

## ¿Deben usarse antipiréticos para aliviar los eventos adversos agudos relacionados con las vacunas COVID-19?

Mahyar Etminan PharmD, MSc (Epi)<sup>1</sup>, Mohit Sodhi MSc, MD Candidate<sup>1,2</sup>, Saeed Ganjizadeh-Zavareh MD, MHSC<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Canada.

<sup>2</sup>MD Undergraduate Program, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Canada.

<sup>3</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Canada.

CHEST, Pre-publicación, doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.01.080>, 29 de enero, 2021.

### Introducción

La introducción de las nuevas vacunas contra COVID-19, incluidas las de BioNTech y Moderna, entre otras, será fundamental para controlar la pandemia del SARS-CoV-2. La disponibilidad y administración de estas será un paso fundamental en el control de la pandemia del COVID-19.

Las vacunas BioNTech y Moderna son actualmente las únicas aprobadas para su uso en América del Norte. Estas dos vacunas, como muchas otras, también podrían estar asociadas con reacciones adversas agudas autolimitadas. La tasa general de reacciones adversas sistémicas, basada en datos publicados recientemente de la fase 3 de los ensayos,<sup>1,2</sup> se considera baja. Por ejemplo, en el ensayo que utilizó la vacuna de BioNTech (18.860 usuarios de la vacuna frente a 18.846 no usuarios) la tasa general de reacciones adversas agudas con la primera dosis fue de 0,9%.<sup>1</sup> Sin embargo, una proporción considerable de los que recibieron la vacuna informaron astenia (59% versus 52%, usuarios de vacunas frente a placebo) y dolor de cabeza (51% frente a 39% entre los receptores de mayor edad).

En forma similar, más pacientes que tomaron la vacuna Moderna informaron alguna reacción sistémica (79,6% frente a 36,6%). Específicamente, más sujetos experimentaron mialgias (58,0% versus 12,3%), artralgias (42,9% versus 10,7%) y astenia (65,7% versus 23,3) con la vacuna.<sup>2</sup> Basado en estos datos y dada la disponibilidad de antipiréticos como medicamentos de venta libre, se espera que potencialmente millones de personas en todo el mundo podrían estar utilizándolos para controlar las reacciones adversas sistémicas agudas relacionadas con la vacuna COVID-19.

### Relevancia

Históricamente, se han utilizado antipiréticos como el ibuprofeno o el acetaminofén (paracetamol) para controlar los eventos adversos agudos secundarios a diferentes vacunas. Sin embargo, algunos estudios han sugerido que tomar antipiréticos inmediatamente antes o poco después de recibir una vacuna podría interferir con su inmunogenicidad,<sup>3</sup> mientras que algunos no lo han hecho.<sup>4</sup> Un ensayo aleatorio histórico de dos brazos, evaluó el efecto del acetaminofén tomado profilácticamente (inmediatamente después de la vacunación) en lactantes.<sup>3</sup> En este estudio, los títulos de anticuerpos se redujeron significativamente en

aquellos que tomaban acetaminofén profilácticamente en comparación con los controles. Además, algunas de las diferencias en estos hallazgos podrían deberse a la edad, ya que los posibles efectos inmunomoduladores de los antipiréticos y su posible interacción negativa con las vacunas puede diferir en niños y adultos.

Varios organismos reguladores han hecho declaraciones sobre el uso de antipiréticos en relación con momento de la vacunación. En 2015, la Organización Mundial de la Salud declaró que no se recomienda el uso de antipiréticos antes o en el momento de la vacunación, pero están aprobados en los días después de la misma, y el CDC está de acuerdo con estas recomendaciones.<sup>5</sup>

## **Mecanismo**

---

El mecanismo de disminución de los anticuerpos circulantes debido a la administración de antipiréticos, no se comprende bien la post- vacunación; sin embargo, algunos mecanismos potenciales han sido postulados. Los antipiréticos, como el acetaminofeno y el ibuprofeno, pueden interferir con la comunicación entre el sistema inmunológico innato y adaptativo en el tejido linfático, que ocurre a las pocas horas de la administración del antígeno. La mayor parte de la investigación sobre este tema ha sido realizada mirando el efecto de la producción de anticuerpos con antipiréticos utilizando modelos animales, lo que justificaría más datos humanos de vacunas que utilizan diferentes plataformas (proteína, vacunas atenuadas o basadas en ARNm).

Hasta la fecha, ningún estudio ha examinado específicamente el efecto de los antipiréticos sobre la inmunogenicidad de las vacunas COVID-19. Un informe reciente intermedio del ensayo aleatorizado simple ciego de la vacuna de AstraZeneca (vacuna vectorizada por adenovirus) menciona que el uso profiláctico de acetaminofén no interfirió con la inmunogenicidad de la vacuna, aunque no se fue provista la fuente de datos, y estos resultados podrían no ser aplicables a otras vacunas de tipo ARNm. Es más, no se proporcionaron datos sobre el uso de antipiréticos en el ensayo Moderna,<sup>2</sup> mientras que el ensayo Pfizer<sup>1</sup> solo mencionó que el uso de antipiréticos se incrementó al aumentar las concentraciones y el número de las dosis, pero no se proporcionaron datos sobre inmunogenicidad.

## **Direcciones futuras**

---

Una posible interacción negativa entre el uso de antipiréticos y las vacunas COVID-19 podría tener importantes repercusiones en la salud pública, ya que potencialmente afectan la eficacia de la vacuna directamente, al obstaculizar la respuesta inmunitaria a la misma.

Indirectamente, las preocupaciones sobre esta interacción pueden conducir a una baja del uso de antipiréticos y potencialmente conducir a la falta de adherencia a la segunda dosis. En el futuro, los ensayos clínicos deben responder urgentemente a cuatro preguntas: 1) ¿El ibuprofeno y el acetaminofeno afectan la respuesta de anticuerpos de las vacunas COVID-19, y si es así, existe una diferencia en los títulos de anticuerpos entre los dos agentes; 2) ¿Existe una interacción potencial con los antipiréticos distinta con los diferentes tipos de vacunas (vacunas de ARNm versus vacunas sin ARNm); 3) ¿El momento de la administración del antipirético (antes de la vacunación, o inmediatamente después) afecta los títulos de anticuerpos?; 4) ¿Una posible interacción negativa solo afecta los títulos de anticuerpos para la primera dosis, la segunda dosis o ambas?

Varias vacunas COVID-19 que se traducen en miles de millones de dosis pasarán por la tubería pronto, y muchos podrían usar medicamentos antipiréticos de venta libre para frenar los eventos adversos tempranos de estas vacunas. La existencia de una posible interacción negativa entre estos medicamentos y la vacuna deberá examinarse de inmediato, ya que el uso de estos medicamentos, especialmente con respecto al momento de administración de la vacuna, podría ser crítico y afectar potencialmente la inmunogenicidad de las vacunas.

## Referencias

---

1. Polack, FP, Thoas SJ, Absalon KJ et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New Engl J. Med.* 383, 2603-2615 (2020).
2. Baden LR, El Sahly MH, Essink B et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine - 2 - Preliminary Report. *New Engl J. Med.* (2020), doi:10.1056/NEJMoa2035389
3. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, et al. Effect of prophylactic acetaminophen administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet.* 2009;374(9698):1339-50.
4. Doedée AM, Boland GJ, Pennings JL, et al. Effects of prophylactic and therapeutic acetaminophen treatment during vaccination on hepatitis B antibody levels in adults: two openlabel, randomized controlled trials. *PLoS One.* 2014;9(6):e98175.
5. CDC General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/administration.html>. Accessed December 2, 2020.