibles que avanzaron longitudinalmente en el tiempo, lo cual permitió observar sus consecuencias.

### **3.3 Población y muestra**

La población estuvo comprendida por los pacientes con diagnóstico de cáncer del Servicio de Hemato-oncología del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti de Barcelona, Estado Anzoátegui, en el período marzo-diciembre de 2008, tanto de manejo hospitalario como ambulatorio. Se tomó como criterio de exclusión aquellos pacientes cuyo estado serológico demostró infección para el momento de su ingreso a este servicio. A fines de esta investigación la muestra fue igual al Universo, se consideró de tipo probabilística ya que todo niño que ingresó tuvo la misma posibilidad de participar en el estudio.

### 3.4 Técnicas e instrumentos para la recolección de datos

Los pacientes con diagnóstico de cáncer que consultaron al Servicio de Hemato-oncología del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti, se les solicitó previo consentimiento informado (Ver Apéndice A) de los padres o representantes legales, información personalizada mediante la aplicación de un Formulario de recolección de datos (Apéndice B), el cual consistió de los siguientes aspectos:

- Datos Personales del paciente y su representante.
- Antecedentes Personales.
- Antecedentes familiares.
- Esquema de Inmunización.
- Datos sobre la enfermedad actual: Diagnóstico Oncológico y tratamiento (quimioterapia, quirúrgico o radioterapia).
- Resultados de Laboratorio.

Posterior a la recopilación de los datos se procedió a la toma de muestras sanguíneas (5ml) por punción venosa y se colectaron en tubos secos. El suero fue obtenido por centrifugación y se congeló a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento en el Laboratorio del Departamento de Pediatría del HULR para determinar marcadores serológicos para virus de la hepatitis B: antígeno de superficie (AgHBs), anticuerpo contra el antígeno nuclear o *core* (anti-HBc) y el anticuerpo contra el antígeno de superficie (anti-AgHBs).

El procesamiento del marcador AgHBs se realizó a través de un ensayo inmunoabsorbente (ELISA) ligado a enzimas D-Tect de BIOLINE DIAGNOSTIC,

basado en un método tipo sandwich destinado a la detección cualitativa de AgHBs en el suero o plasma humano, el cual usa tiras de micropozos de poliestireno recubiertos con anticuerpos monoclonales específicos para el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. Así mismo el anti-HBc se determinó por medio de un método competitivo inmunoabsorbente ligado a enzimas D-Tect de BIOLINE DIAGNOSTIC, de estar presente el anti-HBc en la muestra compete con anti-HBc monoclonal conjugado a la peroxidasa de rábano picante para capturar una cantidad fija de HbcAg purificado recubierto en los pozos. La detección del marcador serológico anti-AgHBs se realizó mediante un ensayo inmunoenzimático (ELISA) no competitivo tipo sandwich para la determinación cualitativa/cuantitativa de los anticuerpos anti-HBs. En este ensayo la presencia de anticuerpos anti-HBs permite el enlace del trazador enzimático (HBsAg humano conjugado con peroxidasa de rábano (HRP), a la fase sólida: por lo tanto, la actividad enzimática resulta proporcional a la concentración de anticuerpos anti-HBs presente en las muestras.

Cada ensayo posee una sensibilidad y especificidad de:

BIOLINE DIAGNOSTIC-AgHBs (100% y 99.63%)

BIOLINE DIAGNOSTIC- Anti-HBc (99.92% y 99.82%)

DIASORIN -Anti- AgHBs (99.11% y 99.17%)

### 3.5 Técnicas de procesamiento y análisis de datos

Los pacientes con serología negativa, no vacunados previamente o con títulos de anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de hepatitis B menores a 100UI/L recibieron inmunización activa con vacuna obtenida y purificada por tecnología de ADN recombinante (Biotec- Helber®), la dosis administrada fue de 20µg en pacientes menores de 10 años y 40µg en pacientes mayores, como lo recomienda la Organización Mundial de la Salud en pacientes inmunosuprimidos, a través de la aplicación de un esquema corto de vacunación (al inicio, 1, 2 meses).

A los pacientes luego de habersele administrado dicho esquema de vacunación se le realizó controles serológicos al mes de la 3era dosis y a los 3 meses del primer control que incluyeron AgHBs, anti-AgHBs y anti-HBc con la finalidad de determinar el estado de seroprotección alcanzado con la vacuna, siendo considerados como niveles de anticuerpo protectores de 100UI/L para una correcta inmunización según el 1er Consenso Venezolano de Inmunización en pacientes inmunosuprimidos (2005). Así como también a los pacientes con títulos protectores >100UI/L se les realizó dichos controles con el objeto de cuantificar sus niveles de anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de hepatitis B durante el tiempo de estudio.

## **CAPITULO IV: ANALISIS Y PRESENTACION DE RESULTADOS**

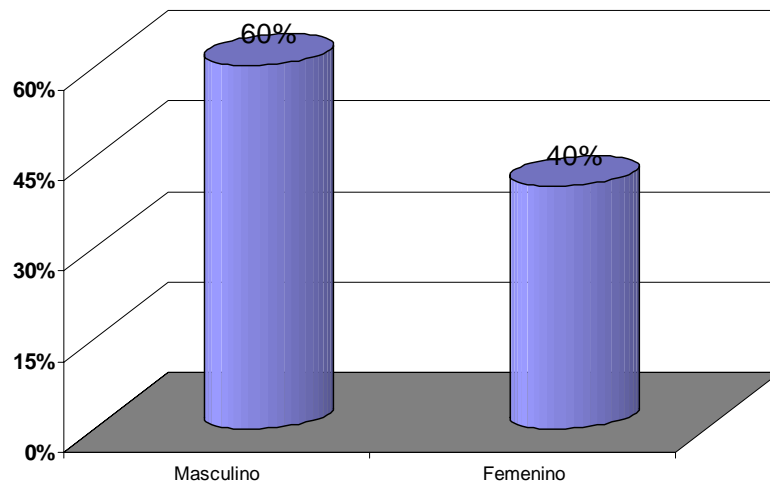
### **4.1 Procesamiento estadístico para análisis de datos**

Los datos se codificaron y etiquetaron en función de la definición y diseño de las variables en estudio. Las variables fueron ordenadas y analizadas en el programa estadístico SPSS 11.5 versión Windows (español); mediante pruebas de análisis de frecuencia y porcentaje, pruebas paramétricas y no paramétricas, como; Prueba Chi cuadrado  $X^2$ , Prueba T Student, estos serán reportados en tablas y gráficos.

Inmunoprofilaxis de Hepatitis B en Pacientes con cáncer. Servicio de Hematología Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona-Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.



GRÁFICA 1. Distribución porcentual según género de pacientes pediátricos con cáncer en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona- Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

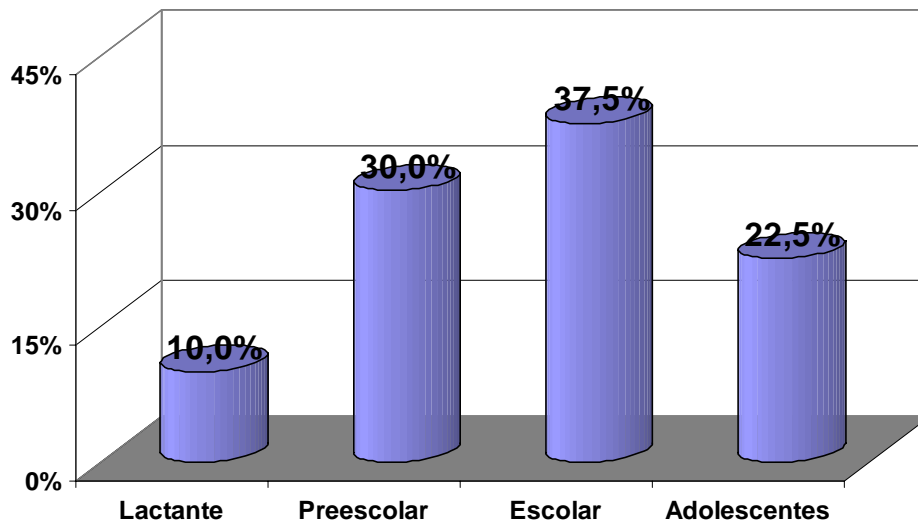


Fuente: Registro de pacientes oncológicos

Análisis: En la gráfica 1 se observa que la mayoría de los pacientes estudiados corresponden al sexo masculino, lo que representa el 60%, mientras que el sexo femenino representó el 40% del total de pacientes.

Inmunoprofilaxis de Hepatitis B en Pacientes con cáncer. Servicio de Hemato-oncología Pediátrica. Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona-Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

GRÁFICA 2. Distribución porcentual según grupo de edades de los pacientes pediátricos cáncer en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona- Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

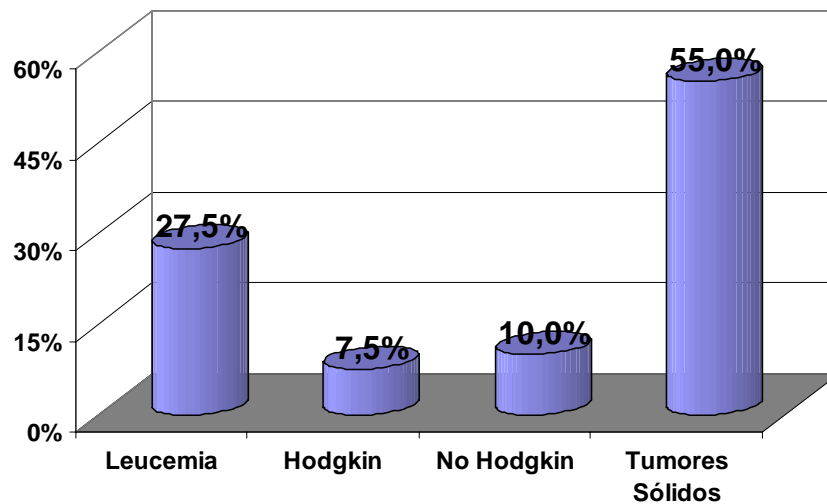


Fuente: Registro de pacientes oncológicos

Análisis: En la gráfica 2 se observa que el mayor porcentaje de pacientes estudiados pertenece al grupo escolar con el 37.5%, seguido de los preescolares en un 30%, mientras que el grupo de adolescentes estuvo representado por el 22.5%, y el grupo de lactantes solo comprendió el 10% del total de pacientes.

Inmunoprofilaxis de Hepatitis B en Pacientes con cáncer. Servicio de Hemato-oncología Pediátrica. Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona-Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

GRÁFICA 3. Distribución porcentual de pacientes pediátricos según el tipo de diagnóstico histológico de cáncer en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona-Anzoátegui. Barcelona- Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.



Fuente: Registro de pacientes oncológicos

Análisis: En la gráfica 3 se observa que la mayor parte de los pacientes que ingresaron al estudio presentaron diagnóstico de tumores sólidos representando el 55%, seguido de los pacientes con diagnóstico de leucemia con un 27,5% y en menor porcentaje los pacientes con diagnóstico de linfomas en un 17,5%.

Inmunoprofilaxis de Hepatitis B en Pacientes con cáncer. Servicio de Hemato-oncología Pediátrica. Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona-Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

TABLA 1. Distribución porcentual según esquema de vacunas recibido en los pacientes pediátricos con cáncer en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona-Anzoátegui. Barcelona- Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

	Frecuencia	%
Vacunados		
Vacuna HB *	27	67,5
Vacuna Pentavalente**	4	10,0
Mixto	3	7,5
Sub total	34	85,0
No vacunados	6	15,0
Total	40	100,0

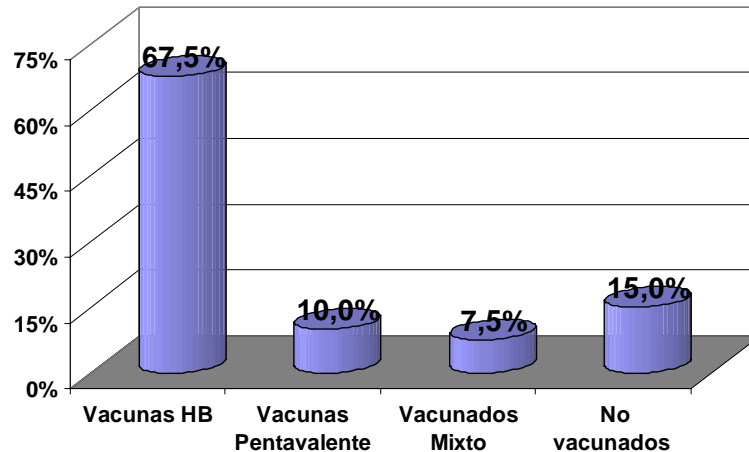
Fuente: Registro de pacientes oncológicos

Nota: \* Vacuna HB: Vacuna AntiHepatitis B

\*\* Vacuna Pentavalente: Esquema combinado: Difteria, tos ferina, tétanos, Antihepatitis B y Antihaemophilus influenzae tipo B. Plan Nacional de Inmunizaciones.

Inmunoprofilaxis de Hepatitis B en Pacientes con cáncer. Servicio de Hemato-oncología Pediátrica. Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona-Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

GRÁFICA 4. Distribución porcentual según esquema de vacunas recibido en los pacientes pediátricos con cáncer en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Dr. Universitario Luís Razetti. Barcelona- Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.



Fuente: Tabla 1

Análisis: La tabla y gráfica 4 reflejan que la mayoría de los pacientes que ingresaron al estudio se encontraban vacunados con el esquema de Antihepatitis B representando el 67,5% de los pacientes vacunados, los pacientes que recibieron el esquema de Pentavalente representaron el 10%, mientras que el 7,5% restante tenían un esquema mixto

Nota: \* Vacuna HB: Vacuna AntiHepatitis B

\*\* Vacuna Pentavalente: Esquema combinado: Difteria, tos ferina, tétanos, Antihepatitis B y Antihaemophilus influenzae tipo B.

Inmunoprofilaxis de Hepatitis B en Pacientes con cáncer. Servicio de Hemato-oncología Pediátrica. Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona-Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

TABLA. 2 Distribución de los marcadores serológicos de infección del virus de Hepatitis B, en pacientes pediátricos con cáncer, al momento de su ingreso en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona-Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

	Marcadores de Infección Positivos						Marcadores de Infección Negativos		Total %
	AgsHB	%	Anti-HBc	%	AgsHB/ Anti-HBc	%	AgsHB/ Anti-HBc	%	
Positivos vacunados	0	0,0	1	2,5	3	7,5	22	55,0	65,0
Pacientes vacunados incompletos	0	0,0	1	2,5	1	2,5	6	15,0	20,0
Pacientes no vacunados	1	2,5	1	2,5	0	0,0	4	10,0	15,0
Subtotal	1	2,5	3	7,5	4	10,0	32	80,0	100
Total	8					20	32	80	100

Fuente: Registro de pacientes oncológicos

Inmunoprofilaxis de Hepatitis B en Pacientes con cáncer. Servicio de Hemato-oncología Pediátrica. Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona-Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

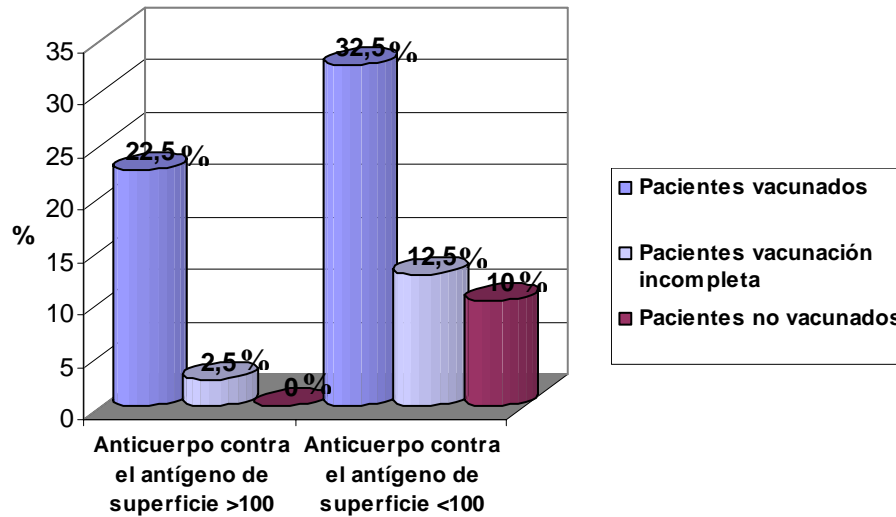
TABLA 3. Niveles de Seroprotección de los pacientes pediátricos con serología negativa que ingresaron en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona- Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

	Anticuerpo contra el antígeno de superficie >100		Anticuerpo contra el antígeno de superficie <100		% TOTAL
Pacientes vacunados	9	22,5	13	32,5	55
Pacientes vacunación incompleta	1	2,5	5	12,5	15
Pacientes no vacunados	0	0	4	10	10
TOTAL	10	25	22	55	80

Fuente: Registro de pacientes oncológicos

Inmunoprofilaxis de Hepatitis B en pacientes con cáncer. Servicio de Hemato-oncología Pediátrica. Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona-Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

GRÁFICA 5. Niveles de Seroprotección de los pacientes pediátricos con serología negativa que ingresaron en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona- Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.



Fuente: Tabla 3

Análisis: De los 32 pacientes incluidos en el estudio por presentar serología negativa para el virus de Hepatitis B, 10 (25%) presentaron títulos protectores >100 UI/L, de los cuales, 9 (22.5%) presentaron esquema de vacunación completo y 1 (2.5%), presentó esquema incompleto. Los 22 (55%) pacientes restantes presentaron Anticuerpos contra el Antígeno de superficie <100UI/L, de los cuales, 13 (32.5%) presentaban esquema completo de vacunación, 5 (12.5%) presentaban esquema incompleto y 4 (10%) no recibieron esquema de vacunación.

Nota: Del grupo de pacientes con Títulos <100UI/L, 6 (15%) abandonaron el estudio y del grupo con títulos protectores >100 UI/L, falleció 1 (2.5%) paciente durante la realización del mismo.

Immunoprofilaxis de Hepatitis B en pacientes con cáncer. Servicio de Hemato-oncología Pediátrica. Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona-Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.



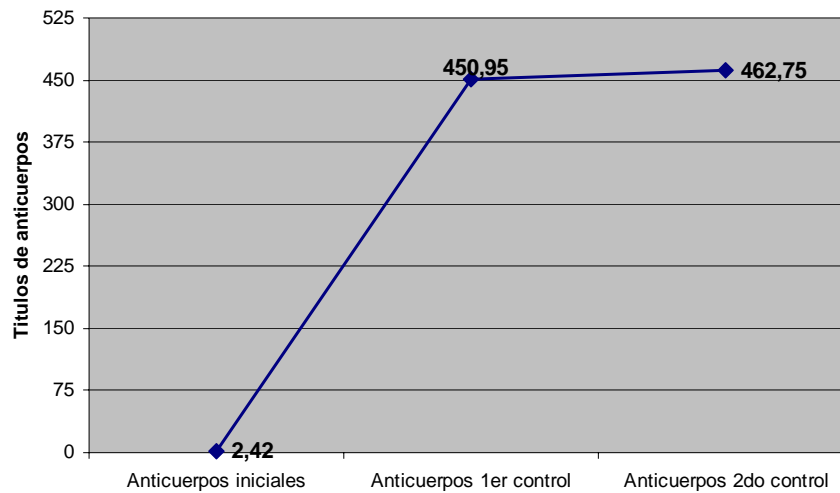
TABLA 4. Comportamiento de la seroprotección al inicio y postvacunación por prueba de T student (ANOVA), en los pacientes pediátricos con cáncer en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona-Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

Anticuerpo contra el Antígeno de superficie (UI/L)		N	Media	Desviación típica	ANOVA	Intervalo de confianza para la media al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Anticuerpos iniciales	>100	9	295,28	192,33	0,001	147,4	443,1
	<100	16	2,42	6,06		-,8	5,6
	Total	25	107,85	181,48		32,9	182,7
Anticuerpos 1er control (Postvacunación)	>100	9	240,67	182,92	0,098	100,1	381,3
	<100	16	450,95	337,25		271,2	630,7
	Total	25	375,25	304,71		249,5	501,0
Anticuerpos 2do control (Postvacunación)	>100	9	194,66	173,33	0,008	61,4	327,9
	<100	16	462,75	242,45		333,5	591,9
	Total	25	366,23	252,99		261,8	470,7

Fuente: Registro de pacientes oncológicos

Inmunoprofilaxis de Hepatitis B en pacientes con cáncer. Servicio de Hemato-oncología Pediátrica. Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona-Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

GRÁFICA 6. Comportamiento de la seroprotección postvacunación por prueba de T student (ANOVA), en los pacientes pediátricos con cáncer en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona- Anzoátegui. Marzo-Diciembre de 2008.

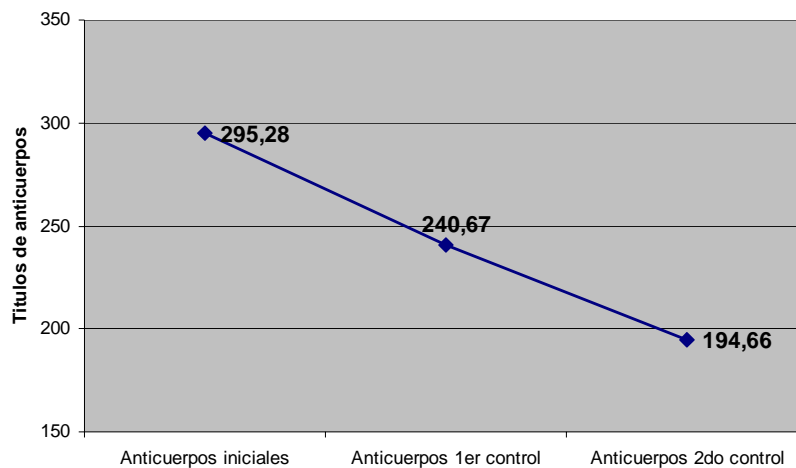


Fuente: Tabla 4

Análisis: Se evidencia las diferencias marcadas de concentración de medias de las series estudiadas en cada una de las etapas evaluadas. Observándose una adecuada respuesta inmunológica en el grupo que recibió el esquema corto de vacunación (títulos < 100 UI/L) durante el tiempo de estudio. Estas diferencias son estadísticamente significativa mediante la prueba para variables paramétricas y continua T student ANOVA  $p < 0,05$

Inmunoprofilaxis de Hepatitis B en pacientes con cáncer. Servicio de Hematología Pediátrica. Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona-Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

GRÁFICA 7. Comportamiento de la inmunidad por prueba de T student (ANOVA), en los pacientes pediátricos con cáncer que ingresaron con títulos protectores, en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona-Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.



Fuente: Tabla 4

Análisis: En la gráfica 7 se evidencia las diferencias de concentración de medias de las series estudiadas en cada una de las etapas evaluadas. Observándose la disminución de la seroprotección en el grupo que ingresó al estudio con títulos protectores ( $>100\text{UI/L}$ ). Esta diferencia es estadísticamente significativa mediante la prueba para variables paramétricas y continua T student ANOVA  $p < 0,05$ .

## 4.2 Discusiones

1.- La distribución de los pacientes pediátricos, según el género, observados en el estudio, fue mayor en varones que en hembras, resultado que se correlaciona con los estudios: “Hepatitis B en niños con cáncer” por Espinoza, M. et al (2006, y “Respuesta inmunológica a la vacuna contra Hepatitis B en niños con cáncer” por Suárez, A et al (2004), en donde predominaron los pacientes correspondientes al género masculino en un 57.5 % y 56.6% respectivamente.

2.- El mayor porcentaje de los pacientes estudiados correspondieron al grupo de escolares y preescolares (37.5%) y (30%), resultados estadísticos que concuerdan con los obtenidos por Ustariz C. et al (2006) en su estudio: “Frecuencia de hepatitis B y C en niños con hemopatías malignas” y Suárez, A et al (2004): “Respuesta inmunológica a la vacuna contra Hepatitis B en niños con cáncer”, en donde el mayor porcentaje de pacientes estudiados pertenecían al grupo de los preescolares y escolares en un 57.14% y 14.29%.

3.- Del total de los pacientes estudiados un alto porcentaje correspondió al grupo de tumores sólidos con un 55%, seguido del grupo de leucemias (27,5%) y linfomas (17.5%), hallazgos similares a los obtenidos por: Meral, A. et al.(2000), en su estudio: “Efficacy of Immunization Against Hepatitis B Virus Infection in Children With Cancer”, donde el mayor porcentaje estuvo representado por los pacientes con diagnóstico de tumores sólidos en un 42%, seguido de leucemias (39%) y linfomas (19%).

4.- La mayoría de los pacientes que ingresaron al estudio presentaban como esquema de vacunación el de Antihepatitis B representando el 67,5% de los pacientes vacunados, los pacientes que recibieron el esquema de Pentavalente representaron el

10%, mientras que el 7,5% restante tenían un esquema mixto. En vista de la escasa documentación encontrada se dificulta realizar un análisis comparativo de estos resultados con otros estudios.

5.- De los 40 pacientes que ingresaron al estudio, 8 (20%) fueron excluidos por presentar marcadores serológicos positivos para el virus de Hepatitis B, de los cuales, 5 (12.5%) presentaron esquema de vacunación completo, 1 (2.5%) esquema incompleto y 2 (5%) no se encontraban vacunados, de este grupo, 3 fallecieron posteriormente en estado séptico. Los 32 (80%) pacientes incluidos por presentar serología negativa, 22 (55%) presentaron esquema de vacunación completo, 5 (12.5%) esquema incompleto y 4 (10%) no se encontraban vacunados. De este grupo 6 (15%) pacientes abandonaron el estudio y 1 (2.5%) falleció durante el mismo. Éstos datos se corresponden con los obtenidos por: Meral, A. et al.(2000), en su estudio: "Efficacy of Immunization Against Hepatitis B Virus Infection in Children With Cancer", en el cual, 27% de los pacientes presentaron marcadores positivos para el virus de Hepatitis B. Asimismo, Suárez, A et al (2004): "Respuesta inmunológica a la vacuna contra Hepatitis B en niños con cáncer", en donde el 20% de los pacientes abandonaron el estudio y 7.4% fallecieron.

6.- En los 16 (40%) pacientes vacunados con el esquema corto de Antihepatitis B, se detectaron títulos protectores mayores de >100UI, con una media de 457, evidenciándose una respuesta satisfactoria alcanzada con la vacuna durante el primer y segundo control serológico, excepto 1 paciente que no alcanzó títulos protectores, el cual cursa con una patología respiratoria crónica que amerita periódicamente el uso de antibióticoterapia. Estos resultados se correlacionan con los estudios realizados por: Espinoza, M. et al (2006) donde obtuvieron títulos de anticuerpos protectores contra el antígeno de superficie en 30 pacientes (38%), lográndose seroprotección en un 17% después de la primera dosis de vacunación, en un 34% después de la segunda aplicación de vacuna y 38% después de la tercera dosis. En los 9 (22.5%) pacientes

del grupo que ingresó con seroprotección inicial, se observó una disminución de sus títulos protectores durante el estudio así como los reportados por Meral, A. et al.(2000), en donde se alcanzó una seroprotección del 75% en la población estudiada y una disminución de los títulos protectores en el 12 % de los pacientes con leucemia estudiados.

7.- Durante el tiempo de estudio no se reportó ningún caso de infección por virus de Hepatitis B, hallazgos similares obtenidos por Meral, A. et al.(2000), quien realizó un seguimiento de los pacientes en los 3 años subsiguientes sin evidencia de infección en ninguno de ellos.

## **CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1 CONCLUSIÓN**

Del análisis y discusión de los resultados obtenidos se puede concluir que los pacientes pediátricos con cáncer que acuden al Servicio de Hemato-oncología del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti de Barcelona respondieron eficazmente a la aplicación del esquema corto de vacunación, alcanzando títulos protectores adecuados, logrando con esto prevenir la infección por el virus de Hepatitis B durante el tiempo de estudio; asimismo los pacientes que ingresan con títulos protectores contra el virus, presentan disminución de sus títulos al transcurrir el tiempo lo que justifica su revacunación durante el cumplimiento de su terapia antineoplásica.

## **5.2 RECOMENDACIONES**

- 1 Establecer como medida obligatoria la evaluación de la seroprotección en todos los pacientes que ingresen al Servicio de Hemato-oncología y realizar un seguimiento periódico de los títulos protectores contra el virus de Hepatitis B.
- 2 Garantizar la disponibilidad de reactivo por parte de la institución para la determinación de anticuerpos contra antígeno de superficie del virus de Hepatitis B con el fin de evaluar la seroprotección.
- 3 Aplicar el esquema corto de vacunación con dosis doble para su edad, a todo paciente no inmunizado que ingrese al Servicio.
- 4 Fomentar programas de educación sobre las principales prácticas de técnicas de asepsia en el personal de salud que la labora en el Servicio de Hemato-oncología para prevenir la diseminación del virus de Hepatitis B.
- 5 Instaurar un registro epidemiológico a través de una ficha que permita realizar un seguimiento del estado serológico de cada paciente.
- 6 Continuar con el estudio a fin de evaluar la progresión en el tiempo de los títulos protectores de los pacientes que recibieron el esquema corto de vacunación.
- 7 Los pacientes seropositivos deben ser evaluados oportunamente para recibir la terapia antiretroviral en combinación con el tratamiento antineoplásico para evitar complicaciones futuras.



- 8 Establecer un Comité Multidisciplinario que incluyan pediatras, infectólogos, gastroenterólogos, oncólogos y epidemiólogos para el seguimiento de los pacientes seropositivos.
- 9 El Servicio de Epidemiología de la institución debe ser garante en el seguimiento de los pacientes con serología positiva para el virus de Hepatitis B, por considerarse un problema de salud pública.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Braunwald, E. y Fauci, A. (2006). *Principios de Medicina Interna* (16<sup>a</sup> ed.).México: Mc-Graw Hill Interamericana. Vol II; 2007-2024.
- 2 Behrman, R y Jonson, H. (2000).*Tratado de Pediatría de Nelson* (16<sup>a</sup> ed.).Madrid: Mc-Graw Hill; Cap: 177: 843-847.
- 3 Codoñer, P. (2003). *Hepatitis B: El virus, técnicas de diagnóstico, epidemiología, enfermedad y sus posibilidades evolutivas*. An Pediatr. vol.58, (5); 478-481.
- 4 Dutta U, et al. (1998). *A prospective study on the incidence of hepatitis B & C infections amongst patients with lymphoproliferative disorders*. Indian Journal Of Medical Research. 107: 78-82.
- 5 Espinoza, M. et al. (2006). *Hepatitis B en niños con cáncer*. Revista de Gastroenterología del Perú. vol.26, (3); 259-264.
- 6 Farreras, V. y Rozman, C. (2000).*Medicina Interna* (10<sup>a</sup>ed.).Madrid: Harcourt: 315-322.
- 7 Gamboa, J. y Arraíz, C. (1995). *Inmunizaciones* (1<sup>a</sup> ed.).Barcelona: Mc-Graw Hill; 125-141.
- 8 González, N. y Torales, A. (2004).*Infectología Clínica Pediátrica* (7<sup>a</sup> ed.).México: Mc-Graw Hill Interamericana. Cap: 42; 553-575.

- 9 Hepatitis B. [Sitio en internet]. Disponible en: [http://www.vacunasaep.org/pdf/monografia\\_3/hepatitisB](http://www.vacunasaep.org/pdf/monografia_3/hepatitisB). Consultado: 24 de febrero de 2009.
- 10 Informe de PKID sobre la hepatitis pediátrica. [Sitio en internet]. Disponible en: <http://www.pkids.org>. Consultado: 24 de febrero de 2009.
- 11 Martínez, D. *et al.* (2007). *Genotipos de Hepatitis B: Importancia clínica*. Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología, vol.27, no.1:349-363.
- 12 Meral, A. *et al.* (2000) *Efficity of Immunization Against Hepatitis B Virus Infection in Children With Cancer*. Journal of Medical and Pediatric Oncology. 35: 47-51.
- 13 Pascuali P. y Torres J. (2005) *1er Consenso Venezolano de Inmunización en pacientes inmunosuprimidos*. Academia Bioética Digital.(23): 14-23.
- 14 Suárez A *et al* (2004). *Respuesta inmunológica a la vacuna contra hepatitis B en niños con cáncer*. Revista Colombiana de Cancerología; 7(4): 12-17.
- 15 .
- 16 Tregnagh, M. *et al.* (2005). *Manual de Vacunas en Pediatría* (1ª ed.).Madrid: McGraw Hill Interamericana; 127-147.
- 17 Ustáriz, C. y Delgado, G. (2006).*Frecuencia de hepatitis B y C en niños con hemopatías malignas*. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. vol 22 (2). \_
- 18 Velasco, C. (2008). *Tópicos selectos en Hepatología Pediátrica*. (1ª ed.). Cáliz. Editorial GASTROHNUP LTDA; 27-54.

19 Yarzabal, J. (2002). *Inmunización contra Hepatitis B y C en niños con Leucemias, Linfomas y SIDA.*

## **APENDICES**

Universidad de Oriente  
Núcleo de Anzoátegui  
Escuela de Ciencias de la Salud  
Departamento de Pediatría  
Servicio de Hemato-oncología

### **APÉNDICE A**

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Inmunoprofilaxis de Hepatitis B en pacientes con cáncer Servicio de Hemato-oncología Pediátrica. Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona-Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

##### Descripción del trabajo:

Los niños en tratamiento contra el cáncer, según investigaciones presentan un comportamiento único con respecto a otros grupos con infección por virus de Hepatitis B, por ser una población de mayor riesgo a contraerla debido a las frecuentes transfusiones de sangre, biopsias y aspirados de medula ósea, punción venosa para administración de medicamentos y toma de muestras, así como también a su estado inmune comprometido.

Esta investigación tiene como objetivo principal evaluar la inmunización como medida de prevención de Hepatitis B en niños con cáncer que acuden al Servicio de Hemato-oncología del Departamento de Pediatría del Hospital Dr. Luís

Razetti, para tal fin se le solicitará información de carácter individual a los padres o bien representantes, la cual será recolectada a través de un Formulario de recolección de datos, luego se le realizarán al paciente 3 tomas de muestra sanguínea cada 3 meses para conocer su estado serológico para Hepatitis B dentro de las pruebas a realizar tenemos:

- 1.- Antígeno de superficie para el Virus de Hepatitis B (AgHBs): Se utiliza para el diagnóstico de la infección reciente y tardía por el virus de Hepatitis B.
- 2.- Anticuerpo contra el antígeno de superficie para el Virus de Hepatitis B (Anti-AgHBs): Indica recuperación de la enfermedad y protección frente al virus de la Hepatitis B.
- 3.- Anticuerpo contra el antígeno nuclear *core* total para el virus de Hepatitis B (Anti-AgHBc): Su presencia es de gran utilidad para diagnosticar Hepatitis B en etapas temprana de la enfermedad cuando todavía no ha resultado positivo el AgHBs.

La inmunización consta de la aplicación de la vacuna anti-Hepatitis B al inicio de la investigación, al mes y a los 2 meses. Esta investigación se llevará a cabo durante 11 meses, de los cuales la participación de su representado constará de 6 meses, durante este tiempo, se garantizará el carácter confidencial de esta prueba, el buen trato así como también la ética por parte de los investigadores hacia el paciente y sus familiares. Dentro de los beneficios el paciente obtendrá un resultado oportuno de su condición de salud con el fin iniciar su tratamiento en esta unidad y mantenerse protegido contra esta infección.

En esta investigación, los participantes tendrán plena libertad para retirarse de la misma en cualquier momento sin que ello le acarree una sanción o la pérdida de los beneficios que tenían antes de participar.

Los resultados que se obtendrán durante el estudio serán de uso exclusivo de los investigadores, de CARÁCTER CONFIDENCIAL y tendrán fines científicos y de investigación.

Yo: \_\_\_\_\_

C.I.: \_\_\_\_\_

Nacionalidad: \_\_\_\_\_ Edo Civil. \_\_\_\_\_

Domiciliado en: \_\_\_\_\_

Siendo mayor de edad, en pleno uso de mis facultades mentales y sin que medie coacción ni violencia alguna, en completo conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito e inconveniente relacionados con el estudio y luego de haber leído y comprendido este consentimiento que se me proporcionó, declaro que la participación de mi representado es totalmente voluntaria y acuerdo:

- 1.- Aceptar las condiciones establecidas en el mismo y a la vez, autorizó al equipo de investigación a realizar el referido estudio.
- 2.- Reservarme el derecho de revocar esta autorización en cualquier momento sin que ello conlleve algún tipo de consecuencia para mi representado

\_\_\_\_\_  
Nombres y Apellidos del Representante

C.I.: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombres y Apellidos del Representado

C.I.: \_\_\_\_\_

## **DECLARACIÓN DE LOS INVESTIGADORES**

Luego de haber explicado detalladamente al voluntario la naturaleza del estudio, certificamos mediante la presente que a mi leal saber, las personas que firman este formulario de consentimiento comprenden los requerimientos y beneficios de esta investigación, sin que ningún problema de índole médico, de idioma o de instrucción haya impedido tener una clara comprensión del mismo.

Por el trabajo de grado: Inmunoprofilaxis de Hepatitis B en pacientes con cáncer Servicio de Hemato-oncología del Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona-Anzoátegui. Marzo- Diciembre de 2008.

---

Nombres y Apellidos

---

Firma

---

Nombres y Apellidos

---

Firma

---

Nombre y Apellidos

---

Firma

---

Nombres y Apellidos

---

Firma



## APÉNDICE B

### REGISTRO DE PACIENTE ONCOLÓGICO

Nº. DE HISTORIA: \_\_\_\_\_ Nº. DE FICHA: \_\_\_\_\_.

#### DATOS PERSONALES:

APELLIDOS Y NOMBRES: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_

FECHA DE NACIMIENTO: \_\_\_\_\_

LUGAR: \_\_\_\_\_

NOMBRE DE LA MADRE: \_\_\_\_\_

DIRECCIÓN COMPLETA: \_\_\_\_\_

#### ANTECEDENTES PERSONALES:

ANTECEDENTES	SI	NO	FECHA	OBSERVACIONES
EMBARAZO CONTROLADO				
HOSPITALIZACIONES				
TRANSFUSIONES				
QUIRÚRGICOS				
BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA				
DIÁLISIS				
TRANSPLANTES				

OTROS:

ACCIDENTES CON OBJETOS CORTANTES						
CONTAMINADOS	MADRE	PADRE		OTROS		
TRANSFUSIONES						ANTECEDENTE S FAMILIARES:
HEPATITIS B						

OBSERVACIONES (FECHA, LUGAR Y MOTIVO):

---

---

ESQUEMA DE VACUNACIÓN:

VACUNAS	Nº DE DOSIS
ANTIHEPATITIS B	
ANTIHEPATITIS A	
PENTAVALENTE	

DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

INICIO DE ENFERMEDAD: \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO QUIMIOTERAPIA: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO RADIOTERAPIA: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

TRANSFUSIONES: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

BIOPSIA Y ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

RESULTADOS DE LABORATORIO. PACIENTES VACUNADOS			
Marcadores Serológicos	Inicial	3 meses	6 meses
HbsAg			
Anti-HbsAg			
Anti-HBcAg total			
IgM Anti-HbcAg			
Observaciones:			

Resultados de Laboratorio. Pacientes No Vacunados				
Marcadores Serológicos	Prevacunación	Inicial	3 meses	6 meses
HBsAg				
Anti-HBcAg total				
IgM Anti-HBcAg				
Observaciones:				

**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y  
ASCENSO:**

TÍTULO	“INMUNOPRIFILAXIS DE HEPATITIS B EN PACIENTES CON CÁNCER SERVICIO DE HEMATOONCOLOGÍA PEDIÁTRICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. LUÍS RAZETTI. BARCELONA-ANZOÁTEGUI. MARZO- DICIEMBRE DE 2008.”
SUBTÍTULO	

**AUTOR (ES):**

APELLIDOS Y NOMBRES	CÓDIGO CULAC / E MAIL
Amaíz S., Juan J.	CVLAC: 16.963.140 E MAIL: juan_amaiz@hotmail.com
Márquez R, Lucía D.	CVLAC: 16.374.122 E MAIL: luciamarquez902@hotmail.com
Salas G. Albermary D.	CVLAC: 17.235.358 E MAIL: albermarysalas@hotmail.com
	CVLAC: E MAIL:

**PALÁBRAS O FRASES CLAVES:**

Vacuna antihepatitis b, Hepatitis B, oncología.

## METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

ÀREA

SUBÀREA

Ciencias de la Salud

Medicina

### RESUMEN (ABSTRACT):

El objetivo principal de este trabajo es evaluar los niveles de anticuerpo contra el antígeno de superficie para el virus de hepatitis B. Es un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal. La población estuvo comprendida por los pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer del Servicio de Hemato-oncología del Departamento de Pediatría Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” de Barcelona –Anzoátegui durante los meses marzo-diciembre de 2008. El único criterio de exclusión fue el de pacientes cuyo estado serológico demostró infección para el momento de su ingreso a este servicio. Los pacientes con serología negativa, no vacunados previamente o con títulos de anticuerpos contra el virus de hepatitis B menores a 100UI/L recibieron inmunización activa con vacuna recombinante, la dosis administrada fue de 20µg en pacientes menores de 10 años y 40µg en pacientes mayores, como lo recomienda la OMS en pacientes inmunosuprimidos, a través de la aplicación de un esquema corto de vacunación (al inicio, 1, 2 meses). Posteriormente se realizaron controles serológicos al mes de la 3era dosis y a los 3 meses del primer control que incluyeron AgHBs, Anti-AgHBs y Anti-HBc, siendo considerados como niveles de anticuerpo protectores mayores de 100 UI/L, así como también a los pacientes que ingresaron con títulos protectores >100UI/L con el objeto de cuantificar sus niveles de anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de hepatitis B durante el tiempo de estudio. De los 40 pacientes, 24 (60%) correspondieron al sexo masculino y 16 (40%), al sexo femenino, de los cuales 8 (20%) se excluyeron por presentar marcadores de infección para hepatitis B, de los 32 (80%) pacientes incluidos, 1 (2,5%) falleció durante el estudio y 6 (15%) abandonaron, 9 (22.5%) contaban con títulos protectores (>100 UI/L) y 16 (30%) no presentaron títulos protectores (<100 UI/L). En cuanto al diagnóstico histológico, 11 (27.5%), presentaron leucemia, 7 (17.5%), linfomas y 22 (55%), presentaron tumores sólidos. Los 16 pacientes que recibieron el esquema corto de vacunación, 15 alcanzaron títulos protectores >100 UI con una media de 457 para el primer y segundo control serológico, y solo un paciente no alcanzó títulos protectores, sin reportarse casos de pacientes infectados por el virus de Hepatitis B posterior a la aplicación del esquema corto de vacunación, previniendo así la infección por el virus de hepatitis B durante el tiempo de estudio.

**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:**

## CONTRIBUIDORES:

## APELLIDOS Y NOMBRES

## ROL / CÓDIGO CVLAC / E\_MAIL

Moschella, Filomena

ROL CA AS X TU JU

CVLAC: 5.072.688

E\_MAIL

E\_MAIL

Artís, María T.

ROL CA AS TU JU X

CVLAC: 8.342.830

E\_MAIL

E\_MAIL

Triana, Tibisay

ROL CA AS TU JU X

CVLAC:

E\_MAIL

E\_MAIL

ROL CA AS TU JU

CVLAC:

E\_MAIL

E\_MAIL

## FECHA DE DISCUSIÓN Y APROBACIÓN:

2009	03	05
AÑO	MES	DÍA

LENGUAJE. SPA

**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:**

ARCHIVO (S):

NOMBRE DE ARCHIVO	TIPO MIME
TESIS.Inmunoprofilaxis de Hepatitis B en niños con cáncer.doc	Application/msword

CARACTERES EN LOS NOMBRES DE LOS ARCHIVOS: A B C D E F G H I J K  
L M N O P Q R S T U V W X Y Z. a b c d e f g h i j k l m n o p q r s t u v w x y z. 0 1  
2 3 4 5 6 7 8 9.

ALCANCE

ESPACIAL: PACIENTES PEDIATRICOS ONCOLOGICOS DEL SERVICIO DE  
HEMATOONCOLOGIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. LUIS  
RAZETTI”, BARCELONA, EDO. ANZOÁTEGUI

TEMPORAL: PERÍODO: MARZO-DICIEMBRE DE 2008

TÍTULO O GRADO ASOCIADO CON EL TRABAJO:

Médico Cirujano

NIVEL ASOCIADO CON EL TRABAJO:

Pre – Grado

ÁREA DE ESTUDIO:

Escuela de Medicina

INSTITUCIÓN: Universidad de Oriente. Núcleo de Anzoátegui

**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:**

## DERECHOS

De acuerdo al artículo 44 del Reglamento de Trabajos de Grado:

“ Los trabajos de Grado son exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente y solo podrán ser utilizados a otros fines con el consentimiento Del Consejo de Núcleo respectivo, quién lo participará al Consejo Universitario”

Juan Amaíz

CI: 16.963.140

AUTOR

Lucía Márquez

CI: 16.374.122

AUTOR

Albermary Salas

C.I. 17.235.358

AUTOR

*Filomena Moschella*

CI: 5.072.668

TUTOR

*María T. Artís*

CI: 8.342.830

JURADO

*Tibisay Triana*

CI:

JURADO

*Prof. Stefano Bónoli**(Coordinador Comisión Trabajo de Grado)*

Escuela de Ciencias de la Salud