

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos valorados críticamente

### Los pacientes celíacos podrían tener menor respuesta a la vacunación de la hepatitis B que los sujetos sanos

Ortega Páez E<sup>1</sup>, Bonillo Perales A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CS Maracena. Distrito Metropolitano. Granada (España).

<sup>2</sup>Hospital Torrecárdenas. Almería (España).

Correspondencia: Eduardo Ortega Páez, [eortega.paez@gmail.com](mailto:eortega.paez@gmail.com)

**Palabras clave en inglés:** hepatitis B, celiac disease, vaccination.

**Palabras clave en español:** hepatitis B, enfermedad celíaca, vacunación.

**Fecha de recepción:** 25 de febrero de 2010 • **Fecha de aceptación:** 8 de marzo de 2010

**Fecha de publicación en Internet:** 25 de marzo de 2010

Evid Pediatr. 2010;6:16.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

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.

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

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/pdf?id=2010-6-16>

©2005-10 • ISSN: 1885-7388

# Los pacientes celíacos podrían tener menor respuesta a la vacunación de la hepatitis B que los sujetos sanos

Ortega Páez E<sup>1</sup>, Bonillo Perales A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CS Maracena. Distrito Metropolitano. Granada (España).

<sup>2</sup>Hospital Torrecárdenas. Almería (España).

Correspondencia: Eduardo Ortega Páez, eortega.paez@gmail.com

**Referencia bibliográfica:** 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;27:6030-3.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** los pacientes con enfermedad celíaca son menos respondedores a la vacunación de hepatitis B que los niños sanos.

**Comentario de los revisores:** los celíacos podrían tener una disminución de la respuesta a la vacunación de la hepatitis B, pero antes de recomendar de forma sistemática la evaluación de su estado de seroprotección y su revacunación deberíamos disponer de estudios con más potencia metodológica.

**Palabras clave:** hepatitis B; enfermedad celíaca; vacunación.

**Celiac patients may have lower response to hepatitis B vaccination than healthy subjects.**

## Abstract

**Authors' conclusions:** celiac disease patients are less responders to hepatitis B vaccination than healthy children.

**Reviewers' commentary:** celiac patients may have a decreased response to hepatitis B vaccination, but before recommending a systematic assessment of their seroprotection status and revaccination we should have more methodologically powerful studies.

**Key words:** hepatitis B; celiac disease; vaccination.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** comparar la respuesta inmunológica tras vacunación frente a hepatitis B en pacientes con enfermedad celíaca (EC) y niños sanos.

**Diseño:** estudio de cohortes retrospectivo.

**Emplazamiento:** hospitalario. Departamento Pediatría. Universidad de Catania. Italia.

**Población de estudio:** sesenta pacientes diagnosticados de EC después de realizar estudio serológico (anticuerpos antigliadina IgA e IgG, antitransglutaminasa IgA y antiendomiso IgA) y biopsia intestinal con atrofia de vellosidades, criptas hiperplásicas y aumento de linfocitos intraepiteliales. Todos los pacientes con EC habían recibido vacuna recombinante frente a la hepatitis B, en tres dosis de 10 mg por vía intramuscular en la parte fronto-lateral de la pierna (documentos de vacunación aporta-

dos por los padres). Para ser incluidos en el estudio los pacientes debieron haber completado la vacunación frente a hepatitis B al menos 6 meses antes de entrar en el estudio y se evaluó que los pacientes seguían una dieta sin gluten (negatividad de marcadores séricos en el momento del estudio). A cada enfermo se le asignó un control sano del mismo sexo y edad, con marcadores celíacos negativos y que había recibido el mismo calendario vacunal.

**Medición del resultado:** se midieron los títulos de anticuerpos anti-HBs (técnica enzimática de inmunoabsorción), siendo clasificados los pacientes en: no respondedores si tenían < 10 mUI/ml; con baja respuesta si tenían entre 10 y 100 mUI/L, y con buena respuesta si tenían > 100 mUI/ml. Se compararon los grupos de pacientes celíacos y controles en función del sexo, edad, títulos de anticuerpos y porcentaje de no respondedores. Se compararon los enfermos celíacos respondedores y no respondedores en función del sexo, edad y años de ingesta de gluten y edad al diagnóstico de la enfermedad (anterior o

posterior a los 18 meses o a los 14 años). Se empleó la prueba exacta de Fisher para variables cualitativas y la U de Mann-Whitney para cuantitativas.

**Resultados principales:** la distribución por sexo y edad de los pacientes con EC y los controles no mostró diferencias significativas. La media de edad fue respectivamente de 9,3 años (desviación estándar [DE] 4,4 años) y 10,1 años (DE 5,1 años). Los títulos medios de anti-Hbs fueron 216,1 mUI/L (DE: 315,8) para los celíacos y 277,3 mUI/L (DE: 308,1) para los controles, no mostrando diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,39$ ). Fueron clasificados como no respondedores a la vacuna de hepatitis B el 50% de los pacientes con EC y el 11,6% de los niños sanos ( $p < 0,0001$ ). De los 30 pacientes con EC respondedores a la vacuna, el 50% presentaron baja respuesta y el 50% una respuesta elevada, frente al 64,1% y 35,9% respectivamente del grupo control ( $p < 0,0005$ ). Cuando se compararon pacientes con EC con respuesta o no a la vacunación frente a hepatitis B, no se encontraron diferencias significativas en relación al sexo, edad, ni años de ingesta de gluten antes del diagnóstico.

**Conclusión:** los pacientes con EC son menos respondedores a la vacunación de hepatitis B que los niños sanos.

**Conflicto de intereses:** no existe.

**Fuente de financiación:** no consta.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** la EC es la intolerancia alimentaria más frecuente en nuestro medio. Su prevalencia en Estados Unidos y Europa se estima entre 0,7-1%<sup>1</sup>. En España se han notificado prevalencias que oscilan entre 1 de cada 220 niños en Madrid<sup>2</sup> y 1 de cada 389 en Asturias<sup>3</sup>. Los pacientes con EC son portadores en más del 90% del HLA-DQ<sup>2</sup>, el cual está asociado con menor respuesta inmunológica tras la vacunación de la Hepatitis B<sup>4</sup>. El estudio que comentamos intenta determinar si en los pacientes con EC existe una menor respuesta inmunológica a la vacunación frente a hepatitis B.

**Validez o rigor científico:** se trata de un estudio de cohortes retrospectivo. Los pacientes celíacos están bien diagnosticados, y se ha comprobado que mantienen una dieta libre de gluten. Sin embargo, este estudio presenta algunas limitaciones importantes. El tamaño muestral es escaso, lo que podría originar escasa potencia en algunos de los contrastes realizados. Asimismo limita el posible control de covariables en los análisis estadísticos, por lo que probablemente no se haya realizado un ajuste multivariante. Además existe una escasa descripción de las características de los pacientes y controles reclutados. Se podría haber incurrido en un sesgo de clasificación en ambos grupos, ya que sólo se hace mención a que fueron apareados por sexo y edad, dos de los factores que se sabe que influyen con la respuesta inmune a la vacunación de la Hepatitis B<sup>5</sup>, pero no se especifica claramente si se excluyeron otras comorbilida-

des que podrían también interferir con la respuesta, como síndrome de Down, enfermedades autoinmunes, obesidad e inmunodeficiencias. La presencia de alguna de estas enfermedades en el grupo de celíacos podría haber originado parte de las diferencias encontradas; sin embargo, en el grupo control no parece que tuvieran un papel muy importante, pues un 11,6% de los controles sanos fueron no respondedores, cifras muy parecidas a las comunicadas por otros autores (4-10%)<sup>6</sup>. Sorprende observar que el número de varones y mujeres en ambos grupos no es idéntico (el sexo fue una variable establecida para la asignación de controles). El diseño retrospectivo, la escasa descripción de los casos, la ausencia de ajuste multivariante, así como el escaso tamaño muestral limitan la validez del estudio evaluado.

**Importancia clínica:** según los resultados de este estudio, entre los pacientes con EC existe un mayor porcentaje de no respondedores a la vacunación frente a la hepatitis B que en la población general. A partir de los resultados podemos calcular una odds ratio de 7,57 (intervalo de confianza del 95%: 2,97-19,32). Estos datos coinciden con dos estudios retrospectivos semejantes al de nuestro comentario. En el primero se encontró que más de un 50% de los celíacos eran no respondedores<sup>7</sup>, y en el segundo un 32%<sup>8</sup>. Estos resultados deben de tomarse con precaución, pues el diseño retrospectivo empleado para responder a la pregunta no parece el más adecuado, ya que en el momento del estudio aunque estaban con dieta exenta de gluten como prueba la negatividad de los marcadores serológicos, no puede saberse en qué situación inmunológica estaban en el momento de recibir la vacunación. En este sentido, un trabajo recientemente publicado prospectivo no encuentra diferencias significativas entre celíacos revacunados de hepatitis B que previamente eran no respondedores respecto a los controles<sup>9</sup>.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** teniendo en cuenta los resultados del trabajo, en los celíacos el fallo vacunal es al menos 3 veces más frecuente que en los sujetos sanos. Este hecho debería hacernos pensar en solicitar serología de hepatitis B en los pacientes celíacos para saber su estado de seroprotección y, si resulta que está disminuida, plantearse revacunar de nuevo. Para confirmar estos hallazgos y valorar la conveniencia del estudio y revacunación de los pacientes con EC deberíamos disponer de más estudios bien diseñados y ejecutados que cuantifiquen el riesgo de fallo vacunal y la eficacia de la revacunación.

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: A large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003;163:286.
2. Cilleruelo Pascual E, Román Riechmann E, Jiménez Jiménez J, et al. Enfermedad celíaca silente: explorando el iceberg en población escolar. *An Esp Pediatr.* 2002;57:321-6.

3. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, *et al.* Prevalence of Coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35:398-402.
4. Godkin A, Davenport M, Hill AV. Molecular analysis of HLA Class II associations with hepatitis B clearance and vaccine nonresponsiveness. *Hepatology.* 2005;41:1383-90.
5. Fisman DN, Agrawal D, Leder K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2002;35:1368-75.
6. McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, Bulkow LR, Parkinson AJ, Nainan O, *et al.* Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up. *Ann Intern Med.* 2005; 142:333-41.
7. Prak SD, Markowitz J, Pettei M, Weinstein T, Sison CP, Swiss SR, Levine J. Failure to respond to hepatitis B vaccine in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:431-5.
8. Ahishali E, Boztas G, Akyuz F, Ibrsim D, Poturoglu S, Pinarbasi B, Ozdil S, Mungan Z. Response to hepatitis B vaccination in patients with celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2008;53: 2156-9.
9. Ertem D, Gonen I, Tanidir C, Ugras M, Yildiz A, Pehlivanoglu E, Eksioglu-Demiralp E. The response to hepatitis B vaccine: does it differ in celiac disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jul 4. [Epub ahead of print].