

RESPUESTA INMUNOLÓGICA A LA VACUNA CONTRA HEPATITIS B EN NIÑOS CON CÁNCER

Amaranto Suárez¹, Gretti Terselich¹, Lucía del Pilar Cortés², Teresa Martínez³

¹ Servicio de Oncología Pediátrica, INC

² Laboratorio Banco de Sangre, INC

³ Grupo de Investigación Clínica, INC

RESUMEN

Introducción: Colombia es un país considerado endémico para la infección por el virus de la hepatitis B. En el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC) un gran número de niños sobrevivientes al cáncer se convirtieron en positivos para el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg). Ésto motivó el inicio de un programa preventivo que incluía la vacunación de todos los pacientes menores de dieciocho años.

Objetivo: evaluar la respuesta inmune de la vacunación contra el virus de la hepatitis B en pacientes que reciben quimioterapia, comparar la eficacia de la vacuna en pacientes con leucemias y linfomas (grupo 1) con su eficacia en los pacientes con tumores sólidos (grupo 2) y evaluar la seroprotección después de cada dosis.

Materiales y métodos: entre abril de 1996 y abril de 1997, ochenta niños con diagnóstico de cáncer y seronegativo para hepatitis B recibieron vacuna recombinante, 20 µg los que pesaban menos 20 kg y 40 µg los de mayor peso, en los días 0, 30 y 60. Definimos así la seroprotección: títulos de AntiHBs de 10 mUI/ml o más. Se extrajo una muestra de sangre al hacer el diagnóstico, antes de cada dosis, al mes, a los seis y doce meses después de la última dosis.

Resultados: la eficacia fue del 17%, del 34% y del 38% después de la primera, la segunda y la tercera dosis, respectivamente. De 37 pacientes que había en el grupo 1, doce (32%) lograron seroprotección, mientras 18 de 43 (41%) niños que había en el grupo 2 alcanzaron

títulos protectores. La diferencia entre los grupos 1 y 2 no fue estadísticamente significativa ($p = 0,338$).

Conclusión: los niños enfermos de cáncer tratados con quimioterapia muestran una menor respuesta a la vacuna contra la hepatitis B. Los resultados son todavía insatisfactorios, pero esperamos mejorarlos intensificando el esquema de vacunación en el futuro.

Palabras clave: hepatitis B, vacunas, neoplasmas, niños.

IMMUNE RESPONSE TO HEPATITIS B VACCINATION IN CHILDREN WITH CANCER

ABSTRACT

Introduction: Colombia is an endemic country for hepatitis B (HB) virus infection. At the Nacional Cancer Institute a large number of cancer-surviving children are infected with HB virus. Accordingly, all patients under 18 years underwent vaccination against HB infection.

Objectives: evaluate the immune response to HB vaccination in patients under chemotherapy treatment and the protection level after each vaccination dose.

Compare the efficacy of the HB vaccine in patients with leukemia and lymphoma (group 1) and with solid tumors (group 2).

Materials and methods: Eighty patients with cancer diagnosis and HB negative serology were recruited

Recibido el 21 de noviembre de 2003 y aceptado para publicación el 02 de marzo de 2004.

Correspondencia: Dr. Amaranto Suárez, Grupo de Oncología Pediátrica, INC. Calle 1 No. 9-85, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: asuarez@incancerologia.gov.co

between April 1996 and April 1997. All patients received a 3 - dose recombinant vaccination every 30 days, as follows: children under 20 kg, 20 µg, and children over 20 kg, 40 µg. Seroconversion (any increase of antibody titers) and protection (antibody level over 10 mUI/ml) were analyzed from blood samples at cancer diagnostic, before each vaccination dose, and one month after the last dose.

Results: The efficacy was 17%, 34%, and 38% after 1st, 2nd, and 3th dose, respectively. Out of 37 patients in group 1, 12 (32%) obtained protection, while 18/43 patients (41%) in group 2 reached protective titers. There was not a significant difference between the two groups ($p = 0.338$).

Conclusion: Children with cancer under chemotherapy show an impaired immune response to HB vaccination. These results are still unsatisfactory, but we expect to improve them by intensifying the vaccination scheme in the future.

Key words: Hepatitis B, vaccines, child, neoplasms.

INTRODUCCIÓN

Colombia es un país con endemicidad intermedia para el virus de la hepatitis B y con prevalencia de la infección de 10.7% entre los niños menores de 12 años (1). La transmisión del virus de la hepatitis B se produce a través de transfusiones de productos sanguíneos, uso de agujas o jeringas contaminadas, exposición percutánea o de membranas mucosas a líquidos corporales contaminados por el virus, contacto sexual y transmisión perinatal. Sin embargo, aproximadamente en 30% a 40% de las personas infectadas no es posible detectar un factor de riesgo para adquirir la infección (2). Los niños con cáncer sometidos a tratamientos inmunosupresores, transfusiones múltiples, procedimientos invasivos, cirugías mayores y uso de aloinjertos son de alto riesgo para adquirir infecciones y particularmente contaminarse con los virus de la hepatitis B y C (3).

En los servicios de oncología pediátrica, la infección con el virus de la hepatitis B ha sido una causa importante de enfermedad hepática crónica y representa una secuela preocupante en los pacientes curados de enfermedades neoplásicas malignas, si tenemos en cuenta que un alto porcentaje de pacientes con HBsAg positivo muestran replicación viral alta muchos años después

de terminado su tratamiento, con evolución hacia las formas crónicas de la enfermedad en más del 40% de los casos (4). Ante las dificultades de evitar el contacto con el virus y así adquirir la enfermedad aguda, la inmunización surge como un mecanismo que puede reducir la morbilidad producida a largo plazo por el virus de la hepatitis B.

La eficacia de la vacunación, plenamente demostrada en los pacientes inmunocompetentes, entre quienes se han observado títulos protectores de anticuerpos contra el HBsAg en el 90% a 95% de los niños a los que se aplican tres dosis de vacuna recombinante (5), resulta disminuida en el niño con cáncer sometido a quimioterapia (6,7).

En el Instituto Nacional de Cancerología, desde abril de 1996 se inició la vacunación en forma rutinaria de todos los pacientes que ingresaran al Servicio de Oncología Pediátrica. Evaluamos la respuesta inmune, expresada en la producción de títulos de anticuerpos protectores contra el HBsAg en los niños sometidos a vacunación durante el tratamiento de su enfermedad maligna.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico no controlado entre el 1 de abril de 1996 y el 30 de abril de 1997; ingresaron al estudio 108 pacientes menores de dieciocho años de edad, del Grupo de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Cancerología, con diagnóstico confirmado de cáncer y en tratamiento con quimioterapia, con HBsAg negativo, AntiHBc negativo y AntiHBs negativo. Se excluyeron los pacientes candidatos a tratamiento paliativo y con expectativa de vida menor a seis meses. Se utilizó vacuna recombinante (Engerix B-Tecnológica/SmithKline Beecham®: 20 µg/ml, almacenada a una temperatura de 2 °C a 8 °C. Los niños con peso menor de 20 kg recibieron 20 µg y los niños con peso mayor a 20 kg recibieron 40 µg de vacuna intramuscular en el deltoides izquierdo los días 0, 30 y 60. Se consideró seroconversión el desarrollo de cualquier título de anticuerpo posvacunación y seroprotección la presencia de títulos de anticuerpos mayores a 10 mUI/ml. Todos los pacientes recibieron quimioterapia de acuerdo con su tipo de cáncer.

Durante la etapa de vacunación se obtuvieron 5 ml de sangre al ingreso del paciente y previamente a la aplicación de cada dosis de vacuna para determinar

HBsAg, AntiHBc y AntiHBs. Durante el seguimiento se realizó determinación de HBsAg, AntiHBc y AntiHBs, uno, seis y doce meses después de completada la vacunación. Las muestras fueron sometidas a separación del suero y congeladas a - 70 °C. Se procesaron mediante la técnica de MicroELISA con equipo automatizado Tek-Time (Organon Teknika) y se utilizaron los reactivos Hepanostika AgHbs Uni-Form II y Hepanostika Anti-HBs® (Laboratorios Abbott).

La comparación de la respuesta inmunológica entre los pacientes de leucemias y linfomas con la de los pacientes con tumores sólidos se realizó mediante la prueba de chi cuadrado. Se estableció un valor de *p* menor a 0,05 para considerar las diferencias estadísticamente significativas.

Por tratarse de una investigación con riesgo mínimo (8) se informó a los padres o al adulto responsable de la representación legal del menor de la aplicación de la vacuna y de sus beneficios, obteniendo su consentimiento verbal.

RESULTADOS

Ningún paciente presentó HBsAg positivo ni anticuerpo protector al momento del diagnóstico. Ingresaron 108 pacientes al estudio, de los cuales 28 fueron excluidos del análisis por tener esquema de vacunación o estudios serológicos incompletos, 20 por abandono y 8 por fallecimiento. La mediana de edad

para los 80 pacientes analizados fue de nueve años (con un rango entre uno y dieciocho años), y 46 eran de género masculino. Mostraron seroconversión 51 niños (64%) mientras 29 (36%) no desarrollaron títulos de anticuerpos. Los títulos de anticuerpos protectores contra el antígeno de superficie se detectaron en 30 pacientes (38%), lográndose seroprotección en 14 (17%) después de la primera dosis de vacunación, en 28 (34%) después de la segunda aplicación de vacuna y en 30 (38%) después de la tercera dosis (tabla 1).

Al grupo de enfermedades hematolinfoides (leucemias y linfomas) ingresaron 37 pacientes, de los cuales 14 (37%) no desarrollaron anticuerpos protectores y 23 (63%) mostraron seroconversión, pero solamente 12(32%) desarrollaron anticuerpos protectores mientras al grupo de tumores sólidos ingresaron 43 pacientes, y de éstos 15 (35%) fueron seronegativos al final de la vacunación y 28 (65%) seropositivos, pero sólo 18 niños (45%) de este grupo desarrollaron títulos protectores de anticuerpos. No existió una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta inmunológica de la vacuna entre los dos grupos (*p* = 0,338) (tabla 2).

El seguimiento de los pacientes que habían logrado títulos protectores de anticuerpos contra el HBsAg a doce meses de la última dosis de vacuna mostró que 3/30 pacientes (10%) se habían convertidos en seronegativos.

En ningún paciente se presentó efecto secundario alguno atribuible a la vacunación.

Tabla 1. Títulos posvacunales de AntiHBs obtenidos en niños con cáncer

Diagnóstico	No. Pacientes	Negativos (%)	Seroconversión (%)	Seroprotección (%)
Leucemias	17	5 (29)	12 (71)	5 (29)
Linfomas no Hodgkin	5	1 (20)	4 (80)	3 (60)
Linfomas Hodgkin	15	8 (53)	7 (47)	4 (27)
Osteosarcoma	18	8 (44)	10 (56)	2 (11)
Sarcoma de Ewing	5	2 (40)	3 (60)	2 (40)
Tumores germinales	4	0 (0)	4 (100)	4 (100)
Retinoblastoma	3	0 (0)	3 (100)	2 (66)
Tumores hepáticos	2	1 (50)	1 (50)	1 (50)
Tumores de SNC	3	1 (33)	2 (67)	2 (67)
Tumor de Wilms	2	0 (0)	2 (100)	2 (100)
Sarcoma de tejidos blandos	6	3 (50)	3 (50)	3 (50)
Total	80	29 (36)	51 (64)	30 (38)

Tabla 2. Seroprotección contra antígeno de superficie de la hepatitis B por grupo de neoplasias

Diagnóstico	Pacientes	Negativos (p = 0,77 %)	Seropositivos (p = 0,85 %)	Inmunes (p = 0,338%)
Leucemia y linfomas	37	14 (38)	23 (62)	12 (32)
Tumores sólidos	43	15 (32)	28 (65)	18 (41)
Total	80	29 (36)	51 (64)	30 (38)

DISCUSIÓN

El riesgo de adquirir infección por el virus de la hepatitis B varía de una región a otra, dependiendo de la frecuencia de la enfermedad entre la población. En Colombia, la única información conocida acerca de niños con cáncer es el análisis de una muestra de 85 niños con diagnóstico de osteosarcoma, todos con marcadores serológicos para hepatitis B negativos al momento de su ingreso a la institución, excepto una paciente que tenía serología positiva. De los 84 niños seronegativos, 36 (42%) presentaron HBsAg positivo al finalizar su tratamiento (comunicación personal de la Dra. Gretti Terselich, febrero 1996; datos no publicados). Datos similares han sido reportados por Kebudi (9), quien encontró que el 56% de los niños tratados en la Unidad de Hematología y Oncología Pediátrica de la Universidad de Estambul en Turquía entre 1986 y 1989 presentaban HBsAg positivo. El mismo autor informa que, en una serie de 50 niños tratados entre 1994 y 1995, el 20% tenían HBsAg positivo al finalizar el tratamiento (10). Por otra parte, Dalvi, en el hospital de Mumbai en la India, detectó en 180 pacientes tratados entre 1993 y 1998 un 33% de seropositividad para el HBsAg al finalizar el tratamiento. La alta seroprevalencia de HBsAg en niños con cáncer obedece a que con el transcurrir de los años los tratamientos con intención curativa son más intensivos, lo cual condiciona mayor inmunosupresión y más necesidad de tratamiento de soporte con terapia transfusional. Esto pone a los niños que habitan en zonas del mundo consideradas de endemicidad alta o intermedia en alto riesgo de padecer infección por el virus de la hepatitis B.

La vacunación contra el virus de la hepatitis B con vacuna recombinante es una estrategia segura y eficaz, ya que en niños no se han reportado efectos adversos graves con su aplicación mientras se logra una seroprotección (AntiHBs igual o mayor a 10 mUI/ml) entre 95% y 100% después de aplicadas tres dosis en

las personas inmunocompetentes (11, 12). En los niños inmunocomprometidos, la respuesta a la vacunación contra el virus de la hepatitis B se encuentra disminuida, como se puede observar en los trabajos de Berberoglu et al. (13), quienes encuentran una seroprotección del 41% después de aplicadas tres dosis de 40 µg de vacuna recombinante, y en los de Hovi et al. (14), quienes, trabajando con vacuna derivada de plasma, obtienen títulos de anticuerpos protectores en el 67% de los niños con cáncer que recibieron quimioterapia. Nosotros logramos, al término de las tres dosis de vacunación, el 38% de seroprotección en nuestro grupo de pacientes con leucemias, linfomas y tumores sólidos, quienes recibieron tratamientos intensivos de primera línea con intención curativa para su tipo de cáncer. De manera similar a lo reportado por Berberoglu, la inmunización lograda por dosis aplicada fue de 17%, 34% y 38% después de la primera, la segunda y la tercera dosis, respectivamente. Nuestros resultados distan de lo publicado más recientemente por Meral et al. (15), quienes reportan seroprotección en el 75% de los pacientes que recibieron tres dosis de vacuna, aplicadas al hacer diagnóstico y uno y dos meses después. Sin embargo, en este trabajo los pacientes con leucemia, que representaban el 40% de la población, fueron vacunados durante el mantenimiento, a diferencia de los pacientes reportados por nosotros, quienes recibieron la vacuna durante el periodo de inducción e intensificación, que representa la etapa de tratamiento intensivo y de mayor mielosupresión, con una menor respuesta a la vacuna recombinante, como es reportado por Goyal et al. (16), quienes lograron sólo 10,5% de seroprotección en niños con leucemias vacunados al momento del diagnóstico.

En el análisis de la respuesta a la vacunación de los pacientes con leucemia y linfomas, comparadas con la de pacientes con tumores sólidos, aunque se observa una mayor respuesta en los niños con tumores sólidos (41%) en relación a grupo de enfermedades hemato-

linfoides (32%), no existe una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,338$). Conocemos, por los informes de la bibliografía, que muestran una mejor respuesta a la vacunación los pacientes con tumores sólidos (13,15), pero pensamos que el incremento de protocolos intensivos en tumores sólidos puede estar influyendo sobre la respuesta a la vacunación.

Finalmente, en el seguimiento de los pacientes que lograron inmunidad por vacuna contra el virus de la hepatitis B, nosotros detectamos que los títulos protectores se mantenían a los seis meses de la vacunación, pero a los doce meses el 13,3% (3/30) de los niños inmunizados se habían convertido en seronegativos. La persistencia de anticuerpos protectores está directamente relacionada con la respuesta máxima después de completada la vacunación, y el descenso de la inmunidad adquirida por vacuna ha sido reportada en niños y adultos sanos, aunque en éstos no esta recomendada la aplicación rutinaria de dosis de refuerzo. Similarmente, en los niños con cáncer bajo quimioterapia se ha observado la pérdida de títulos protectores de anticuerpos. Meral et al. (15) muestran que en el 12% de sus pacientes con leucemia hubo una pérdida de los títulos protectores de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B después de completar cuatro dosis de vacuna. De la misma forma como se ha propuesto para

niños infectados por VIH (17), consideramos que la dosis de refuerzo para niños con cáncer que están en quimioterapia activa debe realizarse entre los seis y los doce meses después de la última dosis del esquema de vacunación.

Del análisis de los resultados logrados se puede concluir, en primer lugar, que los niños con cáncer bajo quimioterapia tienen un alto riesgo de padecer infección por el virus de la hepatitis B y que sufren una importante reducción de su respuesta inmune a la vacuna recombinante contra la infección por el virus. Segundo, que los niños vacunados que desarrollan títulos protectores de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B y que están en quimioterapia intensiva tienen un alto riesgo de presentar una disminución de dichos títulos adquiridos por la vacuna.

Si bien las dos conclusiones anteriores son universalmente reconocidas, nuestros resultados son el producto de un ensayo clínico no controlado en el cual el tamaño de la muestra no fue predeterminado y tuvo una pérdida del 20% de los pacientes que ingresaron al estudio. Estas consideraciones imponen el deber de aconsejar prudencia en la interpretación y el análisis de los resultados para evitar conclusiones y recomendaciones que no puedan ser apoyadas por nuestros resultados.

BIBLIOGRAFIA

1. Instituto Nacional de Salud de Colombia. Programa ITS/VIH/SIDA. Situación de la hepatitis B en Colombia;2002.
2. American Academy of Pediatrics. Universal hepatitis - B immunization. *Pediatrics* 1992;89(4): 795-800.
3. Conrad EU, Gretch DR, Obermeyer KR et al. Transmission of the hepatitis-C virus by tissue transplantation. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1995;77A(2):214-223.
4. Rossetti F, Cesaro S, Pizzocchero P et al. Chronic hepatitis - B surface-antigen-negative hepatitis after treatment of malignancy. *J Pediatr* 1992;121(1): 39-43.
5. American Academy of Pediatrics. Report of the committee on infectious diseases. *Red Book*;1994.
6. Glauser MP, Calandra T. Infections in patients with hematologic malignancies. In: Management of infections in immunocompromised patients. W. B. Saunders Company;2000. p.141-188.
7. Alexander SW, Walsh T, Freifeld A, Pizzo PA. Infectious complications in pediatric cancer patients. In: Principles and practice of pediatric oncology. Fourth edition. Philadelphia. Lippincott, Williams and Wilkins;2002. p.1239-1277.
8. Ministerio de Salud (Colombia). Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Resolución 8430 de 1993. Bogotá D.C.: Ministerio de Salud;1993.

9. Kebudi R, Ayan I, Yılmaz G, Akıcı F, Gorgun O, Selin B. The risk of hepatitis B, hepatitis C, HIV and result of hepatitis - B vaccination in children with cancer in Istanbul. *Med Pediatr Oncol* 1998;31:234-235.
10. Kebudi R, Ayan I, Yılmaz G, Akıcı F, Gorgun O, Selin B. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus infections in children with cancer at diagnosis and following therapy in Turkey. *Med Pediatr Oncol* 2000;34: 102-105.
11. Greenberg D. Pediatric experience with recombinant hepatitis-B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:438-445.
12. Hadler SC, Margolis HS. Hepatitis-B immunization: vaccine types, efficacy, and indications for immunization. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases* 1996;12:282-308.
13. Berberoglu S, Buyukpamukcu M, Sarialioglu F, Akyus C, Ilhan I. Hepatitis-B vaccination in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 1995;12(2): 171-178.
14. Hovi L, Valle M, Siimes M, Jalanko H, Saarinen U. Impaired response to hepatitis-B vaccine in children receiving anticancer chemotherapy. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:931-935.
15. Meral A, Sevinir B, Gunay U. Efficacy of immunization against hepatitis-B virus infection in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:47-51.
16. Goyal S, Pai KS, Kelkar R, Advani SH. Hepatitis-B vaccination in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia Res* 1998;22:193-195.
17. Choudhury SA, Peters VB. Responses to hepatitis-B vaccine boosters in human immunodeficiency virus infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14: 65-67.