

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos valorados críticamente

La administración de paracetamol profiláctica parece disminuir la fiebre post-vacunal en lactantes, aunque pudiendo reducir la respuesta inmune

Cuestas Montañés E¹, Buñuel Álvarez JC²

¹Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital Privado. Cátedra de Bioestadística y Metodología de la Investigación. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba. Córdoba (Argentina).

²ABS Girona-4 (Institut Català de la Salut). Girona (España).

Correspondencia: Eduardo Cuestas Montañés, ecuestas@campus1.uccor.edu.ar

Palabras clave en inglés: acetaminophen; fever; prevention and control, antibody formation.

Palabras clave en español: paracetamol; fiebre; prevención y control; respuesta de anticuerpos.

Fecha de recepción: 23 de febrero de 2010 • **Fecha de aceptación:** 3 de marzo de 2010

Fecha de publicación en Internet: 25 de marzo de 2010

Evid Pediatr. 2010;6:12.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Cuestas Montañés E, Buñuel Álvarez JC. La administración de paracetamol profiláctica parece disminuir la fiebre post-vacunal en lactantes, aunque pudiendo reducir la respuesta inmune. Evid Pediatr. 2010;6:12.

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=2010-6-12>

©2005-10 • ISSN: 1885-7388

La administración de paracetamol profiláctica parece disminuir la fiebre post-vacunal en lactantes, aunque pudiendo reducir la respuesta inmune

Cuestas Montañés E¹, Buñuel Álvarez JC²

¹Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital Privado. Cátedra de Bioestadística y Metodología de la Investigación. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba. Córdoba (Argentina).

²ABS Girona-4 (Institut Català de la Salut). Girona (España).

Correspondencia: Eduardo Cuestas Montañés, ecuestas@campus1.uccor.edu.ar

Referencia bibliográfica: Prymula R, Siegrist C-A, Chlibek R, Zemlickova H, Smetana J, Lommel P, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomized, controlled trials. *Lancet* 2009;374:1339-50.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: a pesar de que las reacciones febriles se reducen significativamente, la administración profiláctica de paracetamol en el momento de la vacunación no debe recomendarse rutinariamente, pues éste disminuye la respuesta de anticuerpos contra varios antígenos vacunales.

Comentario de los revisores: estos hallazgos deben ser confirmados por otros estudios independientes, aleatorizados, a ciegas y controlados con placebo. Hasta que no se obtengan resultados consistentes y concluyentes, puede utilizarse, en casos seleccionados, el paracetamol.

Palabras clave: paracetamol; fiebre; prevención y control; respuesta de anticuerpos.

The prophylactic administration of acetaminophen appears to decrease post-vaccination fever in infants, but it may reduce the immune response

Abstract

Authors' conclusions: although the prophylactic administration of acetaminophen at the time of vaccination decreases significantly the febrile reactions, it should not be routinely recommended because it reduces the antibody responses to several vaccine antigens.

Reviewers' commentary: these findings should be confirmed in other independent, randomized, blind, placebo controlled trials. Until consistent and conclusive results are obtained, acetaminophen can be used in selected cases.

Key words: acetaminophen; fever; prevention and control; antibody formation.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar el efecto de la administración profiláctica de paracetamol en lactantes al momento de la vacunación y durante las 24 hs posteriores, sobre las reacciones a las vacunas (fiebre) y sobre la respuesta inmunitaria al antígeno vacunal.

Diseño: ensayo consecutivo (dosis primarias y refuerzo), fase 3, aleatorizado, controlado y abierto.

Emplazamiento: atención primaria. Diez centros de la República Checa.

Población en estudio: compuesta por 459 lactantes sanos de 9 a 16 semanas de edad en el momento de enrolarse y 414 de 12 a 15 meses en el momento del refuerzo. Los niños fueron asignados al azar a dos grupos: 1) paracetamol (n = 226) y 2) ningún tratamiento antipirético (n = 233).

Intervención: el tratamiento antipirético profiláctico consistió en tres dosis de paracetamol administradas en forma de supositorio dentro de las primeras 24 h. después de cada vacuna. La primera dosis de paracetamol fue administrada por un miembro del equipo de investigación inmediatamente antes de la vacunación, y la 2ª y 3ª fueron aplicadas en el domicilio, por los padres o cuidadores, cada 6 u 8 h., en una dosis aproximada de 53

mg/kg/día. El grupo control no recibió placebo. La vacunación primaria se realizó con vacuna decavalente para neumococo, (vacuna conjugada con proteína D para *Haemophilus influenzae* (PhiD-CV)), coadministrada con vacuna hexavalente para difteria, tétanos, acelular de 3 componentes para pertusis, vacuna contra hepatitis B, vacuna inactivada contra virus de poliomielitis tipos 1,2 y 3, y vacuna contra *H influenzae* tipo b (DPTa-HBV-IPV/Hib), además de vacuna oral contra rotavirus (HRV), seguidas por una dosis de refuerzo de PhiD-CV y DPTa-HBV-IPV/Hib, a los 3,4 y 5 meses de edad y entre los 12 y los 15 meses.

Medición del resultado: los padres o cuidadores midieron la temperatura rectal al atardecer del día de la vacunación y por la mañana y en la tarde del primer día después de la vacunación en ambos grupos. La temperatura más alta fue registrada cada día. Se tomaron muestras de sangre antes de la primera dosis y un mes después de completar la vacunación primaria. Se tomó también una muestra un mes después de la dosis de refuerzo. El suero fue analizado mediante métodos validados para medir las concentraciones de anticuerpos específicos para cada uno de los antígenos vacunales. Se midió también la actividad opsonofagocítica.

Resultados principales: el porcentaje de niños con temperatura $\geq 38^\circ$ C después de, al menos una dosis de vacunación primaria, fue significativamente menor en el grupo de profilaxis con paracetamol: 94/226 (42%) (número necesario de niños a tratar con antitérmicos para prevenir fiebre en uno [NNT]: 4,08 [intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 3,00 a 3,69) y de 64/178 (36%) después del refuerzo (NTT: 4,51; IC 95% 3,09 a 8,34). En el grupo en que no se utilizó profilaxis, 154/233 (66%) presentaron fiebre después de la vacunación primaria y 100/172 (58%) después del refuerzo. La concentración geométrica de anticuerpos (GMCs) fue significativamente menor en el grupo de profilaxis con paracetamol que en el grupo sin profilaxis después de la vacunación primaria para los diez serotipos de vacuna antineumocócica, proteína D, polisacárido capsular del *H influenzae* tipo b, antitétanos, antidifteria, y antipertactina. Luego de la administración del refuerzo, las GMCs permanecieron menores en el grupo de profilaxis para antitétanos, proteína D, y los diez serotipos de neumococo. La significación estadística se basó en que no se superpusieron los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Considerando alcanzar los puntos de corte de eficacia, para los títulos de anticuerpos opsonofagocíticos, solamente en primovacación hubo peores porcentajes en el grupo de intervención para los serotipos 1, 5 y 6 B de neumococo y para *Haemophilus influenzae* b, y no hubo diferencias para ningún antígeno vacunal en las dosis de refuerzo.

Conclusión: a pesar de que las reacciones febriles disminuyen significativamente, la administración profiláctica de paracetamol en el momento de la vacunación no debe recomendarse, pues reduce la respuesta de anticuerpos contra varios antígenos vacunales.

Conflicto de intereses: cuatro firmantes del artículo son empleados de GlaxoSmithKline.

Fuente de financiación: GlaxoSmithKline Biologicals (Bélgica).

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la administración de vacunas en pediatría se asocia a menudo con reacciones locales en el sitio de inyección, malestar, fiebre y, menos comúnmente, con convulsiones febriles. Reducir estos eventos mediante un tratamiento preventivo efectivo y seguro es de sumo interés, tanto para los pacientes como para los médicos y, en la práctica, especialmente en países en los que sigue empleándose la vacuna de la tos ferina de células enteras (más reactógena que la acelular), el paracetamol se suele utilizar a fin de evitar o tratar las mencionadas reacciones. El artículo de Prymula et al es el primer ensayo clínico que evalúa la eficacia y seguridad del paracetamol profiláctico en el régimen de inmunizaciones infantiles.

Validez o rigor científico: el presente estudio muestra algunos puntos débiles que requieren ser mencionados: un tamaño muestral reducido para probar un tamaño del efecto muy pequeño (1,5%); no existe demostración de que las condiciones basales de los participantes de los diez centros sanitarios fueran iguales; es un estudio abierto, no se realizó control con placebo para asegurar la igualdad de las intervenciones, y así también pueden haber pasado inadvertidas co-intervenciones fuera de protocolo realizadas por los padres o cuidadores en el hogar. Además la hipótesis de inmunogenicidad fue planteada como objetivo secundario. La validez de los resultados en términos de incremento del riesgo absoluto y el número necesario para dañar no son concluyentes, con la excepción de las concentraciones del Ac antineumococo serotipo 6B (ver tabla 1). Los resultados que se analizan son a muy corto plazo, y podrían no expresar una respuesta inmune completa en los niños vacunados. Aparentemente, cuando el paracetamol se administra sólo como tratamiento, no induciría reducción en la respuesta inmune; los autores atribuyen este hecho a que no ocurriría en éste caso una disminución de la respuesta inflamatoria inmediata en el sitio de inyección de la vacuna; como no existe demostración histopatológica de éste evento, debe ser considerado únicamente como una hipótesis a demostrar en experimentación básica.

Por último, llama mucho la atención el elevado porcentaje de niños que presentan una reacción febril post-vacunal, tanto en el grupo de intervención como en el de control, más aún teniendo en cuenta que todos los niños recibieron la vacuna acelular de la tos ferina.

Importancia clínica: aunque los autores aseguran la plausibilidad biológica de los hallazgos, no encontramos trabajo alguno que la confirmara en experimentación con animales. En investigaciones previas realizadas en seres humanos, Lewis et al¹ e Ipp et al² en 665 niños, no reportaron ningún efecto sobre la inmunogenicidad inducida por la profilaxis con paracetamol utilizando la vacuna tripe celular (DPT), como tampoco lo hizo Long et al³ en un estudio longitudinal. Es más, el único ensayo similar realizado por Chernesky et al⁴ utilizando vacuna antigripal en mayores y profilaxis con paracetamol, no informa en forma específica disminución alguna de la capacidad inmunógena de la vacuna.

TABLA 1. Respuesta de anticuerpos después de la vacunación de refuerzo con y sin profilaxis con paracetamol (se incluyen sólo las concentraciones diferentes entre los grupos de todos los anticuerpos estudiados).

Anticuerpos	Con paracetamol		Sin paracetamol			
	N	Concentraciones adecuadas de anticuerpos N (%)	N	Concentraciones adecuadas de anticuerpos N (%)	IAR (IC 95%)	NND (IC 95%)
Antineumococo Serotipo 6B	140	134(95,7)	167	166 (99,4)	3,69 (0,13 a 724)	27,1 (13,8 a 747,9)
Antineumococo Serotipo 14	140	140 (100,0)	167	166 (99,4)	0,60 (-1,13 a 2,33)	167 (43 a ∞)
Antineumococo Serotipo 19F	141	138 (97,9)	167	165 (98,8)	0,93 (-1,97a 3,83)	107,5 (26,1a ∞)
Antineumococo Serotipo 23F	141	135(96,4)	167	163 (97,6)	1,18 (-2,67a 5,03)	85,0 (19,9 a ∞)
Anti-PRP	141	138 (97,9)	167	166 (99,4)	1,53 (-1,12 a 4,18)	65,4 (23,9 a ∞)
Anti PT	138	138 (100)	166	165 (99,4)	0,60 (-1,14 a 2,35)	166 (42,6 a ∞)
Anti HBs	105	101 (96,2)	130	127 (97,7)	1,50 (-2,98a 5,98)	66,6 (16,7 a ∞)
Antipolio I	93	93 (100)	114	113 (99,1)	0,88 (-1,66 a 3,42)	114 (29,2 a ∞)

PRP: polirribosil ribitol fosfato, PT: toxina pertusis, HBs: antígeno de superficie de hepatitis B, IAR: incremento absoluto del riesgo, NND: número necesario para dañar.

Aplicabilidad en la práctica clínica: las reacciones febriles post-vacunales son infrecuentes, más aún después de la incorporación de la vacuna acelular para la tos ferina. Por ello, la administración preventiva de antitérmicos es una práctica que no tiene en la actualidad razón de ser en los países donde se dispone de este tipo de vacuna para cubrir a la totalidad de la población susceptible⁵. En aquellas naciones que no disponen aún de ella, o en el caso, en que deba administrarse cualquier otra vacuna con antígenos capsulares o vesiculares (antimeningococo tipo B)⁶ que induzcan o puedan inducir reacciones febriles importantes, la profilaxis antipirética podría constituir todavía una opción aceptable. Aunque sin duda lo óptimo es reservar estos fármacos sólo para cuando la fiebre aparece después de la administración de una vacuna; y únicamente en el caso de que dicha fiebre provoque una afectación importante del estado general del niño. Respecto a la posible influencia del tratamiento profiláctico antitérmico sobre la inmunogenicidad de las vacunas, es necesario el diseño y ejecución de ensayos clínicos, cuyo objetivo principal sea resolver esta cuestión.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existen.

BIBLIOGRAFÍA

- Lewis K, Cherry JD, Sachs MH, Woo DB, Hamilton RC, Tarle JM, et al. The effect of prophylactic acetaminophen administration on reactions to DTP vaccination. *Am J Dis Child.* 1988;142:62-5.
- Ipp MM, Gold R, Greenberg S, Goldbach M, Kupfert BB, Lloyd DD, et al. Acetaminophen prophylaxis of adverse reactions following vaccination of infants with diphtheria-pertussis-tetanus toxoids-polio vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 1987;6:721-5.
- Long SS, Deforest A, Smith DG, Lazaro C, Wassilak GF. Longitudinal study of adverse reactions following diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in infancy. *Pediatrics.* 1990;85:294-302.
- Chernesky M, O'Neill D, Pickard L, Castriciano S, Kraftcheck D, Sellors J, et al. Immunogenicity and adverse reactions of influenza vaccination in elderly patients given acetaminophen or placebo. *Clin Diagn Virol.* 1993;1: 129-36.
- Manley J, Taddio A. Acetaminophen and ibuprofen for prevention of adverse reactions associated with childhood immunization. *Annals of Pharmacotherapy.* 2007;41:1227-32.
- Wong SH, Lennon DR, Jackson CM, Stewart JM, Reid S, Ypma E, et al. Immunogenicity and tolerability in infants of a New Zealand epidemic strain meningococcal B outer membrane vesicle vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:385-90.