

Respuesta inmune humoral inducida por la vacuna influenza en niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda

Humoral immune response induced by influenza vaccine in children with acute lymphoblastic leukemia

Carolina Cerda¹, Constanza Martínez-Valdebenito^{1,2}, Francisco Barriga³, Marcela Contreras⁴, Marcela Vidal⁴, Rosa Moreno⁵, Ximena Claverie⁵, Paola Contreras⁵, Lesly Huenuman⁵, Tamara García¹, Raveen Rathnasighe¹, Rafael Medina¹, Marcela Ferrés^{1,2} y Nicole Le Corre^{1,2}

¹Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Laboratorio de Infectología y Virología Molecular, Red Salud UC-Christus, Santiago, Chile.

³Unidad Hemato-Oncología Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁴Servicio Hemato-Oncología Pediátrico, Red Salud UC-Christus, Santiago, Chile.

⁵Unidad Hemato-Oncología Pediátrica Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile.

No existe conflicto de interés.

Financiamiento: Fondecyt Inicio 11150970.

Recibido: 6 de noviembre de 2019 / Aceptado: 31 de enero de 2020

Resumen

Introducción: Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) tienen alto riesgo de influenza grave y la vacunación es altamente recomendada. La inmunogenicidad y efectividad de la vacuna es menor comparada a los sujetos sanos. **Objetivo:** Evaluar la respuesta inmune inducida por vacuna anti-influenza en niños con LLA y observar su efectividad. **Métodos:** Se reclutaron niños con LLA en terapia de mantención y niños sanos. Se tomaron muestras de sangre el día de la vacuna (D0) y al día 28 (D28), y se realizó test de inhibición de hemaglutinación (IHA) contra H1N1. Los pacientes fueron seguidos por un año, registrando datos clínicos y episodios de influenza. **Resultados:** Se incluyeron 34 niños con LLA y 9 niños sanos. Respecto al IHA en D28, 12/34 pacientes y 5/8 niños sanos presentaron títulos $\geq 1/40$, resultando una tasa de seroprotección de 35 y 63%, respectivamente. Los niños seroprotegidos eran significativamente mayores. Durante el seguimiento, sólo tres pacientes, no seroprotegidos, presentaron infección por influenza, ninguno requirió oxígeno o cuidados intensivos. **Discusión:** Los niños con LLA alcanzaron una tasa seroprotección más baja que la observada en niños sanos. Sin embargo, ninguno de los niños seroprotegidos presentó infección por influenza, reforzando la recomendación de vacunación anual.

Palabras clave: influenza; vacuna; leucemia; cáncer; inmunogenicidad; pediatría.

Abstract

Background: Patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) have high risk of severe influenza infection and vaccination is highly recommended. The immunogenicity and effectiveness of vaccination are lower than in healthy people. **Aim:** To evaluate the immune response induced by influenza vaccine in children with ALL and observe effectiveness. **Method:** Children with ALL in maintenance phase and healthy children were recruited. Blood samples were taken at vaccination day (D0) and at day 28 (D28). Humoral response was evaluated by hemagglutination inhibition test (HAI) against H1N1. Patients were followed up for one year, clinical data and influenza episodes were recorded. **Results:** 34 children with ALL and 9 healthy children were included. Concerning HAI on D28, 12/34 patients and 5/8 healthy children had titers $\geq 1/40$, with seroprotection rates of 35 and 63% respectively. Seroprotected children were older than non-seroprotected ones. During follow-up, only 3 patients non seroprotected, presented influenza infection, without oxygen supplementation or critical care support. **Discussion:** Children with ALL had a lower seroprotection rate than healthy children. Nevertheless, none of the seroprotected children presented influenza infection, reinforcing the annual vaccination recommendation.

Keywords: influenza; vaccine; leukemia; cancer; immunogenicity; pediatrics.

Correspondencia a:

Nicole Le Corre P.
mlecorre@gmail.com

Introducción

El virus influenza es un virus ARN de circulación estacional en el orbe y que causa enfermedades del tracto respiratorio de diversa gravedad, siendo responsable de epidemias anuales y, ocasionalmente, de pandemias. En hospederos inmunocompetentes, suele producir infecciones del tracto respiratorio superior, de curso benigno y auto-limitado, asociadas a fiebre, mialgias, cefalea y, ocasionalmente, a síntomas gastrointestinales^{1,2}. Sin embargo, se ha descrito un mayor riesgo de enfermedad grave y hospitalización en hospederos inmunocomprometidos, individuos con enfermedad cardiopulmonar, neuromuscular o pacientes de edades extremas (< de 2 años y > 65 años de edad), entre otros³. En estos pacientes, la infección puede progresar, afectando el tracto respiratorio inferior y, en ocasiones, presentar complicaciones como miositis, miocarditis y sobre-infección bacteriana². Según reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), anualmente ocurren alrededor de 1 billón de casos de infección por virus influenza en el mundo, con 3 a 5 millones de casos graves y 290.000 a 650.000 personas fallecen por esta enfermedad⁴. En Chile, durante el año 2018, 47% de las hospitalizaciones por infección respiratoria grave (IRA grave) afectaron a niños bajo 5 años de edad y, de éstos, 16% correspondió a influenza⁵.

La leucemia, y en particular leucemia linfobástica aguda (LLA), es la neoplasia más frecuente en la población pediátrica⁶. En Chile, las leucemias representan 40,1% del total de cánceres en niños con una tasa de 51,5 por millón de personas bajo 15 años de edad⁷. En este grupo de pacientes, las infecciones virales son responsables de una parte importante de los episodios febriles⁸⁻¹⁰. En un estudio chileno, se detectó virus respiratorios en 46% de las neutropenias febriles en niños con cáncer, siendo el virus influenza uno de los más frecuentemente detectados¹¹. Los pacientes con leucemia son susceptibles de presentar cuadros de influenza más prolongados y complicados con compromiso del tracto respiratorio inferior^{10,12}. Si bien los cuadros más graves se observan durante la terapia de inducción o consolidación, durante la terapia de mantención, cuando la linfopenia es una constante, los pacientes requieren frecuentemente ser hospitalizados^{10,13}. Además, se ha reportado que la infección por influenza se asocia a un retraso o suspensión de la quimioterapia en 20 a 80% de los pacientes^{10,14}.

Actualmente, la vacunación contra influenza es la medida de prevención disponible más eficaz¹⁵. Por ello, la OMS recomienda la vacunación anual en poblaciones de alto riesgo¹⁶. El Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) acoge estas recomendaciones y establece una campaña anual para la vacunación de los individuos de mayor riesgo. En pacientes con LLA, se sugiere vacunar a todo niño sobre los 6 meses de edad durante la quimioterapia

de mantención¹⁴. Existe poca información, y en ocasiones contradictoria, respecto a la efectividad de la vacuna anti-influenza en pacientes con cáncer^{17,18}. No obstante, la evidencia existente apoya su vacunación, ya que disminuye el riesgo de infecciones del tracto respiratorio inferior y de hospitalización por influenza^{17,19}.

Respecto a la respuesta inmune asociada a la vacuna anti-influenza en pacientes con cáncer, la literatura científica también es escasa y variable, pero orienta a que la respuesta es menor a la inducida en la población sana²⁰⁻²². En particular, en niños con LLA la respuesta parece depender de diversos factores como: el recuento de linfocitos, etapa de la quimioterapia, la intensidad e intervalo de tiempo entre vacuna y quimioterapia y diferentes estrategias de vacunación²³⁻²⁶.

El objetivo de este estudio es reportar la respuesta inmune de tipo humoral inducida por la vacuna contra el virus influenza en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA en terapia de mantención, y describir la efectividad observada durante el seguimiento clínico de estos niños.

Método

Diseño del estudio y pacientes

Estudio transversal, desarrollado en las unidades de oncología del Hospital Clínico de la Red de Salud UC CHRISTUS y del Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, durante la campaña de vacunación contra influenza del año 2016. Se realizó un muestreo por conveniencia incluyendo a todos los pacientes bajo 18 años de edad, con diagnóstico de LLA en terapia de mantención en control ambulatorio, a quienes sus médicos tratantes indicaron la vacuna anti-influenza trivalente inactivada, entre los meses de abril y junio 2016. La quimioterapia de mantención consistía en 6-mercaptopurina y metotrexato, con o sin vincristina.

Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos pacientes que recibieron anticuerpos anti-células B los últimos seis meses, que se encontraban en quimioterapia intensiva (inducción o consolidación), presentaban documentación virológica de influenza los últimos 6 meses o contacto reciente (una semana previa) con persona infectada y aquellos con contraindicación de vacunación contra influenza (alergia a componentes de la vacuna, historial de efectos adversos graves con vacuna influenza, fiebre al enrolamiento, contraindicación de inyección intramuscular e historia de síndrome de Guillain Barré).

Se incluyó, también por muestreo por conveniencia, un grupo control compuesto por niños sanos incorporados en la consulta ambulatoria para controles de salud en el mismo hospital.

Estudio aprobado por los comités de ética de ambos hospitales (15-280).

Vacunación

Todos los pacientes recibieron la vacuna trivalente inactivada contra influenza de acuerdo al esquema de vacunación recomendado por el MINSAL (dos dosis de vacuna espaciadas por cuatro semanas en aquellos niños entre 6 meses y 8 años sin vacunación en campañas previas o con historial de vacunación desconocido y una sola dosis para niños con antecedente de vacunación previa y sobre nueve años de edad). Las vacunas utilizadas fueron las distribuidas por el MINSAL, Influvac® (Abbott) o Vaxigrip® (Sanofi-Pasteur), ambas conformes a las recomendaciones de la OMS para el año 2016 (cepas A/California/7/2009 (H1N1)pdm09, A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) y B/Brisbane/60/2008-like virus).

Muestras

A todos los niños reclutados se le tomó muestras de sangre el día de la vacunación (D0) y 28 días después (D28 \pm una semana). Se tomó una tercera muestra, al día 56 (D56 \pm una semana), a quienes recibieron dos dosis de vacuna. Además, a 21 sujetos del grupo de niños con LLA se les tomó una última muestra al cabo de nueve a 12 meses de haber recibido la vacuna (M12).

Respuesta inmune humoral

Las muestras de suero fueron inactivadas por tratamiento con tripsina-calor-periodato, como se ha descrito previamente²⁷. La respuesta humoral se evaluó en los sueros tratados por test de inhibición de hemaglutinación (IHA), según protocolo estándar²⁸. Diluciones seriadas (1/2) de los sueros inactivados se mezclaron con 8 unidades de hemaglutinación (HA) del virus de influenza A/California/07/2009 (H1N1) y se agregaron eritrocitos de pavo. Los títulos de IHA para cada suero se determinaron como la dilución más alta que mostró actividad hemaglutinante. Los sueros fueron testeados en duplicado o triplicado de requerirlo, y se utilizó la media geométrica de los títulos (GMT) para los análisis. Se definió como seroprotección títulos $\geq 1/40$, seroconversión título a D0 $< 1/10$ y D28 $\geq 1/40$ o título a D0 $\geq 1/10$ y D28 ≥ 4 veces el título D0²⁹. Se midió además la razón de GMT después y antes de la vacunación (GMTr).

Seguimiento clínico y virológico

Todos los sujetos fueron seguidos clínicamente a través de los controles mensuales en sus respectivos centros hospitalarios y mediante llamados telefónicos. Durante el seguimiento, ante cualquier episodio sugerente de infección por virus influenza, se realizó evaluación clínica y, según los hallazgos, detección del virus influenza por reacción de polimerasa en cadena (RPC = panel viral res-

piratorio molecular) o inmunofluorescencia indirecta (IFI) en muestra de hisopado nasofaríngeo para confirmación etiológica. La enfermedad tipo influenza (ETI) fue definida, según los criterios de la OMS, como una enfermedad respiratoria aguda con fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$ axilar y tos³⁰.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico usando el software Prism 5 GraphPad Inc. Para las variables numéricas continuas se utilizaron los test no paramétricos de Mann-Whitney para muestras no pareadas y Wilcoxon para las muestras pareadas. Para las variables categóricas se utilizó el test de Fisher. Un resultado fue considerado significativo con un $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyó en el estudio a 34 pacientes con diagnóstico de LLA en terapia de mantención y nueve niños sanos. Las características clínicas de los niños incluidos se describen en la Tabla 1. No hubo diferencias significativas entre los grupos, a excepción del recuento de linfocitos en D0 y D28 que fue significativamente menor en los pacientes recibiendo quimioterapia de mantención comparado a los niños sanos. Respecto al antecedente de vacunaciones previas, se pudo tener la información de 26 pacientes y ocho controles, debido a dudas sobre el antecedente por parte de los padres y a que el Registro Nacional de Inmunizaciones (RNI) tiene datos –inicialmente fueron parciales– desde el año 2010. En estos 34 sujetos, se observa una mayor proporción de primo-vacunación en niños sanos comparados a los niños con LLA, sin significancia estadística.

La respuesta inmune específica contra la cepa H1N1 se describe en la Tabla 2. Antes de la vacunación (D0), 3/34 (9%) pacientes y 3/9 (33%) controles presentaban títulos protectores ($\geq 1/40$), $p = 0,095$ (Figura 1A). En el D0, entre aquellos con antecedente de vacunación previa había 4/29 seroprottegidos, con GMT de 9,5 (IC 95%: 6,8-13,4), mientras que entre aquellos que iban a recibir la vacuna por primera vez había 2/5 seroprottegidos, con GMT de 16,2 (IC 95%: 1,9-138,4), sin encontrarse diferencias significativas.

La evaluación de la inmunidad cuatro semanas (D28) después de haber recibido la vacuna influenza demostró que 12/34 pacientes y 5/8 controles alcanzaron títulos $\geq 1/40$ de IHA contra H1N1, lo que refleja una tasa de protección de 35 y 63%, respectivamente (Figura 1A). El alza de la seroprotección contra la vacuna sólo fue estadísticamente significativa en los niños con LLA al D28 ($p = 0,017$), (Figura 1B). Se observó también un incremento estadísticamente significativo desde el D0 al D28 de las GMT para ambos grupos ($p = 0,0006$ para niños con LLA y 0,016 para el grupo control), (Tabla 2).

Tabla 1. Características clínicas generales y evolución de niños con LLA en mantención y sujetos controles enrolados en el estudio

	Pacientes n = 34	Controles n = 9	p
Características generales			
Sexo femenino, n [%]	20 [59]	3 [33]	0,263
Edad años, mediana [rango]	6,2 [1,7 - 17,2]	5 [1,6 - 15]	0,451
Semanas en terapia de mantención, mediana [rango]	33,7 [1,7 - 73,3]	NA	
Primera vacunación contra influenza, n [%]*	2 [8]	3 [33]	0,072
Recuento linfocitos céls/mm ³ , mediana [rango]			
- D0	1.000 [100 - 4.800]	3.850 [2.100 - 5.900]	< 0,001
- D28	1.000 [200 - 2.600]	3.400 [2.700 - 4.600]	< 0,001
Evolución clínica			
Episodios ETI, n [%]	7 [21]	3 [33]	0,413
RPC influenza (+) durante seguimiento, n [%]	3 [9]	0 [0]	1,000
- Edad años, mediana [rango]	3,3 [1,11-6,4]		
- Semana mantención, mediana [rango]	26 [20 - 39]		
- Hospitalización, n [%]	2 [75]		
- N° días hospitalización, mediana [rango]	3,5 [3 - 4]		
- Retraso o suspensión QT, n [%]	3 [100]		
- Días de retraso QT, mediana [rango]	8 [7-14]		

ETI: enfermedad tipo influenza; RPC: reacción polimerasa en cadena; QT: quimioterapia; NA: no aplicable. *Información disponible para 26 pacientes y 8 controles.

Tabla 2. Respuesta inmune humoral H1N1 inducida por la vacuna influenza en niños con LLA y controles medida por HAI

	Pre-Vacuna		28 días post vacuna				9 meses a 1 año post vacuna			
	SeroP	GMT	SeroP	SeroC	GMT	GMTr	SeroP	SeroC	GMT	GMTr
Pacientes n = 34	3/34 (9%)	7,9 (IC 95%: 6,2-10,3)	12/34 (35%)*	9/34 (27%)	17,2 (IC 95%: 11,1-26,6)*	2,2 (IC 95%: 1,5-3,1)	5/21 ^{\$} (24%)	4/21 (19%)	11,9 (IC 95%: 7,6-18,8)	1,7 (IC 95%: 1,1-2,7)
Controles n = 9	3/9 (33%)	18,5 (IC 95%: 6,6-51,9)	5/8 (63%)	1/8 (13%)	54,2 (IC 95%: 13,6-215,4)*	3,1 (IC 95%: 1,2-8,2)				

SeroP= seroprotección; Sero C= seroconversión; GMT=media de títulos geométricos; GMTr= razón de GMT de D28 y/o M12 a D0. IC: intervalo de confianza. \$: entre 9 meses y un año después de la vacuna (M12), se obtuvo muestra de 21 niños con LLA. *p < 0,05 test Fisher (D28 comparado a D0); *p < 0,05 test Wilcoxon (D28 comparado a D0).

No hubo diferencia en los títulos obtenidos en D28 y D56 para los cuatro niños que recibieron dos inyecciones de la vacuna (por este motivo, el análisis se realizó sólo con D28). Todos los niños ya seroprotegidos al D0 (n = 6), mantuvieron títulos $\geq 1/40$ al D28, mientras que los niños no seroprotegidos al D0, sólo 11/36 (31%) alcanzaron títulos $\geq 1/40$ al D28, (p = 0,002). Las GMT alcanzadas al D28 por los niños seroprotegidos antes de la vacunación fueron significativamente más altas que aquellos no seroprotegidos al D0 [GMT: 113,1 (IC 95%: 34,23-373,9) y 15,95 (IC 95%: 10,43-24,0), respectivamente, p = 0,004]. Pero el factor de amplificación GMTr D28/D0 de los niños seroprotegidos antes de la vacuna fue menor que

el obtenido por los niños no seroprotegidos al D0 [GMTr D28/D0: 1,78 (IC 95%: 0,98-3,2) y 2,37 (IC 95%: 1,61-3,47), respectivamente, p = 0,837].

Los niños seroprotegidos al D28 fueron de significativa mayor edad que quienes no alcanzaron títulos $\geq 1/40$ (edad mediana años 12,7 (rango: 1,8-15,1) vs 3,9 (1,6-17,3), p = 0,004 (Figura 2). Respecto al recuento de linfocitos observados a los D0 y D28 no hubo diferencias al comparar sus valores entre el grupo de niños seroprotegidos y no seroprotegidos al D28, ni en las semanas de mantención, ni en la quimioterapia recibida (con o sin vincristina). El antecedente de vacunación previa tampoco tuvo impacto en la seroprotección.

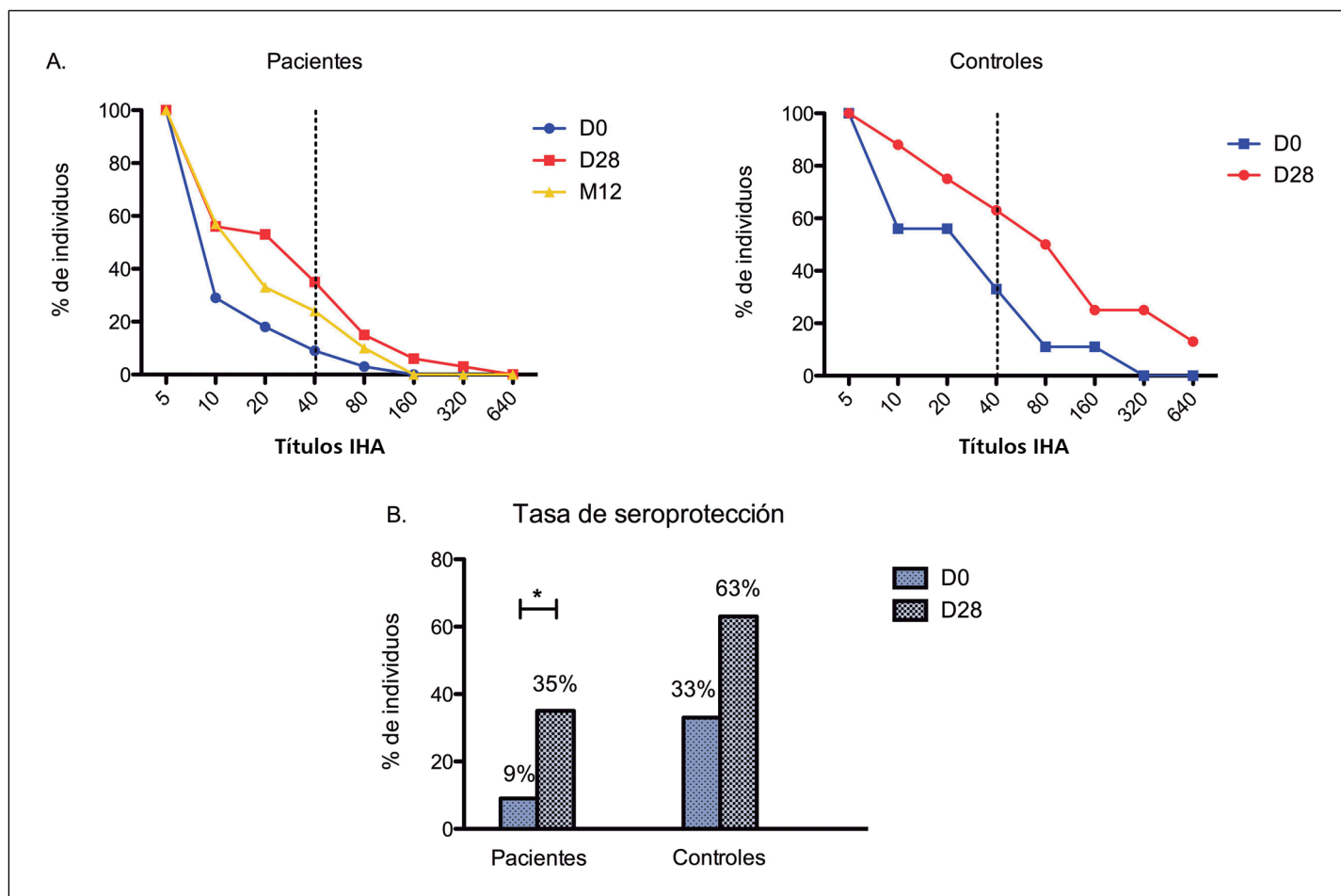


Figura 1. A: Títulos de IHA según dilución de sueros en pacientes con LLA y controles, antes (D0) y después de 28 días (D28) y 12 meses de la vacunación (M12). La línea punteada representa un título de 1:40, sobre el cual se define la seroprotección. **B:** Tasa de seroprotección de pacientes y controles antes (D0 gris claro) y después de vacunación (D28 gris oscuro). * $p < 0,05$ por test Mann Whitney.

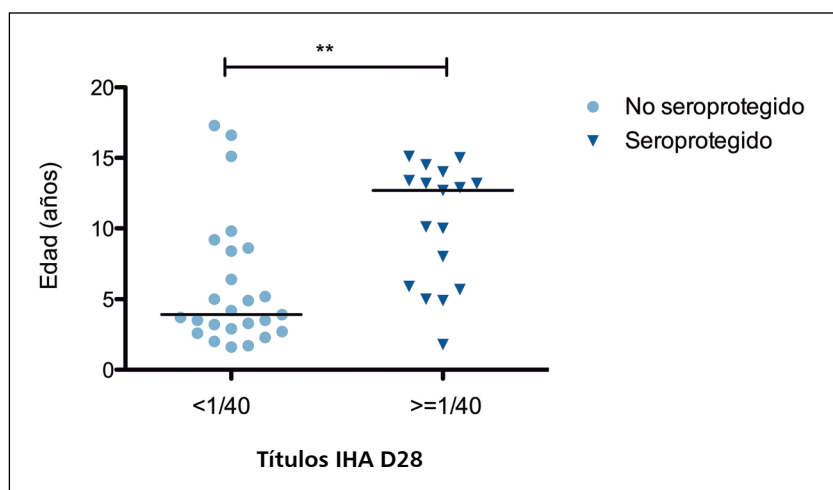


Figura 2. Edad en años según seroprotección al día 28 de 42 niños reclutados (** $p < 0,005$, Test Mann Whitney, línea horizontal representa la mediana).

Durante el seguimiento clínico realizado a todos los niños incluidos en el estudio se reportaron 11 episodios de ETI en 10 niños (7 con LLA y 3 sanos, $p = 0,413$). Se identificó el virus influenza en tres casos, en uno virus respiratorio sincial (VRS) y en otro metapneumovirus humano (hMPV); en dos casos el panel viral respiratorio fue negativo y en cuatro no se obtuvo muestra respiratoria. De los 11 episodios, sólo en tres se requirió hospitalizar al niño, por influenza (n: 2) y VRS (n: 1). De los 10 niños con ETI, tres estaban seroprotegidos al D28, sin diferencias entre los pacientes y controles (1/7 niños con LLA y 2/3 niños sanos, $p = 0,183$). Ningún paciente seroprotegido contra H1N1 al D28 presentó infección por influenza demostrada. No hubo diferencia respecto a la edad, recuento de linfocitos, semanas de mantención o tipo de quimioterapia entre los niños con ETI y los que no presentaron estos episodios.

De los tres casos de influenza demostrada, dos

pacientes fueron hospitalizados. Uno de ellos, lactante mayor, fue internado por compromiso del estado general y parámetros inflamatorios elevados, con signos de OMA al examen físico. Recibió antimicrobianos endovenosos y la IFI fue positiva para influenza B por lo que se agregó oseltamivir. Los hemocultivos resultaron negativos y la radiografía no mostró signos de neumonía. No requirió oxígeno durante su hospitalización y fue dada de alta al 4to día para completar antibioterapia en forma ambulatoria. El segundo paciente, pre-escolar, se hospitalizó en forma electiva para retiro de CVC y frente al hallazgo de fiebre y tos al ingreso, se realizó una IFI que demostró co-infección viral de influenza A y hMPV. Además, destacó el antecedente de familiares con ETI. Ninguno de los dos pacientes requirió traslado a Unidad de Cuidados Intensivos ni asistencia ventilatoria, completando todos cinco días de tratamiento con oseltamivir, con buena respuesta clínica. Permanecieron hospitalizados por cuatro y tres días, respectivamente. El tercer paciente escolar presentó fiebre y tos, sin neutropenia ni dificultad respiratoria y se confirmó influenza A por IFI. Fue tratado en forma ambulatoria con oseltamivir durante cinco días. Destacó también, el antecedente de ETI en sus padres. En los tres casos, la infección ocurrió entre las semanas 20 y 39 de mantención y se suspendió las quimioterapias por un período de 7 a 14 días (Tabla 1). El recuento de leucocitos al momento del diagnóstico fue de 2.410-2.720 y 6.850 céls/mm³ y todos con recuento de neutrófilos > 1.000 céls/mm³. Cabe destacar que los tres pacientes que contrajeron la infección por influenza no estaban seroprotectidos por la vacuna al D28. Sin embargo, los dos pacientes infectados con influenza A seroconvirtieron contra H1N1 luego de la enfermedad, presentando títulos de 1/80 en la muestra del M12.

Discusión

Los resultados de nuestro estudio sugieren que la vacuna anti-influenza inactivada induce una respuesta inmune seroprotectora en un porcentaje de los niños con LLA que es inferior a la tasa de seroprotección detectada en los niños sanos, hallazgo concordante con lo descrito en la literatura médica³¹. Notablemente, ninguno de los niños que alcanzó la seroprotección presentó infección por el virus influenza y aquellos pacientes que enfermaron presentaron infección por influenza no tuvieron un cuadro grave y sólo se retardó la quimioterapia.

Los datos respecto a la inmunogenicidad de la vacuna en población infantil con cáncer son limitados y variable^{20,21}. Muchos de estos estudios incluyen pacientes con diferentes tipos de inmunocompromiso (leucemia, linfoma y trasplante de órganos sólidos) y utilizan vacunas cuyas cepas de virus difieren, lo que dificulta la compara-

ción de los resultados. Algunos reportes muestran valores de seroprotección y GMT similares a los observados en este trabajo, con vacuna anti-influenza trivalente y monovalente H1N1^{24,32}. Sin embargo, otros estudios detectan valores de seroprotección y ascenso de GMT mayores a los que observamos en los niños con LLA, con aumentos, por lo general, significativos^{20,21,33,34}. Cabe destacar que en algunas de estas cohortes, la respuesta serológica previa a la vacunación es más elevada que la observada en nuestros sujetos^{21,33,35}. Esto puede ser explicado por infecciones previas, ya que nuestra población, en su gran mayoría, tenía antecedentes de vacunaciones anteriores, información no siempre reportada en los otros estudios. Respecto a la vacunación previa, una mayor proporción de niños sanos se vacunaba por primera vez comparado con los niños con LLA, sin alcanzar una diferencia significativa. Este antecedente concuerda con recientes evidencias respecto a que la vacuna recibida en forma repetida podría disminuir la efectividad de subsiguientes dosis de esta vacuna, reduciendo la afinidad de los anticuerpos, entre otros mecanismos³⁶. Los trabajos que incluyen grupos control con niños sanos como en este estudio, también muestran una respuesta superior a la observada en niños con LLA, pero sólo en un reporte esta diferencia fue estadísticamente significativa^{20,21}. Llama la atención que los valores de GMT después de la vacuna en el grupo control son más elevados que los que observamos, pero esto se podría explicar por el pequeño número de niños sanos reclutados o diferencias de edad entre los grupos controles. Respecto a la seroprotección a largo plazo (M12), ésta fue registrada en cinco pacientes, en dos ellos con posterioridad a la infección. Además, tres pacientes que habían sido vacunados en temporadas anteriores mantenían títulos seroprotectores antes de la vacunación. Esto demuestra que la vacunación, tanto como la infección de algunos pacientes con LLA, permite mantener títulos protectores en el tiempo.

Respecto a los factores que influyeron en la respuesta inmune humoral inducida por la vacuna, destacó la edad, observándose una mejor respuesta en niños mayores. Esta relación ha sido observada por otros investigadores en niños sanos y con cáncer, encontrando una mejor seroprotección en niños sobre 9 años de edad^{37,38}. Se han descrito otros factores que influyen en la respuesta inmune, como el recuento de linfocitos, la concentración de inmunoglobulinas y la quimioterapia^{8,32,37}. Nuestros hallazgos concuerdan con los observados por Mugitani y cols.³⁷, quienes mostraron que los niños con títulos $\geq 1/40$ antes de la vacuna alcanzaban valores más altos después de la vacunación, pero tenían un menor factor de aumento de títulos respecto a la basal (GMT_r), destacando el valor de la inmunidad pre-existente.

Diversos estudios han evidenciado que la adherencia a la vacunación contra influenza en inmunocomprometidos

es pobre y que la eficacia de la vacuna es baja³⁹. La efectividad de la vacuna en prevenir la infección por influenza es variable (40-60%), dependiendo de la edad, el estado inmunitario y de la similitud entre la cepa incluidas en la vacuna y la cepa circulante. En niños con LLA hay reportes que destacan la importancia de la vacuna en reducir las complicaciones asociadas a la infección por influenza, como en nuestro estudio, donde ningún cuadro fue grave ni motivó una hospitalización¹⁹. Sin embargo, estos beneficios no fueron observados por otros autores, y dependerían también del tiempo entre la vacunación y la última quimioterapia^{17,18}. Estos resultados refuerzan el concepto de que la vacunación podría tener un rol en disminuir la gravedad del cuadro, lo que sustenta la recomendación de vacunación anual en esta población. Por otra parte, es necesario recalcar que dos de los pacientes enfermos por influenza tenían algún familiar cercano con ETI, subrayando la importancia de medidas de prevención como el lavado de manos, la vacunación de toda la familia y contactos cercanos a niños con LLA y del personal de salud. Esta última indicación es recomendada por guías nacionales e internacionales para asegurar una mejor protección de los niños con cáncer cuya respuesta inmune inducida por vacunas podría estar reducida^{14,40}.

Históricamente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), exigía la evaluación de tres criterios serológicos (seroprotección, seroconversión y GMTr) para validar las vacunas anti-influenza. Sin embargo, desde hace algunos años estos criterios ya no son exigidos y se ha cuestionado además el correlato de protección clásicamente establecido (títulos $\geq 1/40$ tendrían una probabilidad de protección de 50%)²⁹. Black y cols., establecieron que en niños, títulos obtenidos por IHA contra H3N2 $\geq 1/110$ tendrían una probabilidad de protección de 50%⁴¹. Se necesitan nuevos correlatos de protección que consideren otros parámetros, incluyendo la respuesta inmune celular, en particular en la tercera edad, niños e inmunocomprometidos⁴². El tener mejor conocimiento de los factores inmunológicos que determinan la protección es esencial para el desarrollo de nuevas vacunas contra influenza. Reportes en esta dirección han observado que el uso de adyuvantes o mayores concentraciones de hemaglutinina inducen un aumento de la respuesta inmune, así como también la

administración de doble dosis de vacuna anti-influenza, lo que demostró beneficios en la población pediátrica con leucemia vacunada durante la pandemia del año 2009^{8,25,26}.

A pesar del número reducido de sujetos y controles incluidos en este estudio, su valor recae en la poca información que existe en este campo, sobre todo por la inclusión del grupo control. Por otra parte, sólo se pudo analizar la inmunidad inducida contra el virus influenza A H1N1, por lo que no se tiene información de la respuesta contra las cepas H3N2, ni influenza B. Sin embargo, durante el año 2016 la epidemia fue mayoritariamente causada por el virus H1N1, por lo que los datos de seroprotección contra H1N1 son de la mayor importancia epidemiológica.

No se logró realizar un panel viral molecular en todos los niños con ETI, y en particular, en los dos niños enfermos por influenza A. Esto nos hubiera permitido confirmar que se trataba de un virus H1N1 y conocer eventualmente cambios con respecto a la cepa de la vacuna. Sin embargo, ellos no estaban seroprotectidos contra H1N1 al momento de la infección, pero sí montaron una respuesta específica después de ésta. Esto último indica que la infección fue por el virus H1N1 y que es muy posible que los niños enfermaron como consecuencia de una pobre respuesta inmune inducida por vacuna más que por diferencia de las cepas vacuna y circulante.

La falta de conocimiento respecto a los reales beneficios de la vacunación en inmunocomprometidos es el factor que más afecta la adherencia a las campañas anuales³⁰. Este estudio aporta información sobre la respuesta inmune humoral inducida por vacuna influenza en pacientes pediátricos con LLA que, si bien es menor que la observada en niños sanos, logra proteger a los niños de la infección cuando alcanzan títulos seroprotectores. Esto refuerza la recomendación de vacunación anual contra la influenza en este grupo de riesgo. Sin embargo, dada la menor respuesta, es indispensable vacunar a todos los contactos cercanos. Es necesario seguir evaluando los factores relacionados con la inmunogenicidad inducida por la vacuna anti-influenza y que se correlacionan con protección en la edad pediátrica y sujetos inmunocomprometidos. Estos conocimientos son indispensables para la evaluación de nuevas vacunas y estrategias de inmunización en niños y pacientes de alto riesgo.

Referencias bibliográficas

- 1.- Bosaeed M, Kumar D. Seasonal influenza vaccine in immunocompromised persons. *Human Vaccines Immunother* 2018; 14 (6): 1311-22. doi:10.1080/21645515.2018.1445446.
- 2.- Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 2017; 390(10095): 697-708. doi:10.1016/S0140-6736(17)30129-0.
- 3.- Uyeki T M, Bernstein H H, Bradley J S, Englund J A, File T M Jr, Fry A M, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza*. *Clin Infect Dis* 2019; 68 (6):e1-e47. doi:10.1093/cid/ciy866.
- 4.- World Health Organization. Global Influenza Strategy 2019 2030.pdf. 2019. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311184>.
- 5.- Depto. de Epidemiología DIPLAS/ MINSAL. Informe-Influenza-SE-34-2018. pdf. <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/06/Informe-Influenza-SE-34-2018.pdf>.
- 6.- Hutter J J. Childhood leukemia. *Pediatr Rev* 2010; 31 (6): 234-41. doi:10.1542/pir.31-6-234.
- 7.- Primer informe del registro nacional de cáncer infantil de Chile (menores de 15 años), RENC. QUINQUENIO 2007-2011 Primera

- Edición Santiago de Chile 2018. http://www.ipsuss.cl/ipsuss/site/artic/20180117/asocfile/20180117150429/informe_renci_2007_2011registro_nacional_c_ncer_infantildepto_epidemiolog_aminsal2018.pdf
- 8.- Hakim H, Dallas R, Zhou Y, Pei D, Cheng Ch, Flynn P M, et al. Acute respiratory infections in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: respiratory virus in children with ALL. *Cancer*. 2016; 122(5): 798-805. doi:10.1002/cncr.29833
- 9.- Täger F M, Zolezzi R P, Folatré B I, Navarrete C M, Rojas P J. Infecciones por virus respiratorios en niños con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril: Estudio prospectivo. *Rev Chil Infect* 2006; 23(2): 118-23 doi:10.4067/S0716-10182006000200003
- 10.- Tasian S K, Park J R, Martin E T, Englund J A. Influenza-associated morbidity in children with cancer. *Pediatr Blood & Cancer* 2008; 50 (5): 983-7. doi:10.1002/pbc.21472.
- 11.- Torres J P, De la Maza V, Kors L, Villarroel M, Piemonte P, Izquierdo G, et al. Respiratory viral infections and coinfections in children with cancer, fever and neutropenia: clinical outcome of infections caused by different respiratory viruses. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35 (9): 949-54. doi:10.1097/INF.0000000000001209.
- 12.- Zeller B, Hellebostad M. H1N1 infection in children with haematological and oncological diseases in Norway: H1N1 in childhood cancer. *Acta Paediatrica* 2011; 100 (8): 1134-7. doi:10.1111/j.1651-2227.2011.02244.x.
- 13.- Tavil B, Kara F, Topaloglu R, Aytac S, Unal S, Kuskonmaz B, et al. Case series of thromboembolic complications in childhood nephrotic syndrome: Hacettepe experience. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19 (3): 506-13. doi:10.1007/s10157-014-1005-y.
- 14.- Rubin L G, Levin M J, Ljungman P, Davies E G, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis* 2014; 58 (3): e44-e100. doi:10.1093/cid/cit684.
- 15.- Uyeki T M, Bernstein H H, Bradley J S, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza a. :47. REF. REPETIDA.
- 16.- Vaccines against influenza WHO position paper-November 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012; 87 (47): 461-76. PMID: 23210147.
- 17.- Esposito S, Cecinati V, Scicchitano B, Delvecchio GC, Santoro N, Amato D, et al. Impact of influenza-like illness and effectiveness of influenza vaccination in oncohematological children who have completed cancer therapy. *Vaccine* 2010; 28 (6): 1558-65. doi:10.1016/j.vaccine.2009.11.055.
- 18.- Sykes A, Gerhardt E, Tang L, Adderson E E. The effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine in children with acute leukemia. *J Pediatr* 2017; 191: 218-24. e1. doi:10.1016/j.jpeds.2017.08.071.
- 19.- Cheuk D K, Chiang A K, Lee T L, Chan G C, Ha S Y. Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies. *Cochrane Haematological Malignancies Group*, ed. *Cochrane Database Syst Rev* 2011. doi:10.1002/14651858.CD006505.pub2.
- 20.- Porter C C, Edwards K M, Zhu Y, Frangoul H. Immune responses to influenza immunization in children receiving maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42 (1): 36-40. doi:10.1002/pbc.10459.
- 21.- Shahgholi E, Ehsani MA, Salamati P, Maysamie A, Sotoudeh K, Mokhtariad T. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in children with acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54 (5): 716-20. doi:10.1002/pbc.22421.
- 22.- Goossen G M, Kremer L C, van de Wetering M D. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Childhood Cancer Group*, ed. *Cochrane Database Syst Rev* 2013. doi:10.1002/14651858.CD006484.pub3.
- 23.- Reilly A, Kersun L S, Luning Prak E, Boyer J, McDonald K, Jawad AF, et al. Immunologic consequences of chemotherapy for acute myeloid leukemia: *J Pediatr Hematol/Oncol* 2013; 35 (1): 46-53. doi:10.1097/MPH.0b013e318266c0c8.
- 24.- Hakim H, Allison K J, Van De Velde L-A, Li Y, Flynn P M, McCullers J A. Immunogenicity and safety of inactivated monovalent 2009 H1N1 influenza A vaccine in immunocompromised children and young adults. *Vaccine* 2012; 30 (5): 879-85. doi:10.1016/j.vaccine.2011.11.105.
- 25.- Leahy T R, Smith O P, Bacon C L, Storey L, Lynam P, Gavin P J, et al. Does vaccine dose predict response to the monovalent pandemic H1N1 influenza a vaccine in children with acute lymphoblastic leukemia? A single-centre study. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(10): 1656-61. doi:10.1002/pbc.24589.
- 26.- Bate J, Yung C-F, Hoschler K, Sheasby L, Morden J, Taj M, et al. Immunogenicity of pandemic (H1N1) 2009 vaccine in children with cancer in the United Kingdom. *Clin Infect Dis* 2010; 51 (12): e95-104. doi:10.1086/657403.
- 27.- Medina R A, Manicassamy B, Stertz S, Seibert C W, Hai R, Belshe R B, et al. Pandemic 2009 H1N1 vaccine protects against 1918 Spanish influenza virus. *Nat Commun* 2010; 1, 28. doi:10.1038/ncomms1026.
- 28.- World Health Organization, ed. *Manual for the Laboratory Diagnosis and Virological Surveillance of Influenza*. Geneva: World Health Organization; 2011. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44518/9789241548090_eng.pdf?sequence=1.
- 29.- Wijnans L, Voordouw B. A review of the changes to the licensing of influenza vaccines in Europe. *Influenza Other Resp Virus* 2016; 10 (1): 2-8. doi:10.1111/irv.12351.
- 30.- Organización Mundial de la Salud. *Sistemas de vigilancia de influenza y otros virus respiratorios en las Américas*. 2014. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/2014-cha-vigilancia-influenza-ovr-america.pdf>.
- 31.- Beck C R, McKenzie B C, Hashim A B, Harris R C, Zanzudana A, Agboado G, et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis from a public health policy perspective. *Cowling BJ*, ed. *PLoS ONE* 2011; 6 (12): e29249. doi:10.1371/journal.pone.0029249
- 32.- Matsuzaki A, Suminoe A, Koga Y, Kinukawa N, Kusuhara K, Hara T. Immune response after influenza vaccination in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45 (6): 831-7. doi:10.1002/pbc.20470.
- 33.- Wong-Chew R M, Nava Frías M, García-León M L, Arriaga-Pizano L, Medina Sanson A, López-Macias C, et al. Humoral and cellular immune responses to influenza vaccination in children with cancer receiving chemotherapy. *Oncology Letters* 2012; 4 (2): 329-33. doi:10.3892/ol.2012.721.
- 34.- Chisholm J C. Response to influenza immunisation during treatment for cancer. *Arch Dis Child* 2001; 84 (6): 496-500. doi:10.1136/adc.84.6.496.
- 35.- Hsieh Y-C, Lu M-Y, Kao C-L, Chiang B L, Lin D T, Lin K S, et al. Response to influenza vaccine in children with leukemia undergoing chemotherapy. *J Formos Med Assoc* 2002; 101 (10): 700-4.
- 36.- Khurana S, Hahn M, Coyle E M, King LR, Lin T, Treanor J, et al. Repeat vaccination reduces antibody affinity maturation across different influenza vaccine platforms in humans. *Nat Commun* 2019; 10 (1): 3338. doi:10.1038/s41467-019-11296-5
- 37.- Mugitani A, Ito K, Irie S, Eto T, Ishibashi M, Ohfuji S, et al. Immunogenicity of the trivalent inactivated influenza vaccine in young children less than 4 years of age, with a focus on age and baseline antibodies. *Clin Vaccine Immunol*. 2014; 21 (9): 1253-60. doi:10.1128/CI.00200-14.
- 38.- Doganis D, Kafasi A, Dana H, Spanakis N, Baka M, Pourtsidis A, et al. Immune response to influenza vaccination in children with cancer. *Human Vaccines Immunother* 2018; 14 (9): 2310-7. doi:10.1080/21645515.2018.1470734
- 39.- Kotecha R S, Wadia U D, Jacoby P, Ryan A L,

- Blyth C C, Keil A D, et al. Immunogenicity and clinical effectiveness of the trivalent inactivated influenza vaccine in immunocompromised children undergoing treatment for cancer. *Cancer Medicine* 2016; 5 (2): 285-93. doi: 10.1002/cam4.596.
- 40.- MINSAL-PNI. Recomendaciones para la vacunación de pacientes con necesidades especiales por patologías o situaciones de riesgo. http://www.sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2019/MANUAL_VACUNAS_ESPECIALES.pdf. Published 2018.
- 41.- Black S, Nicolay U, Vesikari T, Knuf M, Del Giudice G, Della Cioppa G, et al. Hemagglutination inhibition antibody titers as a correlate of protection for inactivated influenza vaccines in children: *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30 (12): 1081-5. doi:10.1097/INF.0b013e3182367662.
- 42.- Reber A, Katz J. Immunological assessment of influenza vaccines and immune correlates of protection. *Expert Rev Vaccines* 2013; 12 (5): 519-36. doi:10.1586/erv.13.35.
- 43.- ISPCH. Informe Circulacion Virus Respiratorio SE49. [www.ispch.cl. http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento/2016/12/Informe%20circulaci%C3%B3n%20virus%20respiratorios%20SE49%2013-12-16.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento/2016/12/Informe%20circulaci%C3%B3n%20virus%20respiratorios%20SE49%2013-12-16.pdf). Published 2016.