



Editorial

¿Es el consumo de paracetamol una causa de asma y atopia?

Luís García-Marcos. Profesor Titular de Pediatría. Universidad de Murcia. Coordinador de las Unidades de Neumología y Alergia Pediátricas. Hospital Infantil Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia (España). Miembro del Comité Ejecutivo del ISAAC Internacional y Coordinador del estudio en España. Correo electrónico: lgmarcos@um.es

Carlos González Díaz. Profesor Asociado de Pediatría Universidad del País Vasco. Investigador principal del Centro ISAAC Bilbao (España). Correo electrónico: carlos.gonzalezdiaz@osakidetza.net

Términos clave en inglés: asthma:etiology; acetaminophen; risk factors; dermatitis, atopic; rhinitis

Términos clave en español: asma: etiología; factores de riesgo; dermatitis atópica; rinitis

Fecha de recepción: 18 de Febrero de 2009
Fecha de aceptación: 23 de febrero de 2009

Fecha de publicación en Internet: 24 de febrero de 2009

Evid Pediatr. 2009; 5:2 doi: vol5/2009_numero_1/2009_vol5_numero1.2.htm

Cómo citar este artículo

García-Marcos L, González Díaz C. ¿Es el consumo de paracetamol una causa de asma y atopia?. Evid Pediatr. 2009; 5:2.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC en <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009_numero_1/2009_vol5_numero1.2.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-09. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

¿Es el consumo de paracetamol una causa de asma y atopia?

Luís García-Marcos. Profesor Titular de Pediatría. Universidad de Murcia. Coordinador de las Unidades de Neumología y Alergia Pediátricas. Hospital Infantil Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia (España). Miembro del Comité Ejecutivo del ISAAC Internacional y Coordinador del estudio en España. Correo electrónico: lgmarcos@um.es

Carlos González Díaz. Profesor Asociado de Pediatría Universidad del País Vasco. Investigador principal del Centro ISAAC Bilbao (España). Correo electrónico: carlos.gonzalezdiaz@osakidetza.net

La asociación entre el consumo de paracetamol y la prevalencia de asma se puso de manifiesto, por vez primera, en un estudio ecológico, con los datos conjuntos del "International Study of Asthma and Allergies in Childhood" (ISAAC) y del "European Community Respiratory Health Survey" (ECRHS)¹. En este estudio se mostró que la prevalencia media de asma de los países era mayor cuanto mayor eran las ventas de paracetamol. Sin embargo, esta correlación dejaba de ser significativa cuando se excluía a los países de habla inglesa. En todo caso, se puso un primer interrogante a la relación de este fármaco con el asma. Posteriormente ha habido más estudios que describían esta asociación a nivel individual, tanto en adultos² - incluyendo una disminución de la función pulmonar³ - como en niños^{4,5}.

Estos estudios de carácter transversal no podían descartar el sesgo de "confusión por indicación"^{5,6}. En otras palabras, no se podía saber qué era primero, si las sibilancias o la administración de paracetamol (muchos niños tienen sibilancias, a veces con fiebre, y como consecuencia del cuadro clínico reciben paracetamol). Los primeros estudios que apuntaron a una secuencia causal (primero paracetamol, después asma) fueron los del grupo de Shaheen y colaboradores^{7,8}, quienes pusieron de manifiesto que el uso de paracetamol durante el embarazo era un factor de riesgo de sibilancias en la primera infancia y de asma en edades posteriores. Este mismo grupo ha encontrado, muy recientemente, que el consumo de este fármaco se asocia a una mayor incidencia de casos nuevos de asma, en un grupo de adultos europeos⁹. Volviendo al embarazo, aún hay dos estudios más que asocian el uso de paracetamol durante la gestación y el asma posterior^{10,11}. En el realizado por nuestro grupo se demuestra, además, que ese riesgo queda circunscrito a las madres no asmáticas¹⁰.

Los estudios que relacionan determinadas manifestaciones atópicas, como la rinoconjuntivitis y la dermatitis, son más escasos aunque también existen¹² y llegan a conclusiones parecidas a aquellos que se centran en el asma.

El mecanismo por el que el paracetamol podría causar asma está lejos de ser aclarado, pero lo más probable es que actúe reduciendo la capacidad antioxidante de la glutatión S-transferasa (por el consumo de glutatión inherente al metabolismo del paracetamol)¹³. Es posible que esta reducción de la capacidad antioxidativa tenga una mayor repercusión entre las madres no asmáticas, ya que las asmáticas tienen elevada esta capacidad antioxidativa en sus placentas¹⁴.

En este número de "Evidencias de Pediatría" se analiza uno de los últimos estudios que relacionan el consumo de paracetamol durante el primer año de vida con el asma a los 6-7 años¹⁵. El estudio de Beasley y el Grupo de la Fase III del ISAAC encuentra que la asociación, medida según la "odds ratio" - cuando el consumo fue de al menos una vez al mes - es de 3,45¹⁶. Es decir, los niños que consumieron paracetamol con esa frecuencia tienen aproximadamente tres veces más probabilidad de padecer asma que los que no lo consumieron nunca. Cuando el consumo fue intermedio, la probabilidad bajó aproximadamente a la mitad. Esta asociación se mantuvo tras diversos ajustes. Algo muy similar ocurrió con la rinoconjuntivitis y con la dermatitis atópica.

Como cualquier estudio transversal, éste no puede establecer una relación causal y no puede descartar un sesgo de "confusión por indicación". Sin embargo añade dos aspectos que deben ser tenidos en cuenta. El primero de ellos es la concordancia que existe cuando el análisis se hace dentro de cada país (y el estudio incluye un buen número de ellos, procedentes de los cinco continentes); y el segundo, que la asociación se produce no sólo para el asma y la rinoconjuntivitis, sino también para la dermatitis, en la que la confusión por indicación es poco probable. Todo ello con independencia de que determinadas covariables -que podrían haber aclarado algo más los resultados, como la asistencia a guardería (que no se recogía en el cuestionario ecológico de esta fase del ISAAC)- no se hayan incluido.

Las evidencias de que se dispone actualmente -aunque con limitaciones- apuntan hacia una relación causal entre la ingesta frecuente de paracetamol y distintas manifestaciones atópicas, incluyendo asma. Sin embargo, esta relación no podrá establecerse definitivamente si no se ponen en marcha estudios prospectivos diseñados específicamente para encontrar una respuesta: este es el momento.

Bibliografía:

- 1.- Newson RB, Shaheen SO, Chinn S, Burney PG. Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis. *Eur Respir J.* 2000;16:817-23.
- 2.- Shaheen SO, Sterne JA, Songhurst CE, Burney PG. Frequent paracetamol use and asthma in adults. *Thorax.* 2000;55:266-70.
- 3.- McKeever TM, Lewis SA, Smit HA, Burney P, Britton JR, Cassano PA. The association of acetaminophen, aspirin, and ibuprofen with respiratory disease and lung function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:966-71.
- 4.- Rio-Navarro B, Berber A, Blandon-Vijil V, Ramirez-Aguilar M,

Romieu I, Ramirez-Chanona N et al. Identification of asthma risk factors in Mexico City in an International Study of Asthma and Allergy in Childhood survey. *Allergy Asthma Proc.* 2006;27:325-33.

5.- Rio-Navarro BE, Ito-Tsuchiya FM, Berber A, Zepeda-Ortega B, Sienra-Monge JJ, Garcia-Almaraz R, et al. Study of the relationship between acetaminophen and asthma in Mexican children aged 6 to 7 years in 3 Mexican cities using ISAAC methodology. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18:194-201.

6.- Signorello LB, McLaughlin JK, Lipworth L, Friis S, Sorensen HT, Blot WJ. Confounding by indication in epidemiologic studies of commonly used analgesics. *Am J Ther.* 2002;9:199-205.

7.- Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Headley JE, Stratton FD, Jones RW, et al. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:18-25.

8.- Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A, Henderson AJ, Heron JE, Burney PG, et al. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax.* 2002;57:958-63.

9.- Shaheen S, Potts J, Gnatiuc L, Makowska J, Kowalski ML, Joos G, et al. The relation between paracetamol use and asthma: a GA2LEN European case-control study. *Eur Respir J.* 2008;32:1231-6.

10.- Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Perez-Fernandez V, Pastor-Vivero MD, Mondejar-Lopez P, Valverde-Molina J. Is the Effect of Prenatal Paracetamol Exposure on Wheezing in Preschool Children Modified by Asthma in the Mother? *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;149:33-7.

11.- Riece K, Yiong HC, Teng NT, Van Bever HP. A matched patient-sibling study on the usage of paracetamol and the subsequent development of allergy and asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:128-34.

12.- Davey G, Berhane Y, Duncan P, Aref-Adib G, Britton J, Venn A. Use of acetaminophen and the risk of self-reported allergic symptoms and skin sensitization in Butajira, Ethiopia. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:863-8.

13.- Dimova S, Hoet PH, Dinsdale D, Nemery B. Acetaminophen decreases intracellular glutathione levels and modulates cytokine production in human alveolar macrophages and type II pneumocytes in vitro. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37:1727-37.

14.- Clifton VL, Vanderlelie J, Perkins AV. Increased anti-oxidant enzyme activity and biological oxidation in placentae of pregnancies complicated by maternal asthma. *Placenta.* 2005;26:773-9.

15.- Perdikidis Olivieri L, Fernández Rodríguez M. El consumo de paracetamol en los primeros años de vida se puede asociar a mayor patología alérgica (asma, rinoconjuntivitis y dermatitis). *Evid Pediatr.* 2009; 5:22.

16.- Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius 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.