

Respuesta inmunológica de niños celíacos a la vacuna frente a la hepatitis B

E. Navalón-Ramon, M. Coll-Esteve
Centre de Salut Ontinyent-II. Ontinyent (Valencia)

Resumen

Introducción: Se ha descrito la mala respuesta a la vacuna antihepatitis B (VAHB) de los pacientes celíacos, pero existe controversia sobre si se debe a la presencia de genotipos específicos del antígeno leucocitario humano en estos pacientes o a la ingesta de gluten. El objetivo de este estudio es determinar la respuesta inmunológica a la VAHB en niños celíacos en relación con el consumo de gluten.

Pacientes y métodos: Estudio cuasiexperimental. Se comparó la situación vacunal frente al virus de la hepatitis B en dos grupos de niños celíacos: uno formado por los niños que recibieron la pauta convencional a los 0-2-6 meses de edad, y el segundo formado por quienes no respondieron a esta primovacunación y fueron revacunados durante el estudio, siguiendo una dieta exenta de gluten. Se usó la prueba exacta de Fisher para determinar la significación bilateral en el análisis de las diferencias en las tasas de respuesta entre ambos grupos.

Resultados: De los 43 niños primovacunados en edad neonatal, respondieron adecuadamente 17 (39,5%). De los 24 niños revacunados mientras mantenían una dieta exenta de gluten, todos respondieron a la vacunación (100%; intervalo de confianza del 95%: 85,8-100), con una significación bilateral ($p=0,0000002$) en la prueba exacta de Fisher.

Conclusiones: Los niños celíacos presentan una respuesta menor a la VAHB si ésta se produce en la edad neonatal que si se produce una vez el paciente se encuentra en tratamiento con una dieta exenta de gluten. La actividad de la enfermedad celíaca, directamente relacionada con el consumo de gluten, representaría el motivo fundamental en esta falta de respuesta.

©2017 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Enfermedad celíaca, vacunas contra la hepatitis B, niño, hepatitis B, dieta exenta de gluten

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) afecta a más de 350 millones de personas, y causa enfermedad hepática aguda

Abstract

Title: Immune response to hepatitis B vaccination in children with celiac disease

Introduction: A poor response of patients with celiac disease to the hepatitis B virus (HBV) vaccine has been reported, but there is controversy about its cause: it is unknown whether it is due to the presence of specific human leukocyte antigen genotypes among these patients, or by gluten intake. The aim of this study is to determine the immune response to the HBV vaccine in children with celiac disease in relation to gluten intake.

Patients and methods: Quasi-experimental study. Vaccination status against HBV was compared in two groups of children with celiac disease: the first one was made up of children who received a conventional vaccination schedule at 0-2-6 months of age, and the second one was made up of those who did not respond to this primary vaccination and were revaccinated during the study, while they were following a gluten-free diet. Fisher's exact test was used to determine the bilateral significance in the analysis of differences in response rates between the two groups.

Results: Responsiveness to HBV vaccine was observed in 17 of the 43 (39.5%) children who received their primary vaccination in neonatal age. Twenty-four children were revaccinated as they were following a gluten-free diet and all (100%) responded properly, with a bilateral significance ($p=0.0000002$) in Fisher's exact test.

Conclusions: Children with celiac disease have a lower response to HBV vaccine in neonatal age than when they are treated with a gluten-free diet. Our study suggests that the activity of the celiac disease, which is directly related to gluten intake, may be the main reason for this lack of response.

©2017 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Celiac disease, hepatitis B vaccines, vaccination, child, hepatitis B, gluten-free diet

y crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular¹. La introducción de vacunas eficaces y seguras contra la infección por el VHB es la principal estrategia para controlar la infección y la transmisión del virus².

Desde la introducción de la vacuna antihepatitis B (VAHB) en 1982, se han hecho muchos estudios epidemiológicos para determinar su eficacia. La vacuna con tres dosis a los 0-2-6 meses de vida ha demostrado proteger contra la infección por el VHB durante 14-18 años³, pues induce niveles protectores de anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB (HBsAg) en aproximadamente el 95% de los sujetos sanos⁴. Unos niveles de anticuerpos específicos ≥ 10 UI/L se consideran protectores⁵⁻⁷. Se han asociado muchos factores a la falta de respuesta a la VAHB: inyección en los glúteos, infecciones, obesidad o abuso de drogas⁸. También se ha relacionado la hiporrespuesta con enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus tipo 1 (DM1)⁹ o la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana¹⁰.

La enfermedad celíaca (EC) es la intolerancia alimentaria más frecuente en nuestro medio. Su prevalencia en el mundo se estima en 1/100 sujetos¹¹. En España se han notificado prevalencias de entre 1/220 niños en Madrid¹² y 1/389 niños en Asturias¹³.

Existen numerosos artículos que citan la mala respuesta a la VAHB de enfermos con EC^{3,14-18} que no cumplen estrictamente la dieta exenta de gluten (DEG)^{19,20} en diversos países, pero pocos realizados en España. Concretamente, existe uno realizado en el Servicio de Pediatría del Hospital Francisc de Borja de Gandia²¹, en el que se expone la falta de respuesta a la VAHB de niños con EC que en el momento de la vacunación no hacían DEG.

Los pacientes con EC son portadores en más del 90% de los antígenos leucocitarios humanos DQ2 (HLA-DQ2) y DQ8 (HLA-DQ8)²², y el haplotipo DQ2 está presente en un alto porcentaje de pacientes con menor respuesta inmunológica tras la VAHB²³. Por ello, se ha sugerido que esta falta de respuesta estaría relacionada con la particular composición antigénica de los complejos mayores de histocompatibilidad de estos enfermos^{15,23-25}, aunque otros estudios postulan que esta falta de respuesta estaría relacionada con la ingesta de gluten^{3,19,20} o que ambos factores podrían estar relacionados²⁶.

Ante estos hallazgos y la falta de ensayos sobre este tema en nuestro país, se planteó el presente estudio, cuyo objetivo fue evaluar la respuesta a la VAHB en un grupo de niños con EC en dos momentos: tras la VAHB según el calendario vacunal vigente (0, 2 y 6 meses de vida), antes de ser diagnosticados de EC, y tras vacunar a los pacientes con EC que presentaron una baja respuesta inmunológica (< 10 UI/L) a la VAHB comprobada serológicamente y que seguían una DEG.

Pacientes y métodos

Se diseñó un estudio cuasiexperimental, cuyo objetivo era determinar la respuesta inmunológica a la VAHB en pacientes con EC en edad pediátrica en una zona básica de salud de la Comunidad Valenciana, antes y después de la administración de una segunda pauta vacunal cuando los pacientes seguían

una DEG. La población diana eran niños con EC vacunados frente al VHB, y la población de estudio eran niños de 0-14 años, con EC y vacunados frente al VHB, de los cupos pediátricos de Ontinyent y Aiello de Malferit (zona básica de salud 14 del Departamento de Salud Xàtiva-Ontinyent de la Comunidad Valenciana [ZBS14]) en el año 2013. La muestra coincidía con la población de estudio.

Los criterios de inclusión fueron tener un diagnóstico de EC documentado, estar realizando DEG, haber sido vacunado frente al VHB según el calendario en vigor y pertenecer al cupo de pediatría de atención primaria de la ZBS14 en 2013. Los criterios de exclusión fueron no realizar la extracción sanguínea para medir la respuesta inmunológica a la vacuna y presentar niveles de anticuerpos inmunoglobulina A antitransglutaminasa tisular (tTGA) ≥ 20 U/mL, pues en este caso no se podía asegurar que el paciente estuviera haciendo la DEG de forma correcta.

La variable dependiente estudiada fue la eficacia de la vacuna en función de la DEG, entendida como la respuesta serológica a la VAHB, es decir, la presencia de niveles de anticuerpos anti-HBs en sangre ≥ 10 UI/L. Se registraron otras variables, como la edad, el sexo, la edad al diagnóstico de la EC y los valores bioquímicos y hematológicos de los análisis sanguíneos.

Se obtuvo la autorización de la Comisión de Investigación del Departamento Xàtiva-Ontinyent. Se seleccionó informáticamente a todos los niños de la ZBS14 con diagnóstico activo de EC (código CIE-9 579.0) el 1 de enero de 2013. Posteriormente se realizó una búsqueda en la historia clínica para encontrar un análisis con un resultado positivo (≥ 20 EU/mL) para tTGA o un informe de biopsia duodenal compatible con EC. A los pacientes seleccionados de los que no se halló un análisis o una biopsia compatibles se les solicitó que aportaran documentación clínica que justificara el diagnóstico de EC. Todos ellos documentaron su diagnóstico, por lo que en este paso no hubo ningún paciente excluido del estudio, y se les citó con su cartilla de vacunación. Quienes no pudieron probar su correcta vacunación fueron excluidos del estudio. En la Comunidad Valenciana se introdujo el 30 de noviembre de 1993 la VAHB sistemática de los niños de 12 años con una pauta de 0-1-6 meses. El 11 de mayo de 1995 se introdujo, además, la vacunación sistemática de los recién nacidos con tres dosis a los 0-1-7 meses de vida. El 25 de noviembre de 1999 se modificó esta pauta para ser administrada a los 0-2-6 meses de vida. A partir del 14 de febrero de 2006, la vacunación de los 12 años quedó suprimida²⁷.

Se solicitó el consentimiento informado a los padres o tutores para tomar parte en el estudio, se confirmó mediante consulta en la historia clínica que los padres habían recibido la recomendación de introducir el gluten en la dieta a los 6 meses de edad, y se realizó un análisis para determinar los niveles en sangre de tTGA (quimioluminiscencia [Zenit RA, A. Menarini Diagnostics S.R.L., Florencia, Italia]) y anticuerpos anti-HBs (ensayo por inmunoadsorción ligada a enzimas [ELISA] [Archi-

TABLA 1

Marcas de las vacunas frente al virus de la hepatitis B administradas

	Primovacunación								Revacunación							
	1. ^a dosis		2. ^a dosis		3. ^a dosis		Total		1. ^a dosis		2. ^a dosis		3. ^a dosis		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Engerix B [®] Junior 10 µg/0,5 mL	2	4,65	9	20,93	11	25,58	22	17,05	10	41,67	12	50	21	87,50	43	59,72
HBVAXPRO [®] 5 µg	1	2,33	3	6,98	2	4,65	6	4,65	14	58,33	12	50	3	12,50	29	40,28
Infanrix hexa [®]	–	–	9	20,93	9	20,93	18	13,95	–	–	–	–	–	–	–	–
Desconocida	40	93,02	22	51,16	21	48,84	83	64,34	–	–	–	–	–	–	–	–

Engerix B[®] Junior 10 µg/5 mL (GlaxoSmithKline Biologicals SA, Rixensart, Bélgica). HBVAXPRO[®] 5 µg (Sanofi Pasteur MSD SNC, Lyon, Francia).
 Infanrix Hexa[®] (GlaxoSmithKline Biologicals SA, Rixensart, Bélgica).

tect i2000, Abbott Diagnostics, Chicago, Illinois, Estados Unidos]), entre otros. Los niños con resultado ≥ 20 EU/mL para tTGA se excluyeron del estudio, al no poderse asegurar que estuvieran haciendo la DEG de forma correcta. Los niños con anticuerpos anti-HBs < 10 UI/L comenzaron otra pauta de VAHB de tres dosis (0-2-6 meses). Se realizó un análisis 28 días después de la última dosis para determinar los niveles de tTGA y anticuerpos anti-HBs.

En el análisis de los datos, para la descripción de los resultados se utilizaron porcentajes, medias y desviación estándar, con los intervalos de confianza (IC) correspondientes. Para el análisis de las diferencias en las tasas de respuesta entre ambos grupos, se empleó la prueba exacta de Fisher para determinar la significación bilateral. En este caso, también se determinó la *odds ratio* (OR) con su IC del 95%. Asimismo, se estimaron las tasas de fallo de la vacuna en cada grupo, con los IC del 95% mediante el método exacto de Clopper-Pearson. La prueba exacta de Fisher se utilizó para analizar la diferencia entre las respuestas por sexos a la primovacunación. Se estableció previamente un nivel de significación estadística de $p < 0,05$ para todos los datos analizados. Los datos se trataron de forma confidencial, de acuerdo con la ley española (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal). Para los análisis estadísticos se utilizó el programa R, versión 3.2.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

Resultados

En la ZBS14 había 47 niños de 0-14 años con diagnóstico de EC probado documentalmente. En 4 no se constató su VAHB en el periodo neonatal, por lo que fueron excluidos del estudio, y la muestra resultante fue de 43 niños. El análisis para evaluar la respuesta a la primovacunación se hizo una vez transcurrida una media de 7,59 años desde el término de ésta. Con el primer análisis se constató que 17 niños habían respondido a la primovacunación, mientras que 26 no lo hicieron. De estos 26 que debían ser revacunados, lo hicieron 24 (uno no fue revacunado porque en ese momento se valoró que no estaba haciendo DEG

al presentar unos niveles de tTGA de 70,30 EU/mL [fue revacunado después] y el otro porque no acudió a las citas programadas). En la tabla 1 se detallan las marcas de las vacunas administradas. De estos 24 niños que recibieron el segundo ciclo de vacunación, todos respondieron a la vacuna. Por ello, los grupos que se compararon en este estudio fueron: 1) grupo formado por los niños que recibieron la pauta convencional a los 0-2-6 meses de edad ($n = 43$), y 2) grupo formado por quienes no respondieron a esta primovacunación y fueron revacunados durante el estudio ($n = 24$). En la tabla 2 se exponen las características (edad, sexo y parámetros analíticos) de cada grupo. La media de edad al diagnóstico de la EC de todos los pacientes incluidos en el estudio era de 3,47 años.

De los 43 niños que se primovacunaron frente al VHB en edad neonatal, respondieron a la misma 17 (39,53%; IC del 95%: 25-55,6), que mantenían niveles protectores de anticuerpos frente al HBsAg. En este grupo respondió a la vacuna el 35,71% (10 de 28) de las mujeres y el 46,67% (7 de 15) de los hombres, diferencia no estadísticamente significativa ($p = 0,528$). En el grupo de 24 niños que fue revacunado, todos ellos mostraron posteriormente niveles protectores de anticuerpos frente al HBsAg, por lo que los 24 (100%; IC del 95%: 85,8-100) respondieron a la vacunación.

Con estos datos se construyó una tabla de contingencia sobre la respuesta de los enfermos celíacos a la VAHB (tabla 3). La tasa de respuesta positiva a la vacuna era significativamente más alta en el segundo grupo que en el primero, con una significación bilateral ($p = 0,000002$) en la prueba exacta de Fisher (OR = 0; IC del 95%: 0-0,132).

La media de edad al diagnóstico de la EC en los niños que respondieron a la primovacunación fue de 2,16 años, y la de los niños que fueron revacunados de 4,45 años.

Discusión

Nuestros resultados constataron una peor respuesta a la VAHB entre los niños afectados de EC en la primovacunación durante el periodo neonatal frente a la revacunación

TABLA 2

Características (edad, sexo y parámetros analíticos) de cada grupo de vacunación

n	Grupo 1. Vacunados en edad neonatal				Grupo 2. Revacunados				p
	47				24				
	Hombres (%)		Mujeres (%)		Hombres (%)		Mujeres (%)		
	15 (34,88)		28 (65,12)		7 (29,17)		17 (70,83)		
	Media (DE)		Rango		Media (DE)		Rango		
Edad (años)	8,29	(3,40)	1,47	14,62	10,37	(2,60)	5,84	14,62	0,856
Leucocitos ($\times 10^6/L$)	7.265,12	(2.309,49)	3.900	13.400	6.717,39	(1.898,96)	3.900	12.500	0,630
Granulocitos (%)	42,87	(10,01)	18,70	71	44,83	(8,59)	31	63,30	0,297
Linfocitos (%)	45,30	(10,60)	15	67,90	43,30	(9,54)	27	59	0,069
Monocitos (%)	7,85	(1,62)	5,10	11,80	7,53	(1,49)	5,10	11,80	0,521
Eosinófilos (%)	3,53	(2,76)	1	15	3,83	(3,21)	1	15	0,430
Basófilos (%)	0,61	(0,49)	0	1	0,65	(0,49)	0	1	0,445
Granulocitos ($\times 10^6/L$)	3.131,85	(1.472,39)	1.489,80	9.017	3.088,46	(1.389,13)	1.489,80	7.912,50	0,030*
Linfocitos ($\times 10^6/L$)	3.277,20	(1.431,47)	1.620	9.098,60	2.831,52	(744,51)	1.620	4.895	0,900
Monocitos ($\times 10^6/L$)	572,87	(242,54)	291,60	1.407	503,05	(163,57)	302,40	967,60	0,690
Eosinófilos ($\times 10^6/L$)	249,13	(190,89)	42	1.035	258,91	(230,28)	42	1.035	0,496
Basófilos ($\times 10^6/L$)	41,53	(36,08)	0	127	42,39	(34,07)	0	91	0,350
Hematíes ($\times 10^{12}/L$)	4,53	(0,33)	3,74	5,30	4,52	(0,28)	4,09	5,06	0,443
Hemoglobina (g/dL)	12,68	(1,04)	9,90	14,90	12,91	(0,96)	11	14,90	0,228
Hematocrito (%)	37,37	(2,87)	30,80	44,40	37,99	(2,60)	33,60	43,40	0,341
VCM (fL)	82,77	(5,19)	63	95	84,13	(4,36)	76	95	0,237
HCM (pg)	28,06	(2,04)	20,10	32,20	28,56	(1,68)	25,50	32,20	0,360
CHCM (g/dL)	33,93	(0,67)	32	35	34	(0,52)	33	35	0,841
ADE (%)	13,42	(1,07)	12	16	13,22	(1)	12	16	0,311
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	279,05	(79,88)	153	602	255,61	(47,17)	153	344	0,804
VPM (fL)	8,66	(0,79)	7	10,20	8,70	(0,76)	7	10	0,304
tTGA (EU/mL)	8,61	(22,97)	0,20	135,20	3,03	(1,24)	1,60	41	0,966
IgA (g/L)	1,10	(0,67)	0,01	3,64	1,28	(0,72)	0,36	3,64	0,052
Glucosa (mg/dL)	82,65	(9,97)	52	110	86,04	(6,49)	73	102	0,818
HbA _{1c} (%)	5,54	(0,43)	3,60	6,20	5,60	(0,32)	5,10	6,20	0,135
TSH (mU/L)	2,89	(1,45)	0,75	8,54	2,96	(1,66)	0,84	8,54	0,095
T4L (ng/dL)	0,83	(0,14)	0,54	1,29	0,77	(0,12)	0,54	0,99	0,736
Anti-HBs (UI/mL)	77,55	(219,60)	0	1.000	1,88	(2,21)	0	6,88	0,994

El grupo 1 está constituido por todos los niños celíacos de los que se pudo constatar que habían recibido tres dosis de vacuna contra la hepatitis B a los 0, 2 y 6 meses de edad (n= 47). El grupo 2 está constituido por todos los niños que no respondieron a la primovacunación contra la hepatitis B y fueron revacunados durante la realización del presente estudio (n= 24). DE: desviación estándar; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; ADE: amplitud de distribución eritrocitaria; VPM: volumen plaquetario medio; tTGA: anticuerpo antitransglutaminasa tisular (inmunoglobulina A); IgA: inmunoglobulina A; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; TSH: hormona estimulante de la glándula tiroides; T4L: tiroxina libre; anti-HBs: anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. *Estadísticamente significativo.

una vez estaban siguiendo una DEG. No se ha hallado en la bibliografía ningún estudio –como éste– que compare la respuesta a la VAHB en los mismos pacientes cuando reciben la primovacunación frente al VHB en la primera infancia –teóricamente sin estar haciendo DEG ya que, al me-

nos, cuando reciben la tercera dosis de VAHB, a los 6 meses de edad, ya consumen gluten, que se introduce en la dieta en nuestro medio a los 4-5 meses de edad– y cuando son revacunados una vez diagnosticados de EC y realizando DEG.

TABLA 3**Tabla de contingencia sobre la respuesta de enfermos celíacos a la vacuna contra el virus de la hepatitis B**

	Grupo 1. Vacunados en edad neonatal	Grupo 2. Revacunados
No responden a la vacuna	26	0
Responden a la vacuna	17	24
Total	43	24

Las determinaciones para evaluar la respuesta a la primovacunación se hicieron con un retraso de 7,59 años de media tras la última vacuna de la serie. Evidentemente, carecemos de datos sobre los niveles de anticuerpos tras la administración de estas vacunas, lo que constituye una limitación del presente estudio, ya que no es posible discernir si la falta de respuesta se produjo desde un principio o si los niveles de anticuerpos específicos frente al HBsAg menguaron en este tiempo a mayor velocidad que en los respondedores, pues está demostrado que los niveles de anticuerpos decrecen con el tiempo de forma proporcional al título de anticuerpos alcanzado tras la vacunación²⁸. En el presente estudio no se hizo la tipificación de los HLA, pero debe resaltarse que si más del 90% de los EC son portadores del HLA-DQ2, en el caso de que la falta de respuesta fuera debida a esta condición, el porcentaje de no respondedores debería situarse alrededor de esta cifra, y ninguno de los estudios hallados en la bibliografía aporta cifras tan elevadas.

Los estudios encontrados en la bibliografía comparan la respuesta a la VAHB entre un grupo de celíacos y otro de sujetos sanos. Los resultados de este estudio respecto a la respuesta a la primovacunación frente al VHB son congruentes con los de los estudios previos. Los resultados del presente estudio (60,47% de no respondedores a la VAHB) están en la línea de los de Park et al.¹⁵, Leonardi et al.¹⁷, Nemes et al.¹⁹ y Noh et al.²⁴. Son sensiblemente inferiores a los de Fernández Calatayud et al.²¹, aunque también hay estudios que ofrecen cifras inferiores^{3,14,16,18,20} (tabla 4).

Entre estos artículos, hay quienes atribuyen la respuesta defectuosa a la especial configuración genética de los HLA de estos pacientes, y quienes la achacan a la presencia de gluten en la dieta. Por una parte, la presencia de HLA-DQ2 en un 90-95% de los pacientes con EC²⁹ podría predisponerles a una respuesta inmunitaria anómala tras la administración de la VAHB por un defecto en la inducción de los linfocitos T colaboradores tipo 2 (T_H2), imprescindible para la diferenciación de los linfocitos B productores de anticuerpos y la formación de células B de memoria necesarias para la inmunización²⁴. Pero por otra parte, determinados fragmentos proteicos del HBsAg y péptidos de la gliadina compiten por unirse a las moléculas HLA-DQ2, circunstancia que podría dar lugar a una respuesta inmune defectuosa a la VAHB recombinante en la EC activa¹⁹.

TABLA 4**Estudios que encuentran diferencias en la respuesta a la VAHB entre pacientes celíacos y sujetos sanos**

Estudio	Año	Celíacos			Sanos			p
		NR	Total	%	NR	Total	%	
Noh et al. ²⁴	2003	13	19	68,42	–	–	–	–
Park et al. ¹⁵	2007	14	26	53,85	2	18	11,11	<0,05
Ahishali et al. ¹⁴	2008	8	25	32	0	20	0,00	0,006
Nemes et al. ¹⁹	2008	54	106	50,94	28	113	24,78	<0,001
Leonardi et al. ¹⁷	2009	30	60	50	7	60	11,67	<0,0001
Ertem et al. ³	2010	13	40	32,50	8	54	14,81	<0,05
Fernández Calatayud et al. ²¹	2010	32	41	78,05	–	–	–	–
Ertekin et al. ²⁰	2011	20	52	38,46	2	20	10	<0,05
Zingone et al. ¹⁶	2011	16	51	31,37	4	48	8,33	<0,01
Urganci et al. ¹⁸	2013	9	30	30	5	50	10	0,03

NR: no respondedores; VAHB: vacuna antihepatitis B.

Resulta singular el hecho de que se puede establecer un patrón temporal en la imputación de la causa a la mala respuesta de los enfermos celíacos a la VAHB por parte de los diferentes autores. En un primer periodo, Noh et al.²⁴ (2003), Park et al.¹⁵ (2007) y Ahishali et al.¹⁴ (2008) se decantan por la primera causa. A éste le sigue otro ciclo en el que los autores se inclinan por la segunda de las causas –Nemes et al.¹⁹ (2008), Ertem et al.³ (2010) y Ertekin et al.²⁰ (2011)– o no se comprometen con ninguna, como Leonardi et al.¹⁷ (2009), Zingone et al.¹⁶ (2011) y Urganci et al.¹⁸ (2013). Zingone et al.²⁵ (2013) rompen esta secuencia temporal al considerar que es responsabilidad de los factores inmunológicos o genéticos. Posteriormente, Leonardi et al.²⁶ (2015) atribuyen la responsabilidad a las dos causas.

En el estudio de Noh et al.²⁴, todos los no respondedores son portadores del genotipo HLA-DQ2, por lo que postulan que esta mala respuesta está mediada genéticamente. Park et al.¹⁵ hallan una menor respuesta a la VAHB en los niños celíacos respecto a los niños sanos, lo que no ocurría con otras vacunas de la infancia. Aunque reconocen que su estudio no está diseñado para evaluar la respuesta a la VAHB de sujetos sanos portadores de HLA-DQ2 (y realmente no hicieron la tipificación del HLA), el hecho de que entre su grupo de celíacos haya tres parejas de hermanos cuya respuesta a la VAHB es concordante, les lleva a apuntar que esta mala respuesta está relacionada con características genéticas. Ahishali et al.¹⁴ comparan la respuesta a la VAHB entre adultos celíacos y sanos, hallando diferencias estadísticamente significativas. Aunque no lo afir-

man taxativamente, especulan con que puede deberse a factores genéticos, pues entre los celíacos no respondedores hay más enfermedades autoinmunes.

El estudio de Nemes et al.¹⁹ posiblemente es el que más se podría parecer al nuestro, pues compara la respuesta en adolescentes a la VAHB de, entre otros, un grupo de celíacos con DEG y otros grupos vacunados mientras consumían gluten. Sus resultados muestran una respuesta normal de los adolescentes que siguen una DEG, así como una tasa de respuesta baja a la VAHB cuando la inmunización se había realizado mientras se consumía gluten. Estos autores sugieren que la dieta puede tener un papel principal en el fracaso de la vacunación. Leonardi et al.¹⁷ refieren que no queda claro por qué se produce una diferente respuesta (que ellos también hallan) entre los pacientes afectados de EC y los sujetos sanos. Ertem et al.³ encuentran una peor respuesta a la VAHB en los adultos celíacos sin DEG respecto a los que sí la realizan y a los controles sanos. Concluyen que la respuesta a la VAHB es igual en los niños sanos que en los celíacos con DEG. Ertekin et al.²⁰ encuentran también una peor respuesta en los niños celíacos que en los sanos, sobre todo en celíacos sin DEG, por lo que declaran que está relacionada con el consumo de gluten.

Zingone et al.¹⁶, en 2011, obtienen una peor respuesta a la VAHB de los celíacos frente a los controles sanos, aunque no sugieren a qué puede ser debida. No obstante, afirman que el HLA-DQ2 no parece tener un papel importante al respecto, pues el 90% de los pacientes de su serie eran portadores de este alelo y, sin embargo, un 70% respondió satisfactoriamente a la VAHB. Aunque declaran que sus datos sugieren que un ciclo completo de vacunación durante una DEG sería más efectivo que la vacunación sin DEG, manifiestan que el papel de la ingesta de gluten en la respuesta a la VAHB es controvertido. Urganci et al.¹⁸ comparan la respuesta a las vacunas frente a la hepatitis A y B entre los niños con EC y los controles sanos. Encuentran una peor respuesta a la VAHB en los niños con EC, pero no a la vacuna antihepatitis A. Zingone et al.²⁵ (2013) comparan tres grupos de adultos celíacos vacunados frente al VHB (vacunados en la adolescencia mientras seguían una DEG, vacunados en la adolescencia con una dieta libre y vacunados en la infancia) con un grupo de controles sanos. Confirman la deficiente respuesta a la VAHB de todos los grupos de pacientes con EC respecto a los controles, pero no obtienen una diferencia significativa entre los pacientes que siguen una DEG y los que no la siguen. Estos autores concluyen que el consumo de gluten no está relacionado con la mala respuesta a la VAHB y que debe haber factores inmunológicos o genéticos que influyen en dicha respuesta. En el artículo más reciente, Leonardi et al.²⁶ (2015) observan que la respuesta a la vacuna es peor no sólo en los enfermos con EC, sino también en los pacientes con DM1, enfermedades ambas con el mismo haplotipo HLA, por lo que la falta de respuesta se debe atribuir a un problema inmunológico. Pero el hecho de que la respuesta sea similar entre los pacientes con EC y los pacientes con EC y DM1 y, en ambos casos, peor que entre los pacientes únicamente con DM1, confirma que el gluten representa una segunda variable, además

de la configuración genética, que favorece una menor eficacia de la VAHB.

Conclusiones

Según nuestros resultados, los niños con EC presentan una respuesta menor a la VAHB si ésta se produce en la edad neonatal que si se produce una vez el paciente se encuentra en tratamiento con DEG. La actividad de la EC, directamente relacionada con el consumo de gluten, representaría el motivo fundamental de la falta de respuesta a la VAHB en estos pacientes.

En el futuro serían necesarios más estudios que evaluaran la respuesta a la VAHB entre los pacientes celíacos en relación con la DEG y la configuración de los HLA, comparando grupos conformados según estas características, para determinar con mayor fuerza de asociación cuál de estos dos mecanismos es el responsable de la falta de respuesta a la vacuna —o si existe alguno más desconocido— o en qué medida lo son.

Una gran proporción de celíacos presentan riesgo de adquirir infección por el VHB, sobre todo teniendo en cuenta que es una enfermedad infradiagnosticada. Por ello, y por el hecho de que existe una buena respuesta a la revacunación, la situación vacunal respecto al VHB debería ser evaluada tras el diagnóstico de EC, incluyendo tal determinación en el estudio basal de estos pacientes con el fin de revacunar a aquellos que lo precisen. También sería adecuada la búsqueda de EC entre los no respondedores a la VAHB, pues esta enfermedad se puede presentar como asintomática o paucisintomática. Otra posibilidad es estudiar nuevos calendarios de vacunación infantiles que tengan en cuenta la diferencia hallada en nuestro estudio. ■

Bibliografía

1. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2: 395-403.
2. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine.* 1995; 13 Supl 1: S47-S49.
3. Ertem D, Gonen I, Tanidir C, Ugras M, Yildiz A, Pehlivanoğlu E, et al. The response to hepatitis B vaccine: does it differ in celiac disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 22: 787-793.
4. Da Villa G, Pelliccia MG, Peluso F, Ricciardi E, Sepe A. Anti-HBs responses in children vaccinated with different schedules of either plasma-derived or HBV DNA recombinant vaccine. *Res Virol.* 1997; 148: 109-114.
5. Dienstag JL, Werner BG, Polk BF, Snyderman DR, Craven DE, Platt R, et al. Hepatitis B vaccine in health care personnel: safety, immunogenicity, and indicators of efficacy. *Ann Intern Med.* 1984; 101: 34-40.
6. André FE. Summary of safety and efficacy data on a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Am J Med.* 1989; 87: 14S-20S.
7. Greenberg DP, Vadheim CM, Marcy SM, Partridge S, Jing J, Chiu CY, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine administered to infants at 2, 4 and 6 months of age. The Kaiser-UCLA Vaccine Study Group. *Vaccine.* 1996; 14: 811-816.

8. Yu AS, Cheung RC, Keeffe EB. Hepatitis B vaccines. *Infect Dis Clin North Am.* 2006; 20: 27-45.
9. 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: 448-452.
10. Zuin G, Principi N, Tornaghi R, Paccagnini S, Re M, Massironi E, et al. Impaired response to hepatitis B vaccine in HIV infected children. *Vaccine.* 1992; 10: 857-860.
11. Biagi F, Klersy C, Balduzzi D, Corazza GR. Are we not over-estimating the prevalence of celiac disease in the general population? *Ann Med.* 2010; 42: 557-561.
12. Cilleruelo Pascual E, Román Riechmann E, Jiménez Jiménez J, Rivero Martín MJ, Barrio Torres J, Castaño Pascual A, et al. Enfermedad celíaca silente: explorando el iceberg en población escolar. *An Esp Pediatr.* 2002; 57: 321-326.
13. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, García S, Ocio G. Prevalence of coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol.* 2000; 35: 398-402.
14. Ahishali E, Boztas G, Akyuz F, Ibrsim D, Poturoglu S, Pinarbasi B, et al. Response to hepatitis B vaccination in patients with celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2008; 53: 2.156-2.159.
15. Park SD, Markovitz J, Pettei M, Weinstein T, Sison CP, Swiss SR, et al. Failure to respond to hepatitis B vaccine in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44: 431-435.
16. Zingone F, Morisco F, Zanetti A, Romanò L, Portella G, Capone P, et al. Long-term antibody persistence and immune memory to hepatitis B virus in adult celiac patients vaccinated as adolescents. *Vaccine.* 2011; 29: 1.005-1.008.
17. Leonardi S, Spina M, Spicuzza L, Rotolo N, La Rosa M. Hepatitis B vaccination failure in celiac disease: is there a need to reassess current immunization strategies? *Vaccine.* 2009; 27: 6.030-6.033.
18. Urganci N, Kalyoncu D. Response to hepatitis A and B vaccination in pediatric patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56: 408-411.
19. Nemes E, Lefler E, Szegedi L, Kapitány A, Kovács JB, Balogh M, et al. Gluten intake interferes with the humoral immune response to recombinant hepatitis B vaccine in patients with celiac disease. *Pediatrics.* 2008; 121: e1570-6.
20. Ertekin V, Tosun MS, Selimoglu MA. Is there need for a new hepatitis B vaccine schedule for children with celiac disease? *Hepat Mon.* 2011; 11: 634-637.
21. Fernández Calatayud A, Artés Figueres M, Oltra Benavent M, Raya Jiménez MA, Albors Fernández A, Collar del Castillo JI, et al. Enfermedad celíaca y respuesta a la vacuna de hepatitis B neonatal. *Bol Soc Val Pediatr.* 2010; 30: 40.
22. Freeman HJ, Chopra A, Clandinin MT, Thomson AB. Recent advances in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2011; 17: 2.259-2.272.
23. Godkin A, Davenport M, Hill AV. Molecular analysis of HLA class II associations with hepatitis B virus clearance and vaccine non-responsiveness. *Hepatology.* 2005; 41: 1.383-1.390.
24. Noh KW, Poland GA, Murray JA. Hepatitis B vaccine nonresponse and celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 2.289-2.292.
25. Zingone F, Capone P, Tortora R, Rispo A, Morisco F, Caporaso N, et al. Role of gluten intake at the time of hepatitis B virus vaccination in the immune response of celiac patients. *Clin Vaccine Immunol.* 2013; 20: 660-662.
26. Leonardi S, Filippelli M, Manti S, Cuppari C, Salpietro C. Extending the debate on poor response to hepatitis B virus vaccination in children with celiac disease: which question remains? *Hepat Mon.* 2015; 15: e30888.
27. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Valencia: Direcció General de Salut Pública, 2014. Calendario de vacunación infantil [consultado el 18 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.sp.san.gva.es/sscc/portEntrada.jsp?Opcion=SANMS1210101&Pag=punto.jsp?CodPunto=3515&MenuSup=SANMS12101&Seccion=SANPS121010101&Nivel=2&Layout=rvn>
28. Banatvala J, Van Damme P, Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine.* 2000; 19: 877-885.
29. Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut.* 2006; 55: 1.037-1.046.