

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

El HLA no parece influir en la inmunogenicidad a largo plazo frente a la vacuna de la hepatitis B

Fraile Astorga G¹, Molina Arias M²

¹EAP Can Rull. Sabadell. Barcelona. España.

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

Correspondencia: Garazi Fraile Astorga, garazifraile@hotmail.com

Palabras clave en inglés: HLA typing, hepatitis B vaccine, immunogenicity, vaccine.

Palabras clave en español: genes clase II del complejo de histocompatibilidad, vacuna hepatitis B, inmunogenicidad vacunal.

Fecha de recepción: 27 de octubre de 2017 • **Fecha de aceptación:** 30 de octubre de 2017

Fecha de publicación del artículo: 2 de noviembre de 2017

Evid Pediatr. 2017;13:54.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Fraile Astorga G, Molina Arias M. El HLA no parece influir en la inmunogenicidad a largo plazo frente a la vacuna de la hepatitis B. Evid Pediatr. 2017;13:54.

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=2017;13:54>

©2005-17 • ISSN: 1885-7388

El HLA no parece influir en la inmunogenicidad a largo plazo frente a la vacuna de la hepatitis B

Fraile Astorga G¹, Molina Arias M²

¹EAP Can Rull. Sabadell. Barcelona. España.

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

Correspondencia: Garazi Fraile Astorga, garazifraile@hotmail.com

Artículo original: Xu B, Zhu D, Bi Y, Wang Y, Hu Y, Zhou YH. Minimal association of alleles of human leukocyte antigen class II gene and long-term antibody response to hepatitis B vaccine vaccinated during infancy. *Vaccine*. 2017;35:2457-62.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: ninguno de los diez alelos de antígenos leucocitarios humanos (HLA) II previamente relacionados con inmunidad a corto plazo frente a la vacuna de la hepatitis B ha demostrado asociación con menor inmunogenicidad a largo plazo tras la primovacunación en la infancia.

Comentario de los revisores: pese a diferencias en cuanto a población de estudio con respecto a nuestro medio, no parece necesario determinar los antígenos HLA para detectar los niños en riesgo de fracaso vacunal frente a la hepatitis B.

Palabras clave: genes clase II del complejo de histocompatibilidad, vacuna hepatitis B, inmunogenicidad vacunal.

HLA genotype does not appear to influence long-term antibody response to hepatitis B vaccine

Abstract

Authors' conclusions: none of the ten HLA class II gene alleles previously reported to be related with short-term antibody response to hepatitis B vaccine is associated with the long-term antibody response after vaccination during infancy.

Reviewers' commentary: despite some differences in the study population from the population of our environment, we can conclude that it would not be necessary to determine the HLA class II alleles to detect children at risk of vaccine failure against hepatitis B.

Key words: HLA typing, hepatitis B vaccine, immunogenicity, vaccine.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: investigar la asociación entre diferentes polimorfismos HLA de tipo II y el desarrollo de inmunidad a largo plazo tras la primovacunación frente a hepatitis B en los primeros 6 meses de vida.

Diseño: estudio de casos y controles.

Emplazamiento: estudio multicéntrico hospitalario, de zonas rurales y urbanas de la provincia de Jiangsu (China).

Población de estudio: se incluyen 374 niños nacidos entre 2003-2004 en hospitales localizados en la provincia de Jiangsu, China (incluyendo regiones rurales y urbanas), que recibieron

primovacunación estándar frente hepatitis B (tres dosis, con pauta 0-1-6 meses). Se excluyen aquellos casos que habían recibido un refuerzo vacunal posterior y aquellos con serología de infección natural resuelta.

Evaluación del factor de riesgo: determinación de diez alelos en regiones HLA clase II, previamente relacionados con disminución de inmunidad frente hepatitis B tras primovacunación.

Medición del resultado: se realiza una determinación de niveles de anticuerpos anti antígeno de superficie de la hepatitis B (anti-HBs) (mediante inmunoensayo) tras 5-7 años de la primovacunación para clasificar en dos grupos los casos incluidos en el estudio: "no respondedores", aquellos con

nivel < 10 mUI/ml, y “respondedores”, aquellos con niveles mayores o igual a 10 mU/ml. En todos los niños se analizan diez alelos diferentes en las regiones HLA DR (DRB1*01, DRB1*03, DRB1*04, DRB1*07, DRB1*08, DRB1*11 y DRB1*1301/1302) y DQ (DQB1*0201, DQB1*0401 y DQB1*0501) mediante reacción en cadena de la polimerasa con iniciadores específicos, y se compara la frecuencia de los mismos entre ambos grupos. Se calculan las *odds ratios* ajustadas (ORa) para edad y sexo, como posibles factores de confusión.

Resultados principales: del total de los 297 niños incluidos finalmente en el estudio, 211 (71%) fueron clasificados como respondedores y 86 (29%) como no respondedores. La media de edad fue de 6 años, siendo 168 niños (56,5%) y 129 niñas (43,5%). No hubo diferencias en la producción de anticuerpos vacunales entre niños y niñas.

Al comparar la frecuencia de los diferentes alelos entre los dos grupos, no hubo diferencias significativas excepto para DQB1*0401 ($p = 0,047$), aunque esta significación límite no se mantuvo tras aplicar la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Además, se calcularon las frecuencias y ORa por edad y sexo, siendo similares a las no ajustadas.

Conclusión: ninguno de los alelos estudiados se asoció con menor riesgo de inmunogenicidad de la vacuna frente a la hepatitis B a largo plazo, incluso ajustando los resultados por edad y género.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: fondos del Departamento de Ciencia y Tecnología de Nanjing City, Departamento de Salud Provincial de Jiangsu, Departamento de Ciencia y Tecnología de Jiangsu Provincia y de la Fundación Nacional de Ciencia Natural de China.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: desde la introducción de la vacunación universal frente a la hepatitis B, la infección crónica en la infancia ha disminuido considerablemente. Sin embargo, en un 5-10% de los vacunados, los niveles de anticuerpos protectores generados son subóptimos. Se han relacionado con ello diferentes situaciones clínicas, entre ellas factores genéticos del HLA¹. Sin embargo, los estudios previos se han centrado en el desarrollo de inmunidad a corto plazo tras la vacunación. El objetivo de este artículo es analizar si hay asociación entre inmunidad a largo plazo y HLA.

Validez o rigor científico: el estudio utiliza un diseño adecuado. Se describen de forma correcta la población de estudio, la exposición (vacunación frente a la hepatitis B) y el efecto (niveles de anticuerpos protectores). La selección de los casos en el estudio se realiza de forma aleatoria dentro de

todos los nacimientos de un grupo de gestantes supuestamente representativas de la población (según se detalla en un trabajo publicado previamente). El grupo control es representativo del nivel de exposición frente al virus de la hepatitis B de la población. Existe un alto número de pérdidas entre la población inicial de niños susceptible de entrar en el estudio y los que finalmente cumplen los criterios de inclusión, afectando especialmente al grupo control. Esto podría comprometer la validez interna del estudio. La exposición se produce de forma general y similar en toda la población, tanto de casos como de controles. Existe relación temporal entre exposición y efecto. Los resultados se expresan de forma correcta. Se han tenido en cuenta posibles factores de confusión, como la edad y el sexo ajustando la *odds ratio* por dichos factores, y el estado inmunológico de la madre frente al virus de la hepatitis B. Al realizar múltiples contrastes de hipótesis, la probabilidad de cometer un error tipo I aumenta, y como método de control se ha utilizado la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Importancia clínica: el estudio no ha detectado asociación entre ninguno de los alelos estudiados con la disminución de inmunogenicidad de la vacuna frente hepatitis B a largo plazo, dato que contrasta con resultados de estudios previos que sí encuentran asociación negativa con la inmunogenicidad a corto plazo, como se describe con DRB1*0301, DRB1*04, DRB1*07, DRB1*1302 y DQB1*02², previamente valorado en esta revista³, y con DRB1*0301, DRB1*0302 y DRB1*0701⁴.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los resultados de este estudio deben aplicarse con precaución a nuestro medio debido a las diferencias en la población. En cualquier caso, a la luz de los datos de este estudio, no resultaría necesario determinar los antígenos HLA para detectar los niños en riesgo de fracaso vacunal frente a la hepatitis B.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Jafarzadeh A, Bagheri-Jamebozorgi M, Nemati M, Golsaz-Shirazi F, Shokri F. Human leukocyte antigens influence the antibody response to hepatitis B vaccine. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2015;14:233-45.
2. 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.
3. 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.
4. Li Y, Ni R, Song W, Shao W, Shrestha S, Ahmad S, et al. Clear and independent associations of several HLA-DRB1 alleles with differential antibody responses to hepatitis B vaccination in youth. *Hum Genet.* 2009;126:685-96.