



Uso de paracetamol como profiláctico o postvacunación: Revisión de la evidencia.

Autora: QF. Carmen Gloria Lobos

Revisores: QF. María Alejandra Rodríguez, QF. Adiel Saldaña

La mayoría de los Eventos Supuestamente Atribuidos a Vacunación o Inmunización (ESAVI) son leves y transitorios, desaparecen sin tratamiento y no ocasionan trastornos a largo plazo. Los eventos más frecuentes son: reacción en el sitio de administración y fiebre, siendo esta última autolimitada y de una intensidad desde leve a moderada.

En este contexto, se ha llevado a cabo una revisión de la evidencia científica, en el buscador PubMed, con la finalidad de conocer la evidencia científica en la utilización de paracetamol de manera profiláctica y/o postvacunal, en la cual se revisaron 9 publicaciones que comprenden revisiones sistemáticas y estudios randomizados. El criterio utilizado para la búsqueda de los artículos fue la utilización de palabras claves “paracetamol”, “profiláctico”, “fiebre” e “inmunogenicidad”, en idioma inglés y español, además se revisó los artículos de posición en temas de inmunización de la Organización Mundial de la Salud y una guía del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización.

Estudios sobre efectos post-vacunales y niveles de anticuerpos con el uso de paracetamol.

El estudio realizado por Prymula *et al.*, publicado el año 2009, en relación con el efecto del uso profiláctico de paracetamol sobre la frecuencia de las reacciones febriles y la respuesta de los anticuerpos

frente al antígeno de la vacuna, es uno de los estudios de referencia, ya que fue el primer artículo publicado en relación a este tema. Este estudio determinó que¹:

Las reacciones febriles moderadas y el dolor local disminuyeron significativamente con la utilización de paracetamol de manera profiláctica y posterior a la inmunización. Sin embargo, esto no fue así para los episodios febriles de alto grado, mayores a 39.5°C, los cuales, en todo caso, fueron infrecuentes.

Los pacientes que utilizaron paracetamol presentaron una inmunogenicidad reducida después de la administración de la primera dosis de la vacuna, así como también después de las dosis de refuerzo, para todos los serotipos vacunales de neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b, tétanos, difteria y *pertussis*. No obstante, las dosis de refuerzo presentaron una reducción menos marcada que la primera dosis, planteándose la hipótesis de que ello, aparentemente, se debe a que la fiebre y las señales inflamatorias correspondientes, ya se han establecido en la primera administración. La relevancia clínica de estos hallazgos inmunológicos es desconocida y necesita más evaluación.

Aunque las reacciones febriles disminuyeron significativamente, la administración profiláctica de fármacos antipiréticos en el momento de la vacunación, no debe recomendarse de manera rutinaria, ya que las respuestas de anticuerpos a varios antígenos de las vacunas estudiadas, se vieron reducidas.

No obstante, los resultados que se analizaron en

este artículo fueron a muy corto plazo, ya que se recogieron muestras de sangre antes de la primera dosis y 1 mes después de la vacunación primaria; respecto de la dosis de refuerzo, se realizó el mismo esquema y también previo a la administración de la dosis de refuerzo y 1 mes después de la dosis de refuerzo, y podrían no expresar una respuesta inmune completa en los niños vacunados. Aparentemente, cuando el paracetamol se administra sólo como tratamiento, es decir, posterior a las 24 horas, no induciría reducción en la respuesta inmune; los autores atribuyen este hecho a que no ocurriría en este 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.

Estudios posteriores corroboran lo determinado en el estudio de Prymula *et al.*; entre ellos, la revisión sistemática de Dass *et al.*², del año 2014, confirma la eficacia de paracetamol en la reducción de la fiebre tras la vacunación y la reducción significativa en los niveles de anticuerpos tras su uso como profiláctico, aunque manteniendo los niveles considerados protectores en todos los casos. También destaca que es necesario investigar el impacto real de estos hallazgos en los programas de vacunación. En 2017, el estudio de Wysocki *et al.*³, evaluó la relación entre los antipiréticos paracetamol e ibuprofeno, con la frecuencia de la fiebre y la inmunogenicidad tras la vacunación, concluyendo que, el paracetamol reduce la frecuencia de la fiebre tras la vacunación, no así el ibuprofeno (usado profiláctico o terapéuticamente) y que en pacientes que han sido vacunados, por primera vez, la administración de paracetamol utilizado como profiláctico se asocia a una reducción no significativa en inmunogenicidad en los pacientes receptores de paracetamol en comparación con quienes no recibieron profilaxis, mientras que la respuesta a otros antígenos no se ve modificada. Por otra parte, el estudio de Sil *et al.*⁴, también del año 2017, demostró que no hay diferencias en la respuesta inmune, tanto para el grupo de niños que utilizaron paracetamol como profi-

lático, como en aquellos que lo recibieron con fines terapéuticos. No obstante, la valoración crítica de este artículo realizado por De Lucas *et al.*⁵, describe que el estudio de Sil *et al.* posee limitaciones, tales como: la falta de aleatorización de los grupos, no se mencionan distinciones de dosis y pautas de uso de paracetamol, y se omite información respecto del número de individuos que recibieron otros medicamentos antipiréticos como, por ejemplo, ibuprofeno o ácido mefenámico, ya sea de manera concomitante o sucesiva.

Otra revisión de la literatura es la desarrollada por Hernández Merino⁶ el año 2017, en la cual se listan las siguientes conclusiones:

- 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 post-vacunal.
- El paracetamol, administrado con propósito profiláctico, según diferentes estudios, reduce la respuesta a algunos antígenos vacunales, sin que se haya comprobado que ello condicione una reducción de la efectividad vacunal. Existe también, un menor número de estudios, que muestran resultados contrarios o contradictorios.
- Desde el estudio de Prymula *et al.*¹, una gran mayoría de guías y expertos han recomendado evitar el uso de antitérmicos para prevenir la fiebre post-vacunal.
- La pauta de uso de paracetamol parece ser una cuestión crítica, pues el efecto deletéreo sobre la inmunogenicidad, al parecer, se limita al uso previo o simultáneo de paracetamol en la primovacuna, no interfiriendo cuando se usa con las dosis de refuerzo, o unas horas después de ocurrida la vacunación.

Basado en la suposición de que había una relación causal entre la fiebre y las convulsiones febriles, se propuso la hipótesis de que el uso de antipiréticos podría prevenir las convulsiones febriles post inmunización, no obstante, posterior a la realización de

varios estudios, se concluyó que no existe evidencia que demuestre el beneficio de administrar antipiréticos de manera profiláctica para evitar la ocurrencia de estas convulsiones posterior a la administración de vacunas, especialmente considerando que pueden disminuir la respuesta inmune a éstas⁷.

Recomendaciones de grupos de expertos.

Adicionalmente, no se puede dejar de mencionar que, a nivel mundial, el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE, por sus siglas en inglés) de la Organización Mundial de la Salud, publicó el año 2015 un documento de posición sobre la “Reducción del dolor que causa la vacunación”, en el cual se describe la falta de evidencia de la efectividad para mitigar el dolor y/o el potencial para alterar la efectividad de la vacuna, particularmente con la administración de analgésicos orales (por ejemplo, paracetamol, ibuprofeno) antes o en el momento de la vacunación. No obstante, si el paciente cursa con dolor los días posteriores a la vacunación, se pueden administrar analgésicos orales para mitigar el dolor y/o la fiebre⁸.

En 2017, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunizaciones (ACIP) por sus siglas en inglés, de los EEUU, indicó que no se aconseja el uso de antipiréticos en el momento de la vacunación, no obstante, permite su uso posterior para el tratamiento de las molestias locales o fiebre que pueden surgir después de la vacunación. En estas directrices, también se señala que los antipiréticos en el momento de la vacunación, no reducen el riesgo de presentar convulsiones febriles⁹.

En tanto, a nivel nacional, el Programa Nacional de Inmunización no aconseja la administración de paracetamol como medida preventiva, en vista de que puede reducir la respuesta inmune de las vacunas¹⁰.

Mecanismo por el cual se reduce la producción de anticuerpos.

En cuanto a los mecanismos por los cuales los analgésicos antipiréticos afectan la generación de anticuerpos después de la inmunización, ellos no están claros, es así como un estudio demostró que el salicilato inhibe el complemento, pero la unión de anticuerpos no se vio afectada. Posteriormente, diversos estudios han demostrado que los analgésicos antipiréticos afectan el sistema inmune adaptativo, en diferentes puntos a lo largo de la vía desde la respuesta celular inicial (respuesta en el sitio de inyección) hasta la producción de anticuerpos¹¹.

En general, las acciones de los analgésicos antipiréticos en las células y en las vías de señalización parecen ser diversas y los estudios realizados hasta la fecha han demostrado efectos opuestos, esto pone de relieve nuestra falta de comprensión en el mecanismo por el cual los antipiréticos reducen la generación de anticuerpos inducidos por la vacuna y la necesidad de más estudios en este ámbito¹¹.

No obstante, en el artículo de Ezzeldin Saleha, M¹¹, se describe un probable mecanismo donde el antígeno de la vacuna administrada induciría, en el sitio de inyección, inmunidad e inflamación. Posteriormente, los mediadores desencadenan la migración de leucocitos y activan las células dendríticas (DC). Las DC capturan, procesan y presentan el antígeno a las células T CD4 naive e inducen su proliferación y diferenciación en células T auxiliares (Th0). Las Th0 son influenciadas por las citocinas y otros estímulos y se diferencian en subconjuntos T-helper Th1 (asociado con respuestas celulares) y Th2 (asociado con respuestas humorales). Las células Th2 interactúan con las células B y secretan citocinas (IL4, IL5, IL13) que conducen a la proliferación y diferenciación de células B en células plasmáticas secretoras de anticuerpos y células B de memoria.

Conclusiones.

De acuerdo con la literatura disponible, es posible extraer las siguientes conclusiones:

1. El paracetamol es eficaz para reducir la fiebre que acompaña a las vacunaciones.
2. Desde el punto de vista inmunológico, la interferencia del paracetamol con la respuesta inmunológica tiene bases fisiológicas probables, provocando una reducción en la respuesta inmune.
3. Existe evidencia sobre la reducción de la respuesta de anticuerpos frente a algunos antígenos cuando se utiliza paracetamol, especialmente cuando es utilizado como profilaxis o simultáneamente a la vacunación, pero no se ha demostrado que esta reducción deteriore la efectividad de los programas de vacunación. Esta reducción puede ser especialmente relevante en lugares donde la cobertura vacunal se encuentre bajo el nivel óptimo.
4. Finalmente, y a la luz de la evidencia científica disponible hasta el momento, es recomendable mantener la indicación de evitar el uso profiláctico de paracetamol, reservando su empleo solo con fines terapéuticos.

REFERENCIAS:

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; 374:1339-1350.
2. 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.
3. 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.
4. 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-HepB- Hib combination vaccine in Indian infants. *Vaccine*. 2017; 35:2999-3006.
5. 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.
6. Hernández Merino A. Fármacos antitérmicos y vacunas: ¿sabemos ya lo que necesitamos saber? *Evid Pediatr*. 2017; 13:32.
7. Monfries N., Goldman. Prophylactic antipyretics for prevention of febrile seizures following vaccination. *Child Health Update*. 2017.
8. OMS. Reducing pain at the time of vaccination: WHO position paper – September 2015. *Weekly epidemiological record*. [en línea] 2015;39(90): 505-516. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2015/wer9039.pdf?ua=1>.
9. (Kroger AT, Duchin J, Vazquez M. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2017.
10. Ministerio de Salud. Programa Nacional de Inmunizaciones. [en línea]. Disponible en: <http://vacunas.minsal.cl/informacion-al-profesional/preguntas-frecuentes-personal-de-salud/>.
11. Ezzeldin Saleha, M. Anthony Moodyb, and Emmanuel B. Walterc. Effect of antipyretic analgesics on immune responses to vaccination. *HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS*. 2016, VOL. 12, NO. 9, 2391–2402. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1183077>