

## Recomendaciones vacunales para los niños con trastornos metabólicos: sería útil disponer de más datos

Desde el éxito inicial de Jenner con la vacuna contra la viruela, la inmunización activa con una amplia gama de vacunas y toxoides ha representado el medio más eficaz para prevenir las enfermedades infecciosas, así como la discapacidad y la mortalidad que ocasionan. Los beneficios de los programas vacunales satisfactorios no sólo incluyen una reducción de la carga de la enfermedad secundariamente a la infección (morbilidad, dolor, sufrimiento e incluso mortalidad), sino también un ahorro significativo en los dólares destinados a la sanidad, tanto en los países desarrollados como en los faltos de recursos. En Estados Unidos se han observado descensos superiores al 95% en muchas de las infecciones frente a las que se ha implantado la vacunación universal<sup>1</sup>. En casi todas las vacunas que se administran a los niños en Estados Unidos hay un ahorro importante en dólares sanitarios por cada dólar invertido en la vacunación. Como ejemplo, la administración universal de la vacuna antisarampión-paperas-rubeola (triple vírica) ahorra 7-9 dólares por cada dólar gastado<sup>2</sup>. Las vacunas infantiles actualmente recomendadas pueden provocar reacciones que influyan desfavorablemente sobre el niño. El cociente real de riesgos:beneficios de cada vacuna puede variar individualmente.

El espectro de las manifestaciones clínicas y la gravedad de las enfermedades en los niños con trastornos metabólicos crónicos son tan variables como los defectos metabólicos responsables de estos procesos. Las alteraciones de los sistemas enzimáticos específicos en los niños con metabolopatías congénitas pueden dar lugar a anomalías metabólicas que se ven influidas adversamente por los cambios metabólicos producidos ante la respuesta inflamatoria asociada con la mayoría de las enfermedades infecciosas. Además, las infecciones provocan con frecuencia anorexia, vómitos o diarrea transitorios, que pueden empeorar aún más la homeostasis metabólica en el niño con un trastorno metabólico. Incluso las infecciones menores pueden provocar una descompensación clínica en los niños frágiles con metabolopatías. Existen además informes en la literatura en el sentido de que las manifestaciones clínicas iniciales en niños con metabolopatías congénitas se asocian con infecciones, leves o graves<sup>3</sup>. Resulta evidente que los niños con metabolopatías congénitas se benefician si evitan las enfermedades infecciosas, particularmente aquellas que pueden prevenirse con las vacunas.

Las vacunas pueden causar también cambios metabólicos que simulen, aunque característicamente con menor intensidad, los cambios metabólicos asociados con la inflamación y la infección<sup>4</sup>. Es necesario conocer el nivel de riesgo asociado con la administración de la va-

cuna, en comparación con el riesgo potencial de desarrollar un deterioro clínico aún más devastador relacionado con la infección natural. Como norma general, las vacunas autorizadas en Estados Unidos son inocuas y eficaces. Sin embargo, no todas las vacunas tienen el mismo grado de inocuidad y eficacia en todas las personas. Cada vacuna tiene el potencial de causar reacciones adversas menores, locales o incluso sistémicas. La mayoría de las reacciones adversas posvacunales en niños sanos son triviales, incómodas y transitorias. Raras veces los niños sanos pueden experimentar fenómenos graves y potencialmente mortales asociados con las vacunas. La fiebre, la tumefacción local, el enrojecimiento y el dolor en el lugar de la inyección pueden ser algo más que triviales en el niño con una metabolopatía congénita. Los cambios metabólicos transitorios asociados con fiebre o anorexia pueden alterar el equilibrio en los niños cuyo estado clínico es frágil o no está bien controlado. En unos pocos informes, la presentación clínica inicial de los niños con metabolopatías congénitas ocurrió poco después de la administración de una vacuna<sup>3</sup>. Aunque es evidente que la vacuna no fue responsable del trastorno metabólico subyacente, la relación temporal entre la administración de la vacuna y el comienzo de los síntomas asociados con la enfermedad puede preocupar a los padres y al médico acerca de las consecuencias de la administración futura de otras vacunas. Los padres de un niño con una enfermedad crónica son más reacios a correr riesgos y tratan de minimizar cualquier posible daño adicional. Existen motivos de preocupación en torno a los fenómenos adversos establecidos o potenciales asociados con la administración de vacunas en algunos de nuestros pacientes más vulnerables. Irónicamente, algunos de estos niños frágiles son también los que obtendrían el mayor beneficio al quedar protegidos frente a muchas de estas enfermedades evitables con las vacunas. Complica todavía más cualquier análisis de riesgos:beneficios el hecho de que, como las vacunas reducen la incidencia de muchas enfermedades contagiosas, disminuyen el riesgo de exposición y el beneficio potencial de poseer una inmunidad protectora en ese niño. No se dispone de pruebas específicas completas para definir el cociente potencial riesgos:beneficios para cada vacuna en los distintos trastornos metabólicos.

Los cambios metabólicos presentes en los niños con metabolopatías congénitas pueden afectar al sistema de respuesta inmunitaria, y no solamente aumentar el riesgo de infección, sino también disminuir la capacidad del niño para desarrollar una inmunidad protectora después de la vacunación. El conocimiento de la inmunogenecidad y la capacidad de las vacunas para proporcionar una

inmunidad protectora en cada uno de los distintos procesos metabólicos será decisivo para conocer el cociente de riesgos:beneficios del niño. La inmunogenicidad y la protección de las vacunas no se han caracterizado bien en la mayoría de los trastornos metabólicos. En una revisión reciente<sup>5</sup> de las inmunodeficiencias en los niños con síndromes genéticos se han identificado al menos 13 síndromes de metabolopatías congénitas con un cierto grado de inmunodeficiencia (déficit de adenosin-desaminasa; déficit de purina nucleósido-fosforilasa, incremento de 5'-nucleotidasa; enfermedades por almacenamiento de glucógeno Ib/Ic; galactosemia; síndrome de Barth; aciduria metilmalónica; acidemia propiónica; acidemia isovalérica; intolerancia proteica lisinúrica; aciduria orótica; alfa-manosidosis, y déficit de biotinidasa). Se presume que el mecanismo de la inmunodeficiencia sería el bloqueo de un proceso metabólico necesario para la función inmunitaria, o el efecto de la acumulación de metabolitos tóxicos, perjudicial para dicha función. En esta misma revisión se identificaron otros síndromes genéticos o metabólicos con inmunodeficiencia: 1) 21 asociados con síndromes de déficit del crecimiento; 2) 4 con síndromes de disfunción digestiva; 3) 17 con síndromes en los que predominan las manifestaciones cutáneas; 4) 11 con síndromes de disfunción neurológica; 5) 9 con síndromes de disfunción hematológica, y 6) 35 con diversas anomalías genéticas o cromosómicas.

En cuanto a la vacuna antihepatitis B, se requiere una dosis más elevada del antígeno en los pacientes dializados y en adultos inmunosuprimidos<sup>6</sup>. Además, la respuesta a esta vacuna es más favorable en las fases precoces de la insuficiencia renal<sup>7</sup>. Los niños infectados por el VIH con un porcentaje de células CD4+ > 25% pueden recibir la vacuna antivariola con virus vivos, pero pueden requerir una dosis extra al menos 3 meses después de la primera dosis<sup>8(p. 685)</sup>. Estos ejemplos específicos aportan pruebas de que las anomalías metabólicas o inmunológicas que existen en otros procesos clínicos disminuyen la eficacia de las dosis o pautas vacunales habituales y pueden requerir modificaciones a este respecto para garantizar una protección suficiente en los niños con metabolopatías congénitas.

El American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases recomienda que los niños con trastornos metabólicos reciban las vacunaciones que se administran a los niños sanos, a menos que exista una contraindicación para los componentes específicos de las vacunas<sup>8(p. 82)</sup>. Una clara contraindicación sería la de administrar vacunas de virus vivos a los niños con inmunodeficiencias. Pero como hemos señalado anteriormente, la frecuencia y la gravedad de la inmunodeficiencia no están claramente definidas en la mayoría de los trastornos metabólicos. La vacuna DTaP debería evitarse en los niños con procesos neurológicos evolutivos hasta que reciban un tratamiento adecuado y se establezca su proceso. Ello es muy relevante para muchos niños con trastornos metabólicos, ya que no es raro que presenten anomalías neurológicas. En los niños cuyo trastorno metabólico crónico aumenta el riesgo de complicaciones por infecciones gripales o neumocócicas, se recomienda que reciban la vacuna antigripal o la antineumocócica conjugada o la vacuna antineumocócica de polisacáridos. Las enfermedades metabólicas se incluyen como un

grupo de riesgo específico que debe recibir la vacuna antigripal<sup>8(p. 388)</sup>. Sin embargo, sólo la insuficiencia renal, la diabetes mellitus y la inmunodeficiencia se identifican específicamente como grupos con un mayor riesgo de enfermedad neumocócica invasiva<sup>8(p. 492)</sup>. La vacuna antihepatitis A se recomienda para los niños cuyo proceso metabólico pueda dar lugar a una hepatopatía crónica. Estas recomendaciones se efectúan a pesar de reconocer que la experiencia de la vacunación en niños con muchos de estos trastornos metabólicos es mínima o nula. Una recomendación final es que el pediatra debe solicitar el consejo de un especialista antes de administrar las vacunas a sus pacientes con procesos metabólicos. No está claro si el especialista logrará la información requerida para recomendar las vacunas que sean inocuas y administrarlas a una dosis apropiada. Es esta falta de pruebas en la literatura o del consenso entre los expertos lo que indujo a los autores de "Immunizations for patients with metabolic disorders"<sup>9</sup> en las páginas electrónicas de esta edición de *Pediatrics* a estimular el interés e iniciar un diálogo que pueda conducir a unas recomendaciones más informadas.

Kingsley et al<sup>9</sup> dividen las metabolopatías congénitas en cuatro "familias de enfermedades metabólicas", basadas en los metabolitos tóxicos resultantes del sistema enzimático deficitario: 1) aminoácidos y ácidos orgánicos; 2) lípidos; 3) hidratos de carbono, y 4) purinas y pirimidinas. La lista de los procesos metabólicos proporcionada por los autores representa un punto de partida lógico. Evidentemente no incluye todos los posibles trastornos metabólicos en los que deben tomarse decisiones con respecto a las vacunas. Sin embargo, los procesos enumerados son representativos y la lista permite una oportunidad excepcional de comenzar el diálogo deseado por los autores. Con pocas excepciones que mencionaremos, recomiendan que los niños afectados de estas metabolopatías congénitas reciban la pauta habitual de vacunación, con la advertencia de realizar una estrecha observación y, en ocasiones, un rígido control de los niveles séricos específicos de los metabolitos tóxicos, tales como fenilalanina, amoníaco, etc. En algunos casos, como en la tirosinemia infantil hereditaria, recomiendan proceder a una vacunación completa después de que el niño haya recibido un tratamiento eficaz con 2-(2-nitro-4-trifluorometil benzoi)-1, 3-ciclohexanodiona (NTBC). En un grupo seleccionado de metabolopatías congénitas, recomiendan que los niños reciban la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos a los 24 meses o más tarde, al igual como se recomendaría para los niños con alto riesgo de enfermedad neumocócica invasiva, como los afectados de anemia drepanocítica o los esplenectomizados. Esta recomendación puede ser apropiada. Sin embargo, no se sabe bien por qué sólo deben recibir la vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente ciertos niños con metabolopatías congénitas y no otros. En muchos de los trastornos en los que se recomienda dicha vacuna, el compromiso respiratorio se incluye entre los rasgos principales. Sin embargo, esto no es universal. En algunos niños con déficit de pirimidin 5'-nucleotidasa puede ser necesaria la esplenectomía. En estos niños los autores incluyeron la vacuna antimeningocócica tetravalente conjugada, autorizada en fechas recientes, al igual que se recomendaría para otros niños esplenectomizados<sup>10</sup>. En los niños afectados de tras-

tornos metabólicos en quienes se ha demostrado claramente un compromiso inmunitario, por ejemplo en el déficit de biotinidasa, los autores afirman que hay una contraindicación para el uso de las vacunas con microorganismos vivos cuando el niño tiene un déficit inmunitario demostrado, en este caso la inmunodeficiencia grave combinada (IDGC). Las recomendaciones ofrecidas en este artículo sirven adecuadamente para iniciar el diálogo, pero, como ya han señalado los autores, quedan limitadas por una falta de pruebas que las apoyen.

Evidentemente, en la mayoría de niños con enfermedades metabólicas los riesgos asociados con la vacunación quedan compensados por los beneficios de la inmunidad vacunal, que protege al niño de las consecuencias más devastadoras de la infección natural. El AAP Committee on Infectious Diseases<sup>8(p. 82)</sup> y Kingsley et al<sup>9</sup> llegaron a una conclusión idéntica: los niños con trastornos metabólicos deben recibir las mismas vacunaciones que se recomiendan para los niños sanos, con tan sólo unas pocas excepciones. Sería valioso disponer de los datos necesarios para determinar los riesgos y la inmunogenicidad de las distintas vacunas para cada uno de estos niños, a fin de definir cuáles son estas excepciones. Ello requiere un mayor conocimiento de las dosis y pautas correctas a administrar en cada una de las vacunas y en cada población específica de pacientes. La investigación rigurosa de la inocuidad e inmunogenicidad de cada vacuna en todas las enfermedades metabólicas sería una tarea desalentadora. Dado que es improbable que se lleven a cabo investigaciones exhaustivas de esta índole, los autores sugieren la creación de un registro vacunal para los niños con enfermedades metabólicas. Ello proporcionaría una fuente más valiosa de información para el médico y los padres ante la toma de decisiones sobre la inocuidad y los beneficios relativos de determinadas vacunas en niños frágiles con trastornos metabólicos. Los registros no son perfectos, pues se basan en un control pasivo. Sin embargo, cabría esperar que, a medida que el valor de estos registros se pusiera de manifiesto ante los pediatras que asisten a estos complejos pacientes, aumentaría el nivel de participación en el registro y el significado de sus datos. El registro también podría orientar a los investigadores hacia determinados trastornos metabólicos y/o vacunas que merecieran mayor atención porque los hallazgos sugirieran un riesgo imprevisto o un problema ocasionado porque las pautas vacunales habituales no fueran adecuadas para ciertas infecciones. Dado que un diagnóstico más precoz y una mayor disponibilidad de tratamientos prolongan la vida

de los niños con enfermedades metabólicas, es importante que revaloremos constantemente lo que podemos hacer por estos niños para lograr que su calidad de vida se mantenga al nivel más elevado posible. A este respecto sería útil prevenir las infecciones mediante el empleo juicioso de las vacunas y evitar las circunstancias que pueden influir adversamente en el frágil equilibrio metabólico de estos niños.

Conflicto de intereses: ninguno.

MICHAEL T. BRADY, MD

Department of Pediatrics, Columbus Children's Hospital.  
Columbus, Ohio, Estados Unidos.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention. Impact of vaccines universally recommended for children: United States 1990-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1999;48:243-8.
2. Hatziaandreu EJ, Brown RE, Halpern MT. A cost benefit analysis of the measles-mumps-rubella (MMR) vaccine. Arlington, VA: Center for Public Health Research and Evaluation, Battelle Memorial Institute; 1994.
3. Martinez-Lage JF, Casas C, Fernandez MA, Puche A, Rodríguez Costa T, Poza M. Macrocephaly, dystonia, and bilateral temporal arachnoid cysts: glutaric aciduria type 1. *Childs Nerv Syst.* 1994;10:198-203.
4. Wilson D, Bressani R, Scrimshaw NS. Infection and nutritional status. I. The effect of chicken pox on nitrogen metabolism in children. *Am J Clin Nutr.* 1961;9:154-8.
5. Ming JE, Stiehm ER, Graham JM Jr. Syndromic immunodeficiencies: genetic syndromes associated with immune abnormalities. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2003;40:587-652.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1991;40(RR-13):1-19.
7. Seaworth B, Brucker J, Starling J, Drucker R, Stevens C, Hamilton J. Hepatitis B vaccines in patients with chronic renal failure before dialysis. *J Infect Dis.* 1988;157:332-7.
8. Pickering LK, editor. 2003 Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases. 26.<sup>a</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003.
9. Kingsley JD, Varman M, Chatterjee A, Kingsley RA, Roth KS. Immunizations for patients with metabolic disorders. *Pediatrics.* 2006;118(2). Disponible en: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/2/e460](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/2/e460)
10. Bilukha OO, Rosenstein N; National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2005;54(RR-7):1-21.