

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

La respuesta a la vacunación de la hepatitis B puede estar condicionada por el sistema HLA

Ortega Páez E¹, Molina Arias M²

¹CS Maracena. Distrito metropolitano. Granada (España).

²Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

Correspondencia: Eduardo Ortega Páez, edortegap@gmail.com

Palabras clave en inglés: viral hepatitis vaccine; meta-analysis; HLA; hepatitis B.

Palabras clave en español: vacunas contra hepatitis viral; metanálisis; HLA; hepatitis B.

Fecha de recepción: 6 de octubre de 2013 • Fecha de aceptación: 17 de octubre de 2013

Fecha de publicación del artículo: 27 de noviembre de 2013

Evid Pediatr.2013;9:70.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ortega Páez E, Molina Arias M. La respuesta a la vacunación de la hepatitis B puede estar condicionada por el sistema HLA. Evid Pediatr. 2013;9:70.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2013;9:70>

©2005-13 • ISSN: 1885-7388

La respuesta a la vacunación de la hepatitis B puede estar condicionada por el sistema HLA

Ortega Páez E¹, Molina Arias M²

¹CS Maracena. Distrito metropolitano. Granada (España).

²Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

Correspondencia: Eduardo Ortega Páez, edortegap@gmail.com

Referencia bibliográfica: Li ZK, Nie JJ, Li J, Zhuang H. The effect of HLA on immunological response to hepatitis B vaccine in healthy people: A meta-analysis. *Vaccine*. 2013;31:4355-61.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: determinados alelos HLA DRBI y DQBI se asocian con la respuesta inmunológica frente a la vacuna de la hepatitis B.

Comentario de los revisores: aunque la implicación del sistema HLA en la respuesta inmune a la vacuna de la hepatitis B es un hecho, la determinación sistemática del mismo para conocer los respondedores a la vacuna es poco útil en la práctica diaria y quedaría relegada a personas con especial riesgo de padecer hepatitis B.

Palabras clave: vacunas contra hepatitis viral; metanálisis; HLA; hepatitis B.

Hepatitis B vaccination response could be influenced by HLA system

Abstract

Authors' conclusions: specific HLA alleles (DRBI and DQBI) are associated with antibody response to hepatitis B vaccination.

Reviewers' commentary: although the influence of HLA system in the immune response to the hepatitis B vaccine is something well established, the practice of the systematic HLA determination, prior to vaccination, to identify presumable responders to the vaccine is considered as something of little use in the daily practice, and it should be relegated to individuals with a special risk of suffering from hepatitis B.

Palabras clave: viral hepatitis vaccine; meta-analysis; HLA; hepatitis B.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: valorar la asociación entre los genes HLA de clase II DRBI y DQBI y la respuesta a la vacunación contra el virus de la hepatitis B (VHB) en sujetos sanos.

Diseño: revisión sistemática con metanálisis.

Fuentes de datos: estudios publicados hasta febrero de 2011 en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, China National Knowledge Information Database y Chinese Wanfang Database, restringiendo los idiomas a

inglés y chino. Además, se revisaron las referencias de los trabajos y se contactó con los autores cuando se consideró necesario.

Selección de estudios: se realizó por dos autores de manera independiente. Criterios de inclusión: tratar sobre vacuna recombinante; estudio de cohortes; que tratasen la relación entre alelos HLA y la respuesta a la vacuna; que siguiesen la pauta habitual de vacunación de 0,1 y 6 meses, y que proporcionasen las *odds ratios* (OR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) o, en su defecto, los datos suficientes para su cálculo. Se excluyeron los trabajos con menos de diez participan-

tes, los no publicados con texto completo, los que no incluyeron no respondedores, o que incluían sujetos no sanos, y los que no eran estudios originales.

Extracción de los datos: se realizó por dos autores de forma independiente con un formulario estandarizado. Las discrepancias se resolvieron por consenso. Se registraron los datos de filiación, el número de sujetos (respondedores [R], no respondedores [NR] y controles), los métodos de genotipado y de detección de anti-HBs, los alelos de clase II estudiados y los posibles factores de confusión (edad, sexo, ADN de VHB y Ag HBs).

La calidad de los estudios se valoró con un formulario *ad hoc* que tenía en cuenta el tamaño muestral, la metodología de análisis, el emparejamiento entre R y NR y la consideración de los factores confusores.

El análisis estadístico se realizó con RevMan 5.0, usando un modelo de efectos fijos o de efectos aleatorios en función de la ausencia o presencia de heterogeneidad. Se valoró el posible sesgo de publicación y se realizó un estudio de sensibilidad excluyendo los estudios que originaban heterogeneidad.

La relación entre los genotipos HLA-DRBI y HLA-DQBI y la respuesta a la vacuna se midió mediante el cálculo de las OR con sus IC 95%.

Resultados principales: de 774 trabajos iniciales, se seleccionaron 15 (diez de China, cuatro europeos y uno de Irán), con un total de 2308 participantes (1215 R, 873 NR y 220 controles). La calidad de los trabajos fue buena en seis, media en seis y baja en dos.

Se estudiaron 11 alelos del DRBI y 13 del DQBI. Para el HLA-DRBI, los alelos DRBI*01, DRBI*1301 y DRBI*15 se asociaron a mayor respuesta frente a la vacunación, mientras que los DRBI*0301, DRBI*04, DRBI*07 y DRBI*1302 se asociaron con menor respuesta (Tabla 1). No se detectó sesgo de publicación. En el grupo de HLA-DQBI, los DQBI*0501 y DQBI*0602 se asociaron con mayor respuesta, mientras que los DQBI*02 mostraron asociación con una menor respuesta frente a la vacuna (Tabla 1). Se detectó sesgo de publicación en el estudio del HLA-DQBI*05.

El análisis de sensibilidad no mostró cambios en los resultados al excluir los estudios con heterogeneidad. Los HLA DRBI*03, DRBI*04, DRBI*11, DQBI*02, DQBI*05 y DQBI*06 mostraron asociación significativa en población caucásica, pero no en asiática.

Conclusión: determinados alelos HLA DRBI y DQBI se asocian con la respuesta inmune frente a la vacuna de la hepatitis B.

Tabla 1.

HLA	OR	IC 95%
DRBI*01	2,73	1,55 a 4,81
DRBI*1301	5,94	2,65 a 13,32
DRBI*15	2,29	1,61 a 3,27
DRBI*0301	0,42	0,21 a 0,84
DRBI*04	0,57	0,37 a 0,87
DRBI*07	0,24	0,14 a 0,43
DRBI*1302	0,25	0,09 a 0,68
DQBI*0501	2,35	1,09 a 5,05
DQBI*0602	3,32	1,8 a 6,15
DQBI*02	0,28	0,18 a 0,42

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: Major Science and Technology Special Project of China twelfth Five-year Plan.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la ausencia de seroconversión (NR) a la vacuna de la hepatitis B es un hecho bien conocido en pacientes inmunosuprimidos, inmunodeficientes, obesos y personas de edad avanzada¹. Se estima que la prevalencia después de un programa completo de vacunación contra la hepatitis B es del 5-10%². Se ha descrito mayor prevalencia de NR en celíacos^{3,4}, diabéticos⁵ y algunos autores lo han intentado explicar por una implicación del sistema de histocompatibilidad HLA clase II en la respuesta inmune⁶, pero existen dudas sobre si esto mismo ocurre en sujetos sanos. El metanálisis que comentamos tiene el interés de intentar explicar esta última relación.

Validez o rigor científico: el trabajo es de buena calidad. Los objetivos y la población de referencia (sujetos sanos) están bien definidos. El factor de estudio (la determinación de los genotipos HLA) está bien especificado, así como la medida de resultado (los niveles de anti-HBs). Los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos son adecuados para el objetivo marcado. El análisis de los resultados es procedente, se aplica correctamente el estudio de la heterogeneidad, la combinación de los datos, así como el sesgo de publicación, con un adecuado tratamiento de la sensibilidad de los estudios incluidos. Existen algunas limitaciones del estudio, como que la búsqueda bibliográfica no fue exhaustiva, obviando algunos idiomas como el francés y la literatura gris, el análisis de subgrupos no fue com-

pleto por falta de potencia del estudio y, aunque la determinación de los HLA se realizó mediante estudio genómico de alta resolución (cuatro dígitos por gen), se hizo cada *loci* por separado, lo que resta potencia al estudio; habría sido más potente si se hubieran estudiado asociaciones de haplotipos y sus desequilibrios de unión.

Importancia clínica: la respuesta a la vacuna se asocia a mayor frecuencia de los alelos DRB1*1301 y DQB1*0602 (seis y tres veces más frecuentes respectivamente) y menor frecuencia de los alelos DRB1*07 y DQB1*02 (cuatro veces menor). Estos datos, aunque significativos, son de moderada importancia, ya que si consideramos las prevalencias en sujetos sanos de los HLA DRB1*1301 (8,3%), HLA DQB1*0602 (4,7%), HLA DRB1*07 (17,8%) y DQB1*02 (29,7%)⁷, solo el 27 y el 12% de los R tendrían los dos primeros alelos, y solo el 8 y el 17% de los NR, los dos últimos*. Otros autores han descrito asociaciones con *loci* HLA similares⁸ y genes no HLA⁹, lo que evidencia la implicación del mismo en la respuesta inmune a la vacuna de la hepatitis B. Según estos datos, no sería rentable realizar determinación de HLA previa para estimar los posibles NR tras un programa vacunal estándar a hepatitis B.

Aplicabilidad en la práctica clínica: existe asociación estadística entre algunos alelos de los genes HLA de clase II y la respuesta a la vacunación de la hepatitis B. Esto sería útil en las personas con mayor riesgo de padecer hepatitis B, como los hijos de madre con hepatitis B, los pacientes sometidos a hemodiálisis y las personas en contacto con secreciones o sangre. La utilidad es escasa para conocer de forma rutinaria los pacientes R tras un programa de vacunación estándar por su baja rentabilidad y escasa disponibilidad para acceder a su determinación de forma rutinaria.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zuckerman JN. Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. *J Med Virol.* 2006;78:169-77.
2. Zuckerman JN. Nonresponse to hepatitis B vaccines and the kinetics of anti-HBs production. *J Med Virol.* 1996;50:283-8.
3. Ortega Páez E, Bonillo Perales A. Los pacientes celíacos podrían tener menor respuesta a la vacunación de la hepatitis B que los sujetos sanos. *Evid Pediatr.* 2010;6:16.
4. Urganci N, Kalyoncu D. Response to hepatitis A and B vaccination in pediatric patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:408-11.
5. Leonardi S, Vitaliti G, Garozzo MT, Miraglia del Giudice M, Marseglia G, La Rosa M. Hepatitis B vaccination failure in children with diabetes mellitus? The debate continues. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8:448-52.
6. Noh KW, Polonia GA, Murray JA. Hepatitis B vaccine nonresponse and celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2289-92.
7. Muro M, Marín L, Torío A, Moya-Quiles MR, Minguela A, Rosique-Roman J. HLA polymorphism in the Murcia population (Spain): in the cradle of the archaeological Iberians. *Hum Immunol.* 2001;62:910-21.
8. Martinetti M, De Silvestri A, Belloni C, Pasi A, Tinelli C, Pistorio A, et al. Humoral response to recombinant hepatitis B virus vaccine at birth: role of HLA and beyond. *Clin Immunol.* 2000;97:234-40.
9. Höhler T, Stradmann-Bellinghausen B, Starke R, Sängler R, Victor A, Rittner C, et al. C4A deficiency and nonresponse to hepatitis B vaccination. *J Hepatol.* 2002;37:396-9.

*Datos calculados por los revisores a partir del artículo original.