

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
UNAN - LEON
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

Tesis Monográfica



TITULO:

RESPUESTA INMUNOLÓGICA A LA VACUNA CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES CON CANCER DEL DEPARTAMENTO DE HEMATO ONCOLOGIA DEL HOSPITAL INFANTIL MANUEL DE JESÚS RIVERA "LA MASCOTA" JULIO 1998-JULIO 1999.

AUTORES:

- CAROLL VIRGINIA BAEZ OPORTA.
- MIGUEL JERONIMO SEQUEIRA GABUARDI.

TUTORES:

- DR. FULGENCIO BAEZ LACAYO.
PEDIATRA ONCÓLOGO
- DRA. MARIA MERCEDES SOMARRIBA
PEDIATRA INFECTOLOGA

ASESOR METODOLOGICO:

- DR. EDGARD DELGADO
MEDICINA INTERNA, TOXICOLOGIA CLINICA

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
JUSTIFICACION	7
OBJETIVOS	8
MARCO TEORICO.....	9
MATERIAL Y METODO	51
RESULTADOS.....	56
DISCUSION	60
CONCLUSIONES.....	63
RECOMENDACIONES	64
BIBLIOGRAFIA.....	65
ANEXOS.....	70

INTRODUCCIÓN

Las infecciones constituyen una de las principales causas de morbilidad en los niños con patologías oncológicas, el porcentaje de pacientes que mueren por infecciones en el curso del tratamiento varía entre el 10 y 20%.¹ En este sentido la Hepatitis puede ocasionar importantes niveles de morbimortalidad en los niños con cáncer por su grado de inmunocompromiso.

La infección por el virus de la Hepatitis B está entre las más difusas del mundo y los pacientes tienen elevado riesgo de adquirir esta enfermedad. Los Centros que atienden niños con enfermedades Hemato-Oncológicas, impulsan una serie de medidas de control entre las que incluyen la vacunación con la vacuna de Hepatitis B. El uso de vacunas puede ser útil para prevenir algunas infecciones, sin embargo, en niños que están recibiendo tratamiento inmunosupresor, el uso de ellas es controversial.²

Los diferentes estudios publicados hasta estos momentos demuestran diferentes porcentajes de seroconversión en pacientes inmunocomprometidos a quienes se les ha aplicado la vacuna contra Hepatitis B, pero en dosis diferentes, 40 mcg vs 20 mcg. La tasa de seroconversión en pacientes que estaban en tratamiento fue de 31.5% y en los pacientes en completa remisión y sin tratamiento fue de 87.5% demostrándose que los niños inmunocomprometidos bajo quimioterapia preservan su capacidad para producir títulos protectores de anticuerpos.^{3,4,5,6,7}

En el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", un estudio epidemiológico realizado demostró alta incidencia de Hepatitis B en los pacientes que son atendidos en el departamento de Hemato-Oncología, el cual constituye un serio problema de salud agregado al que estos niños ya padecen.¹

Dado que la respuesta inmunológica es variada en los niños con algún grado de inmunocompromiso, se decidió medir los niveles de anticuerpos inducidos por el antígeno de superficie como respuesta a la aplicación de la vacuna contra la Hepatitis B en 133 niños diagnosticados con Leucemia, Linfomas y otros tumores sólidos.

ANTECEDENTES

VACUNACION CONTRA LA HEPATITIS B EN PACIENTES CON CANCER

En un estudio realizado por J. Stytsk y col. en el cual se estudiaron niños con enfermedades proliferativas y divididos en 3 grupos, la seroprotección obtenida fue de un 65% para el grupo A, en niños que se encontraban en el inicio de la quimioterapia. El grupo B, que estaba bajo quimioterapia intensiva, la seroconversión fue de un 60%. El grupo C lo conformaban niños que habían completado la quimioterapia, obteniéndose seroconversión en el 100%.³

Resultados similares se obtuvieron en otro estudio realizado por Liisa Hovi. Y col., en el cual el 67% de los pacientes que estaban recibiendo quimioterapia y 97% de los que estaban fuera de tratamiento respondieron satisfactoriamente a la vacunación contra el virus de la hepatitis B.⁴ En este estudio se demostró que los pacientes con tumores sólidos y que estaban bajo quimioterapia respondieron menos a la vacunación que los niños con enfermedades malignas en la sangre.

En otra investigación realizada por Polychronopoulou-Androulakaki S y col. se dividieron dos grupos de pacientes, un grupo A con pacientes que estaban en tratamiento y el grupo B con pacientes en completa remisión y sin tratamiento. La tasa de seroconversión total un mes después de terminado el esquema de vacunación fue del 57% y la tasa de seroconversión para los grupos A y B fue de 31.5% y 87.5% respectivamente. Demostrándose que los niños

inmunocomprometidos, bajo quimioterapia preservan su capacidad para producir títulos protectores de anticuerpos.⁵

Indolfi p y col. realizó un estudio en niños que padecían de leucemia, linfomas y tumores sólidos a los cuales se les aplicó vacuna recombinante contra la hepatitis B. 52.4% de los pacientes mostraron títulos protectores de anticuerpos anti HBs. Después de 5 – 22 meses de seguimiento 47.5% de los pacientes obtuvieron títulos protectores.⁶

Rokicka Milewska R y col. administraron vacuna engerix B a pacientes con leucemia y linfomas a dosis de 20 mcg en niños menores de 10 años y 40 mcg en los mayores de 10 años. Demostrándose que la inmunización activa después de las sesiones de terapia fue en el 88% de los casos. Los niveles de anticuerpos determinados en un año después de la vacunación permanecieron elevados en la mayoría de los niños vacunados y fue mayor de 1000 mUI/ml. A diferencia de los estudios referidos anteriormente los niños en este estudio que se encontraban bajo quimioterapia, los niveles de anticuerpos alcanzados no fueron lo suficientemente altos para protegerlos contra nuevas infecciones.⁷

En los trabajos que hemos presentado se utilizó la vacuna contra la hepatitis engerix B de Smith Kline Beechman a concentraciones de 40mcg en aquellos pacientes que se encontraban en tratamiento y de 20 mcg en los que estaban fuera de tratamiento en 4 dosis. A excepción del estudio realizado por Rokicka Milewska R y col. en el que se realizó la aplicación de estas

concentraciones según la edad de los pacientes. Se consideró que los pacientes estaban respondiendo satisfactoriamente a la vacuna, cuando se encontraron concentraciones de anticuerpos específicos mayores o iguales que 10 mIU/ml.^{3,4,5,6,7}

En ninguno de los estudios se hace mención acerca de diferencias en la capacidad de formación de anticuerpos según edad y sexo, así como tampoco se reportaron reacciones adversas relevantes a la vacuna.

En Nicaragua no existen estudios sobre la seroconversión de Hepatitis B en niños con cáncer.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe alta incidencia de Hepatitis B en niños con cáncer en nuestro medio y se desconoce la respuesta inmunológica a la vacuna contra la Hepatitis B, en pacientes que están en fase de tratamiento (Quimioterapia) y en aquellos que completaron su tratamiento y que han estado fuera de tratamiento por un período mayor de 12 meses, en el departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera " La Mascota".

JUSTIFICACION

Ya que en Nicaragua no se han realizado estudios sobre la seroprotección para la Hepatitis B en niños con cáncer y dada la alta incidencia de Hepatitis B que se encontró en el Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera " La Mascota ", decidimos medir los niveles de anticuerpos inducidos por el antígeno de superficie a la aplicación de la vacuna contra la Hepatitis B y así tener una alternativa de prevención para el control de la misma, en niños inmunosuprimidos y no inmunosuprimidos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la respuesta inmunológica a la vacuna contra el virus de la Hepatitis-B en pacientes con cáncer del departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir las características generales de los niños estudiados en relación a la distribución según diagnóstico clínico, edad y sexo.
2. Determinar la respuesta inmunológica de la vacuna contra la Hepatitis-B con una concentración de 40 mcg en los pacientes con neoplasias y que se encuentran en tratamiento en función del tiempo.
3. Determinar la respuesta inmunológica de la vacuna contra la Hepatitis-B con una concentración de 20 mcg en los pacientes con neoplasias que tienen más de 12 meses de haber finalizado el tratamiento en función del tiempo.
4. Describir la respuesta inmunológica de la vacuna contra la Hepatitis-B según edad y sexo.
5. Identificar las reacciones adversas a la vacuna contra el virus de la Hepatitis-B.

MARCO TEORICO

CANCER EN NIÑOS

Las Neoplasias malignas se denominan en conjunto cánceres, los que se definen según Willis como " una masa anormal de tejido cuyo crecimiento excede y no está coordinado como el de los tejidos normales y que persiste en la misma forma excesiva luego que cesa el estímulo que provoca el cambio " con capacidad de invadir y destruir estructuras adyacentes y diseminarse a sitios distantes (metástasis) y causar la muerte. No todos los cánceres necesariamente siguen este curso maligno, algunos se descubren en etapas tempranas y con buenos resultados.⁸

Los padecimientos oncológicos en la edad pediátrica en países industrializados constituyen la segunda causa de mortalidad, únicamente precedida por los accidentes.^{2,9,10} Por otro lado comparando la incidencia de enfermedades neoplásicas en los niños de todas partes del mundo y considerando que 75% de la población mundial y el 84% de los niños menores de 15 años viven en países en vías de desarrollo, es muy probable que en número absoluto el cáncer pediátrico en estos países exceda hasta en cinco veces más que en los países desarrollados, y que esta diferencia se esté incrementando.¹¹

En el Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, en el período de 1990-1995, se diagnosticaron un total de 472 casos

de neoplasias malignas. Las enfermedades neoplásicas más frecuentes fueron las Leucemias con 253 casos (53.6%), le siguieron los Linfomas y otras neoplasias reticuloendoteliales con 99 casos (20.9%), en tercer lugar se encuentran las neoplasias renales con 33 casos (7%), en cuarto lugar se encontró al Retinoblastoma con 26 casos (5.5%). Con respecto a los tumores de células germinales gonadales representaron el 3% de todas las neoplasias (no hubo casos de no gonadales), el Neuroblastoma el 1.1% y los tumores del SNC representado por el Astrocitoma el 0.6%. Los demás grupos de neoplasia tuvieron porcentajes menores.¹²

En cuanto al origen del cáncer infantil, algunos tumores específicos están determinados genéticamente, otros ocurren de forma esporádica, sólo una pequeña proporción del cáncer infantil se sabe son causados por agentes ambientales. Las enfermedades Neoplásicas malignas que predominan en los niños son las Leucemias, Tumores del SNC, Linfomas, Neuroblastomas y el Tumor de Wilms (según resultados del Third National Cáncer Survey), ninguno de los cuales afecta a órganos expuestos a la superficie y se presentan principalmente en niños menores de 5 años.^{13,14}

Tipos de cáncer pediátrico más frecuente y sus características

Leucemias

Las Leucemias son un grupo de padecimientos malignos de los órganos hematopoyéticos, caracterizado por una infiltración progresiva y substitutiva de la

médula ósea normal, así como de las células linfoides, granulocíticas, eritrocíticas o megacariocíticas. Ello motiva una progresiva disminución de las series equivalentes normales que condiciona síndromes secundarios graves (hemorragia, anemia, infecciones).^{13,14,15,16}

Clasificación

I.A Leucemia Linfoblástica Aguda

Las Leucemias Agudas Linfoblásticas (L.L.A.) constituyen el 76-80% de la Leucemias en el niño, son un grupo proteiforme de entidades, originados en la médula ósea, el pico de máxima frecuencia es entre los 3 y 7 años. La Leucemia Linfoblástica Aguda es más frecuente en niños que en niñas, con una relación de 2:1. La frecuencia de Leucemia en Estados Unidos es de cinco casos nuevos por 100,000 niños por año.¹⁴ En nuestro país comprende el 44.7% de todas las neoplasias.¹²

En la etiología se conocen los siguientes factores predisponentes:

1. Factores ambientales: como exposición a radiación ionizante, explosión atómica, campos electromagnéticos, plaguicidas, alcoholismo durante el embarazo (alcohol etílico).
2. Sustancia química y medicamentos (Benceno, Cloranfenicol, Procarbazina, Mostaza nitrogenada).
3. Enfermedades genéticas (síndrome de Down, trisomía G, Síndrome de Klinefelter, Anemia de Fanconi).

4. Enfermedades inmunodeficientes.
5. Infecciones virales.
6. Enfermedad Clonal se acepta que tanto la L.L.A como los Linfomas representan una expresión de transformación maligna de las células progenitoras con mayor o menor grado de maduración.

Basándose en las características de las células predominantes en el aspirado de médula ósea, Bennett^{14,15,17} propuso una clasificación que ha sido ampliamente aceptada, conocida con las siglas de FAB (grupo de trabajo Frances-Americano-Británico), se consideran los siguientes tipos:

L1: Predominio de células linfoides pequeñas y homogéneas, con escaso citoplasma y un nucleolo.

L2: Las células predominantes son grandes, heterogéneas, con citoplasma más abundante y con indentación nuclear frecuente y dos o más nucleolos.

L3: Predominio de células grandes y heterogéneas, con citoplasma abundante y vacuolado, con cromatina de aspecto áspero, con dos o más nucleolos.

El estudio citogenético en médula ósea en el momento del diagnóstico es recomendable como parte de la evaluación inicial, ya que tiene implicaciones pronosticas importantes. Sin embargo, se ha concluido que la variación en el número de cromosomas ya no guarda el factor pronóstico que anteriormente se pensaba.¹⁴

El Diagnóstico se hace basándose en una historia clínica, exploración física y pruebas rutinarias de laboratorio (siendo la biometría hemática la mas útil) y gabinete; pero la prueba más importante y cardinal es el estudio de médula ósea por aspiración.¹⁴

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por la existencia de los componentes fisiopatológicos, el síndrome proliferativo y el síndrome de insuficiencia de médula ósea.^{8,10} Los síntomas iniciales pueden ser inespecíficos, la aparición de algunos de los signos que componen la tríada clínica más común son: anemia, hemorragia y fiebre, que pueden presentarse bien de forma aislada o combinados.^{13,14,15,18}

Las infecciones se producen durante el curso de la leucemia aguda por el síndrome de insuficiencia de médula ósea, estas constituyen actualmente el mayor problema entre las complicaciones de la leucemia y la causa más importante de muerte en estos pacientes. Los dos factores fundamentales involucrados en la predisposición a la infección son: la respuesta inmunodeficitaria (tanto en el ámbito de la inmunidad humoral como celular) y la disminución del número y función de los granulocitos.^{13,15}

En el pronóstico de los pacientes con Leucemias Linfoblástica Aguda intervienen una serie de factores, entre los que se encuentran la edad al inicio de la enfermedad, el recuento de leucocitos al diagnóstico, el grado de infiltración de órganos linfoides, el sexo, la respuesta al tratamiento y otros.¹⁵

I.B Leucemia no Linfoblástica Aguda

Las Leucemias Mieloides o no Linfoblásticas pueden originarse en una célula madre capaz de diferenciarse en células de origen eritrocítico, granulocítico, monocítico y megacariocítico.¹⁴

La clasificación Morfológica se describe de la siguiente manera:

M0: Los blastos en su mayoría no se asemejan ni a mieloblastos ni a linfoblastos, pueden tener uno o más núcleos, no presentan bastones de Awer (Leucemia Aguda Indiferenciada).

M1: Predominio de mieloblastos, sin signo de maduración. (Leucemia aguda mieloblástica)

M2: Mieloblastos con signos de maduración generalmente en sentido promielocítico, con granulación azurófila y botones de Awer. (Leucemia aguda mieloblástica sin diferenciar).

M3: Leucemia promielocítica hipergranular (Leucemia aguda promielocítica)

M4: Leucemia mielocítica.

M5: Leucemia monocítica.

M6: Eritroleucemia, con proliferación asociada de eritroblastos y células mieloides.

M7: Leucemia megacarioblástica.

Diagnóstico y cuadro clínico es muy similar al de la leucemia aguda linfoblástica.

Aunque existen varias drogas efectivas para el tratamiento de este grupo de Leucemia, las remisiones prolongadas son menos frecuentes que para las Leucemias Agudas Linfoblástica y por lo tanto las posibilidades de curación son más pobres.¹⁴

I.C Leucemia Mieloide Crónica

Las Leucemias crónicas son desórdenes mieloproliferativos caracterizados por un predominio relativo de células maduras.¹⁹ En contraste con las Leucemias agudas, son relativamente indolentes, con una historia natural usualmente de muchos años. Algunos subtipos sin embargo pueden tener un curso clínico rápido y progresivo.

Las Leucemias crónicas son raras en la edad pediátrica,²⁰ la forma más común es la leucemia mielocítica crónica (LMC), que representan menos del 5% de todas las leucemias en los niños.¹⁹

Enfermedad de Hodgkin

La Enfermedad de Hodgkin se caracteriza por un agrandamiento progresivo de los ganglios linfáticos, se considera que tienen un origen unicéntrico y tiene un patrón previsible de su extensión a ganglios linfáticos contiguos.^{2,16}

En la población pediátrica es rara la presentación antes de los 5 años. La proporción aumenta entonces constantemente hasta alcanzar un máximo entre

15-34 años.^{13,14} En países subdesarrollados presentan una aparición a edad más temprana, teniendo un pico inicial antes de la adolescencia, con un rango comprendido entre los 5-15 años.^{14,21} En nuestro país la Enfermedad de Hodgkin ocupa el segundo lugar en frecuencia solo superado por las Leucemias.¹²

De etiología desconocida,^{22,14,16} aunque se han descrito factores asociados:

- Se ha asociado a desordenes inmunológicos.
- La incidencia aumenta entre miembros consanguíneos de una familia y entre hermanos con enfermedad de Hodgkin.
- El virus de Epstein-Barr ha sido asociado con la enfermedad de Hodgkin tanto por datos epidemiológicos, como por estudios serológicos.

El diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin rara vez puede hacerse sin encontrar células de Reed-Sternberg o células de Hodgkin (lacunares), rodeadas por células inflamatorias aparentemente benignas de un solo tipo o en combinación: linfocitos, histiocitos, granulocitos, células plasmáticas y fibroblastos.^{2,14}

El sistema de estadificación utilizado internacionalmente es el diseñado en Ann Arbor (Michigan). Donde además de las características de infiltración se agrega el sufijo A: en ausencia de síntomas y B: presencia de síntomas.¹⁴

El diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin se sospechará en todo paciente con linfadenopatía persistente e inexplicable; si una cuidadosa historia y exploración, no descubren un proceso inflamatorio que puede ser el responsable del aumento de tamaño de los ganglios, y si estos persisten esta indicada una biopsia.^{22,13,14}

En las manifestaciones clínicas el hallazgo más frecuente es el aumento de los ganglios linfáticos cervicales. Ocasionalmente, los ganglios supraclaviculares, axiales o inguinales en menor frecuencia. El aumento es firme, no doloroso a la palpación, afectado a uno o múltiples ganglios. El ensanchamiento de las adenopatías mediastínicas es frecuente y puede producir tos, síntomas de compresión bronquial.^{22,13,14}

El principal factor pronóstico en la enfermedad de Hodgkin es el estadio, lógicamente a mayor estadio peor pronóstico, junto con la presencia o ausencia de síntomas (A o B).

Linfoma No Hodgkin

El Linfoma No Hodgkin es un grupo heterogéneo de enfermedades del sistema reticuloendotelial, resultado de la proliferación maligna de linfocitos o histiocitos, se caracteriza en la infancia por presentar una evolución aguda o subaguda y puede presentar invasión de la médula ósea. El Linfoma No Hodgkin representa el 10% de todas las neoplasias malignas en la edad pediátrica. Por otro lado y junto con la enfermedad de Hodgkin constituye la tercera entidad

neoplásica maligna más frecuente.¹⁴ En una revisión monográfica aparece como la tercera neoplasia más frecuente en niños en nuestro país y en conjunto con la Enfermedad de Hodgkin ocupa el segundo lugar de todas las neoplasias.¹²

Con relación al sexo se menciona el franco predominio del masculino sobre el femenino con una relación de 3:1.¹⁴ En cuanto a la frecuencia por grupo de edad el más afectado es de 5-15 años.²³

En la etiología encontramos:

- Inmunodeficiencia adquirida o congénita.
- Drogas: agentes inmunosupresores, difenilhidantoina.
- Radiaciones: sobrevivientes de explosiones atómicas, radioterapia por enfermedad de Hodgkin.
- Virus: Epstein-Barr, virus de inmunodeficiencia humana.

El Linfoma No Hodgkin constituye una de las neoplasias con mayores cambios en la clasificación histopatológica. Probablemente la mas ampliamente utilizada ha sido la de Rappaport, sin embargo, en la actualidad la mas utilizada es la "Clasificación de formulación de trabajo para Linfomas No Hodgkin ".¹⁴ En los niños la mayoría son:

- 1) Linfoblástica
- 2) Células pequeñas no Hendidadas (Burkitt, No Burkitt)
- 3) Células grandes

La estadificación juega un papel importante, ya que permitirá un tratamiento más adecuado y por lo tanto un pronóstico correcto para cada caso. El sistema más utilizado en el ámbito internacional lo constituye el propuesto originalmente por la Dra. Murphy.^{13,14}

Las características clínicas del Linfoma dependen del sitio de localización del tumor primario y de la extensión local y de la enfermedad a distancia. El crecimiento de una masa tumoral es el hallazgo más importante. EL diagnóstico definitivo se establecerá sobre una base histopatológica a través de una biopsia excisional o incisional.

Tumor de Wilms

Representa casi todas las neoplasias renales¹³ su origen es embrionario y de histología mixta.¹⁴ Es el segundo tumor más común de los tumores retroperitoneales malignos, aunque en el Instituto Nacional de Pediatría de México ocupa el primer lugar de los tumores abdominales de la población pediátrica²⁴ y en nuestro país el segundo lugar solo superado por los Linfoma No Hodgkin y son el 6.6 % de las neoplasias de la infancia.¹²

Tiene el mejor pronóstico de curación que cualquier otro desorden maligno encontrado en niños,¹⁶ la afección por sexo es prácticamente igual, con un rango de 1:1,^{13,14,16} la edad al momento del diagnóstico es entre los dos y tres años de

vida, el tumor es raramente descubierto al momento del nacimiento o durante el período neonatal.²

Es de etiología desconocida, aunque se ha asociado con anomalías congénitas como: aniridia, hemihipertrofia y más frecuentemente malformaciones genitales (criptorquidia, hipospadia, pseudohermafroditismo y disgenesia gonadal), asociándose también con neurofibromatosis, síndrome Beckwith-Wiedeman y síndrome de Drach y Perlman.^{13,14,16}

Uno de los factores más significativos en la determinación de la oportunidad de sobrevivir es la extensión del tumor en el momento del diagnóstico, a pesar de que se han propuesto diferentes estadificaciones para el Tumor de Wilms, el sistema proporcionado por el grupo nacional para el estudio del Tumor de Wilms, es el que nos proporciona una idea tangible del pronóstico de la enfermedad a base de su extensión.¹⁴

El Diagnóstico se establece con la Historia Clínica, con buen examen físico y también se incluye un uroanálisis, química sanguínea, ultrasonido abdominal, urografía excretora como los estudios básicos.¹⁴ El diagnóstico definitivo es con la cirugía para el estudio histopatológico.

El Cuadro Clínico se caracteriza por ser asintomático en el 80% de los casos, que acuden a la consulta por presentar masa abdominal, en su mayoría detectada por un familiar, sin embargo hay alteraciones clínicas asociadas: dolor

abdominal en un 1/3 de los pacientes, alteración del estado general, hematuria microscópica. La hipertensión arterial se reporta en un 25% de los casos debido a un incremento en la actividad de la renina.¹⁴

Retinoblastoma

Tumor maligno congénito que se origina en el tejido embrionario de la retina. Predominantemente afecta a niños a temprana edad, la edad más frecuente es a los 30 meses. Es el responsable del 5% de ceguera en la infancia; tiene una tendencia de crecer dentro del globo antes de invadir estructuras periglobales o diseminarse a sitios intracraneales o hacer metástasis a distancia.^{2,24,14} Se conocen dos tipos de presentación, la Esporádica y la Hereditaria.¹⁴

Es el tumor intraocular más común; presenta un rango de 1 caso por 20,000 nacidos vivos.¹⁶ En la República Mexicana en estudios realizados 1980-1992 ocupó el tercer sitio y fue el tumor sólido más frecuente.²⁵ mientras que en los Estados Unidos ocupó el octavo lugar.¹⁶ En nuestro país ocupa el cuarto lugar significando el 5.5 % de todas las neoplasias de la infancia.¹²

La clasificación del retinoblastoma es de mucha utilidad terapéutica como pronóstico, determina la conducta a seguir, ya sea manejo quirúrgico o tratamiento local de las lesiones (fotocoagulación, crioterapia o radioterapia), dependiendo de la extensión y localización de la enfermedad, la decisión se basa en la clasificación de Resse-Ellsworth, la que se basa en la conservación de la visión. La

clasificación de Pratt es clínico-quirúrgica, con la cual se estadificará al paciente en caso de llevar a cabo la enucleación. Tiene valor pronóstico de sobrevida.¹⁴

En el cuadro clínico, el signo de presentación más frecuente es la leucocoria en un 80-90%; puede debutar con estrabismo en el ojo afectado, o en un tumor más avanzado, con disminución de la visión, dolor, irregularidad pupilar o hifema.

El diagnóstico se hace con una Historia clínica completa, haciendo énfasis en los antecedentes hereditarios y neoplásicos, familiares, examen físico, el diagnóstico se realiza por oftalmoscopia directa.^{24,13}

EL factor pronóstico más importante es el estadio. La supervivencia de los pacientes con retinoblastoma es de alrededor del 85%. Las muertes son debidas a enfermedad metastásica o expansión intracraneal.

Tumor de Células Germinales

Los tumores de células germinales son neoplasias que se desarrollan a partir de las células germinales primordiales del embrión humano que son normalmente destinadas a producir óvulos o esperma. Representan aproximadamente del 2-3% de las neoplasias malignas en los niños. Por razones desconocidas estas células migran a sitios aberrantes, teniendo la capacidad de producir neoplasias de origen germinal por toda la línea media, como: en la región

pineal, mediastino, retroperitoneo, región sacrococcigea, ovario y testículo.^{2,9} El tumor de células germinales es más común en ovario y testículo, que en sitios extra-gonadales.²⁰

El Diagnóstico se establece con la historia clínica completa con exploración detallada, con especial énfasis en región pélvica en niñas, así como en masas testiculares, testículos no descendidos y/o hernias inguinales en niños. El examen de laboratorio como BHC, química sanguínea evaluando la función renal. La radiografía de tórax, ultrasonido pélvico y tomografía axial computarizada de abdomen ^{2,14} son esenciales para el diagnóstico. El diagnóstico histopatológico es el definitivo.

En las Manifestaciones Clínicas el síntoma inicial más frecuente en Testículo es una masa en el escroto, que generalmente no es dolorosa y no presenta signos de inflamación.^{13,14} En las niñas los síntomas iniciales más comunes son dolor abdominal, náuseas y vómitos así como la palpación de una masa tumoral de ubicación casi siempre pélvica.

Neuroblastoma

El neuroblastoma se origina en el sistema nervioso simpático, junto con el ganglioneuroma y el feocromocitoma, se pueden originar en cualquier parte de las células de la cresta neural que normalmente dan origen a la médula adrenal y a ganglios simpáticos.¹⁶

Tiene una incidencia de 10 por millón de nacidos vivos, en recién nacidos comprende el 50% de todas las neoplasias, la edad media al diagnóstico es de 2 años, hay discreta predisposición por el sexo masculino.^{14,16} En un 35% se presenta antes de los 2 años en México¹⁴ y en un 50% en los Estados Unidos¹⁶. El pico de incidencia es a los 2 años. En la revisión monográfica realizada en el Hospital La Mascota aparece en el octavo lugar siendo el 1.1% de todas las neoplasias.¹²

Es uno de los tumores malignos en el que la edad juega un papel pronóstico esencial, también es la única neoplasia en la que se ha demostrado tanto involución espontánea como maduración a ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma, inducida por la propia naturaleza de éste.¹⁶

En la etiología, el neuroblastoma ocurre más comúnmente en niños con defectos congénitos, síndrome de inmunodeficiencia o anomalías cromosómicas.

En las manifestaciones clínicas encontramos que no existe otro tumor con tanta variedad de sintomatología dependiendo del sitio primario, si tomaron en cuenta que la cadena simpática se extiende desde la fosa posterior hasta el cóccix. El 70% de los neuroblastomas tienen como sitio primario el abdomen. Se ha reportado también como origen la pared vesical, el nervio ciático y los tejidos adyacentes a los testículos.¹⁴

Para el Pronóstico es ampliamente conocido que la supervivencia del paciente con neuroblastoma es inversamente proporcional a la edad del niño al momento del diagnóstico,² así como el sitio de origen primario y estadio, la histopatología y los valores de ferritina.

Tumores Malignos del Sistema Nervioso Central

Los tumores primarios malignos del sistema nervioso central (SNC) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias, tanto desde el punto de vista clínico, de sus características histopatológicas, como de pronóstico y tratamiento.¹⁴

Es el tumor sólido más frecuente en los países desarrollados.^{2,16} En los Estados Unidos la frecuencia de estas neoplasias es de 2.39 casos por 100,000 por año, independientemente de la raza. En el registro de tumores de México entre los años 1983 y 1984 representó el 12% de todas las neoplasias.^{2,14} A diferencia de lo reportado en la literatura en nuestro país los tumores del sistema nervioso central ocupan el décimo lugar en frecuencia representando el 0.6 % de todas las neoplasias.¹²

Los tumores más frecuentes son en orden de frecuencia:¹⁶ Meduloblastoma, Astrocitoma, Ependimoma y Craneofaringioma.

El diagnóstico se establece con la historia clínica, examen físico y los estudios por imágenes revisten gran importancia para el diagnóstico. El diagnóstico definitivo es el estudio histopatológico, a través de una biopsia incisional, excisional, resección parcial o completa.^{13,14,16}

El cuadro clínico de los Tumores del Sistema Nervioso central puede cursar durante un periodo de tiempo en forma asintomática, siendo en ocasiones de inicio insidioso, lento y progresivo o bien con manifestaciones clínicas de inicio súbito.^{13,14} Las neoplasias del SNC generalmente presentan aumento de la presión intracraneal y déficit neurológico focal.¹³ El síntoma más común es la cefalea, acompañada de náusea y vómitos, alteraciones visuales (diplopía, papiledema, etc.), disturbios mentales (somnolencia, irritabilidad, alteración de la personalidad), alteraciones endocrinas¹⁷ y convulsiones.

El pronóstico dependerá de muchos factores, entre ellos la histología del tumor, entre más indiferenciado, las posibilidades de curación serán más limitadas; dentro de otros factores está el sitio anatómico primario.¹⁴

LAS INFECCIONES EN LOS NIÑOS CON CÁNCER

Los niños con cáncer y que además reciben tratamiento para el cáncer tienen incrementado el riesgo de padecer de infecciones bacterianas, virales, por protozoos y agentes micóticos. Algunos de los factores responsables son la mielosupresión con disminución de la función de las células sanguíneas, cambios

en la inmunidad celular y humoral, disminución de la integridad de las barreras físicas, destrucción y cambios en la microflora colonizante.²⁷

Las infecciones significan una de las principales causas de morbi-mortalidad en los niños con cáncer en especial aquellos inmunocomprometidos. Los virus juegan un rol importante como causa de infección en estos niños y es conocido que hay una virulencia aumentada en niños con inmunocompromiso. Los virus que más frecuentemente afectan incluyen al virus de la varicela Zoster, el virus Herpes simple, el Citomegalovirus, el virus del Epstein-Barr, virus de la hepatitis (A, B y C principalmente) y otros menos frecuentes. La infección con esos virus tiene como resultado excreción prolongada de los mismos, incrementando la morbilidad y mortalidad.²⁷

En el caso de los virus varios agentes antivirales se han usado de forma profiláctica o para tratamiento, siendo el aciclovir una de las drogas más usadas para Herpes simple, varicela Zoster y Citomegalovirus.⁹ Pero en el caso de la hepatitis en donde el énfasis se hace en medidas de prevención para evitar la transmisión incluyendo la vacunación en el caso de la hepatitis B.

HEPATITIS “B”

El virus de la hepatitis B pertenece a una familia virus ADN no citopatogénicos hepatotrópicos llamados hepadnavirus, Mide 42 mm, esférico y tiene una cubierta doble, la externa está compuesta por el antígeno de superficie

(HBsAg). El núcleo está formado por el ADN, el antígeno nuclear (core) (HBcAg) y un antígeno no estructural llamado Antígeno e, el cual circula en la sangre de pacientes con replicación viral activa. El HBsAg está en cantidades tan grandes en estos individuos que se puede medir en miligramos.^{28, 29,30}

Se han identificado 4 tipos de lectura, los genes S, C, X y P en los cuales se ha basado el desarrollo de la vacuna para la hepatitis B con ADN recombinante.^{29,30} El gen S y la región Pre-S codifican las Proteínas HBsAg grande, mediano y pequeña. El gen C y la región Pre-C codifican al HBcAg y al HBeAg. El gen X codifica una proteína con capacidad de aumentar su propia replicación y la de otros ANS. El gen P codifica el ADN polimerasa esta enzima repara el ADN y tiene actividad de Transcriptasa reversa.²⁹

El Virus de la Hepatitis B se aplica predominantemente en los hepatocitos, pero también lo hace en tejido extra hepático por ejemplo: linfocitos, bazo, riñón, páncreas y tal vez pulmón y cerebro.^{29,30}

Infección Aguda: El primer marcador serológico que se encuentra en los pacientes expuestos al virus es el HBsAg^{28,29,30} que aparece semanas o meses después de la exposición. El HBeAg indica un estado altamente infeccioso.²⁹

El primer anticuerpo que aparece es el anti HBC el cual es del tipo IgM, al disminuir este, el IgG anti HBC persiste durante años.^{29,30}

El anticuerpo anti HBsAg no se encuentra en la fase Aguda, sino en la convalecencia y es el que contiene inmunidad a la reinfección. El anticuerpo anti HBsAg puede ser adquirido por infección, por inyección de Inmunoglobulina de hepatitis B o por vacunación.²⁹

Infección: Además de la predisposición genética y la inmunosupresión, la edad es el factor pronóstico más importante para el estado de portador. En la infección se produce en el período neonatal la posibilidad de transformarse en portador es de 80-90%, el riesgo disminuye según la edad siendo en el adulto del 51% o menos, en estos la posibilidad enfermedad fulminante y muerte es de 1%.²⁹

La infección puede ser asintomática o manifestarse como enfermedad hepática crónica sintomática, siendo la más grave por ser progresiva y lleva a la cirrosis^{28,29,30} en 30-50% de los pacientes con infección persistente.²⁹

La aparición de carcinoma hepatocelular primario es la consecuencia más importante de una infección crónica. Esta es una enfermedad maligna y es una de las causas principales de muerte por cáncer a nivel mundial.^{28,29,30}

Patogenia de la Hepatitis "B"

En circunstancias normales, ninguno de los virus de la hepatitis se ha mostrado directamente citopático para los hepatocitos.^{29,30} No cabe duda de que la

existencia de portadores asintomáticos de hepatitis B con función e histología hepática normales avala que el virus no es directamente citopático.³⁰

En la patogenia de la lesión hepática relacionada con la hepatitis B se aducen dos hechos:

- Yuxtaposición de células linfoides a los hepatocitos necróticos en los hígados de los enfermos con lesión hepática.
- Enfermos con deficiencia en los mecanismos de inmunidad celular son más propensos a permanecer infectados crónicamente, en lugar de eliminar el virus.

Aunque no se conoce el mecanismo exacto de la lesión hepática en la infección VHB, los estudios realizados sobre las proteínas de la nucleocápside han dado pautas sobre la tolerancia inmunitaria al VHB de los niños nacidos de madres portadoras de infecciones crónicas VHB con alta tasa de replicación (HBeAg positivas).^{28,30}

La lesión tisular mediada por inmunocomplejos parece tener una intervención relevante en la patogenia de las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis B aguda.³⁰

El síndrome prodrómico similar a la enfermedad del suero que aparece ocasionalmente en la hepatitis B aguda, parece asociado al depósito en las

paredes de los vasos sanguíneos tisulares de inmunocomplejos circulantes, que desencadenan la activación del sistema del complemento.³⁰ Las consecuencias clínicas son erupción urticaria, angioedema, fiebre y artritis.^{28,30}

Durante los primeros momentos de la fase prodrómica de estos enfermos, la existencia de HBsAg en gran cantidad junto con la presencia de pequeñas cantidades de anti-HBs, conduce a la formación de inmunocomplejos solubles y circulantes.^{28,30} Los factores del complemento sérico disminuyen durante la fase artrítica de la enfermedad y también son detectables en el seno de los inmunocomplejos circulantes.²⁸ Además de los factores del complemento, estos complejos contienen HBsAg, anti-HBs, IgG, IgM, IgA y fibrina. Una vez que el paciente se recupera del síndrome similar a la enfermedad del suero, estos inmunocomplejos desaparecen.³⁰

En los enfermos que se convierten en portadores de HBsAg tras sufrir una hepatitis aguda pueden surgir otros tipos de enfermedades producidas por inmunocomplejos, se puede producir una glomerulonefritis con síndrome nefrótico y una poliarteritis nudosa en una proporción bastante debajo del 1% de los enfermos con infección VHB, del 20 al 30% de los enfermos con poliarteritis nudosa tienen HBsAg en el suero.³⁰

Epidemiología de la Hepatitis “B”

Se admite desde hace mucho tiempo que la vía principal de transmisión de la hepatitis B es percutánea,^{28,30} pero actualmente se admite que muchos casos de hepatitis B se adquieren por mecanismos menos evidentes de transmisión percutánea encubierta e incluso no percutánea.³⁰

El HBsAg se ha detectado en casi todos los líquidos corporales de las personas infectadas: saliva, lágrimas, semen, líquido cefalorraquídeo, ascitis, leche, líquido sinovial, jugo gástrico, líquido pleural, orina, incluso en raras ocasiones en las heces.^{28,30}

Aunque existen muchos datos en contra de la infecciosidad de las heces, se ha podido comprobar que al menos algunos de estos líquidos corporales, especialmente el semen y la saliva son infecciosos, aunque no tanto como el suero. Ha quedado demostrado que la ingestión oral puede ser una de las vías no percutáneas de transmisión del VHB, aunque de escasa eficacia. Por otra parte las 2 vías no percutáneas cuyo impacto se considera mayor son el contacto corporal íntimo (sobre todo sexual) y la transmisión perinatal. La transmisión perinatal se produce en niños nacidos de madres portadoras de HBsAg o que han padecido hepatitis B en el 3er. trimestre del embarazo o al comienzo del puerperio.^{28,29,30}

El principal reservorio del virus de la hepatitis B en los seres humanos son los más de 200 millones de portadores de HBsAg que existen en el mundo. La presencia en el suero de HBsAg alcanza el 30% en personas con síndrome de Down, lepra lepromatosa, leucemia, enfermedad de Hodgkin, Poliarteritis nudosa, pacientes nefrópatas crónicos en tratamiento con hemodiálisis periódica y en adictos a drogas por vía parenteral.³⁰

Otros grupos con tasas elevadas de infección por VHB son los cónyuges de personas con infección aguda, personas sexualmente promiscuas (en especial homosexuales masculinos promiscuos), trabajadores sanitarios expuestos a sangre y derivados, personas que precisan transfusiones repetidas sobre todo con hemoconcentrados obtenidos de donaciones múltiples (por ejemplo hemofílicos), sujetos internados o que trabajan en instituciones mentales, presos y en menor grado, familiares de pacientes con infección crónica.^{28,30} En donantes voluntarios de sangre, la prevalencia de anti-HBs, que refleja infección previa por VHB dada entre el 5 y 10% aunque la prevalencia es mayor en los estratos socioeconómicos más bajos, en grupos de más edad.³⁰

La prevalencia de la infección, sus modos de transmisión y el comportamiento humano actúan en conjunto para modelar diferentes esquemas epidemiológicos de la infección por VHB.^{28,30}

Clínica y datos de laboratorio

La hepatitis B tiene un período de incubación entre 30 – 180 días, la sintomatología puede ser sistémica y local.^{28,29,30} Los síntomas generales como anorexia, náuseas y vómitos, astenia, malestar general, artralgias, mialgias, cefalea, fotofobia, faringitis, tos y coriza preceden la ictericia por una a dos semanas, en ocasiones se puede observar uno a cinco días antes de la ictericia que la orina es oscura y las heces con hipopigmentación. Hay hepatomegalia dolorosa, entre un 10 a 20% presentan esplenomegalia y adenopatías cervicales.³⁰ Los síntomas generales desaparecen en el período de recuperación.^{28,30} La duración de la fase pos-ictérica dura entre dos y doce semanas, se espera que se produzca recuperación completa tanto clínica como bioquímicamente al cabo de tres o cuatro semanas después del inicio de la ictericia en las tres cuartas partes de los pacientes no complicados de hepatitis B.³⁰

Las aminotransferasas séricas AST y ALT sufren elevaciones variables en la fase prodrómica de la hepatitis y preceden el aumento de la tasa de bilirrubina, pero esta elevación no guarda relación estrecha con el grado de lesión hepatocelular, estos oscilan entre 400 y 4000 UI y disminuyen en la fase de recuperación. Si la hepatitis es anictérica el diagnóstico se hace más difícil y se basa en datos clínicos y en la elevación de las aminotransferasas.³⁰

Cuando aparece ictericia las concentraciones de bilirrubina sérica alcanzan valores de 85 a 340 $\mu\text{mol/L}$. Las tasas mayores de 340 $\mu\text{mol/L}$ que se mantienen hasta fases tardías se asocian con formas graves de la enfermedad.³⁰

Pueden detectarse neutropenia y linfopenia transitorias seguidas de linfocitosis relativa. Durante la fase aguda es importante determinar el tiempo de protrombina (tp), el alargamiento de este puede significar una necrosis hepatocelular extensa e implica un peor pronóstico.³⁰ A veces los pacientes con hepatitis grave cursan con hipoglicemia. La fosfatasa alcalina sérica puede estar normal o ligeramente elevada.^{29,30}

Es frecuente un aumento ligero y profuso de las gammaglobulinas (IgG e IgM).^{29,30} También pueden detectarse anticuerpos anti fibra lisa y contra componentes celulares.³⁰

El diagnóstico por el virus de la Hepatitis B se basa en la detección de HBsAg en el suero,^{28,29,30} aunque el título de este no guarda relación con la gravedad de la enfermedad. En los casos en que las concentraciones de esta sean poco detectables el diagnóstico se basaría en la detección de anti HBc de tipo IgM y si el HBc es de duración desconocida, éste también puede ser útil para diferenciar una infección aguda de una crónica (anti HBc IgM negativo, anti HBc IgM positivo respectivamente).³⁰

En la hepatitis B el grado de lesión hepatocelular y la evolución clínica están probablemente relacionados con la capacidad de la respuesta inmunitaria del paciente ante el virus de la hepatitis B.^{28,30}

El HBeAg es otro marcador serológico útil, es un indicador de infecciosidad y está presente de forma constante durante la fase precoz de la hepatitis B y se indica para el seguimiento de la enfermedad crónica.³⁰

En raras ocasiones es necesario realizar una biopsia hepática en la hepatitis viral aguda, salvo en ocasiones que existan dudas diagnósticas o hay datos clínicos que sugieren la existencia de hepatitis crónica activa.^{29, 30}

A todo paciente con hepatitis B se le deben practicar las siguientes determinaciones diagnósticas: HBsAg, anti HBc IgM, HbeAg. El HbsAg con o sin anti HBc IgM, la infección se considera aguda, si no hay se considera crónica y si se efectúa el diagnóstico de hepatitis B crónica se determinarán los niveles de HBeAg Y anti HBeAg para determinar el grado de infecciosidad.³⁰

Las pruebas para detectar ADN de virus de la hepatitis B en estos pacientes son más sensibles y cuantifica mejor la actividad replicativa del virus y por tanto resultan muy útiles durante el tratamiento antiviral.³⁰

Tratamiento

No existe tratamiento, es principalmente sintomático y medidas de sostén. El trasplante de hígado ha sido eficaz en la hepatitis B fulminante.²⁹

El Interferón α 2b ha sido el hallazgo más importante en el tratamiento de la hepatitis B crónica compensada. pero se ha limitado su uso a pacientes mayores de 18 años. Demostrándose que se pierde el HBe, el ADN viral circulante y el HBsAg circulante a lo largo del seguimiento con este tratamiento. La desventaja de este tratamiento es su alto costo, es efectivo sólo parcialmente y tiene efectos colaterales importantes.²⁹

EXPERIENCIA CON VACUNAS ANTIHEPATITIS B RECOMBINANTES EN PEDIATRIA: ESTUDIO DE SEGURIDAD E INMUNOGENICIDAD.

Las vacunas antihepatitis B recombinantes obtenidas a partir de levaduras han reemplazado a los derivados de plasma en EEUU y han sido administrados a millones de lactantes y niños de todo el mundo.

Las vacunas recombinantes tienen un margen de seguridad excelente: La mayoría de los niños no tienen reacciones adversas, mientras que algunos pocos tienen solo reacciones sistémicas y locales menores que desaparecen a corto plazo.

Las dos vacunas autorizadas en los EEUU poseen alta inmunogenicidad para lactantes y niños que completan la secuencia de 3 dosis. Aproximadamente un 95-100% logran niveles protectores de anticuerpos (≥ 10 mUI/ml) contra el antígeno de superficie de la Hepatitis B después de 3 dosis. La inmunización se puede alcanzar al nacimiento o a la edad de 1 ó 2 meses y la vacuna puede ser administrada simultáneamente con otras vacunas infantiles de rutina.

Dado que el tipo de anticuerpo que contiene el antígeno de superficie (Ig M) disminuye gradualmente con el tiempo, la persistencia de niveles protectores se correlaciona estrechamente con el nivel pico alcanzado. La eficacia protectora contra la transmisión perinatal de madres positivas para el antígeno de superficie y el antígeno e es del 90-100% cuando la primera dosis de vacuna se administra al nacimiento junto con inmunoglobulina específica para HB.

En poblaciones altamente endémicas la inmunización de los lactantes también previene la transmisión horizontal a partir de familiares con infección crónica.

La vacuna antihepatitis B obtenida de plasma, empezó a comercializarse en 1982, inicialmente se recomendó aplicarla a individuos en alto riesgo de adquirir la infección por el virus de la hepatitis B (HBV). La vacuna era segura e inmunológica y protegía contra la infección y la enfermedad clínica, sin embargo, era de producción costosa y no estaba asegurada la provisión de suero humano necesaria. A mediados de la década de los 80 comenzó la elaboración de vacunas

antihepatitis B con ADN recombinante a partir de levaduras, estas han desplazado a las de origen plasmático.²⁹

HISTORIA DE LA HEPATITIS B Y DEL DESARROLLO DE VACUNAS

<u>FECHA</u>	<u>HITOS</u>
1883	Primer brote de infección por HBV reconocida en Alemania.
1950-1960	Krugman describió 2 tipos de hepatitis viral.
1965	Blumberg descubrió el Ag. Australiano (HBsAg).
Década del 70	Se caracterizan las partículas de Dane los Ag y Ac del HBV.
1982	Ya es accesible la vacuna derivada del plasma para grupos de alto riesgo.
1984	Se recomienda el rastreo de embarazadas de alto riesgo.
1986	Se autoriza la vacuna recombinante producida por Merck-Sharp Dohme.
1988	Se recomienda el rastreo universal de las embarazadas
1989	Se autoriza la vacuna recombinante producida por Smith-Kline Biologicals.
1991	Se recomienda la inmunización universal de niños.

Características de la vacuna antihepatitis b.

Características	Plasma	Levaduras
- Subunidades	Si	Si
- Fuente del Ag	Portadores crónicos de Hbs	Ag levaduras con el gen para HbsAg
- Purificación	Precipitación ultracentrifugado	Ruptura de la cromatografía.
- Tratamiento	Pepsina, Urea, Formalina y Calor	Formalina
- HbsAg	Partícula de 22 nm Polipéptidos de 24000 Mr. Lípidos plasmáticos 25% glicosilados	Partículas de 20 a 22 nm Polipéptidos de 24000 Mr Lípidos de levaduras no glicosilados
- Conservantes	AL (DH)3	AL (DH)3

* La vacuna MSD se trata con formalina no así la de SKB.²⁹

Dentro de las reacciones adversas más frecuentes fueron enrojecimientos y dolor en el lugar de la inyección y fiebre leve. Entre los síntomas sistémicos se encontraron períodos breves de anorexia e irritabilidad (los lactantes), en el 7% que se presentó hipersensibilidad a las levaduras en niños.

Este estudio fue realizado en una población de 20,000 personas entre ellos 10,000 lactantes y niños, para los cuales las reacciones encontradas fueron menores en los adultos.

En niños mayores fueron un poco más fuertes 10 a 25% presentaron fiebre, dolor local, cefalea, síntomas gastrointestinales, malestar, cansancio o mareo y en un estudio con 79 niños de 1 a 12 años, Zajac et al. se mostró que no más del 3% experimentó dolor local, del 3 al 8% fiebre y del 8 al 18% sistémicas. En todos los estudios la frecuencia de todas estas reacciones disminuyó con las dosis siguientes.²⁹

INMUNOGENICIDAD DE LAS VACUNAS ANTI HEPATITIS RECOMBINANTES.

En un estudio de niños de 3 meses a 10 años se alcanzaron niveles séricos protectores del 95 al 100% (anti-Hbs mayor o igual 10 mul/ml) después de 3 dosis a dosis de 10 mcg con SKB y de 2.5 mcg MSD, demostrándose que los niveles seroprotectores son más altos en el grupo de SKB que en el de MSD (95 y 82% respectivamente).²⁹

EL SISTEMA INMUNE:

El sistema inmune humano es una compleja red de distintos tipos de células con variadas y sorprendentes funciones. Su misión es mantener la integridad funcional y fisiológica de un individuo, proveyéndole de una barrera funcional y

anat6mica para organismos pat6genos extra6os. Su sello es su habilidad para diferenciar lo ajeno de lo propio y de recordar esa diferencia.

Un sistema inmune efectivo elimina el crecimiento de pat6genos invasores y previene su entrada cuando esto es posible. Individuos que poseen inmunodeficiencia adquirida o intr6nseca son susceptibles a infecciones potencialmente letales que deber6an haber sido controladas por el componente ausente de su sistema inmune. Como muchas infecciones letales contin6an siendo uno de los m6s comunes eventos terminales para muchos ni6os y adultos, quienes mueren de c6ncer o sus secuelas, esto representa una importante interfase entre la oncolog6a cl6nica y la inmunolog6a.³¹

Un examen cr6tico del sistema inmune generalmente requiere dividir la respuesta inmune en varias partes, enfatizando distinciones entre sus varios componentes. Una divisi6n dentro del sistema inmune lo divide en: "Inmunidad innata e inmunidad adaptativa".

Respuesta inmune innata: es aquella que no posee ant6geno espec6fico y por lo tanto no hay memoria inmunol6gica. Respuesta inmune Adaptativa: se refiere a la cl6sica respuesta ant6geno – espec6fico mediada por c6lulas B y T. La inmunidad innata es mediada por neutr6filos, fagocitos incluidos monocitos, macr6fagos, eosin6filos, Natural killer y la cascada del complemento.

Estos componentes generalmente sirven como primera línea de defensa contra patógenos infecciosos. Estudios más recientes han demostrado que células contenidas dentro de la red de la respuesta inmune innata juegan un papel importante en la iniciación, amplificación y potenciación de la respuesta inmune adaptativa en todo el sistema.

Linfocitos T: Los linfocitos T (denominados así por su origen en el Timo) funcionan principalmente en la erradicación de infecciones virales. Estas células evolucionan primeramente para optimizar su capacidad de reconocer y erradicar células infectadas basadas en el reconocimiento de productos virales intracelulares. Las células T tienen un papel central en la respuesta autoinmunitaria, rechazo de transplantes y potencial para respuesta antitumoral. Claramente muchas de esas propiedades de las células T de reconocer y erradicar células infectadas por virus son las mismas propiedades que son indispensables en la generación de la respuesta inmune antitumoral.

Linfocitos B: Los Linfocitos B (denominados así por su origen en la médula ósea de los huesos "Bones") están caracterizados al madurar por poseer un receptor de membrana de superficie compuesto por un antígeno receptor derivado de una molécula de inmunoglobulina. El rol principal de los linfocitos B es la producción de moléculas de inmunoglobulinas intactas, que son moléculas solubles capaces de reconocer proteínas, glicoproteínas y carbohidratos como antígenos y estimular a otras células para una efectiva unión con los antígenos una vez reconocidos estos.

Como tal los Linfocitos B son primariamente designados para reconocer y responder a los antígenos solubles intactos y la inmunoglobulina que ellos producen se unen a los receptores que se encuentran en la superficie de las moléculas circulantes, esto los diferencia de las células T quienes no reconocen a las proteínas intactas, sino péptidos que deben de ser presentados a la superficie de las células del complejo mayor de histocompatibilidad.

Células Natural Killer (NK): Una evaluación morfológica de los leucocitos en sangre periférica nos permite una fácil identificación de leucocitos polimorfonucleares de las células mononucleares y una relativamente clara distinción de linfocitos de los monocitos dentro de la fracción mononuclear. Dentro de la población de células mononucleares de sangre periférica que aparentan ser linfocitos por el análisis normal hematológico y técnica de flujo citométrico, hay una relativa pequeña población de células circulantes que no expresan marcadores de superficie de células T y B: Esta tercera población de linfocitos, inicialmente designada "null cell" (células insignificantes) ha sido encontrado predominantemente compuesto por un tipo de células nombradas Células Natural Killer. Las células NK han sido notables por su capacidad espontánea de destruir ciertas líneas de células tumorales y virales in vitro.

La capacidad citolítica de estas células es mediada vía las mismas moléculas usadas por las células T citolíticas.

Citoquinas: La completa respuesta inmune in vivo comprende una interacción orquestada de todas las células previamente descritas, la cual requiere una activación o inhibición coordinada de cada componente en tiempo y espacio. Muchas de estas interacciones involucran contacto directo entre diferentes poblaciones celulares o diferentes células del mismo tipo. Sin embargo, muchas de estas interacciones ocurren a través de mediadores solubles designados citoquinas o linfoquinas cuando son producidas por células linfocíticas. Como muchas de estas células proveen comunicación entre los diferentes leucocitos, algunos han recibido la designación de interleucinas (IL). Se han reconocido más de 18 tipos diferentes de IL.

La familia de los interferones y factores de crecimiento hematopoyéticos reflejan proteínas moleculares que son sintetizadas por células del sistema inmune hematopoyético y que tienen una regulación directa sobre la respuesta del sistema inmune hematopoyético.

Un tipo de citoquinas son aquellas encargadas de la atracción de leucocitos hacia las áreas de inflamación. Este proceso de atracción química celular ha sido denominado "Quimiotaxis", las citoquinas involucradas en este proceso se denominan quimioquinas. La síntesis de cada una de estas moléculas es regulada por activación celular y estas moléculas son específicamente reconocidas por receptores de membranas que disparan una diferenciación celular y nuclear por la unión con receptores celulares.³¹

INMUNODEFICIENCIA EN PACIENTES CON CANCER.

Efecto inmunológico del cáncer y la terapia del cáncer.

Las complicaciones más comunes observadas en pacientes con cáncer son las infecciones bacterianas que ocurren con neutropenia. Infecciones bacterianas son comúnmente observadas como resultado de la caída de las barreras naturales. En estas circunstancias el sistema inmune innato juega un rol central junto con la depleción neutrofílica, siendo esta el factor de riesgo más predisponente. Aunque la depleción neutrofílica esta claramente asociada con un alto riesgo de infección, se ha observado que neutrófilos y monocitos se recuperan rápidamente después de sucesivos ciclos de intensivo tratamiento de quimioterapia. Mecánicamente conocemos que las células hematopoyéticas (Glóbulos rojos, monocitos, neutrófilos y plaquetas) son de vida corta, postmitóticas y de diferenciación terminal y las cuales están continuamente recambiándose a través de la vida vía los ciclos repetitivos de diferenciación de la célula madre en célula hematopoyética. Como resultado cuando hay una depleción aguda de estas células por terapia con citotóxicos antineoplásicos, una regeneración completa de estas células generalmente ocurre de 14 a 21 días vía diferenciación de la célula hematopoyética principal.³¹

En contraste las células T están contenidas en un grupo heterogéneo de células de corta y larga vida, las cuales tiene una sustancial capacidad de división mitótica. Bajo circunstancias normales estas células de larga vida son quiescentes

y se mantienen en un ciclo detenido que puede durar meses o años hasta encontrarse con su antígeno análogo. Las células de corta vida sufren variables ciclos celulares en respuesta al encuentro con antígenos, resultando en una modulación relativa sobre todo el repertorio de células T. En el huésped sano la diferenciación de células hematopoyéticas juega un rol menor en el mantenimiento de la población de células T a nivel periférico. Condiciones únicas micro ambientales presentes dentro del timo son requeridas para una eficiente diferenciación de células T derivadas de la célula madre hematopoyética. Debido a cambios con la edad, tratamientos y enfermedades, esto disminuye la capacidad del timo de producir nuevas células T, también las vías de diferenciación celular de una célula madre en células T están frecuentemente limitadas después de una depleción de células T. Es por esto que una depleción aguda de células T inducida por terapia citotóxica antineoplásica es frecuentemente acompañada de una lenta e incompleta restauración de la población de células T periféricas.

Por estas razones los pacientes con cáncer están predispuestos a una variedad de enfermedades no sólo bacterianas, como son las virales, fúngicas y parásitos patógenos durante el curso de la terapia y tiempo después de haber completado la terapia neoplásica.

Desentrañar la contribución específica de la alteración en la inmunidad celular y adaptativa es difícil. Sin embargo esta claro que una deficiencia en el número de células T de competencia inmune contribuye a la susceptibilidad a las infecciones virales así como el desarrollo de otras complicaciones como el

síndrome de rechazo de injertos por el huésped así como la enfermedad linfoproliferativa relacionada al virus del Epstein-Barr después de un trasplante de Médula ósea alogénico.³¹

La interacción entre el cáncer y el sistema inmune es compleja. Es ampliamente aceptado que los pacientes con cáncer presentan diferentes grados de inmunosupresión al momento de la presentación clínica y antes del inicio de la terapia antineoplásica. Esto parece ser más pronunciado en pacientes con leucemia aguda y otras condiciones asociadas con pancitopenia quienes frecuentemente presentan infecciones al momento de la presentación clínica.

En esta población la susceptibilidad a las infecciones es típicamente exacerbada por prolongados períodos de intensa quimioterapia con o sin corticosteroides. Similarmente pacientes recién diagnosticados con Enfermedad de Hodgkin han presentado una proliferación linfocítica incapaz de reconocer antígenos y en pacientes con Linfoma de Burkitt se ha reportado niveles variables de depleción linfocítica que se relaciona con el estadio de la enfermedad. Inclusive pacientes con sarcoma ha mostrado reducción en su población de células T en sangre periférica al momento de su presentación.

A pesar de estas anomalías en las poblaciones de células T que han sido vistas en estos pacientes con cáncer al inicio de la presentación, clínicamente la inmunosupresión profunda de células T es relativamente poco común antes de la iniciación con citotóxicos antineoplásicos.

Más recientemente hemos visto que al aumentarse la intensidad la dosis de los antineoplásicos, infecciones oportunistas han también emergido como complicaciones de la terapia citotóxica antineoplásica.

El mecanismo por el cual los agentes citotóxicos inducen depleción de células T no ha sido bien estudiado pero el efecto es bastante rápido. Dentro del primer día de administración de la ciclofosfamida hay una sustancial reducción en las células T CD3 en sangre periférica que persiste a lo largo de la duración de la terapia.

En lo concerniente a los linfocitos B, también sufren depleción profunda en el contexto de dosis – intensidad de la terapia con múltiples fármacos. Las células NK en contraste, parecen tener una resistencia a los citotóxicos antineoplásicos, elevando la posibilidad de que ellas sirvan como una importante segunda línea de defensa del huésped contra patógenos virales en estas circunstancias y podría ser el responsable de estrategias inmunoterapéuticas antitumorales de cara a una disfunción de células T inducidas por quimioterapia.

En sumatoria la experiencia hasta ahora sugiere que aunque los pacientes con cáncer han mostrado diferentes niveles de inmunosupresión al momento de la presentación, la intensidad de la terapia antineoplásica juega un rol central en la determinación de riesgo de complicaciones por oportunistas. Claramente dichas complicaciones son mas comunes en una situación de transplante de médula ósea

sin embargo el uso de agentes inmunosupresivos como parte de un régimen de dosis – intensidad puede llevar a una profunda inmunodeficiencia en situaciones de no trasplante de médula ósea. La inmunodeficiencia producida por terapia antineoplásica aparece relacionada primeramente con una depleción linfocítica y tal vez más importante a una depleción de CD4 en donde una depleción incrementada es asociada con una alta incidencia de complicaciones oportunistas.³¹

MATERIAL Y METODO

Tipo de estudio: Ensayo Clínico controlado.

Población de estudio: Estuvo constituida por todos los pacientes a los que se les aplicó la vacuna contra Hepatitis B y que además tenían Diagnóstico de Leucemias, Linfomas y Tumores Sólidos, que se encontraban en cualquier fase del tratamiento, que normalmente acudían al servicio de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús "La Mascota", durante el período del 1ero. del mes de Julio del año 1998 al 30 de julio de 1999.

La población inicial de estudio era de 282 pacientes, los cuales fueron enrolados específicamente para la realización del estudio, ya que no es rutina del hospital realizar este tipo de análisis. Se excluyeron 149 pacientes, 9 presentaban alguna patología al momento de aplicar la primera dosis, 2 niños fallecidos antes de obtener los primeros resultados, 104 niños en los que se confirmó por laboratorio diagnóstico de Hepatitis B, 4 niños ya vacunados contra Hepatitis B, 1 embarazada (15 años), 2 niños no podían continuar asistiendo, 18 niños a quienes se les aplicó una sola dosis y no tenían resultados, 9 niños a quienes se les aplicó dosis equivocada. Finalmente la población de estudio estuvo constituida por 133 pacientes (109 inmunosuprimidos y 24 no inmunosuprimidos).

Fuente y Método de Recolección de datos.

Fuente de recolección secundaria. Se realizó a través de la Ficha recolectora de datos, previo pilotaje. Una vez obtenido el consentimiento informado por parte del responsable del niño (ver anexo).

Método de Recolección de Datos.

Paciente llegaba al departamento de Hemato-Oncología, se le tomaban los datos generales y la primera muestra de sangre, que posteriormente se envió a analizar al laboratorio del ICMRT (Internacional Center For medical research and training) en San José, Costa Rica, para determinar si el paciente ya tenía títulos de anticuerpos contra el virus de la Hepatitis B. Se citó el paciente para la aplicación de la primera dosis de la vacuna si no tenía títulos de anticuerpos. Posteriormente se citó al paciente según esquema de vacunación, en esta cita se tomó una muestra de sangre para determinar si hubo o no formación de anticuerpos y posterior a la toma de la muestra se aplicó la dosis correspondiente de la vacuna, además se investigó si el paciente presentó alguna reacción adversa a la vacuna anterior, dejándose la siguiente cita hasta completar cuatro dosis de la vacuna.

El tipo de vacuna utilizada fue Engerix B (SmithKline Beecham), vacuna contra la Hepatitis B en suspensión estéril que contiene antígeno de superficie purificado de virus, manufacturado por tecnología de DNA Recombinante.

La concentración de la vacuna a utilizar, fue determinada según el grado de inmunocompromiso en el que se encontraba el paciente al momento de la aplicación de la vacuna, siguiendo el mismo esquema y concentración que en los estudios realizados con anterioridad.^{3,4,5,6}

Los intervalos y dosis de la vacuna que se utilizaron fueron:

A) Niños con enfermedad Neoplásica en tratamiento antineoplásico (Este grupo que está en tratamiento es considerado Inmunosuprimido):

- Dosis 40mcg.
- Número de dosis: 4.
- Intervalos: Meses Dosis.

0	1ra
1	2da
2	3ra
3	4ta

B) Niños con enfermedades Neoplásicas que recibieron tratamiento y tenían más de 12 meses de haberlo finalizado. (Este grupo es considerado no inmunosuprimido)

- Dosis 20mcg
- Número de dosis: 4.
- Intervalos: Meses Dosis.

0	1ra
1	2da
2	3ra
3	4ta

Operacionalización de las Variables

Variables	Concepto	Indicador	Valores	Categoría
1. Inmunosuprimido	Son los pacientes con compromiso de su estado inmunológico bien sea por su enfermedad de fondo o secundaria a quimioterapia.	Ficha		1. Si 2. No
2. Diagnóstico	Es la enfermedad Neoplásica que padece el paciente y que ha sido diagnosticada desde el punto de vista clínico y del laboratorio.	Ficha		a) Leucemias b) Linfomas c) Tumores Sólidos
3. Respuesta Inmunológica de la vacuna contra la Hepatitis B.	Son las concentraciones de anticuerpo específico en mUI/lt inducidos por el antígeno de superficie vacunal.	Ficha	a) Niveles de anticuerpo \leq 10 mUI/lt. b) Niveles de anticuerpo $>$ 10 mUI/lt.	a) Sin anticuerpos Protectores (Negativo) b) Con anticuerpos Protectores (Positivo).
4. Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de la primera consulta.	Ficha	Años	a) 0 - 5 Años b) 6-10 Años c) 11-15 Años. d) $>$ 15 Años
5. Sexo	Carácter o cualidad biológica que distingue al macho de la hembra.	Ficha	a) Si b) No	a) Femenino b) Masculino
6. Reacciones Adversas	Son las Reacciones que se presentan secundarias a la administración de la vacuna.	Ficha	a) Si b) No	a) Locales b) Sistémicas c) Otros menos frecuentes

Plan de análisis.

Se realizó en el programa estadístico SPSS/PC versión 8.0 se realizó análisis univariado y bivariado. A las variables categóricas se les calculó las proporciones. La significancia estadística estuvo definida por $p < 0.05$.

RESULTADOS:

Se estudiaron 133 niños con cáncer, de los cuales 79 (59.3%) tenían diagnóstico de Leucemias, 29 (21.8%) fueron Linfomas y 25 (18.7%) tenían diagnóstico de otras neoplasias. (Gráfico 1)

La distribución según el sexo fue de 72 (54%) del sexo masculino y para el sexo femenino se encontraron 61 (46%), presentando una relación 1,6:1 (Cuadro 2). Según grupos etáreos encontramos que en el comprendido de 0-5 años los casos encontrados fueron 39 (29.4%), de 6 -10 años encontramos 38 (28.5%), de 11-15 años encontramos 37 (27.8%) y los mayores de 15 años fueron 19 (14.3%). (Cuadro 1)

En relación a la respuesta inmunológica positiva a la vacuna contra la Hepatitis-B, encontramos que los niños con enfermedades neoplásica que se encontraban en tratamiento de quimioterapia (inmunosuprimidos) fue de 5.5% para la primera dosis, 18.75% para la segunda dosis, 27.3% para la tercera dosis y 32.1% para la cuarta dosis (cuadro 1). La respuesta inmunológica positiva a la vacuna contra la Hepatitis-B en los niños con neoplasias sin tratamiento por mas de 12 meses, fue de 33.3% para la primera dosis, 73.3% para la segunda dosis y el 100% tanto para la tercera como la cuarta dosis (cuadro 2).

La respuesta inmunológica observada a una dosis de 40 mcg en pacientes con Leucemia se presenta en el gráfico No. 2, en donde la respuesta en este grupo de pacientes independientemente de la dosis se observaron títulos <10 mui/lt, en un porcentaje alrededor del 80% y la positividad únicamente en un 20%.

La respuesta fue satisfactoria en 4/67 (6.0%) de casos con la primera dosis, 10/62 (16.2%) con la segunda dosis, 6/24 (25.0%) con la tercera dosis y en 3/15 (20.0%) con la cuarta dosis.

La respuesta inmunológica observada a una dosis de 40 mcg en pacientes con Linfomas se presenta en el gráfico No. 3 en donde se observó un predominio en la titulación de < 10 mui/lt en las tres primeras dosis, posterior a esta se observa un ascenso en los títulos de anticuerpos en un 33.3 % a una titulación de 10 – 100 mui/lt.

En los pacientes con Linfoma la respuesta satisfactoria fue en 1/23 (4.3%) de casos con la primera dosis, 1/20 (5.0%) con la segunda dosis, con la tercera dosis ninguno de los 4 pacientes estudiados tuvo una respuesta satisfactoria y 2/6 (33.3%) con la cuarta dosis.

La respuesta inmunológica (en porcentajes) observada a una dosis de 40 mcg en pacientes con otros tumores sólidos se presenta en el gráfico No. 4, en donde se observó un comportamiento diferente a los anteriores, encontrándose que los títulos de anticuerpos fueron en aumento posterior a la segunda dosis

alcanzando una titulación de > de 100 mui/lt en un 57.1% al llegar a la cuarta dosis.

En este grupo la respuesta satisfactoria se observó en 1/19 (5.3%) de casos en la primera dosis, 7/14 (50.0%) e la segunda dosis, 3/5 (60%) en la tercera dosis y 4/7 (57.1%) en la cuarta dosis.

En todos los pacientes considerados como no inmunosuprimidos, a los que se les aplicó la vacuna a una dosis de 20 mcg, la respuesta inmunológica (en porcentaje) observada fue similar independientemente de la patología, lo cual está representado en los gráficos No. 5, 6 y 7, en donde se observó que los títulos de anticuerpos tuvieron un comportamiento ascendente según el número de dosis aplicadas, la titulación predominante, en los 3 grupos fue de > de 100 mui/lt.

En los pacientes con Leucemias una respuesta satisfactoria en 3/12 (25.0%) de casos con la primera dosis, 5/9 (55.0%) con la segunda dosis, con la tercera y cuarta dosis el 100% de los pacientes estudiados respondió de forma satisfactoria, los cuales fueron 3 y 5 respectivamente.

En pacientes con Linfomas se observó una respuesta satisfactoria en 3/6 (50.0%) de casos con la primera dosis, con la segunda, tercera y cuarta dosis el 100% de los pacientes estudiados respondió de forma satisfactoria, los cuales fueron 2,1, y 1 respectivamente.

En pacientes con otros tumores sólidos se observó una respuesta satisfactoria en 2/6 (33.3%) de casos con la primera dosis, con la segunda, tercera y cuarta dosis el 100% de los pacientes estudiados respondió de forma satisfactoria, los cuales fueron 4, 1 y 4 respectivamente.

No se encontraron diferencias significantes en relación a la titulación de anticuerpos según edad y sexo ($p < 0.05$).

Los efectos adversos encontrados de la vacuna Anti HVB para la dosis de 40 mcg fueron dolor local en 24 (22%) pacientes y para la dosis de 20 mcg solo se presento en 3 (12.5%) pacientes; la fiebre se presento en 10 (9.2%) pacientes para la dosis de 40 mcg y 1 (4.1%) caso con la dosis de 20 mcg; cefalea se manifestó en 5 (3.7%) pacientes para la dosis de 40 mcg y 2 (8.3%) en la de 20 mcg. El resto de las reacciones adversas encontradas estuvieron en la dosis de 40 mcg, las cuales fueron vómitos, gripe y artralgia, encontrándose uno para cada una (0.75%).

DISCUSIÓN

Las enfermedades neoplásicas mas frecuentes que encontramos fueron las Leucemias, seguida de los Linfomas, esto coincide con lo reportado en un estudio monográfico realizado en el Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, en el período de 1990-1995, y otro realizado en el período de 1996-2000. De igual manera coincide con la literatura internacional revisada en la que se encontraron a las Leucemias como la enfermedad neoplásica más frecuente.^{16,21,27} No se encontró una diferencia significativa según el sexo a excepto en los Linfomas donde hay un predominio en el sexo masculino lo que coincide con un estudio realizado por Rivera Luna en México (1994) en el que también se encontró que hay un predominio de esta neoplasia en el sexo masculino.

La respuesta inmunológica de niños inmunosuprimidos, por efecto del tratamiento antineoplásico, fue bastante menor que en los niños que estaban fuera de tratamiento (no inmunocomprometidos). Pudimos observar que a pesar de recibir una concentración de la vacuna de 40 mcg esos niños alcanzan respuesta inmunogénica solamente en un 1/3 de ellos después de 4 dosis; en cambio los niños fuera de tratamiento, con concentración menor (20 mcg), tanto con la con la 3ra como con la 4ta dosis alcanzan una respuesta inmunogénica del 100%. La pobre respuesta inmunológica señalada anteriormente se explica por el efecto inmunosupresor que ejerce el tratamiento antineoplásico sobre el sistema inmune de los niños que recibieron las dosis de vacunas estando en tratamiento, lo que limita considerablemente la producción de anticuerpos contra el virus de Hepatitis-B.³¹

Nuestros resultados coinciden con lo reportado por S. Stytsk et al, Polychronopoulou et al, Indolfi P. et al, y Rokika-Milewska et al, los cuales demostraron en diferentes investigaciones, que los pacientes con cáncer que se encuentran inmunocomprometidos por efecto del tratamiento antineoplásico, responden mucho menos que los pacientes con cáncer que están fuera de tratamiento.

Los investigadores Polychronopoulou-Androulakaki y col. encontraron una tasa de seroconversión para los niños inmunocomprometidos similar a lo que nosotros encontramos (31.5%) y una buena respuesta para los del grupo de niños sin tratamiento. Creemos que aunque la respuesta a la vacuna en los niños inmunocomprometidos es menor que en aquellos que se encuentran fuera de tratamiento, no es despreciable, ya que 1/3 de los niños serán protegidos de la enfermedad.

Esos hallazgos en nuestro estudio y lo reportado por la literatura indican claramente que los niños en tratamiento, su respuesta inmunológica está definida por efecto de la quimioterapia y que la dosis mayor de vacuna no logra obtener seroconversiones que den una adecuada protección a la mayoría de los niños. También podemos señalar que una vez concluido el tratamiento antineoplásico y finalizado el efecto inmunosupresor su capacidad de respuesta es a niveles comparables con la población en general.³¹

Es importante indicar, que la respuesta inmunológica tanto en pacientes inmunocomprometidos como no inmunocomprometidos es mayor, a mayor número de dosis aplicada y este comportamiento es similar a lo reportado con esta vacuna.

Aunque la cantidad de pacientes que tenemos con tercera y cuarta dosis es pequeña los resultados que hemos obtenido concuerdan con la literatura revisada y mencionada anteriormente donde los resultados en los pacientes no inmunocomprometidos han sido positivos en casi un 100%. De igual manera en los pacientes inmunocomprometidos los resultados encontrados en la literatura estuvieron entre el 35-67%.^{3,4,5,6,7}

En los pacientes inmunocomprometidos por estar en tratamiento antineoplásico, encontramos que los Tumores Sólidos tienen una mucho mejor respuesta inmunogénica que las Leucemias y los Linfomas. Esto podría estar en correspondencia con los tratamientos más intensivos en estos últimos, así como a una mayor afectación de su sistema inmune por su propia patología.

Al igual que en la literatura revisada y ya mencionada no se encontraron diferencias significantes en relación a la titulación de anticuerpos según edad y sexo.

Los efectos adversos encontrados fueron pocos, siendo los más frecuentes dolor, fiebre y cefalea. La mayoría de estos se encontraron en los pacientes inmunocomprometidos o sea en aquellos que recibieron una dosis mayor de la vacuna (40 mcg) y el mayor porcentaje de estos se presentaron con la primera dosis.

CONCLUSIONES

- 1) El Cáncer más frecuente fueron las Leucemias. El sexo masculino presenta un leve predominio en una relación 1.1:1. No hubo diferencia significativa por grupo de edad en los menores de 15 años.
- 2) Los niños no inmunosuprimidos respondieron mejor a la vacuna anti-HBV con dosis de 20 mcg que los pacientes inmunosuprimidos a una dosis mayor de la misma vacuna. Los niños respondieron mejor a un mayor número de dosis. La respuesta inmunológica a la vacuna contra la Hepatitis-B no fue satisfactoria en los pacientes inmunosuprimidos, en cambio su respuesta fue excelente, después de la segunda dosis, en los pacientes no inmunosuprimidos.
- 3) Los pacientes con tumores sólidos e inmunosuprimidos tuvieron mejor respuesta que los niños con Linfomas y Leucemias. En los niños no inmunosuprimidos la respuesta a la vacuna es igual de efectiva independientemente del diagnóstico después de la segunda dosis.
- 4) Los efectos adversos encontrados fueron leves, siendo el más frecuente el dolor local. La mayoría de estos se presentaron al aplicar una concentración de la dosis de 40 mcg pero no influyen en que se pueda continuar con la vacunación a pacientes que se encuentran inmunosuprimidos y que presentan tales reacciones.

RECOMENDACIONES

- 1) Inmunizar a todos los niños que están fuera de tratamiento, independientemente de su diagnóstico hemato-oncológico con dosis de 20 mcg y esquema de tres dosis.

- 2) Inmunizar con la vacuna contra la Hepatitis B a todos los niños con tumores sólidos independientemente la etapa de tratamiento en que se encuentre, con esquema de tres dosis de 40 mcg cada una.

- 3) Inmunizar con la vacuna contra la Hepatitis B a todos los niños con inmunosupresión independientemente de la etapa de tratamiento en que se encuentre, con esquema de cuatro dosis de 40 mcg cada una.

- 4) Continuar el estudio con un mayor número de niños por patología oncológica con resultados de la tercera y cuarta dosis, para tener un mejor conocimiento de su comportamiento.

BIBLIOGRAFIA

- 1) K. Bisoná, F. Báez, M. Somarriba y col. Impact of Hepatitis B y C Virus Infection in a Hematology-Oncology Unit a Children's Hospital in Nicaragua, 1997 to 1999. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, May 2002; 9(3):622-626.
- 2) Altman Arnold J, Schwartz Allen D. Malignant Diseases of Infancy Childhood and Adolescent. WB, Saunders 2ª De. Pennsylvania, Philadelphia. USA. 1983. 76 – 98.
- 3) Styczyrski J, Wysocki, O. Pilecki, A Balcar- Boron Department of Paediatrics, University School of Medicine, Bydgoszcz, Poland. Hepatitis B Immunoprophylaxis In Cancer Children. 2nd European Paediatric Congress Berlin, Germany. 1996 April; 24-27.
- 4) LIISA HOVI. , Martti Valle, Martti A, SIIMES, et al. Impaired response to hepatitis B vaccine in children receiving anticancer chemotherapy. Pediatric Infectious. Disease journal Nov. 1995; 14(11):32 - 35.
- 5) Polychronopoulou-Androulakaki S, Panagiotou JP, Kotaridou S et al. Immuneresponse of immunocompromised children with malignancies to a recombinant hepatitis B vaccine. Pediatr hematol oncol 1996; 13(5):425- 453.
- 6) Indolfi P, Casale F, Mazzai A, La Manna A, Cutillol, et al. Riposta alla Vaccinazione Anti Epatite Bin Bambini, Affetti Da Patologia Oncológica. Rivital Pediatr 1994; 20(1):27-30

- 7) Rokicka- Milewska R, Jackowska T, Sopylo B et al. Active immunization of children with leukemias and lymphomas against infection by hepatitis B virus. *Acta pediatr JPN* 1993; 35(5):400- 403.
- 8) Robbins SL, Kumar V. Neoplasias. *Patología Estructural y Funcional* 4ª ed. Mc Graw Hill. Madrid, España. 1990; 1:247-316.
- 9) Smith M, Gloecker L. Childhood cancer: incidence survival, and mortality. In: Pizzo PA – Poplack DG. *Principles and practice of Pediatric oncology* 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 2001; 1 -12.
- 10) Rivera LR, Martínez Avalos et al. Frecuencia de Neoplasias Malignas en Pacientes del Instituto Nacional de Pediatría provenientes de la ciudad de México y el area metropolitana. *Boletín Médico, México DF, México* 1995; 41(1)23 - 27.
- 11) Masera G, Baéz LF, Malta CA et al. Oncología Pediátrica en los países en vías de desarrollo: Programa cooperativo en Nicaragua. *Annals of Oncology*, 1993; 3:251-254.
- 12) Arguello Castillo M, y Salinas CH. Comportamiento Clínico y Epidemiológico de las Enfermedades Neoplásicas Malignas en Niños menores de 15años atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, en el periodo 1990-1995. Tesis (Doctor en Medicina y Cirugía). Managua, UNAN. 1997.
- 13) Berhgman RE, Vaughan VC, Nelson WE. Neoplasias y lesiones paraneoplásicas. En: *Nelson Tratado de Pediaría* 12ª. Ed. Inter Americana S.A de C.V. México, DF. 1987 2:1303 – 1343.

- 14) Rivera Luna. Conceptos generales del cáncer infantil de México. La investigación en oncología Pediátrica. En: Diagnóstico del Niño con Cáncer. 2da. Ed. Mosby Doyma libros. Madrid, España. 1994; 125 – 136.
- 15) Báez Lacayo LF. Leucemias Agudas. Revista Bolsa Médica, Managua, Nicaragua. 1994.
- 16) Lanzkowsky P. Pediatric Hematology and Oncology. 2ª Ed. New York USA, 1995.
- 17) Bennetts, Catovsky D. , Daniel M. , et al. French-American British (FAB) cooperative group : The morphological classification of acute leukemias-concordance among observers and clinical correlation Br J. Haematol 1981; 47:533-561.
- 18) Parkin AM, Miller CA, Draper GJ et al. The international Incidence of Childhood Cancer. Int J Cancer, USA. 1995; 42:511-20.
- 19) Altman Arnold. Chronic Leukemias of childhood. In: Pizzo PA – Poplack DG. Principles and practice of Pediatric oncology 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 2001; 591 - 614.
- 20) Chessell JM, Hann MI. Leukaemia and Lymphoma. Baillere's. Clinical Paediatrics, USA, 1995; 3(4):113 – 143.
- 21) Báez LF, Ocampo E, Conter V. Treatment of childhood Hodgkin's disease wiht COPP or COPP- ABV (hybrid) without radiotherapy in Nicaragua. Annals of Oncology, Official Journal of the European society for medical Oncology. Netherlands, 1997.

- 22) Hudson M, Donaldson S. Hodgkin's disease. In: Pizzo PA – Poplack DG. Principles and practice of Pediatric oncology 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 2001; 637 - 660.
- 23) Magrath Ian. Malignant Non – Hodgkin Lymphomas in children. In: Pizzo PA – Poplack DG. Principles and practice of Pediatric oncology 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 2001; 661 - 705.
- 24) Hurwitz R, Shields C, Shields J et al. Retinoblastoma. In: Pizzo PA – Poplack DG. Principles and practice of Pediatric oncology 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 2001; 825 - 846.
- 25) Fajardo A, Mendoza H, Valdez E, Rivera R. Frecuencia de Neoplasias Malignas en Niños atendidos en Hospitales del DF, Estudio Multicéntrico, Boletín Médico Hospital Infantil de México, México DF, México, 1996; 53:45 – 58.
- 26) Cushing B, Perlman E, Marina N, Castleberry R. Germ Cell Tumors. In: Pizzo PA – Poplack DG. Principles and practice of Pediatric oncology 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 2001; 1091 - 1113.
- 27) Ablin A. Supportive Care of Children With Cancer. The John Hopkins University Press. 2ª Ed. Baltimore, USA. 1993; 1-13.
- 28) Berhghan RE, Vaughan VC, Nelson WE. Enfermedades Infecciosas: Hepatitis. En: Nelson Tratado de Pediaría 12ª. Ed. Inter Americana S.A de C.V. México, DF. 1987 2:1303 – 1343.

- 29) Koff S.,MD, Shapiro N., MD, D. Greenberg, MD. La Hepatitis B hoy: Nuevas normas para los pediatras simposio en la reunión anual de la academia americana de Pediatría, San Francisco, California – Oct. 1992. The Pediatric Infectious Disease Journal en español. 1994; 2(6):169 -183.
- 30) Dienstag J, Isselbacher K. Hepatitis aguda. En: Harrison 13^a. Ed. Principios de Medicina Interna. Inter Americana. McGraw – Hill, Madrid, España. 1994; 2:1676 – 1698.
- 31) Sondel P, Mackall C. Tumor immunology and pediatric cancer. In: Pizzo PA – Poplack DG. Principles and practice of Pediatric oncology 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 2001; 121- 148.

ANEXOS

FICHA DE RECOLECIÓN DE DATOS

Respuesta serológica contra la vacuna para Hepatitis B en pacientes con cáncer.

I) DATOS GENERALES

No. ficha _____

1) Fecha toma de muestra _____ ICMRT Lab. No. _____

2) Nombre o identificación: _____ No. Expediente: _____

3) Sexo: M ___ F ___ 4) Fecha de nacimiento: ___/___/___ Edad _____

5) Lugar de Residencia: _____

6) Dirección: _____ 7) Teléfono: _____

II) DATOS CLINICOS.

1) Diagnóstico Clínico _____

2) Se encuentra actualmente inmunosuprimido? SI _____ NO _____

3) Quimioterapia:

a) Si o hasta 12 meses de haberla recibido _____

b) > 12 meses de haberla recibido _____

III) VACUNACION

a) Dosificación de vacuna: 20mcg _____ 40mcg _____

b) Esquema de vacunación:

Titulación AC.

1ra.Dosis; Fecha _____ / _____ / _____ _____

2da.Dosis; Fecha _____ / _____ / _____ _____

3ra.Dosis; Fecha _____ / _____ / _____ _____

4ta.Dosis; Fecha _____ / _____ / _____ _____

c) Reacciones Adversas a la vacuna de Hepatitis-B

Contestar SI o NO:

Dolor Local: 1ra. _____ 2da. _____ 3ra. _____ 4ta. _____

Eritema: 1ra. _____ 2da. _____ 3ra. _____ 4ta. _____

Endurecimiento: 1ra. _____ 2da. _____ 3ra. _____ 4ta. _____

Fiebre: 1ra. _____ 2da. _____ 3ra. _____ 4ta. _____

Fatiga: 1ra _____ 2da. _____ 3ra. _____ 4ta. _____

Gripe: 1ra _____ 2da. _____ 3ra. _____ 4ta. _____

Cefalea: 1ra. _____ 2da. _____ 3ra. _____ 4ta. _____

Vértigos: 1ra. _____ 2da. _____ 3ra. _____ 4ta. _____

D. Abdominal: 1ra. _____ 2da. _____ 3ra. _____ 4ta. _____

Artralgia: 1ra. _____ 2da. _____ 3ra. _____ 4ta. _____

Mialgia: 1ra. _____ 2da. _____ 3ra. _____ 4ta. _____

Malestar: 1ra. _____ 2da. _____ 3ra. _____ 4ta. _____

Parestesia: 1ra. _____ 2da. _____ 3ra. _____ 4ta. _____

Otros: Especifique:

1ra. _____ 2da. _____ 3ra. _____ 4ta. _____

NORMAS ETICAS PARA LAS INVESTIGACIONES EN HUMANOS, MATERIAL O DE INFORMACION IDENTIFICABLES.

Comité de Etica de investigaciones Biomédicas de la facultad de ciencias médicas.

I. **General** _____ **Fecha:** _____

1. Nombre(s) Investigadore(s):
Caroll Virginia Baez Oporta.
Miguel Jerónimo Sequeira Gabuardi.

2. Responsable principal:
Fulgencio Báez Lacayo.

3. Nombre del tutor (es):
Fulgencio Báez.
María Mercedes Somarriba.
Edgard Delgado.

4. Facultad y/o escuela y departamento:
UNAN, LEÓN. Facultad de ciencias Médicas.

5. Es subvencionado(a) por alguna entidad SI _____ NO _____?

6. Nombre de la investigación:
Respuesta inmunológica a la vacuna contra el virus de la Hepatitis-B en pacientes con cáncer del departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota". Julio 1998 – Julio 1999.

7. Fecha del comienzo y finalización:

8. Diseñada para:
Graduación de Médico.

9. Objetivo de la Investigación:
Medir la respuesta inmunológica a la vacuna contra el virus de la Hepatitis-B en pacientes con cáncer del departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera.

10. Diseño metodológico:
Ensayo clínico controlado.

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NICARAGUAN LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
HOJA DE REGISTRO DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACION:

Título : Respuesta inmunológica a la vacuna contra el virus de la Hepatitis-B en pacientes con cáncer del departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota". Julio 1998 – Julio 1999.

Código : _____

Apellidos y nombres del primer autor: Caroll Virginia Baez Oporta.

Apellidos y nombres del segundo autor: Miguel Jerónimo Sequeira Gabuardi.

Telefono/e – mail Primer autor: 2773342. carollbaez@hotmail.com.

Telefono/e – mail Segundo autor: 2782515. jeronimo_dr@yahoo.com.

Tipo de documento: Tesis_____ Monografía_____

Fecha de entrega: _____

Fecha de revisión: _____

Entrega de correcciones: _____

Resultado: Aprobado sin correcciones_____ Aprobado con correcciones_____
Reprobado_____ Pasa comité de Etica_____

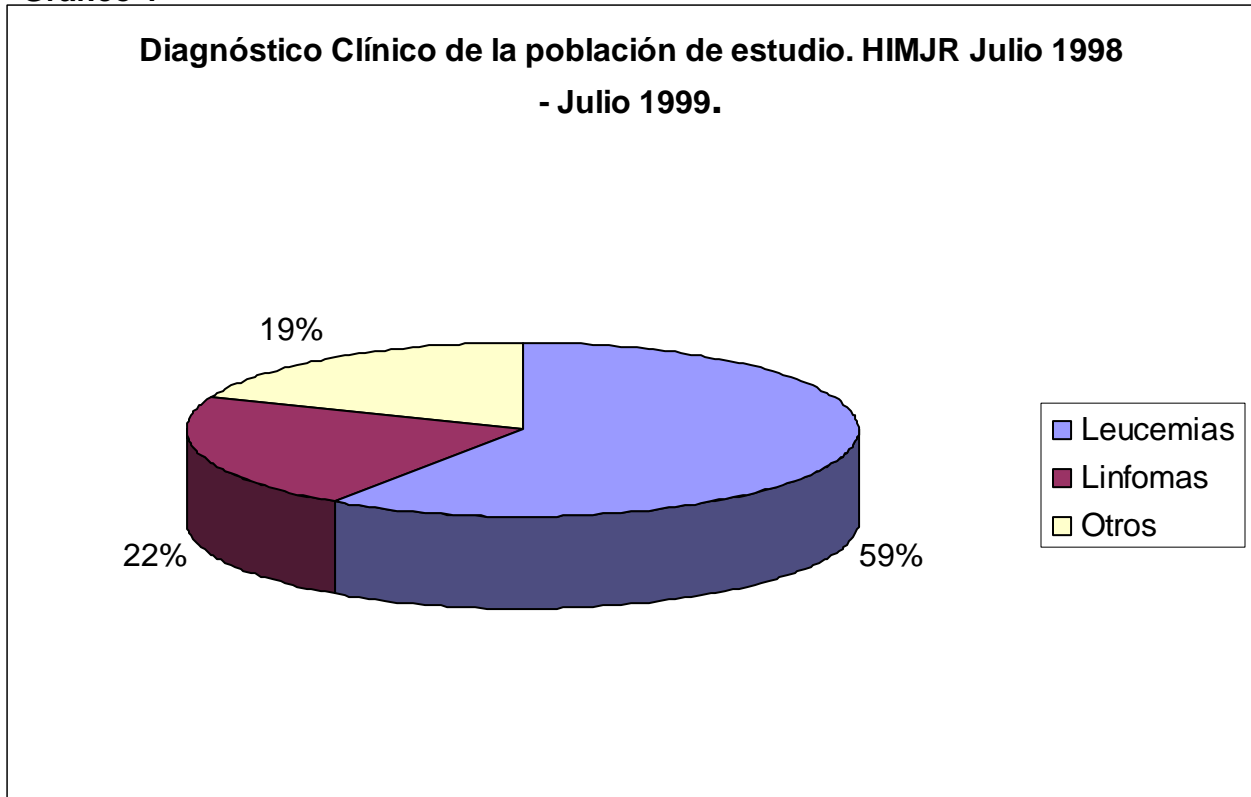
Palabras claves: _____

Revisor (Nombre y firma)

FIRMA (autor)

Vo.Bo.Vicedecanatura.

Gráfico 1



Fuente: Expedientes clínicos

Cuadro 1

Características generales según sexo y grupos etéreos. HIMJR Julio 1998 – Julio 1999.

Sexo	Número	Porcentaje
Masculino	71	54.3
Femenino	62	45.8
Edad		
0 – 5 años	39	29.4
6 – 10 años	38	28.5
11 – 15 años	37	27.8
> 15 años	19	14.3

Fuente: Expedientes clínicos

Cuadro 2

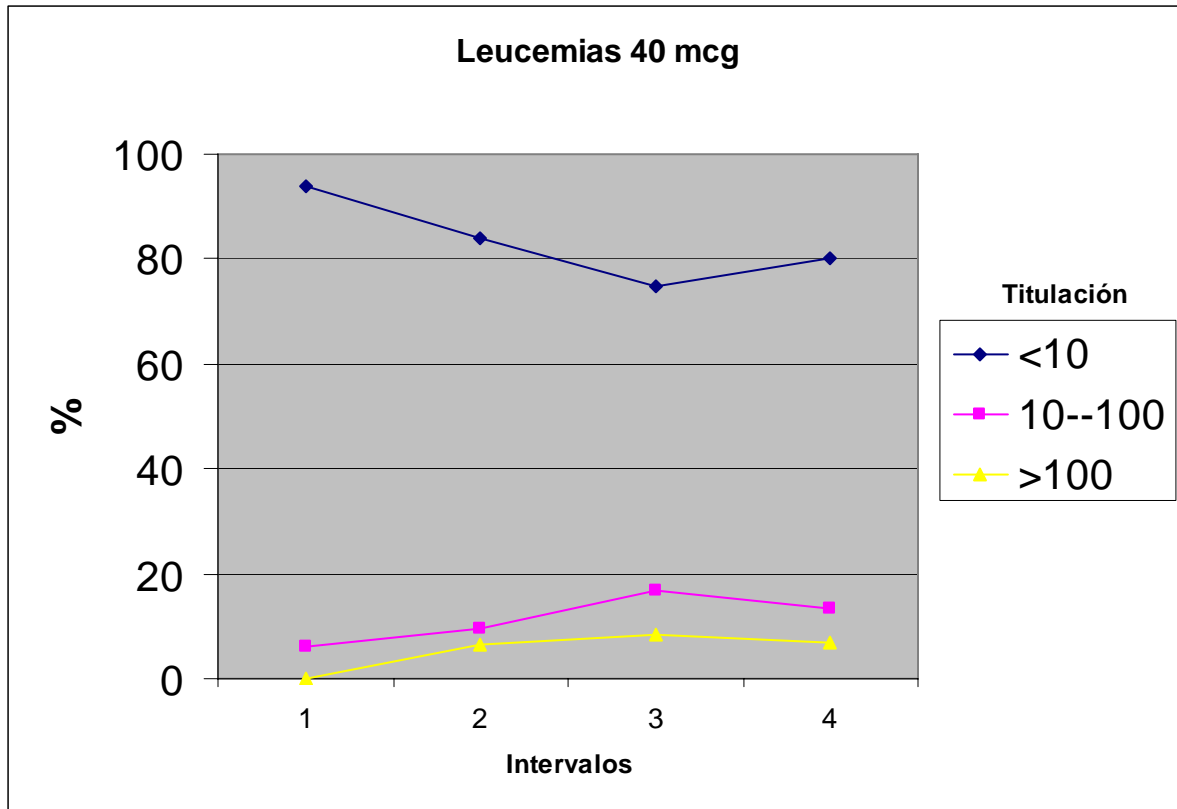
Respuesta inmunológica en pacientes inmunosuprimidos y no inmunosuprimidos según dosis. HIMJR Julio 1998- Julio 1999.

Pacientes InmunoSuprimidos. Respuesta a la vacuna				Pacientes no InmunoSuprimidos. Respuesta a la vacuna			
Dosis	No. Paciente	Respuesta		Dosis	No. Paciente	Respuesta	
		No.	%			No.	%
1ra.	109	6	5.5	1ra.	24	8	33.3
2da	96	18	18.75	2da.	15	11	73.3
3ra	33	9	27.3	3ra.	5	5	100
4ta.	28	9	32.1	4ta.	10	10	100

Fuente: Expedientes clínicos

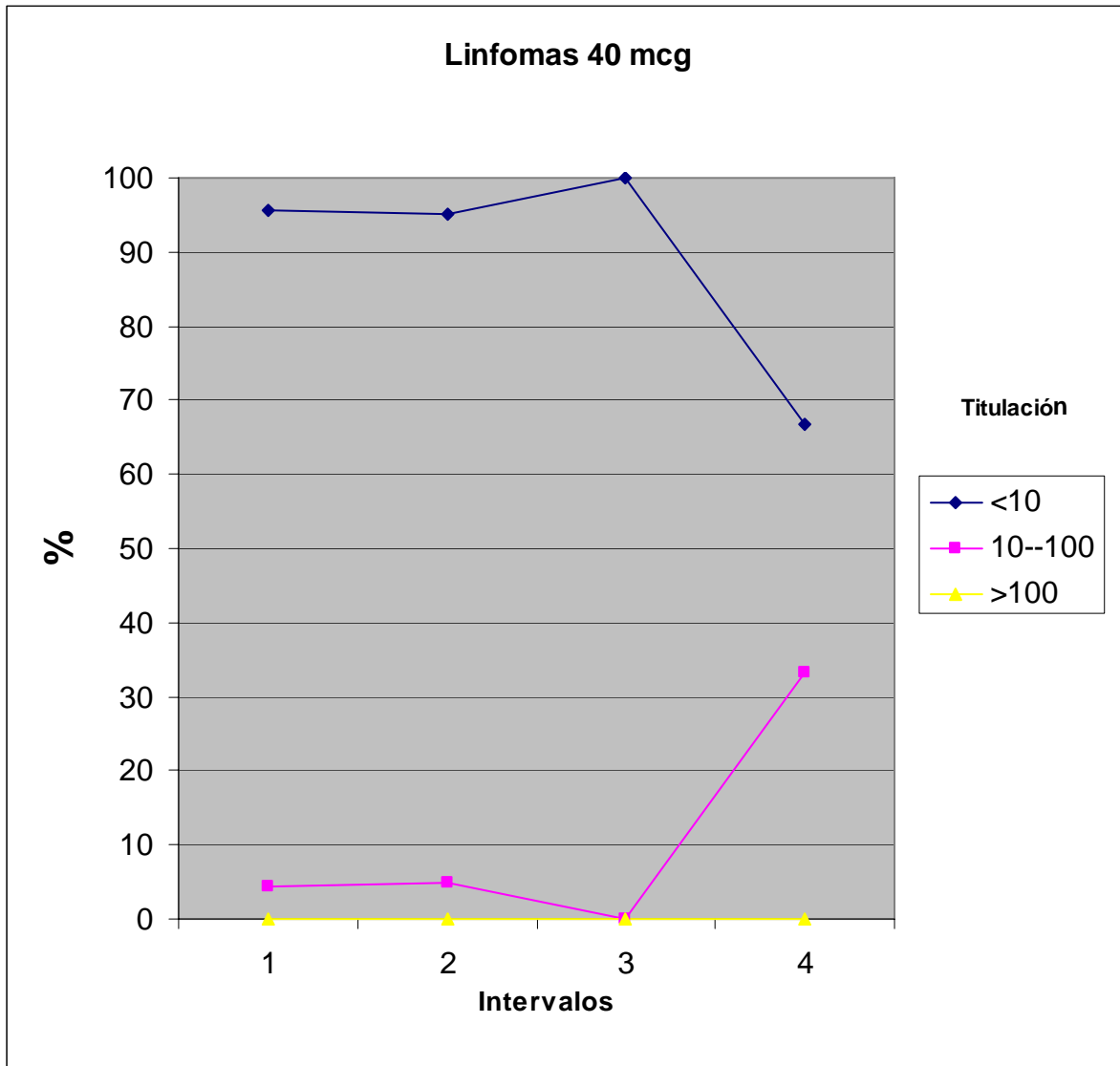
Gráfico 2

Respuesta inmunológica en niños inmunosuprimidos con Leucemias. HIMJR Julio 1998 – Julio 1999



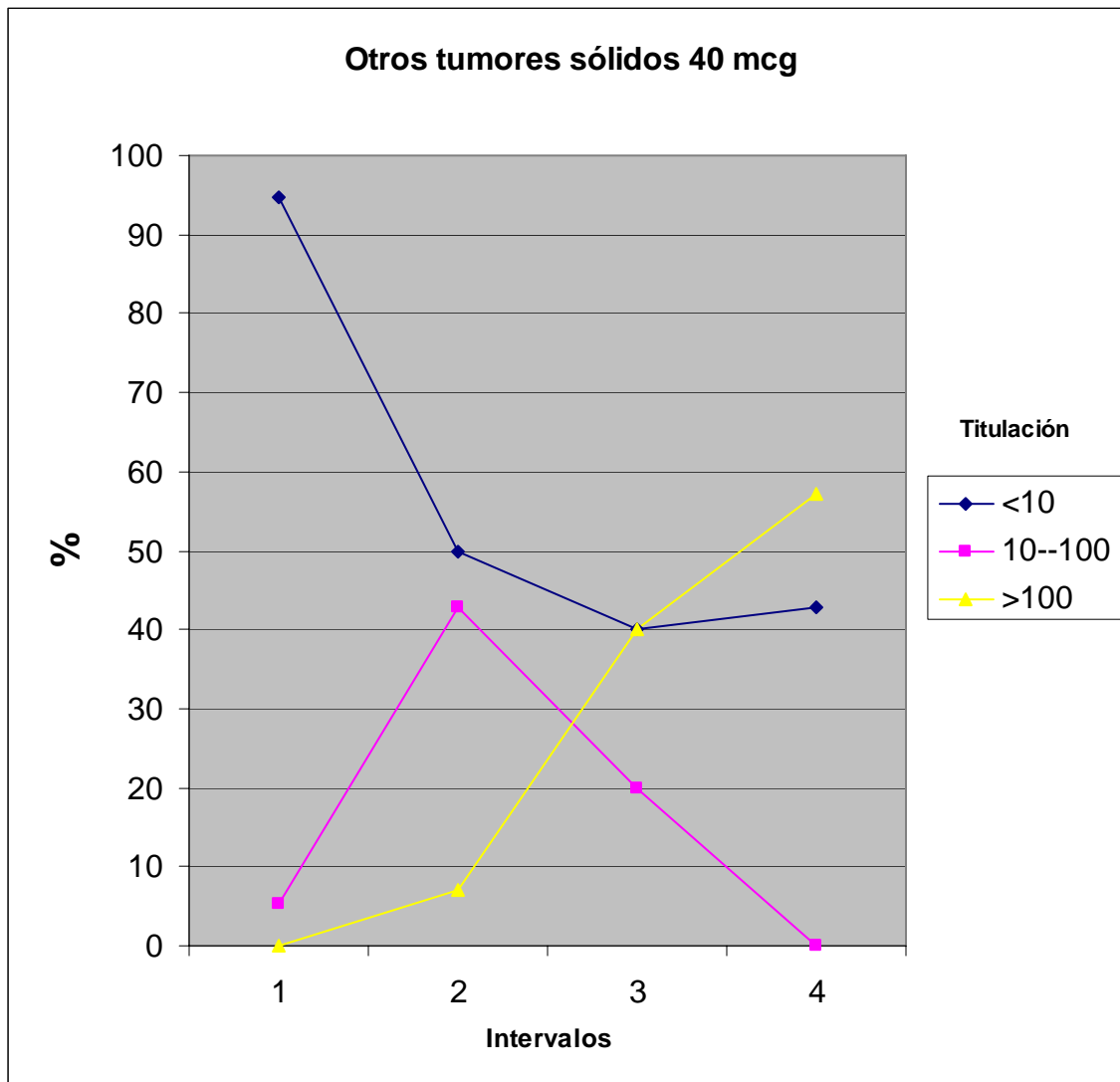
Fuente: ICMRT

Gráfico 3
Respuesta inmunológica en niños inmunosuprimidos con Linfomas. HIMJR Julio 1998 – Julio 1999



Fuente: ICMRT

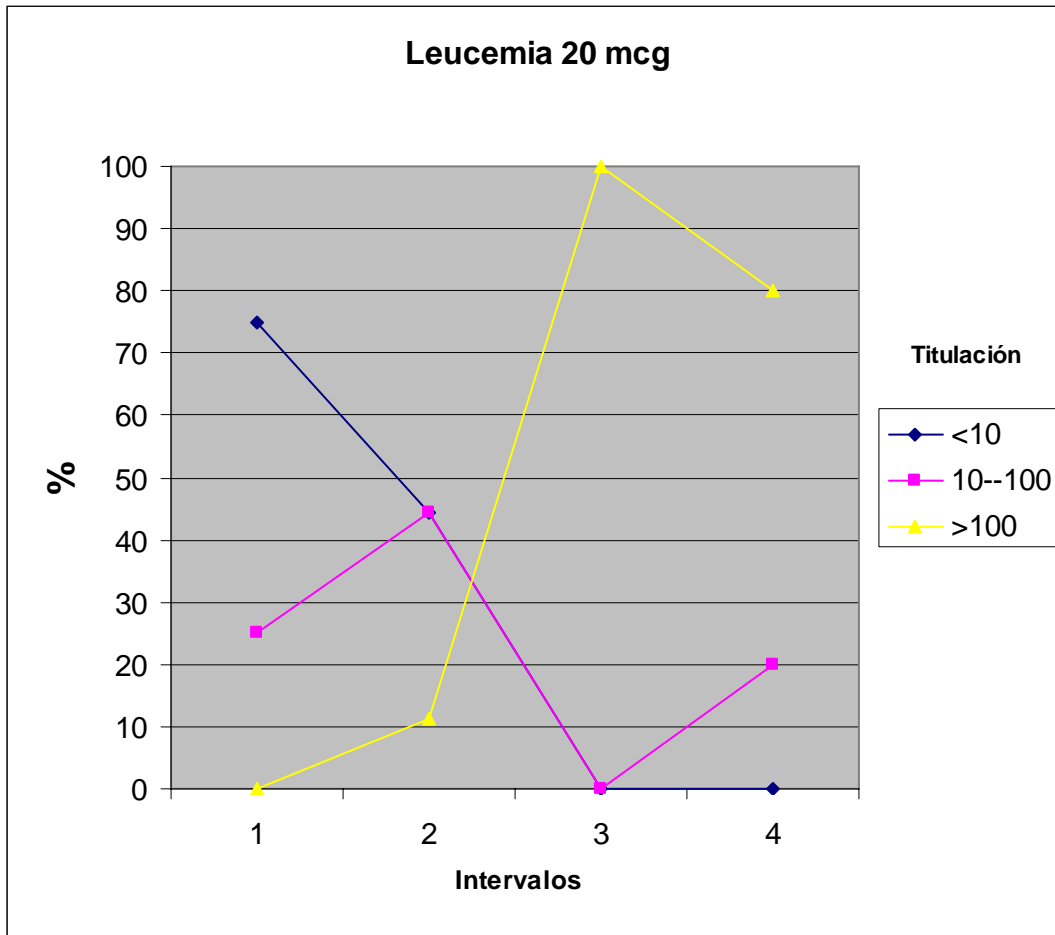
Gráfico 4
Respuesta inmunológica en niños inmunosuprimidos con Otros tumores sólidos.
HIMJR Julio 1998 – Julio 1999.



Fuente: ICMRT

Gráfico 5

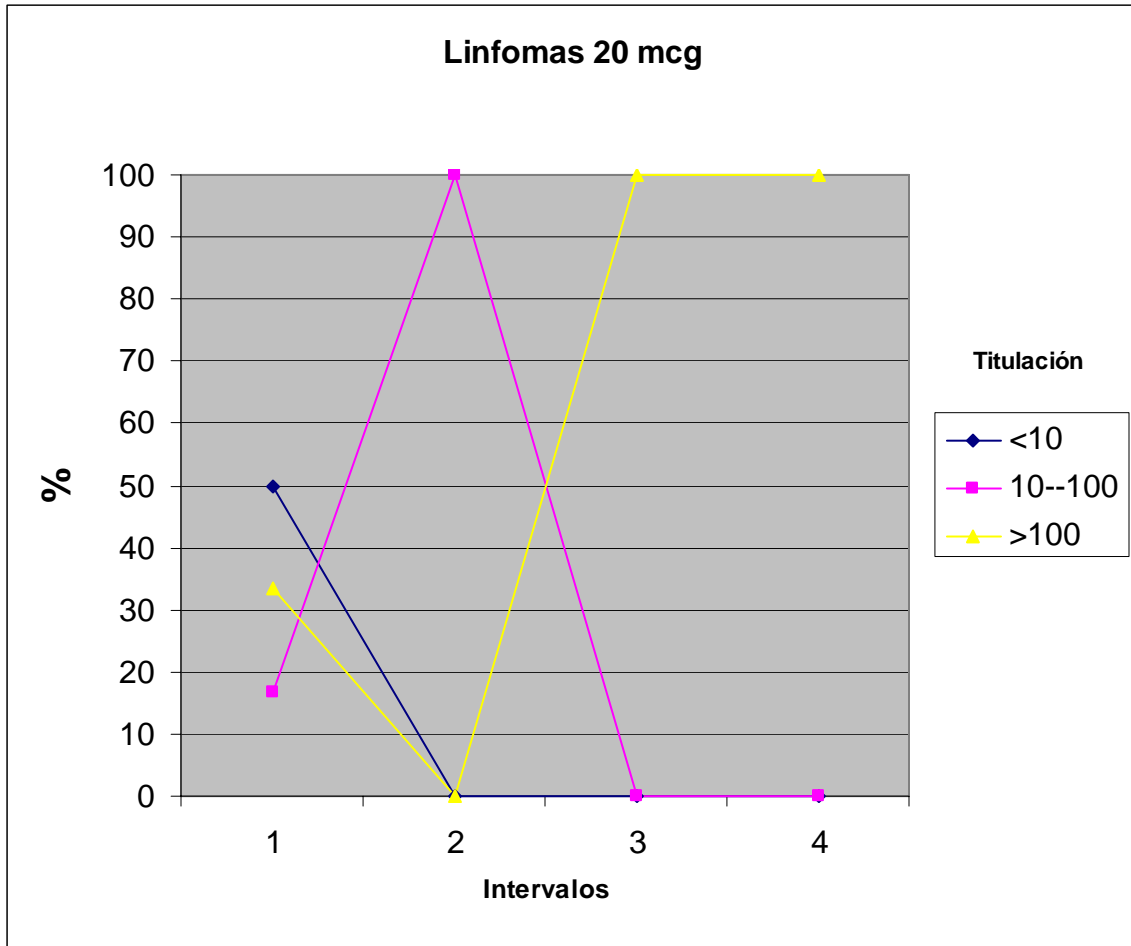
**Respuesta inmunológica en niños no inmunosuprimidos con Leucemias. HIMJR
Julio 1998 – Julio 1999.**



Fuente: ICMRT

Gráfico 6

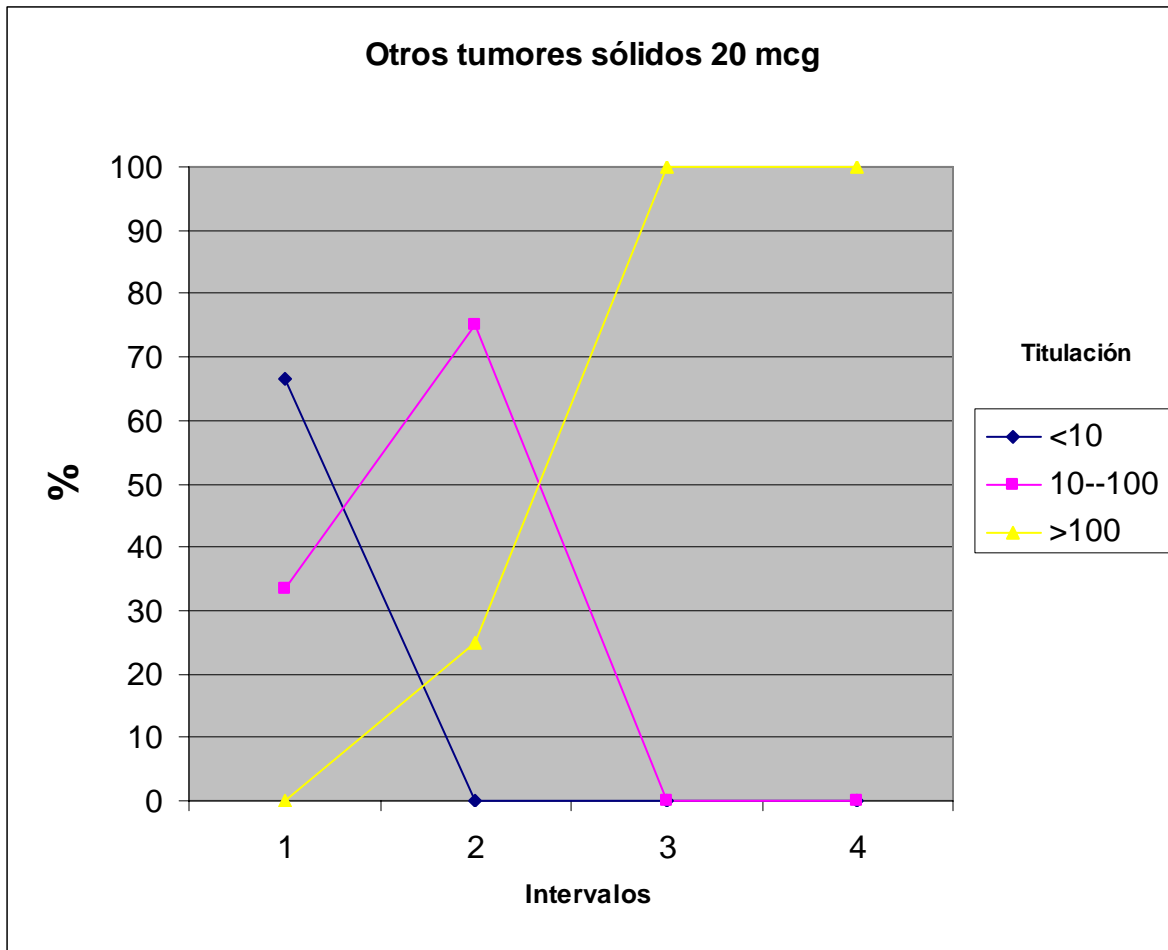
**Respuesta inmunológica en niños no inmunosuprimidos con Linfomas. HIMJR
Julio 1998 – Julio 1999**



Fuente: ICMRT

Gráfico 7

Respuesta inmunológica en niños no inmunosuprimidos con Otros tumores sólidos. HIMJR Julio 1998 – Julio 1999.



Fuente: ICMRT

