Profilaxis con paracetamol o ibuprofeno para la prevención de las reacciones locales a la quinta dosis de la vacuna de difteria-tétanos-tos ferina acelular: un ensayo controlado aleatorizado

Lisa A. Jackson, MD, MPH[a,b,d], Maya Dunstan, RN[a], Patty Starkovich, RN[a], John Dunn, MD, MPH[c], Onchee Yu, MS[a], Jennifer C. Nelson, PhD[a,e], Thom Rees, MHA[a] y Ann Zavitkovsky, MPH[a]

ANTECEDENTES: **La frecuencia de reacciones vacunales locales aumenta con las dosis sucesivas de la vacuna de difteria, tétanos y tos ferina acelular (DTPa) y ocurren reacciones locales en la mayoría de los niños que reciben la quinta dosis de DTPa. No se conoce si estas reacciones se pueden evitar con el empleo profiláctico de paracetamol o ibuprofeno.**

MÉTODOS: **En este ensayo controlado, ciego, aleatorizado, con tres grupos, se aleatorizaron 372 niños para recibir con una razón 2:2:1 tres dosis de paracetamol, ibuprofeno o placebo. La primera dosis de la medicación del estudio se administró en las dos horas anteriores a recibir la quinta vacunación con DTPa y las otras dos dosis se administraron con intervalos de seis horas. Las medidas de resultado principales incluyeron una reacción local con una zona de enrojecimiento o coloración ≥ 5 cm de diámetro por la tarde o durante los dos días posteriores a la vacunación, un aumento de la circunferencia central de la extremidad ≥ 2 cm por la tarde o durante los dos días posteriores a la vacunación y una reacción local persistente, definida como una zona de enrojecimiento o coloración presente el tercer día después de la vacunación.**

RESULTADOS: **Se describió una reacción local con una zona ≥ 5 cm de enrojecimiento o coloración en el 35% de los niños del grupo con placebo, en comparación con el 33% en el grupo con paracetamol (p = 0,8) y el 37% de los niños en el grupo con ibuprofeno (p = 0,8). Además, no hubo una diferencia significativa entre los grupos con placebo o con tratamiento en la proporción con un aumento ≥ 2 cm de la circunferencia central de la extremidad o con una reacción local persistente.**

CONCLUSIONES: **No encontramos pruebas de que la profilaxis con paracetamol o ibuprofeno ofrezca un beneficio clínicamente significativo en la prevención de las reacciones locales a la quinta vacunación con DTPa.**

[a]Center for Health Studies and the Departments of [b]Preventive Care and [c]Pediatrics, Group Health Cooperative and the Departments of [d]Epidemiology and [e]Biostatistics, University of Washington, Seattle, Washington. Estados Unidos.

Financiado con una beca de investigación de Sanofi Pasteur.

Las vacunas de la tos ferina acelulares se asocian con tasas sustancialmente más bajas de fiebre posvacunación que las antiguas vacunas de la tos ferina enteras[1-5]. Sin embargo, la frecuencia de las reacciones locales aumenta con las dosis sucesivas de vacuna de difteria, tétanos y tos ferina acelular (DTPa) y estas reacciones son frecuentes después de la quinta vacunación con DTPa, que se administra entre los 4 y los 6 años de edad[6-9]. En una valoración previa, encontramos que aproximadamente las dos terceras partes de los niños que reciben la quinta vacunación con DTPa tienen una reacción local, una tercera parte tienen una reacción con una zona de eritema de 5 cm o más de diámetro, uno de cada diez tienen una reacción con una zona de eritema de 10 cm o más de diámetro y en uno de cada cincuenta el eritema se extiende a toda la extremidad[10]. Las reacciones locales a la quinta vacunación con DTPa son autolimitadas, pero se pueden asociar con dolor que puede limitar temporalmente las actividades habituales y las reacciones mayores pueden preocupar a los padres y los médicos.

Las intervenciones para la prevención de las reacciones locales a las vacunas con DTPa no han sido evaluadas y, por lo tanto, no se conoce si la profilaxis con medicamentos sin prescripción puede reducir la frecuencia y la gravedad de estas reacciones. Para determinar si la profilaxis con paracetamol o ibuprofeno mejora las reacciones locales después de la quinta vacunación con DTPa, realizamos un ensayo controlado aleatorizado.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Los participantes se asignaron aleatoriamente a un ensayo controlado de tres grupos paralelos sobre la profilaxis con paracetamol, ibuprofeno o placebo para prevención de las reacciones locales de la quinta vacunación con DTPa.

Participantes

El ensayo controlado aleatorizado fue anidado en un estudio postaprobación, no comparativo y prospectivo sobre la seguridad de la quinta dosis consecutiva de la vacuna DTPa Tripedia™ (Sanofi Pasteur, Swiftwater, PA) en Group Health Cooperative, una organización de mantenimiento de la salud en el Washington State. Los niños entre cuatro y seis años de edad que habían recibido cuatro vacunaciones previas con DTPa Tripedia™ en Group Health fueron identificados a través de los re-

gistros vacunales informatizados y se contactó con los padres por teléfono. Los niños no fueron elegibles para su inclusión en el ensayo si habían tenido una historia de hipersensibilidad a aspirina, ibuprofeno u otros agentes antiinflamatorios; disfunción hepática o renal conocida; una historia de ulceración, hemorragia o perforación gastrointestinal; defectos de la coagulación conocidos; dificultad para tomar medicamentos líquidos; o la necesidad de un uso continuado de paracetamol, ibuprofeno o cualquier otro agente antiinflamatorio. Los participantes fueron reclutados entre mayo de 2003 y junio de 2004.

Aleatorización y cegado

Los niños elegibles cuyos padres dieron el consentimiento para su participación fueron aleatorizados para recibir paracetamol, ibuprofeno o placebo con una razón 2:2:1 según una secuencia de aleatorización de tamaño de bloque permutado variable que fue generada por un bioestadístico del estudio no implicado en el reclutamiento ni en el seguimiento de los participantes y compartido sólo con un farmacéutico aparte del estudio. Cuando los padres devolvieron por correo el consentimiento informado firmado, el personal del estudio asignó un número del estudio, que el farmacéutico empleaba para identificar el medicamento apropiado a partir de la lista de aleatorización. Entonces se dispensaba la medicación del estudio por correo antes de la visita de vacunación programada del participante. El niño, los padres, el personal clínico, los investigadores y los monitores del estudio no fueron conscientes de las asignaciones de aleatorización durante la fase de recogida de los datos.

Medicación del estudio

Los medicamentos del estudio fueron preparados en forma de una suspensión líquida que tenía un aspecto idéntico para las tres formulaciones y que fueron edulcorados para esconder las diferencias de sabor. Los padres fueron instruidos para administrar un volumen de medicación según el peso del niño que podía corresponder a una dosis de 15 mg/kg de paracetamol, hasta una dosis máxima de 450 mg, o 10 mg/kg de ibuprofeno, hasta una dosis máxima de 300 mg.

Se pidió a los padres que administraran la primera dosis dos horas antes de la visita de vacunación programada con una ventana permitida de hasta 30 minutos después de la vacunación. La segunda y tercera dosis tenían que administrarse con intervalos de seis horas, con una ventana permitida de hasta 12 horas entre las dosis consecutivas.

Procedimientos del estudio y recogida de datos

En la visita de vacunación programada, el personal del estudio instruyó a los padres en los métodos de recogida de los datos y registró la hora de la administración de la primera dosis de la medicación del estudio. La vacuna DTPa (Tripedia™) fue administrada, sin otras vacunaciones concomitantes, por el personal clínico de Group Health igual que en su práctica habitual. Esta práctica no incluye el empleo de anestésicos tópicos, como lidocaína y prilocaína en crema.

Los padres registraron la hora de administración de la segunda y de la tercera dosis de la medicación del estudio en un diario del mismo. Por la tarde del día de la vacunación y durante los seis días siguientes, los padres registraron la temperatura oral, el diámetro de la extremidad vacunada en su centro y el diámetro máximo de la zona de enrojecimiento o coloración y de tumefacción localizada en la extremidad vacunada. Los diámetros de enrojecimiento o coloración máxima y de tumefacción se clasificaron como no presente, presente y < 2,5 cm de diámetro, ≥ 2,5 cm y < 5 cm de diámetro, ≥ 5 cm y < 10 cm de diámetro, ≥ 10 cm e inferior a la afectación de toda la extremidad, y afectación de todo el muslo o el brazo.

Los padres registraron también los síntomas diarios de dolor en la extremidad vacunada, categorizado como ninguno, leve (reacción ligera al tacto), moderado (se queja con el tacto o dolor con el movimiento de la extremidad) o grave (se resiste al movimiento de la extremidad o mantiene la extremidad inmóvil) y picor en la extremidad vacunada, categorizado como ninguno, leve (queja leve de picor o se observa que se rasca pero no recibe tratamiento), moderado (tratamiento con compresas frías o medicamentos sin prescripción tópicos) o grave (interfiere con las actividades diarias o el sueño, o se emplea medicación con prescripción tópica, o cualquier medicación oral tomada por el picor).

El personal del estudio contactó con los padres por teléfono para recoger la información del diario.

Consecuencias

Las medidas de resultado principales incluyeron las reacciones locales caracterizadas por una zona de enrojecimiento o coloración en la extremidad vacunada ≥ 5 cm de diámetro por la tarde o durante los dos días posteriores a la vacunación, un aumento de la circunferencia central de la extremidad ≥ 2 cm por la tarde o durante los dos días posteriores a la vacunación y una reacción local persistente, definida como una zona de enrojecimiento o coloración presente el tercer día después de la vacunación. Para el análisis exploratorio, se definió una serie de resultados secundarios, como se muestra en la tabla 1.

Tamaño de la muestra y métodos estadísticos

El tamaño de la muestra de este estudio anidado fue limitado por el número de participantes restantes para ser reclutados en el estudio de seguridad más amplio, que tenía un objetivo de reclutamiento predefinido de 1.500 participantes, cuando se inició el ensayo anidado. El tamaño de la muestra de 372 participantes conseguido en este ensayo anidado confiere una potencia del 80% para detectar una reducción del riesgo del 52% en el grupo de tratamiento comparado con el grupo con placebo para un resultado que se produce en el 35% de los pacientes en el grupo con placebo. El análisis principal es una comparación de la intención de tratar del riesgo de los resultados principales entre cada uno de los dos grupos con tratamiento y el grupo con placebo. El análisis secundario incluye una comparación de la intención de tratar de los objetivos secundarios y un análisis por protocolo de los objetivos principales y secundarios que incluye sólo los niños que recibieron las tres dosis de la medicación del estudio en las ventanas de tiempo especificadas.

Se empleó la prueba exacta de Fisher para todas las comparaciones de frecuencia.

RESULTADOS

En la figura 1 se muestra la progresión de los participantes durante el ensayo. De los 387 niños que fueron aleatorizados, 372 (96%) recibieron la vacuna DTPa como parte del estudio y contribuyeron con datos de seguridad posvacunación al análisis.

En la tabla 2 se muestran las características basales y el cumplimiento del protocolo de tratamiento. Globalmente, el 90% de los padres declararon haber dado a su hijo las tres dosis de la medicación del estudio y el 70% dijeron haberlo hecho según la pauta. De los 362 niños que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio, 359 (99%) recibieron la primera dosis antes de la vacunación y 350 (97%) recibieron la primera dosis entre una y cuatro horas antes de la vacunación.

Las reacciones locales a la quinta vacunación con DTPa fueron frecuentes en la población del estudio. Globalmente, el 43% de los participantes tuvieron una reacción local con una zona de enrojecimiento o coloración ≥ 2,5 cm, el 49% refirieron algún dolor en la extremidad vacunada y el 23% refirieron picor en la extremidad vacunada por la tarde de la vacunación o durante los dos días posteriores. Sin embargo, en el análisis de la in-

TABLA 1. **Análisis de la intención de tratar del riesgo de resultados principales y secundarios en los grupos de tratamiento comparados con el grupo placebo**

Resultado	Proporción			Valor de p, paracetamol comparado con placebo	Valor de p, ibuprofeno comparado con placebo
	Paracetamol (n = 150)	Ibuprofeno (n = 150)	Placebo (n = 72)		
Resultados principales					
Reacción local con un área de enrojecimiento o coloración de ≥ 5 cm por la tarde del día de la vacuna o durante los dos días siguientes	33%	37%	35%	0,9	0,8
Aumento de la circunferencia de la extremidad a partir del valor basal ≥ 2 cm por la tarde del día de la vacuna o durante los dos días siguientes	14%	14%	10%	0,4	0,4
Reacción persistente, definida como enrojecimiento o coloración presente el tercer día después de la vacunación	31%	41%	33%	0,8	0,3
Resultados secundarios					
Reacción local con un área de enrojecimiento o coloración de ≥ 2,5 cm por la tarde del día de la vacuna o durante los dos días siguientes	40%	47%	42%	0,9	0,5
Reacción local con un área de enrojecimiento o coloración de ≥ 10 cm por la tarde del día de la vacuna o durante los dos días siguientes	14%	15%	8%	0,3	0,2
Reacción local con un área de enrojecimiento o coloración que afecta a toda la extremidad por la tarde del día de la vacuna o durante los dos días siguientes	1%	1%	1%	0,5	1,0
Cualquier dolor en la extremidad de la vacuna por la tarde del día de la vacuna o durante los dos días siguientes	44%	52%	53%	0,2	1,0
Dolor moderado o grave en la extremidad vacunada por la tarde del día de la vacuna o durante los dos días siguientes	18%	12%	15%	0,7	0,5
Cualquier picor en la extremidad vacunada por la tarde del día de la vacuna o durante los dos días siguientes	24%	25%	19%	0,5	0,4
Temperatura oral ≥ 38,0 °C por la tarde del día de la vacuna o durante los dos días siguientes	1%	2%	3%	0,6	0,7

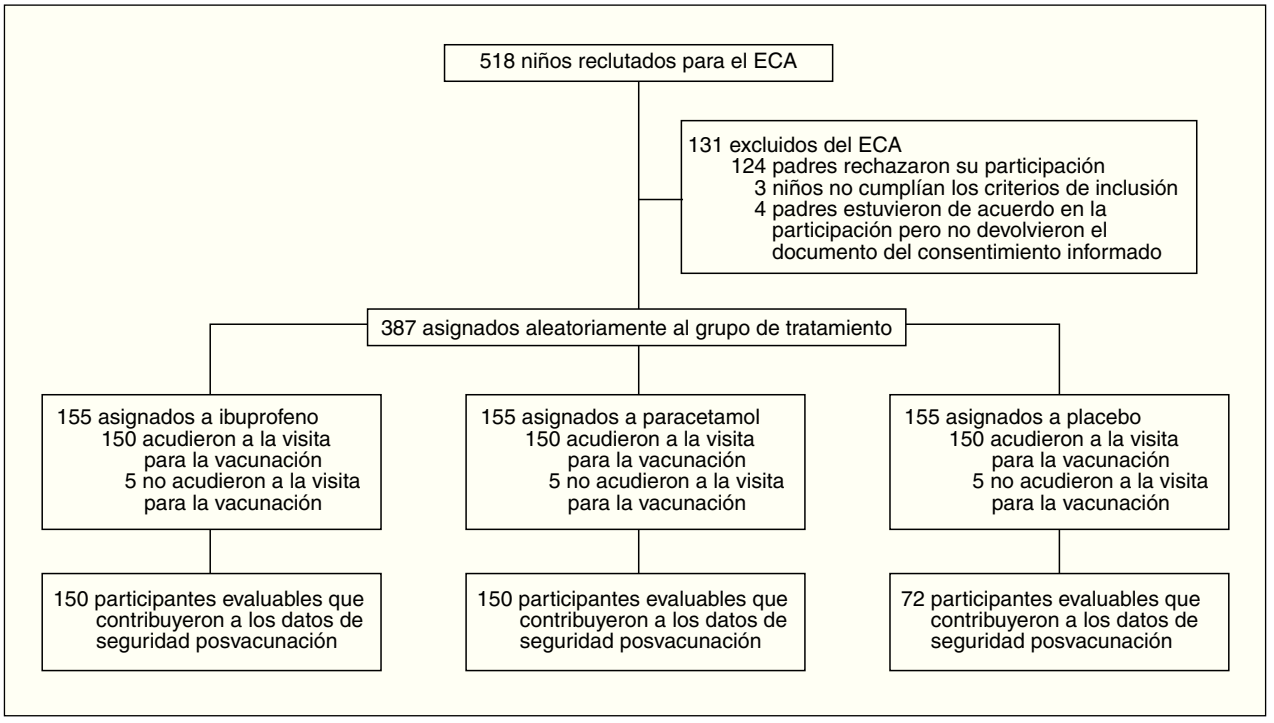

Fig. 1. Gráfica de flujo de reclutamiento del estudio.

TABLA 2. **Características de los participantes y cumplimiento del tratamiento, por grupo de estudio**

	Paracetamol n = 150	Ibuprofeno n = 150	Placebo n = 72
Mujer	47%	50%	51%
Caucásico	75%	85%	83%
Edad media	55 meses	55 meses	55 meses
Edad 4 años	95%	95%	89%
Intervalo promedio desde la 4.ª dosis de DTPa	39 meses	38 meses	40 meses
Vacunación en el brazo frente al muslo	87%	89%	87%
Vacunación con una aguja de 2,5 cm frente a 1,5 cm[a]	78%	72%	78%
Recibió al menos una dosis de la medicación del estudio	95%	99%	97%
Recibió las tres dosis de la medicación del estudio[b]	85%	94%	94%
Recibió las tres dosis por protocolo	69%	73%	67%

[a]Porcentaje de valores no perdidos. La longitud de la aguja se perdió en 3, 2 y 2 participantes en los grupos de paracetamol, ibuprofeno y placebo, respectivamente. [b]p = 0,01 para las diferencias en las proporciones entre los grupos del estudio.

tención de tratar, no hubo diferencias significativas en la proporción de participantes con resultados principales o secundarios en ninguno de los grupos de tratamiento comparados con el grupo con placebo (tabla 1).

Los resultados del análisis por protocolo fueron similares a los resultados del análisis de la intención de tratar. Entre los niños que recibieron las tres dosis de la medicación del estudio dentro de las ventanas asignadas, no hubo diferencias significativas en la proporción de participantes con resultados principales o secundarios en ninguno de los grupos de tratamiento comparados con el grupo con placebo (datos no mostrados).

DISCUSIÓN

En este ensayo en niños que reciben su quinta vacunación consecutiva con DTPa, no encontramos una reducción significativa del riesgo de reacciones locales entre los niños asignados aleatoriamente a recibir paracetamol o ibuprofeno comparados con los que recibieron aleatoriamente placebo. El cumplimiento del tratamiento fue elevado, por lo que el fallo en seguir el protocolo de tratamiento no parece ser una probable explicación de la falta de efecto del mismo. El estudio tuvo una potencia adecuada para detectar una reducción clínicamente significativa del riesgo de aproximadamente el 50% o superior para el resultado principal de una reacción local con una zona de enrojecimiento o coloración de 5 cm o más. Aunque no podemos excluir la posibilidad de que el tratamiento con paracetamol o ibuprofeno se asociara con una reducción menor del riesgo de reacciones locales, las frecuencias de los resultados principales en los grupos de tratamiento comparadas con el grupo con placebo no son sugestivas de una tendencia a un efecto del tratamiento. De estos resultados, concluimos que la profilaxis con paracetamol o con ibuprofeno no se asocia con una reducción clínicamente significativa del riesgo de reacciones locales entre los niños que reciben la quinta vacunación con DTPa.

Dos ensayos previos sobre la profilaxis con paracetamol antes de la vacunación con tos ferina celular entera en los años 80 evaluaron el efecto de la profilaxis sobre la aparición de reacciones vacunales locales[11,12]. Estos estudios incluyeron principalmente a lactantes entre los dos y los seis meses de edad y ambos estudios encontraron una reducción significativa de la intensidad del dolor en la extremidad vacunada en el grupo con paracetamol comparado con el grupo con placebo. El efecto observado de la profilaxis con paracetamol sobre los signos de reacciones locales no fue consistente entre los dos estudios. En el estudio de Lewis et al[12], no hubieron diferencias en la frecuencia de enrojecimiento local, tumefacción o induración entre los grupos con paracetamol y con placebo, mientras que Ipp et al[11] describieron una reducción significativa de la frecuencia de reacciones locales con una zona de enrojecimiento superior a los dos centímetros en el grupo con paracetamol en comparación con el grupo con placebo en lactantes entre los dos y los cuatro meses de edad. Al contrario que en estos estudios, nosotros no identificamos diferencias significativas entre los grupos con paracetamol e ibuprofeno en la frecuencia o la gravedad del dolor posvacunación o en la frecuencia de reacciones locales caracterizadas por enrojecimiento, en nuestra población de estudio de niños que recibieron su quinta vacunación con DTPa.

Nuestro estudio incluyó a niños incluidos en Group Health cuyos padres dieron su consentimiento para su participación en una valoración postaprobación de la seguridad de la quinta dosis de la vacuna DTPa. Los niños reclutados en el estudio de seguridad postaprobación representaron aproximadamente el 50% de los niños de Group Health elegibles para su participación en este estudio. De los participantes en el estudio de seguridad reclutados para el ensayo anidado, el 75% se incluyeron en el ensayo. Aunque es posible que existan diferencias demográficas entre los niños reclutados en el ensayo y otros grupos de niños, parece improbable que estas diferencias estuvieran asociadas con una variación en el efecto del tratamiento y, por lo tanto, los resultados de este ensayo probablemente son generalizables a otros grupos de niños que reciben su quinta dosis de vacunación con DTPa. Aunque parece improbable que un efecto del paracetamol o del ibuprofeno profilácticos pudiera variar por la formulación de la vacuna DTPa, también vale la pena notar que nuestro estudio incluyó sólo a niños que sólo habían recibido la vacuna DTPa Tripedia™ en las cinco dosis de la serie de vacunación de la tos ferina. Finalmente, en este estudio los padres fueron instruidos para administrar la medicación del estudio cada seis horas, con el fin de tener una pauta de dosificación consistente en todos los grupos del estudio y, de esta forma, el paracetamol no se administró con el intervalo de dosis mínimo recomendado de cuatro horas. Sin embargo, dados nuestros hallazgos, parece improbable que una administración más frecuente de paracetamol se hubiera asociado con una reducción importante del riesgo de reacciones locales.

La causa de las reacciones locales a la quinta dosis de DTPa no está clara. Aunque no se ha implicado de forma consistente un único factor predisponente, se han descrito posibles asociaciones de reacciones con un contenido más lato de antígeno de uno o más componentes de la vacuna[7] y con una cifra mayor de anticuerpos prevacunales[6]. Estas asociaciones están de acuerdo con la hipótesis de que las reacciones locales son reacciones de Arthus, que se deben

a la unión de los anticuerpos circulantes con el antígeno administrado con la vacuna. Los resultados de este ensayo controlado aleatorizado sugieren que el mecanismo o los mecanismos que dan lugar a las reacciones locales después de la quinta vacunación con DTPa no son modificados de forma sustancial por la administración de dosis estándar de ibuprofeno o de paracetamol.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jackson LA, Carste BA, Malais D, Froeschle J. Retrospective population-based assessment of medically attended injection site reactions, seizures, allergic responses and febrile episodes after acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. Pediatr Infect Dis J. 2002; 21:781-6.
2. Braun MM, Mootrey GT, Salive ME, Chen RT, Ellenberg SS. Infant immunization with acellular pertussis vaccines in the United States: assessment of the first two years' data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Pediatrics. 2000;106(4). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/4/e51
3. Rosenthal S, Chen R, Hadler S. The safety of acellular pertussis vaccine vs whole-cell pertussis vaccine: a postmarketing assessment. Arch Pediatr Adolesc Med. 1996;150:457-60.
4. Gold M, Kempe A, Osbourn M. A comparison of serious adverse reactions to whole cell and acellular pertussis vaccines in South Australia. Med J Aust. 1999;171:331-2.
5. Le Saux N, Barrowman NJ, Moore DL, Whiting S, Scheifele D, Halperin S. Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: a report from IMPACT. Pediatrics. 2003;112(5). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/112/5/e348
6. Liese JG, Stojanov S, Zink TH, et al. Safety and immunogenicity of Biken acellular pertussis vaccine in combination with diphtheria and tetanus toxoid as a fifth dose at four to six years of age: Munich Vaccine Study Group. Pediatr Infect Dis J. 2001;20:981-8.
7. Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME, et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. Pediatrics. 2000;105(1). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/1/e12
8. Pichichero ME, Edwards KM, Anderson EL, et al. Safety and immunogenicity of six acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fifth dose in four- to six-year-old children. Pediatrics. 2000;105(1). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/1/ e11
9. Centers for Disease Control and Prevention. Use of diphtheria toxoid-tetanus toxoid-acellular pertussis vaccine as a five-dose series. MMWR Recomm Rep. 2000;49(RR-13):1-8.
10. Jackson LA, Starkovich P, Froeschle J, et al. Prospective assessment of the safety of the fifth consecutive dose of Tripedia DTaP vaccine. Presentado en: the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 27-30, 2002; San Diego, CA.
11. Ipp MM, Gold R, Greenberg S, et al. Acetaminophen prophylaxis of adverse reactions following vaccination of infants with diphtheria-pertussis-tetanus toxoids-polio vaccine. Pediatr Infect Dis J. 1987;6:721-5.
12. Lewis K, Cherry JD, Sachs MH, et al. The effect of prophylactic acetaminophen administration on reactions to DTP vaccination. Am J Dis Child. 1988;142:62-5.