

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Editorial

Fármacos antitérmicos y vacunas: ¿sabemos ya lo que necesitamos saber?

Hernández Merino A

CS La Rivota. Alcorcón. Madrid. España.

Correspondencia: Ángel Hernández Merino, ahmerino@gmail.com

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

Fecha de publicación del artículo: 4 de octubre de 2017

Evid Pediatr. 2017;13:32.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Hernández Merino A. Fármacos antitérmicos y vacunas: ¿sabemos ya lo que necesitamos saber? Evid Pediatr. 2017;13:32.

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;13:32>

©2005-17 • ISSN: 1885-7388

Fármacos antitérmicos y vacunas: ¿sabemos ya lo que necesitamos saber?

Hernández Merino A

CS La Rivota. Alcorcón. Madrid. España.

Correspondencia: Ángel Hernández Merino, ahmerino@gmail.com

La fiebre y el dolor son los efectos adversos más frecuentes de las vacunaciones.

El tratamiento sintomático de la fiebre cuando es elevada o se acompaña de malestar relevante es aceptado por la mayoría de los sanitarios y ha sido objeto de innumerables estudios. No obstante, persisten las dudas sobre el papel de la elevación de la temperatura corporal como mecanismo defensivo fisiológico ante la infección y de la necesidad de su reducción en todos los casos.

Las guías actuales proponen el uso restrictivo de fármacos antitérmicos, limitándolos a solo algunos casos, más para reducir el malestar que la propia fiebre. El paracetamol y el ibuprofeno son los fármacos habitualmente usados.

Se han publicado numerosas guías y recomendaciones de uso de los antitérmicos. Sin embargo, se ha constatado una amplia falta de seguimiento de las mismas, tanto entre profesionales y en las rutinas de los centros sanitarios como entre las familias¹. El uso excesivo de antitérmicos en niños, bien por iniciativa de las familias² o por recomendación profesional, es usual pese a la evidencia disponible en contra³.

El alivio del malestar que acompaña a la fiebre es un objetivo terapéutico razonable, a pesar de las dudas respecto a los riesgos y beneficios de la fiebre y de su tratamiento⁴, aunque es necesario que se haga conforme a las evidencias y de forma sensata.

El caso de la fiebre tras la vacunación añade matices particulares. Si el grado de tolerancia de las familias y profesionales ante la fiebre de cualquier causa es baja, cuando se trata de las vacunaciones –intervención hecha en niños sanos– es, en general, aún menor.

Algunas guías especifican que los fármacos antitérmicos no están indicados para la prevención de la fiebre de las reacciones vacunales¹, incluso alguna mantiene que tampoco deben usarse en el manejo terapéutico de las mismas⁵, basándose en los hallazgos previos que advierten de que el uso de fármacos antitérmicos podría interferir con la respuesta inmunológica a las vacunas⁶.

Efectivamente, Prymula⁶ mostró en 2009 que el paracetamol administrado junto con la vacunación y en las siguientes horas

reduce significativamente los episodios febriles de moderado grado y el dolor (66% tras las dosis de primovacuna, 58% las de refuerzo), aunque no los episodios febriles de alto grado, que fueron muy infrecuentes en todo caso; y, lo que es más importante, reduce la concentración de anticuerpos frente a distintos antígenos vacunales (todos los serotipos de neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b, tétanos, pertactina y difteria), reducción que se mantuvo tras la dosis de refuerzo. Aventura la hipótesis de que el paracetamol podría interferir en las fases precoces de la respuesta inflamatoria (por ello, cuando se administra horas después tras aparecer la fiebre, la interferencia es considerablemente menor). Y concluyen que no debe usarse paracetamol junto con las vacunas.

Una revisión sistemática⁷ publicada en 2014 confirma la eficacia del paracetamol en la reducción de la fiebre tras la vacunación, y también una significativa reducción de la respuesta de anticuerpos cuando se usa paracetamol profiláctico, aunque manteniendo niveles considerados protectores en todo caso. Concluye destacando la necesidad de investigar el impacto real de lo encontrado en la efectividad de los programas de vacunación a escala poblacional.

Ahora contamos con dos nuevos estudios sobre la cuestión. En el primero de ellos, Wysocki *et al.*⁸ estudian el uso de paracetamol e ibuprofeno con las vacunas neumocócica (VNC13) y hexavalente. Encuentran que los antitérmicos afectan a la respuesta inmune en grado variable según los antígenos vacunales implicados, el fármaco usado y la pauta temporal de uso de estos:

- El paracetamol fue claramente superior al ibuprofeno en la reducción de la fiebre tras la vacunación.
- El paracetamol interfiere con la respuesta a los antígenos contenidos en la vacuna neumocócica, y el ibuprofeno en la correspondiente a la vacuna antipertusis y antitetánica. El efecto es mayor cuando el paracetamol se da de forma simultánea a la vacuna que cuando se da 6-8 horas después, y está presente sobre todo tras la primovacuna.
- Pese a las diferencias halladas, todos los individuos presentaron respuestas globalmente adecuadas.

En este número de *Evidencias en Pediatría*, Juanes *et al.*⁹ hacen un análisis crítico del estudio citado antes⁸, encontrando que

es un estudio correctamente planeado y llevado a cabo, al que únicamente puede ponerse el pero de estar realizado en una población étnicamente homogénea, lo cual puede limitar su validez externa, ya que es sabido que los condicionantes genéticos pudieran conferir diferencias en el metabolismo de ambos fármacos. Y, por otro lado, destacan los sólidos hallazgos de la capacidad del paracetamol para reducir la respuesta inmune a determinados antígenos vacunales en la primovacuna, aunque siempre hay que añadir el matiz de que su relevancia clínica está pendiente de aclarar.

El segundo estudio¹⁰ da cuenta de unos resultados opuestos a los anteriores. Muestra la respuesta a una vacuna pentavalente (DTPw-Hib-HB) en niños en los que se usó o no paracetamol profiláctico o con propósito terapéutico, encontrando que no hay diferencias en los distintos grupos. No obstante: 1) es un estudio *post hoc*, en el que no hubo aleatorización en cuanto al uso de paracetamol; 2) tampoco hacen distinciones entre la dosis y pauta de uso del paracetamol, y un número de individuos recibió también otros fármacos (ibuprofeno, ácido mefenámico), y, finalmente, 3) en todos los antígenos estudiados se halló algún tipo de reducción parcial de la respuesta, aunque sin significación en el análisis global (por encima del punto de corte de protección), y, por tanto, calificado como sin relevancia clínica.

Una valoración crítica de De Lucas *et al.*¹¹ del anterior estudio¹⁰ destaca que sus limitaciones comprometen la aplicabilidad de sus hallazgos a la práctica vacunal. Entre las más relevantes, señalan, además de lo ya dicho, que los resultados no discriminan entre las distintas pautas de paracetamol usadas, ni si se usaron otros fármacos con el mismo fin de forma simultánea o sucesiva; y que la vacuna probada era de tosferina de célula completa, actualmente ya no usada en nuestro medio.

La nueva vacuna frente al meningococo del serogrupo B (4CMenB) ha complicado este panorama. En un estudio¹² previo a su comercialización en Europa se informó de un incremento de la fiebre tras las vacunaciones rutinarias en los primeros meses de vida (4CMenB administrada sola: 26-41%; otras vacunas del primer año, administradas solas: 23-36%; 4CMenB junto con otras vacunas rutinarias: 51-61%).

La fiebre en lactantes de corta edad causa preocupación en las familias y en los pediatras y constituye un reto clínico complicado y un motivo frecuente para la realización de estudios y pruebas complementarias, así como de ingresos hospitalarios.

El impacto de la mayor reactogenicidad de la vacuna 4CMenB es, por tanto, relevante considerarlo. En el Reino Unido se incorporó esta vacuna en 2015 (8 y 16 semanas, y 12 meses de edad), y se ha notificado¹³ un incremento de las visitas a los Servicios de Urgencias tras la introducción de la vacuna en el calendario vacunal (visitas por eventos tras la vacunación por cada 1000 vacunaciones de 1,03 a 3,4 [$p < 0,001$] a los 2 meses, y de 0,14 a 1,13 [$p = 0,005$] a los 4 meses). Y esto a pesar de que el Public Health England (PHE) (2015)¹⁴

recomienda la administración de paracetamol junto con la vacunación, basándose en estudios previos¹⁵ que muestran que la coadministración de paracetamol con la vacuna 4CMenB reduce la fiebre (51-65% globalmente) tras la vacunación, y sin reducir la inmunogenicidad de las vacunas implicadas (no obstante, sí se comprueban ciertas reducciones de la respuesta a algunos antígenos, aunque no por debajo de los umbrales de protección).

En otro estudio¹⁶ se evalúa la relación entre el paracetamol e ibuprofeno con la frecuencia de la fiebre posvacunal y la inmunogenicidad tras la vacunación con la vacuna VNC10, en coadministración con las vacunas penta- o hexavalentes en lactantes menores de 12 meses de edad, y encuentran que el paracetamol redujo la frecuencia de la fiebre tras la vacunación, no así el ibuprofeno (usados tanto de forma profiláctica como terapéutica), y que el paracetamol profiláctico se asoció a una menor respuesta de anticuerpos en las dosis de primovacuna, mientras que la respuesta a los antígenos de la hexavalente no se modificó.

Como conclusión, y resumiendo, los hechos y las incertidumbres son¹⁷:

- Los antitérmicos son ampliamente usados para aliviar la fiebre, el dolor y el malestar tras la vacunación. El paracetamol es eficaz en la reducción de la fiebre posvacunal.
- El paracetamol, dado con propósito profiláctico, reduce la respuesta a algunos antígenos vacunales, de forma distinta según los estudios y sin que se haya comprobado que ello condicione una reducción de la efectividad vacunal. A la vez, otros estudios –los menos– hallan resultados contrarios o contradictorios.
- Desde el estudio de Prymula de 2009⁶, casi todas las guías y expertos han recomendado evitar el uso de antitérmicos para prevenir la fiebre posvacunal^{18,19}.
- La pauta de uso del paracetamol (cuándo, qué dosis) parece una cuestión crítica, pues el efecto deletéreo sobre la inmunogenicidad parece limitarse al uso previo o simultáneo del paracetamol respecto a la vacunación, no cuando se usa unas horas después. Y también, solo con la primovacuna, no con las dosis de refuerzo.

La multiplicación de vacunas, las nuevas tecnologías de fabricación, las combinaciones de antígenos y vacunas, y el creciente uso de adyuvantes –que tienden a incrementar la reactogenicidad– complican la evaluación del balance beneficio/riesgo del antitérmico.

Dilucidar esta cuestión es de gran interés para la salud pública: ¿hasta dónde es necesario evitar o tratar una fiebre posvacunal que es, como sabemos, autolimitada y leve-moderada?; la tendencia encontrada en cuanto a la reducción de la respuesta de anticuerpos frente a algunos antígenos ¿puede reducir la efectividad de los programas de vacunación?, y ¿qué

pasa en poblaciones especialmente vulnerables como los enfermos crónicos, inmunocomprometidos, mujeres gestantes, etc., que generalmente son excluidos de los estudios?; ¿sería distinto el impacto del uso de paracetamol en entornos con coberturas vacunales subóptimas?

¿Sabemos, pues, lo necesario para contestar a estas preguntas? No, son muchos los interrogantes abiertos. En tal caso, parece necesario mantener la prudente recomendación de no usar los fármacos antitérmicos para prevenir la fiebre posvacunal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chiappini E, Bortone B, Galli L, de Martino M. Guidelines for the symptomatic management of fever in children: systematic review of the literature and quality appraisal with AGREE II. *BMJ Open*. 2017;7:e015404.
2. Walsh A, Edwards H, Fraser J. Over-the-counter medication use for childhood fever: a cross-sectional study of Australian parents. *J Paediatr Child Health*. 2007;43:601-6.
3. El-Radhi AS. Fever management: Evidence vs current practice. *World J Clin Pediatr*. 2012;1:29-33.
4. Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics; Committee on Drugs, Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*. 2011;127:580-7.
5. McIntyre J. Management of fever in children. *Arch Dis Child*. 2011;96:1173-4.
6. 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.
7. Das RR, Panigrahi I, Naik SS. The effect of prophylactic antipyretic administration on post-vaccination adverse reactions and antibody response in children: a systematic review. *PLoS One*. 2014;9:e106629.
8. Wysocki J, Center KJ, Brzostek J, Majda-Stanislawski E, Szymanski H, Szenborn L, et al. A randomized study of fever prophylaxis and the immunogenicity of routine pediatric vaccinations. *Vaccine*. 2017;35:1926-35.
9. Juanes de Toledo B, González Rodríguez P. ¿Disminuye la administración profiláctica de antitérmicos la respuesta inmune a las vacunas? *Evid Pediatr*. 2017;13:34.
10. Sil A, Ravi MD, Patnaik BN, Dhingra MS, Dupuy M, Gandhi DJ, et al. Effect of prophylactic or therapeutic administration of paracetamol on immune response to DTWP-He-pB-Hib combination vaccine in Indian infants. *Vaccine*. 2017;35:2999-3006.
11. De Lucas N, Aparicio Rodrigo M. Por el momento se sigue desaconsejando la administración profiláctica de paracetamol en la vacunación infantil. *Evid Pediatr*. 2017;13:33.
12. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules - a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:573-82.
13. Nainani V, Galal U, Buttery J, Snape MD. An increase in accident and emergency presentations for adverse events following immunisation after introduction of the group B meningococcal vaccine: an observational study. *Arch Dis Child*. 2017 [en línea].
14. Using paracetamol to prevent and treat fever after MenB vaccination: National Health Service. En: Public Health England [en línea] [consultado el 28/09/2017]. Disponible en https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/483408/9413-paracetamol-menB-2page-A4-08-web.pdf
15. 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). *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:1993-2004.
16. Falup-Pecurariu O, Man SC, Neamtu ML, Chicin G, Baciu G, Pitic C, et al. Effects of prophylactic ibuprofen and paracetamol administration on the immunogenicity and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugated vaccine (PHiD-CV) co-administered with DTPa-combined vaccines in children: An open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13:649-60.
17. Saleh E, Moody MA, Walter EB. Effect of antipyretic analgesics on immune responses to vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:2391-402.
18. Brady MT, Swanson JT, AAP Committee on Infectious Disease and AAP Committee on Practice and Ambulatory Medicine. More study needed on antipyretics' effect on vaccine responses. *AAP News*. 2010;31.
19. Reducing pain at the time of vaccination: WHO position paper - September 2015. *Wkly Epidemiol Rec*. 2016;90:505-16.