

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Por el momento se sigue desaconsejando la administración profiláctica de paracetamol en la vacunación infantil

De Lucas García N¹, Aparicio Rodrigo M²

¹SAMUR-Protección Civil. Madrid. España.

²CS Entrevías. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Correspondencia: Nieves de Lucas García, delucasn@gmail.com

Palabras clave en inglés: immunogenicity, vaccine, paracetamol, pentavalent vaccine, prophylactic, vaccine.

Palabras clave en español: inmunogenicidad vacunal, paracetamol, vacuna pentavalente, profiláctico, vacuna.

Fecha de recepción: 25 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;13:33.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

De Lucas García N, Aparicio Rodrigo M. Por el momento se sigue desaconsejando la administración profiláctica de paracetamol en la vacunación infantil. Evid Pediatr. 2017;13:33.

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;13:33>

©2005-17 • ISSN: 1885-7388

Por el momento se sigue desaconsejando la administración profiláctica de paracetamol en la vacunación infantil

De Lucas García N¹, Aparicio Rodrigo M²

¹SAMUR-Protección Civil. Madrid. España.

²CS Entrevías. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Correspondencia: Nieves de Lucas García, delucasn@gmail.com

Artículo original: 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.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: no se encontraron evidencias de que el paracetamol, administrado tanto de forma profiláctica como terapéutica, tenga un impacto sobre la respuesta inmunológica a la vacuna pentavalente DTPc-HepB-Hib.

Comentario de los revisores: las limitaciones metodológicas de este estudio no permiten realizar ningún cambio en la práctica clínica actual, que desaconseja la administración profiláctica del paracetamol en la vacunación infantil.

Palabras clave: inmunogenicidad vacunal, paracetamol, vacuna pentavalente, profiláctico, vacuna.

Prophylactic administration of acetaminophen in childhood vaccination is still not recommended

Abstract

Authors' conclusions: the study found no evidence that paracetamol usage either as prophylactic or for treatment impact immunological responses to DTwP-HepB-Hib combination vaccine

Reviewers' commentary: the methodological deficiencies of this study do not allow to make any change in the current clinical practice, which discourages the prophylactic administration of acetaminophen in childhood vaccination.

Key words: immunogenicity, vaccine, paracetamol, pentavalent vaccine, prophylactic, vaccine.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar el efecto del tratamiento con paracetamol (profiláctico [PP] o terapéutico [PT]) sobre la respuesta inmunológica a la vacuna pentavalente (difteria, tétanos, tosferina celular, hepatitis B, *Haemophilus influenzae*) (VP) en lactantes.

Diseño: estudio de cohortes realizado a partir del análisis *post hoc* de un ensayo clínico controlado aleatorio multicéntrico (11 centros) simple ciego, diseñado para comparar dos vacunas pentavalentes (la vacuna producida por Sanofi Pasteur frente a vacuna autóctona producida en La India).

Emplazamiento: La India.

Población de estudio: 1085 niños de entre 6-8 semanas de vida. Criterios de exclusión: menor de 37 semanas de edad gestacional, enfermedad crónica, haber recibido otras vacunas

diferentes a la polio oral, dosis neonatal de hepatitis B o báculo de Calmette-Guérin (BCG).

Intervención: se analizó la respuesta inmunológica tras la administración de tres dosis de dos preparados diferentes de VP (6-8 semanas, 10-12 semanas, 14-16 semanas) y se relacionó con la administración (PP o PT) o no de paracetamol.

Medición del resultado: niveles de anticuerpos (seroprotección) frente a difteria ($\geq 0,01$ UI/ml), tétanos ($\geq 0,01$ UI/ml) y *Haemophilus influenzae* ($\geq 0,15$ μ g/ml) y de serorrespuesta para dos tipos de anticuerpos frente a tosferina (si seropositivo previo: aumento de anticuerpos; si seronegativo: cuadruplicación del nivel) y hepatitis B (≥ 10 UI/ml antes y tras la administración de la VP).

Resultados principales: se analizaron 928 pacientes (85%). No se encontraron diferencias en la respuesta inmunológica

entre pacientes con o sin paracetamol (tanto PP como PT) al analizar los resultados de las dos vacunas (combinados y sin combinar) frente a la tosferina celular, el *Haemophilus influenzae* y la hepatitis B. Encontraron un menor nivel de anticuerpos frente al tétanos (resultados combinados) en los pacientes con PP frente no paracetamol, aunque no hubo diferencias del PP con ninguno de los otros dos grupos. Los niveles de anticuerpos frente a la difteria en niños con PP y con vacuna autóctona fueron inferiores al de los niños del mismo grupo sin P, no hubo diferencias del PP con el resto de los dos grupos en este grupo vacunal ni al analizar los resultados combinados de las dos vacunas. La serorrespuesta frente a la vacuna de la tosferina fue similar en todos los grupos (no paracetamol: 63,6%; intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 58,8 a 68,3]; PP: 69% [IC 95: 56,9 a 79,5]; PT: 66% [IC 95: 61,4 a 70,4]).

Conclusión: parece que el paracetamol administrado como profilaxis o tratamiento de las reacciones vacunales tras la administración de VP no afectaría a la respuesta vacunal. Las diferencias observadas son mínimas y no parecen tener relevancia clínica.

Conflicto de intereses: diez de los 21 autores, entre ellos el primer y último firmantes, eran empleados del laboratorio de la vacuna investigada (Sanofi Pasteur). El resto de los autores recibieron becas de investigación del laboratorio Sanofi Pasteur.

Fuente de financiación: compañía farmacéutica Sanofi Pasteur, dueña de la vacuna objeto de la investigación.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: uno de los efectos secundarios más frecuentes tras la vacunación infantil es la fiebre. La administración de paracetamol posvacunal, principalmente de forma profiláctica, podría interferir en la respuesta inmunitaria a la vacunación^{1,2}.

Validez o rigor científico: se trata de un análisis *post hoc* de un ensayo clínico y por tanto no se ha realizado un diseño previo ni se estimó la muestra necesaria para responder a la pregunta planteada. Se analizaron 928 niños de los 1085 incluidos en el ensayo clínico inicial³ (pérdidas del 15%), cuyo objetivo no era el análisis del efecto del paracetamol, por lo que la recogida de los datos pudo ser menos rigurosa, y es fácil que no se incluyeran variables relevantes y posibles factores de confusión. Se compararon tres grupos: niños que no recibieron paracetamol, niños con PP y niños con PT. No se indica cómo se obtuvieron los datos de uso de paracetamol. Desconocemos si los niños incluidos en los tres grupos tenían características similares. No hay unas indicaciones de uso profiláctico ni terapéutico del paracetamol (fiebre, dosis, intervalo) ni en este estudio, ni en el ensayo clínico inicial, ni en el registro del mismo⁴. Se realizó un análisis descriptivo con IC 95, indicando en qué casos no se superponían los intervalos; sin embargo, algunos grupos de comparación parecen

escasos (PP) y este pequeño tamaño muestral puede ser la causa de la disparidad de los resultados, que no parecen tener una explicación clínica plausible (aumento de anticuerpos en unos análisis, descenso en otros). La realización de múltiples comparaciones hacía aconsejable haber utilizado mayor nivel de confianza en la estimación de los intervalos. De los 21 autores, diez (entre ellos el primer, tercer, cuarto, quinto y último autores) trabajaban en el laboratorio que financió el estudio, aunque no es evidente un conflicto de intereses en el estudio *ad hoc*. Los problemas de validez interna limitan la validez externa del estudio. El hecho de que se realice en niños que reciben vacuna frente a tosferina de células enteras en cualquier caso impediría la extrapolación de los resultados a los niños vacunados con la vacuna acelular, que produce menos efectos adversos.

Importancia clínica: en este estudio no se encuentran cambios en los niveles de anticuerpos tras la vacunación relacionados con el uso de paracetamol. En el análisis global, solo dos de los 24 intervalos comparados mostraron diferencias significativas, ninguna con el porcentaje de respuesta, solo para el PT y con dirección del efecto opuesta. Los resultados del estudio difieren de los encontrados en estudios previos^{1,2}, con un diseño más adecuado, en los que se demuestra que la administración profiláctica de paracetamol interfiere con la producción de anticuerpos de las vacunas.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la metodología del artículo no permite realizar ningún cambio en la práctica clínica habitual, que desaconseja la administración profiláctica del paracetamol.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

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;374:339-50.
2. Doedée AM, Boland GJ, Pennings JL, de Klerk A, Berbers GA, Van der Klis FR, et al. Effects of prophylactic and therapeutic paracetamol treatment during vaccination on hepatitis B antibody levels in adults: two open-label, randomised controlled trials. *PLoS One*. 2014;9:e98175.
3. Gandhi DJ, Dhaded SM, Ravi MD, Dubey AP, Kundu R, Lalwani SK. Safety, immune lot-to-lot consistency and non-inferiority of a fully liquid pentavalent DTWP-HepB-Hib vaccine in healthy Indian toddlers and infants. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12:946-54.
4. CTRI Trial Data En: Clinical Trials Registry (India) [en línea] [consultado el 28/09/2017]. Disponible en: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pdf_generate.php?trialid=5063&EncHid=&modid=&compid=%27,%275063det%27