

Antitérmicos y vacunas: ¿debemos usarlos para reducir la fiebre posvacunal?

A. Hernández Merino

Pediatra. CS La Rivota. Alcorcón. Madrid. España.

La fiebre y el dolor son los efectos adversos más frecuentes de las vacunaciones. La pregunta planteada es: ¿hay algo nuevo en el manejo de estos síntomas?

El tratamiento sintomático de la fiebre cuando es elevada o se acompaña de malestar es aceptado por la mayoría de los sanitarios, a pesar de 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 un uso restrictivo de los fármacos antitérmicos, situando el objetivo en reducir el malestar general más que la propia fiebre. Pese a estas recomendaciones, se ha constatado una amplia variabilidad y falta de seguimiento de las mismas y un uso extenso de los fármacos antitérmicos^{1,2}. El alivio del malestar que acompaña a la fiebre es un objetivo terapéutico razonable, aunque es necesario que se haga conforme a las evidencias y de forma prudente³.

Algunos autores insisten en que los fármacos antitérmicos no están indicados para la prevención de la fiebre de las reacciones vacunales¹, incluso alguno mantiene que tampoco deben usarse en el manejo terapéutico de las mismas⁴, basándose en el principio de prudencia ante los hallazgos previos que advierten de que podrían interferir con la respuesta inmunológica a las vacunas⁵.

Prymula *et al.*⁵, en 2009, mostraron que el paracetamol administrado junto con la vacunación y en las siguientes horas es eficaz en la reducción de la fiebre posvacunal, pero también 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).

Una revisión sistemática⁶ 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 de forma profiláctica, aunque manteniendo niveles considerados protectores en todo caso.

En un estudio reciente⁷ se evalúa 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, y destacan que: 1) el paracetamol fue claramente superior al ibuprofeno en la reducción de la fiebre tras la vacunación; 2) el paracetamol interfiere con la respuesta a los antígenos contenidos en la vacuna neumocócica, siendo el efecto mayor cuando se da de forma simultánea a la vacuna que cuando se da 6-8 horas después, y presente sobre todo tras la primovacuna, y 3) pese a las diferencias halladas, todos los individuos presentaron respuestas globalmente adecuadas. Este estudio presenta alguna limitación en cuanto a su validez externa por estar realizado en una población étnicamente homogénea⁸.

La nueva vacuna frente al meningococo del serogrupo B (4CMenB) ha complicado este panorama. En un estudio previo a su comercialización en Europa⁹ 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 notificado¹⁰ 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 recomienda la administración de paracetamol junto con la vacunación, basándose en estudios previos¹¹ que muestran que la coadministración de paracetamol con la vacuna 4CMenB reduce la fiebre (51-65% globalmente) tras la vacunación, 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).

Como conclusión, y resumiendo, los hechos conocidos son¹²:

- 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, no así el ibuprofeno.
- 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 2009⁵, casi todas las guías y expertos han recomendado evitar el uso de antitérmicos para prevenir la fiebre posvacunal.
- La pauta de uso del paracetamol (cuándo, qué dosis) parece una cuestión crítica, pues el efecto deletéreo sobre la inmunogenicidad parece concentrarse en el 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 reactividad– complican la evaluación del balance beneficio/riesgo del antitérmico.

Dilucidar esta cuestión es de gran interés de salud pública: 1) ¿hasta dónde es necesario evitar o tratar una fiebre posvacunal que es, como sabemos, autolimitada y leve-moderada en la mayoría de los casos?; 2) 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?; 3) ¿qué pasa en poblaciones especialmente vulnerables como los enfermos crónicos, inmunocomprometidos, mujeres gestantes, etc., que generalmente son excluidos de los

estudios?; y, finalmente, 4) ¿sería distinto el impacto del uso de paracetamol en entornos con coberturas vacunales subóptimas o con otros factores concomitantes con capacidad para interferir con la respuesta inmune, como la malnutrición?

Parece necesario mantener la prudente recomendación de no usar los fármacos antitérmicos para prevenir la fiebre posvacunal, y en el caso del uso terapéutico hacerlo de forma razonable¹². Para esto es necesario reconducir la ansiedad de familias y sanitarios en el manejo de la fiebre, adaptando el proceder al hecho de que las vacunaciones sistemáticas reducen sustancialmente la probabilidad de una infección bacteriana grave en los lactantes febriles.

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. El-Radhi AS. Fever management: Evidence vs current practice. *World J Clin Pediatr*. 2012;1:29-33.
3. Sullivan JE, Farrar HC, the Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Committee on Drugs. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*. 2011;127:580-7.
4. McIntyre J. Management of fever in children. *Arch Dis Child*. 2011;96:1173-4.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Juanes de Toledo B, González Rodríguez P. Los antitérmicos profilácticos, ¿disminuyen la respuesta inmune a las vacunas? *Evid Pediatr*. 2017;13:34.
9. 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.
10. Nainani V, Galal U, Battered 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 prensa].
11. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F, Toneatto D, Kohl I, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I). *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:1993-2004.
12. Hernández Merino A. Fármacos antitérmicos y vacunas: ¿sabemos ya lo que necesitamos saber? *Evid Pediatr*. 2017;13:32.