

Hasta aclarar su repercusión sobre la respuesta inmune, debe desaconsejarse la administración de paracetamol para prevenir los efectos secundarios de las vacunas infantiles

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.

Objetivo. Investigar el efecto de la administración profiláctica de paracetamol coincidente con las vacunaciones infantiles, sobre la fiebre secundaria a estas y la respuesta inmunitaria.

Diseño. Dos ensayos clínicos relacionados, consecutivos (en fase de primovacunación y en fase de recuerdo), controlados y aleatorizados.

Emplazamiento. Diez centros sanitarios (sin especificar) de la República Checa.

Población de estudio. Consistió en 459 niños sanos de 9 a 16 semanas de vida en fase de primovacunación y 414 de ellos a los 12-15 meses de edad en el estudio del refuerzo. Criterios claros de inclusión y exclusión. En la primera fase hubo pérdidas del 8% en el grupo de intervención y en el de recuerdo, del 21%.

Intervención. Tras aleatorización mediante sistema informático en ambas fases, al grupo experimental (n = 226 niños en primovacunación y n = 178 en dosis de refuerzo) se le administra paracetamol por vía rectal (3 o 4 dosis) en las primeras 24 horas postvacunación (igual esquema vacunal en ambos), mientras que al grupo control (n = 233 y n = 172, respectivamente) no se le administra nada (tampoco placebo). En primovacunación reciben vacunación antineumocócica conjugada decavalente, vacuna hexavalente (DTPa-HBV-Polio-Hib) (dosis a los 3,4 y 5 meses de edad) y vacuna frente a rotavirus (3 y 4 meses). La dosis de refuerzo a los 12-15 meses consiste en un recuerdo de las dos primeras.

Medición de resultados. La principal variable medida fue la temperatura rectal igual o mayor de 38 °C (tomas pautadas realizadas por los padres). Secundariamente se midieron las tasas de respuesta inmunológica (determinación de anticuerpos) a cada componente de las vacunas un mes después de la primovacunación completa y del refuerzo.

Resultados principales. El porcentaje de niños con fiebre igual o mayor de 38 °C fue significativamente menor en el grupo de intervención, siendo el número necesario de pacientes a tratar (NNT) calculado a partir de los datos del estudio de 4,08 (intervalo de confianza [IC] 95%: 3,00 a 6,39) para el conjunto de dosis de la primovacunación, y de 4,51 (IC 95%: 3,09 a 8,34) para la dosis de refuerzo. Valorando la media geométrica de las concentraciones de anticuerpos (GMC), la respuesta inmunológica fue significativamente menor en el grupo tratado para los 10 serotipos de pneumococo, para difteria, tétanos, *Haemophilus b* y tos ferina en la primovacunación, y para tétanos y todos los neumococos, menos el 19 F, en el refuerzo. Considerando alcanzar los puntos de corte de eficacia para los títulos de anticuerpos opsonofagocíticos, solamente en primovacunación hubo peores porcentajes en el grupo de intervención para los serotipos 1, 5 y 6 B de pneumococo y para *Haemophilus b*, y no hubo diferencias para ningún antígeno vacunal en las dosis de refuerzo.

Conclusión. Dado que la respuesta inmunológica a varios antígenos vacunales se ve reducida, la administración profiláctica rutinaria de paracetamol debería ser desaconsejada, aunque sea eficaz para disminuir las reacciones febriles.

te si el efecto secundario lo exige. Por contra, muy pocos estudios han valorado la inmunogenicidad. Una pregunta clínica sobre el tema publicada en TRIP Answers en 2007² concluía que no había estudios que relacionasen la profilaxis con la disminución de inmunogenicidad.

En este contexto se plantea este estudio. En él, la población de estudio aparentemente sería asimilable a la de nuestro medio, ya que aunque no detalla el tipo de centro, son niños sanos captados en 10 centros sanitarios de la República Checa. No se explicitan criterios sobre el tamaño muestral, y llama la atención, ya que en ClinicalTrials.gov podemos comprobar que en los dos registros que hacen los autores, en el de dosis de refuerzo (NCT00496015), plantean un tamaño muestral de 700 niños (350 finalmente estudiados). Hay que destacar también, como problema metodológico, la ausencia de administración de placebo en el grupo control. Los padres, que registran las temperaturas, conocen si a sus hijos se les ha administrado o no el medicamento. Además, la conclusión principal del estudio, la pérdida de inmunogenicidad, se hace tomando como base la serología como parámetro que interpreta la eficacia de la vacuna, pero que no valora plenamente la inmunidad de memoria (un debate ya resuelto con las reinmunizaciones de hepatitis B); si se valoran los puntos de corte en lugar de las cifras medias, las diferencias son escasas y solo en la primovacunación con vacunas conjugadas. Además, falta valorar a largo plazo la inmunogenicidad (no solo tras un mes), y quedan por resolver las consecuencias clínicas que estos parámetros analíticos podrían o no tener (efectividad). Resaltamos, también, que los análisis de subgrupos que los autores realizan atribuyen el efecto al paracetamol y no a la fiebre, y demuestran que no se afecta la inmunogenicidad cuando cualquier antitérmico se utiliza para tratamiento sintomático.

Si se puede extraer alguna recomendación, parece que sería la prudencia en la realización de esta práctica hasta que nuevas investigaciones aclaren qué sucede a largo plazo y con qué vacunas en concreto. En definitiva, aunque el paracetamol sea eficaz profilácticamente administrado para disminuir la fiebre, dado que la mayoría de las vacunas actuales dan reacciones leves (aunque frecuentes) y las dudas planteadas sobre inmunogenicidad en este estudio, parece lógico desaconsejar esta práctica profiláctica.

César García Vera

Pediatra de Atención Primaria. Investigador Colaborador del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Centro de Salud Sagasta-Ruiseñores. Zaragoza. España.

Comentario

La administración profiláctica de antitérmicos con la vacunación fue práctica habitual para disminuir los posibles efectos secundarios. Sin embargo, con las modernas vacunas, esta práctica comenzó a cuestionarse. De hecho, una de las revisiones más recientes¹ recomienda la administración sola-

Bibliografía

1. Manley J, Taddio A. Acetaminophen and ibuprofen for prevention of adverse reactions associated with childhood immunization. *Ann Pharmacother*. 2007;41:1227-32.
2. TRIP Answers – 2007. In children who are receiving routine vaccinations, is there any evidence that giving antipyretic medication reduces the immune response to the vaccine? Disponible en: <http://www.tripanswers.org/Answer.aspx?qid=3277>