



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Asociación entre la exposición a paracetamol y el asma: estado de la cuestión y recomendaciones prácticas

L. Moral^{a,f,*}, J. Torres-Borrego^{a,g}, J. Korta Murua^{b,h,i}, J. Valverde-Molina^{b,j}, J. Pellegrini Belinchón^{c,k}, M. Praena-Crespo^{d,l}, C. Ortega Casanueva^{c,m}, M.T. Callén-Blecua^{d,n}, C.M. Fernández-Llamazares^{e,o} y C. Calvo Rey^{e,p}, en representación de la SEICAP, SENP, SEPEAP, AEPAP, CM-AEP

^a Grupo de Trabajo de Alergia Respiratoria, Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica (SEICAP)

^b Grupo de Trabajo de Asma, Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP)

^c Grupo de Trabajo de Asma, Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)

^d Grupo de Vías Respiratorias, Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP)

^e Comité de Medicamentos, Asociación Española de Pediatría (CM-AEP)

^f Unidad de Alergología y Neumología Pediátrica, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^g Unidad de Neumología y Alergología Pediátrica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^h Sección de Neumología Infantil, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España

ⁱ Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina y Odontología, UPV/EHU, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^j Unidad de Neumología Pediátrica, Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor, San Javier, Murcia, España

^k Centro de Salud de Pizarrales, Salamanca, España

^l Centro de Salud La Candelaria, Sevilla, España

^m Unidad de Alergia e Inmunología Pediátrica, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

ⁿ Centro de Salud Bidebieta, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^o Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^p Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

Recibido el 17 de diciembre de 2012; aceptado el 20 de diciembre de 2012

Disponible en Internet el 23 de febrero de 2013

PALABRAS CLAVE

Paracetamol;
Asma;
Estudios epidemiológicos;
Infancia;
Gestación

Resumen La prevalencia del asma ha aumentado en las últimas décadas, especialmente en los países desarrollados, por motivos no bien esclarecidos. En los últimos años se ha observado una asociación entre el uso de paracetamol en distintas etapas de la vida, incluyendo la gestación y la infancia, y la prevalencia de asma. El carácter observacional de los estudios publicados no permite establecer una relación causal. Sería necesario realizar ensayos clínicos para comprobar la naturaleza de la asociación, que podría deberse a la presencia de diversos factores de confusión. Las sociedades pediátricas españolas firmantes de este artículo consideran que

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lmoralg@gmail.com (L. Moral).

◊ En el Anexo 1 se incluye el listado de colaboradores no incluidos como autores del documento.

los datos disponibles hasta la fecha no son suficientes para desaconsejar el uso de paracetamol durante la gestación ni en niños asmáticos o con riesgo de asma.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Paracetamol;
Asthma;
Epidemiological
studies;
Childhood;
Pregnancy

Association between paracetamol exposure and asthma: update and practice guidelines

Abstract Asthma prevalence has increased over the last few decades, especially in developed countries, and possibly due to different reasons. An association between paracetamol use or exposure at different periods of life, including gestation and childhood, and asthma prevalence has been observed in the last few years. Causality can not be established from observational reports, due to the arguable presence of many confounding factors and biases. Randomised trials are needed to elucidate the nature of this association. The Spanish Paediatric societies subscribing to this paper consider that current evidence is insufficient to discourage the use of paracetamol during gestation or in children with or at risk of asthma.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El asma es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la edad pediátrica, lo que supone un problema socio-sanitario de gran magnitud con un elevado coste económico¹. El asma se entiende actualmente como un síndrome que incluye varios trastornos con mecanismos etio-patogénicos diversos y no completamente conocidos. Los estudios epidemiológicos han mostrado un aumento de la prevalencia mundial de asma en las últimas décadas, con importantes variaciones entre unos países y otros². La causa de este incremento está aún por esclarecer y probablemente sea multifactorial. Se han encontrado asociaciones con diversos factores medioambientales: dietéticos, económicos, consumo de tabaco, polinización, polución, infecciones respiratorias y medicamentosos².

La exposición al paracetamol es uno de los factores que se han relacionado con el desarrollo de asma y otras enfermedades atópicas. Este fármaco es ampliamente utilizado en la infancia para el tratamiento sintomático de la fiebre y el dolor³. Múltiples estudios epidemiológicos, revisiones y comentarios se han publicado en la última década relacionando el consumo de paracetamol durante el embarazo, la infancia y la edad adulta con la frecuencia y la gravedad del asma⁴⁻¹⁸. El propósito de este artículo es revisar brevemente el estado actual de la asociación entre asma infantil y exposición al paracetamol, así como ofrecer unas recomendaciones prácticas a la luz de esta información.

Naturaleza de los datos disponibles

Varner et al. fueron los primeros en advertir que el aumento de la prevalencia de asma ocurrido desde el inicio de los años ochenta había coincidido con la reducción del consumo de aspirina en favor del uso de paracetamol⁴. Desde entonces, se ha publicado un considerable número de estudios epidemiológicos observacionales relacionando exposición a paracetamol y asma, abarcando diferentes poblaciones y grupos de edad.

Los primeros datos que relacionaron el consumo de paracetamol con la morbilidad por asma fueron publicados por el grupo de Shaheen et al. En un estudio de casos y controles en adultos observaron que la morbilidad por asma y rinitis se relacionaba con el consumo de paracetamol⁵. También analizaron los datos de otros 2 importantes estudios internacionales, el *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS), realizado en población adulta, y el *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), en niños, encontrando una correlación positiva entre la prevalencia de asma y el consumo de paracetamol: los países con mayor consumo de este fármaco tenían una mayor prevalencia de asma, rinitis y eccema⁶. Sin embargo, esta correlación dejaba de ser significativa cuando se excluía a los países de habla inglesa. Igualmente observaron que el consumo de paracetamol durante el embarazo era un factor de riesgo de sibilancias en los primeros años de vida del hijo⁷.

Posteriormente, otros estudios han observado una relación entre la exposición prenatal a paracetamol y la aparición posterior de sibilancias o asma⁸⁻¹⁰. Las revisiones sobre el efecto del consumo de paracetamol por la embarazada aprecian una asociación con la aparición de asma en el hijo, pero reconocen que puede estar favorecida por numerosos factores de confusión, por lo que deberían realizarse estudios adecuados antes de que pueda aceptarse una relación causal^{11,12}. Así, en el estudio de Kang et al., que controlaba muchos de esos factores, no se observó un aumento del asma en los niños cuyas madres tomaron paracetamol en el embarazo¹³.

En un análisis de la amplia muestra de niños y adolescentes incluidos en el estudio ISAAC, Beasley et al. encontraron una relación dependiente de la dosis entre el consumo de paracetamol y la presencia de asma, rinitis y eccema^{14,15}. Varios estudios de cohortes han reafirmado la asociación entre el consumo posnatal de paracetamol y la presencia de asma^{16,17}, pero esta asociación desaparece en otros trabajos cuando se tienen en cuenta posibles factores de confusión, como la frecuencia de procesos infecciosos¹⁸.

Solo se ha publicado un ensayo clínico aleatorio doble ciego comparando la seguridad a corto plazo entre paracetamol e ibuprofeno¹⁹. En un análisis secundario de los datos del estudio, el empleo de ibuprofeno parecía disminuir la morbilidad de asma a corto plazo en relación con los niños tratados con paracetamol²⁰. Una revisión de Kanabar et al. concluyó que el ibuprofeno tenía el mismo o menos riesgo que el paracetamol para provocar síntomas de asma durante su uso²¹.

En los últimos años se han realizado revisiones exhaustivas y metaanálisis de los estudios publicados donde se han analizado los datos epidemiológicos, los mecanismos patogénicos plausibles, la relación causal y las potenciales fuentes de sesgos²²⁻²⁴. Estas revisiones concluyen que hay una asociación entre el consumo de paracetamol y los síntomas de asma, independiente del tipo de estudio, edad o tiempo de exposición. En la mayoría de los estudios incluidos se observa una relación dosis-respuesta. En cuanto a la asociación entre consumo del paracetamol y la rinitis, el eccema o la sensibilización a alérgenos, los datos son más escasos. Se han postulado diversos posibles mecanismos patogénicos para explicar la manera en que el paracetamol podría inducir o empeorar el asma, incluyendo una supuesta reducción de la capacidad oxidativa del pulmón, pero ninguno ha sido probado²⁴. En todas las revisiones se indica la necesidad de realizar estudios controlados que clarifiquen la naturaleza de esa asociación.

Relación de causalidad y limitaciones de los estudios observacionales

Los trabajos publicados muestran una asociación entre el consumo de paracetamol y el padecimiento de asma. Sin embargo, lo que verdaderamente interesa saber es si existe una relación de causa-efecto, es decir, si la exposición a paracetamol provoca un mayor riesgo de asma en los individuos que lo reciben. Los criterios de causalidad más comúnmente aceptados son los que postuló Austin Bradford Hill²⁵ y algunos autores han revisado la asociación entre el paracetamol y el asma teniendo en cuenta dichos criterios²³. Pese al diverso grado de cumplimiento de muchos de ellos, revisiones recientes han cuestionado la fuerza de la asociación y han pormenorizado los sesgos o los factores de confusión relacionados con el carácter observacional de los estudios publicados²⁴. El principal factor de confusión mencionado en esos estudios es la posibilidad de que los niños asmáticos tengan más infecciones o más síntomas (fiebre) durante las infecciones de la infancia que los niños sin asma²⁶. En ese caso, el mayor empleo de paracetamol no sería la causa de que presentaran más asma, sino su consecuencia. De hecho, el consumo de antibióticos en la infancia también se ha asociado con el asma y esta asociación podría verse afectada por los mismos sesgos que los sugeridos con el paracetamol^{27,28}.

Aun en el caso de que se pudiera establecer una relación causal entre el consumo o la exposición a paracetamol y el asma, habría que averiguar si el paracetamol sería una causa de aparición del asma, de su mantenimiento o de su agravamiento. También habría que saber si actúa de la misma manera en toda la población o de manera diferente en función de la presencia o ausencia de factores de riesgo

(antecedentes personales o familiares de asma o atopia, por ejemplo), es decir, si actúa de manera independiente o asociado a otros factores. Y sería importante comprobar si ese efecto puede ser distinto en función del momento de la exposición (durante la gestación, la infancia o la edad adulta).

Los estudios observacionales no permiten responder a estas preguntas. Sin embargo, tenemos experiencia, en un pasado no muy lejano, de la retirada de fármacos basándose en indicios provenientes de estudios observacionales. Es el caso del ácido acetilsalicílico, el antipirético infantil más usado hasta que, en los años ochenta, se publicaron numerosos trabajos que lo relacionaron con el síndrome de Reye, lo que provocó su desuso y la sustitución progresiva por el paracetamol. Posteriormente, hemos asistido al progreso paulatino del ibuprofeno como antipirético infantil, hasta equipararse e incluso superar al paracetamol: no sabemos qué efectos adversos podrán asociarse al ascenso del ibuprofeno en el futuro. El amplio uso de los antipiréticos en la infancia los convierte en objeto de escrutinio por parte de la comunidad médica, pero raramente se realizan ensayos a largo plazo. Para establecer una relación causal sería preciso realizar ensayos clínicos que eliminen los posibles sesgos inherentes a los estudios observacionales y que establezcan una relación consecutiva entre la causa y el efecto. Pero este tipo de ensayos se enfrentan a obstáculos que, en la práctica, dificultan o encarecen su realización hasta el punto de hacerlos inviables²⁹.

Conclusiones

Los datos disponibles parecen concluyentes: existe una asociación entre el consumo de paracetamol y el padecimiento de asma. La asociación entre este fármaco y el desarrollo de rinitis, eccema o sensibilización a alérgenos es más dudosa, ya que el número de estudios publicados es menor. Sin embargo, no hay pruebas de que dicha relación tenga una naturaleza causal y existen fundadas sospechas de que pueda deberse a la presencia de factores de confusión, como la mayor expresividad de las infecciones en los niños con asma, que provocaría un mayor empleo del fármaco.

Aunque no se han dictado declaraciones formales por parte de los organismos públicos ni de las sociedades científicas en relación con este tema, hay voces individuales que abogan por evitar el empleo del paracetamol en pacientes con riesgo de asma³⁰, pese a que algunas revisiones encuentran que el efecto podría ser mayor, precisamente, en los niños sin factores de riesgo²⁴.

A partir de los datos analizados, las sociedades firmantes de este trabajo (SEICAP, SENP, SEPEAP, AEPAP y CM-AEP) coinciden en hacer las siguientes recomendaciones:

1. Evitar el uso inadecuado de los fármacos antipiréticos y promover una utilización racional de los mismos con el fin de minimizar sus posibles efectos indeseables, insistiendo en la educación de las familias, para dirigir su empleo al alivio del dolor y del malestar asociados a la fiebre, más que a conseguir la normalización de la temperatura³¹.

- No se considera necesario evitar el paracetamol durante la gestación, ni en niños sanos, asmáticos o con riesgo de asma, si su empleo se ajusta a las recomendaciones del punto anterior.

Esta segunda recomendación está sustentada en información de insuficiente calidad, por lo que puede ser discutida y, si se dispone de nuevos datos, cambiada. Su formulación no va dirigida a animar al uso de uno u otro fármaco, que debe decidirse en cada paciente en particular, sino a respaldar a los profesionales y las familias que decidan utilizar el paracetamol como hasta ahora. Los grupos de trabajo firmantes de este artículo alientan la realización de estudios controlados sobre este tema, y se comprometen a seguir vigilantes la aparición de nueva información que provoque un cambio en las recomendaciones ahora expresadas, en uno u otro sentido, en beneficio de los niños, la sociedad y los profesionales que los atienden.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1. Listado de colaboradores no incluidos como autores del documento

Grupo de Trabajo de Alergia Respiratoria (SEICAP): Olga Domínguez Sánchez, Jesús Garde Garde, José Sanz Ortega, Oscar Asensio de la Cruz, Marcel Ibero Iborra.

Grupo de Trabajo de Asma (SEPEAP): Sonia Arriba Méndez, Servando García de la Rubia, Filomena Isabel Hernández García, José Martín Ruano.

Grupo de Vías Respiratorias (AEPAP): Alfonso Lora-Espinosa, Isabel Mora-Gandarillas, M^a Isabel Úbeda Sansano.

Comité de Medicamentos (CM-AEP): M. José Mellado Peña, Juan Bravo Acosta, Roi Piñeiro Pérez, Lourdes Cabrera García, Antonio Medina Claros.

Bibliografía

- Blasco Bravo AJ, Pérez-Yarza EG, Lázaro y de Mercado P, Bonillo Perales A, Díaz Vázquez CA, Moreno Galdó A. Coste del asma en pediatría en España: un modelo de evaluación de costes basado en la prevalencia. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:145-53.
- Asher MI. Recent perspectives on global epidemiology of asthma in childhood. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010;38:83-7.
- Rodríguez Serna A, Astobiza Beobide E, González Balenciaga M, Azkunaga Santibáñez B, Benito Fernández J, Mintegi Raso S. Cambios en los hábitos poblacionales en el tratamiento de la fiebre en la infancia. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:497-8.
- Varner AE, Busse WW, Lemanske RF. Hypothesis: decreased use of pediatric aspirin has contributed to the increasing prevalence of childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;81:347-51.
- Shaheen SO, Sterne JAC, Songhurst CE, Burney PGJ. Frequent paracetamol use and asthma in adults. *Thorax*. 2000;55:266-70.
- Newson RB, Shaheen SO, Chinn S, Burney PGJ. Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis. *Eur Respir J*. 2000;16:817-23.
- Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A, Henderson AJ, Heron JE, Burney PGJ, et al., ALSPAC Study Team. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax*. 2002;57:958-63.
- Rebordosa C, Kogevinas M, Sorensen HT, Olsen J. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2008;37:583-90.
- Perzanowski MS, Miller RL, Tang D, Ali D, Garfinkel RS, Chew GL, et al. Prenatal acetaminophen exposure and risk of wheeze at age 5 years in an urban low-income cohort. *Thorax*. 2010;65:118-23.
- Göksör E, Thengilsdottir H, Alm B, Norvenius G, Wennergren G. Prenatal paracetamol exposure and risk of wheeze at preschool age. *Acta Paediatr*. 2011;100:1567-71.
- Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, Royal MA. Childhood asthma and use during pregnancy of acetaminophen. A critical review. *Reprod Toxicol*. 2010;30:508-19.
- Eyers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:482-9.
- Kang EM, Lundsberg LS, Illuzzi JL, Bracken MB. Prenatal exposure to acetaminophen and asthma in children. *Obstet Gynecol*. 2009;114:1295-306.
- Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutis E, Lai CKW, Montefort S, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet*. 2008;372:1039-48.
- Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Lai CKW, Montefort SR, von Mutis E, et al. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in adolescents: ISAAC Phase Three. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:171-8.
- Amberbir A, Medhin G, Alem A, Britton J, Davey G, Venn A. The role of acetaminophen and geohelminth infection on the incidence of wheeze and eczema. A longitudinal birth cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:165-70.
- Wickens K, Beasley R, Town I, Epton M, Pattermore P, Ingham T, et al. The effects of early and late paracetamol exposure on asthma and atopy: a birth cohort. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:399-406.
- Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Allen KJ, Robertson CF, et al. Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *BMJ*. 2010;341:c4616.
- Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. *JAMA*. 1995;273:929-33.
- Lesko SM, Louik C, Vezina RM, Mitchell AA. Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics*. 2002;109:e20.
- Kanabar D, Dale S, Rawat M. A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma related symptoms. *Clin Ther*. 2007;29:2716-23.
- Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, Doyle-Waters M, Aminzadeh K, FitzGerald JM. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2009;136:1316-23.
- Farquhar H, Stewart A, Mitchell E, Crane J, Eyers S, Weatherall M, et al. The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:32-41.
- García-Marcos L, Sánchez-Solis M, Pérez-Fernández V. Early exposure to acetaminophen and allergic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:162-73.
- Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300.

26. Kusel MMH, Keadze T, Johnston SL, Holt PG, Sly PD. Febrile respiratory illnesses in infancy and atopy are risk factors for persistent asthma and wheeze. *Eur Respir J*. 2012;39:876–82.
27. Penders J, Kummeling I, Thijs C. Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;38:295–302.
28. Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. *Pediatrics*. 2011;127:1125–38.
29. Moral L, Marco N, Fuentes MJ, Toral T, Caño R, Pena MA. Asthma and paracetamol: could we really know what happens between them? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2012.07.012>
30. McBride JT. The association of acetaminophen and asthma prevalence and severity. *Pediatrics*. 2011;128:1181–5.
31. Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*. 2011;127:580–7.