

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

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

## Artículos Valorados Críticamente

### Los antitérmicos profilácticos, ¿disminuyen la respuesta inmune a las vacunas?

Juanes de Toledo B<sup>1</sup>, González Rodríguez P<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CS Collado Villalba Pueblo. Collado Villalba. Madrid. España.

<sup>2</sup>CS Barrio del Pilar. Madrid. España.

Correspondencia: Blanca Juanes de Toledo, [blanca.juanesdetoledo@gmail.com](mailto:blanca.juanesdetoledo@gmail.com)

---

**Palabras clave en inglés:** antipyretics, immunogenicity vaccine, vaccines, pneumococcal vaccines.

**Palabras clave en español:** antipiréticos, inmunogenicidad vacunal, vacunas, vacunas neumocócicas.

**Fecha de recepción:** 26 de septiembre de 2017 • **Fecha de aceptación:** 28 de septiembre de 2017

**Fecha de publicación del artículo:** 4 de octubre de 2017

---

Evid Pediatr. 2017;13:34.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Juanes de Toledo B, González Rodríguez P. Los antitérmicos profilácticos, ¿disminuyen la respuesta inmune a las vacunas? Evid Pediatr. 2017;13:34.

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

---

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2017;13:34>

©2005-17 • ISSN: 1885-7388

# Los antitérmicos profilácticos, ¿disminuyen la respuesta inmune a las vacunas?

Juanes de Toledo B<sup>1</sup>, González Rodríguez P<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CS Collado Villalba Pueblo. Collado Villalba. Madrid. España.

<sup>2</sup>CS Barrio del Pilar. Madrid. España.

Correspondencia: Blanca Juanes de Toledo, blanca.juanesdetoledo@gmail.com

**Artículo original:** Wysocki J, Center KJ, Brzostek J, Majda-Stanislawski E, Szymanski H, Sxenborn L, *et al.* A randomized study of fever prophylaxis and the immunogenicity of routine pediatric vaccinations. *Vaccine*. 2017;35:1926-35.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** la administración de antitérmicos de forma profiláctica afecta a la respuesta inmune a las vacunas. Estos efectos varían según la vacuna, el antitérmico utilizado y el momento de administración. En lactantes, el paracetamol interfiere con la respuesta inmune a los antígenos neumocócicos y el ibuprofeno puede reducir la respuesta a la tosferina y al tétanos.

**Comentario de los revisores:** este estudio sugiere que la mejor respuesta inmune a la vacunación se alcanza sin la utilización de antitérmicos profilácticos.

**Palabras clave:** antipiréticos, inmunogenicidad vacunal, vacunas, vacunas neumocócicas.

## Does the prophylactic antipyretics administration decrease the immune response to vaccines?

### Abstract

**Authors' conclusions:** prophylactic antipyretics affect immune responses to vaccines; these effects vary depending on the vaccine, antipyretic agent, and time of administration. In infants, paracetamol may interfere with immune responses to pneumococcal antigens, and ibuprofen may reduce responses to pertussis and tetanus antigens. The use of antipyretics for fever prophylaxis during infant vaccination merits careful consideration.

**Reviewers' commentary:** this study suggests that the best immune response to vaccination is reached without the use of prophylactic antipyretics.

**Key words:** antipyretics, immunogenicity vaccine, vaccines, pneumococcal vaccines.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** conocer si la utilización de paracetamol o ibuprofeno en la vacunación interfiere con la respuesta inmune a la vacuna neumocócica conjugada (VCN13) administrada con la vacuna hexavalente (VH).

**Diseño:** ensayo clínico aleatorizado controlado abierto con cuatro ramas de intervención.

**Emplazamiento:** 14 centros en Polonia entre agosto de 2011 y enero de 2013.

**Población de estudio:** se incluyen 908 niños de 2 meses de edad. Se excluyeron si existía alguna contraindicación para vacunar, reacción anafiláctica a algún componente, alergia o

contraindicación a los antitérmicos o utilización de medicación crónica que interaccionase con los antitérmicos.

**Intervención:** se formaron cinco grupos de forma aleatoria utilizando un sistema de voz interactiva para administrar las vacunas a los 2, 3 y 4 meses (primovacuna) y a los 12 meses (dosis de refuerzo).

Los grupos 1 y 2 recibieron paracetamol a 15 mg/kg/dosis o ibuprofeno 10 mg/kg/dosis, respectivamente, comenzando 6-8 horas tras la vacunación (diferido) y a las 6-8 horas de la primera dosis.

Los grupos 3 y 4 recibieron paracetamol e ibuprofeno respectivamente, a igual dosis, en el momento de la vacunación (simultáneo).

El grupo control (grupo 5) no recibió antitérmicos profilácticos. En todos los grupos se pudieron utilizar antitérmicos para tratar la fiebre u otros síntomas.

**Medición del resultado:** se midió la respuesta inmune a los 5 y 13 meses y se compararon los resultados entre los grupos de intervención y el grupo control.

El resultado principal fue determinar la inmunogenicidad de VCN13 mediante las concentraciones medias geométricas (GMC) de IgG específica para cada serotipo.

El resultado secundario fue determinar el nivel de la IgG específica ante VCN13 tras la dosis de refuerzo y la inmunogenicidad de los componentes de la VH (difteria, tétanos tosferina, hepatitis B, polio inactiva y *H. influenzae* tipo B) tras la primovacunación y la dosis de refuerzo.

Se utilizó la corrección de Bonferroni para control de posibles falsos positivos en el análisis multigrupo, con  $p < 0,0125$ . Para la valoración de los 13 serotipos de VCN13 en los distintos grupos se usó el método de Benjamin-Hochberg, que controla las comparaciones falsas negativas.

**Resultados principales:** completaron la vacunación 900 niños (99%) a los 4 meses y 892 a los 12 meses. No recibieron antitérmicos según protocolo menos del 10% de los niños en cada grupo.

Tras la primovacunación, el nivel de IgG neumocócica en los grupos 1 y 3 (paracetamol) fue inferior al del grupo 5 para todos los serotipos. La disminución en el grupo 3 (paracetamol simultáneo) fue estadísticamente significativa para 5 de los 13 serotipos (3, 4, 5, 6B y 23F) ( $p < 0,0125$ ). En los grupos 2 y 4 (ibuprofeno) no hubo diferencias con el grupo 5. No hubo diferencias tras la dosis de refuerzo.

La respuesta inmune a la VH fue inferior en el grupo 4 (ibuprofeno simultáneo) que en el 5 ( $p < 0,0125$ ) frente al tétanos y la tosferina tras la primovacunación, no tras la dosis de refuerzo.

No hubo diferencias significativas en los niveles de IgG considerados protectores frente a los serotipos de la VCN 13 ( $> 0,35 \mu\text{g/ml}$ ) ni en la VH.

En todos los grupos la fiebre fue leve y de corta duración ( $< 1,5$  días). En el segundo día, los grupos 2 y 4 (ibuprofeno) tuvieron más fiebre (17,3-41%) que los grupos 1 y 3 (paracetamol) (11,8- 26,8%) y que el grupo 5 (13,2-21,9%).

**Conclusión:** la administración de antitérmicos de forma profiláctica afecta la respuesta inmune a las vacunas. Estos efectos varían según la vacuna, el antitérmico utilizado y el momento de administración. En lactantes, el paracetamol interfiere con la respuesta inmune a los antígenos neumocócicos y el ibuprofeno puede reducir la respuesta a la tosferina y al tétanos.

**Conflicto de intereses:** varios investigadores han participado en ensayos financiados por GSK, Pfizer y Novartis (consultar el artículo original).

**Fuente de financiación:** financiado por Pfizer.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** La administración de la vacuna VCN13 se puede acompañar de fiebre hasta en un tercio de los casos. En ocasiones se administran antitérmicos de forma profiláctica, como el paracetamol e ibuprofeno. Hay estudios que sugieren interferencia en la respuesta inmune cuando el paracetamol se administra juntamente con la vacunación<sup>1</sup>. Sin embargo, no se había estudiado su efecto administrado horas después de la vacunación, ni si este efecto se produciría con otros fármacos ampliamente utilizados, como el ibuprofeno. Por ello, este estudio es importante para conocer el efecto de estos dos antitérmicos en la respuesta inmune vacunal.

**Valor o rigor científico:** la pregunta clínica está bien definida, la población de lactantes polacos se escogió por el bajo consumo de antitérmicos. La validez interna parece aceptable, los grupos homogéneos, aunque no se mencionan tipo de lactancia, asistencia a guardería o hermanos. La aleatorización fue externa, por un sistema de respuesta de voz interactivo con dudoso sesgo de selección; al no concretar el origen de la población, pudo existir sesgo de información tanto por los padres como el investigador a la hora de valorar la reacción febril y, además, el análisis de los datos fue realizado por el patrocinador (Pfizer). La validez externa puede estar limitada también, al tratarse de una población de idénticas características étnicas, que se sabe influyen en el metabolismo del paracetamol e ibuprofeno. El seguimiento fue completo, con unas pérdidas menores del 5%. Se realizó análisis modificado por intención de tratar.

**Importancia clínica:** la respuesta inmune frente a los serotipos de VCN13 fue menor en los grupos que recibieron paracetamol tanto simultáneo como diferido (grupos 1 y 3), siendo significativo en 5 de los 13 serotipos ( $p < 0,0125$ ). No hubo diferencias tras la dosis de refuerzo. La respuesta inmune frente a dos componentes de la VH (tosferina y tétanos) fue menor en el grupo que recibió ibuprofeno simultáneo (grupo 4). No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a alcanzar niveles protectores frente a la vacunación.

Aunque ambos antitérmicos no tienen efecto aparente en la respuesta inmune, puede que otros beneficios de la vacuna VCN13, como la protección frente a la otitis media o la disminución de la colonización nasofaríngea, se vean afectados, ya que pueden requerir niveles de anticuerpos más elevados. Además, la fiebre posvacunación fue similar entre los grupos, siendo incluso más frecuente en el segundo día en los grupos que recibieron ibuprofeno.

Estudios previos han descrito esta disminución de la fiebre<sup>1</sup> con disminución de la respuesta inmune, al igual que en estudios con otras vacunas también sin diferencias significativas<sup>2</sup>.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** la administración profiláctica de antitérmicos afecta la respuesta inmune de las vacunas estudiadas, por lo que debe desaconsejarse en la práctica diaria.

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

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Prymula R, Siegrist cA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, *et al.* Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet.* 2009;374:1339-50.
2. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F, Toneatto D, Kohl I, *et al.* A phase 2 randomized controlled trial of a multi-component meningococcal serogroup B vaccine (I): effects of prophylactic paracetamol on immunogenicity and reactogenicity of routine infant vaccines and 4CMenB. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10:1993-2004.