



Artículo Valorado Críticamente

## La exposición prenatal a paracetamol podría aumentar el riesgo de episodios de sibilancias y asma en niños

Pilar Aizpurua Galdeano. ABS 7 La Salut Badalona (España).  
Correo electrónico: 19353pag@comb.es  
M<sup>a</sup> Jesús Esparza Olcina. C S Barcelona. Móstoles. Madrid (España).  
Correo electrónico: mesparza.gapm08@salud.madrid.org

Términos clave en inglés: analgesics; anti-inflammatory drugs, non-steroidal; acetaminofen: adverse effects; pregnancy; child development; asthma

Términos clave en español: analgésicos; agentes antiinflamatorios, no esteroideos; acetaminofeno; embarazo; desarrollo infantil; asma

Fecha de recepción: 25 de abril de 2008  
Fecha de aceptación: 7 de mayo de 2008

Fecha de publicación: 1 de junio de 2008

Evid Pediatr. 2008; 4: 32      doi: vol4/2008\_numero\_2/2008\_vol4\_numero2.7.htm

### Cómo citar este artículo

Aizpurua P, Esparza MJ. La exposición prenatal a paracetamol podría aumentar el riesgo de episodios de sibilancias y asma en niños. Evid Pediatr. 2008; 4: 32

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

Este artículo está disponible en: [http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008\\_numero\\_2/2008\\_vol4\\_numero2.7.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008_numero_2/2008_vol4_numero2.7.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. © 2005-08. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

## La exposición prenatal a paracetamol podría aumentar el riesgo de episodios de sibilancias y asma en niños

Pilar Aizpurua Galdeano. ABS 7 La Salut Badalona (España). Correo electrónico: 19353pag@comb.es

M<sup>a</sup> Jesús Esparza Olcina. C S Barcelona. Móstoles. Madrid (España).

Correo electrónico: mesparza.gapm08@salud.madrid.org

**Referencia bibliográfica:** Rebordosa C, Kogevinas M, Sørensen HT, Olsen J. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: A birth cohort study. *Int J Epidemiol.* 2008; Apr 9 [Epub ahead of print]

### Resumen estructurado:

**Objetivo:** determinar la asociación entre exposición prenatal a paracetamol y la aparición de asma en niños de 18 meses y siete años de edad.

**Diseño:** estudio de cohortes de base poblacional de aproximadamente 100.000 recién nacidos reclutados entre 1996 y 2003 en el Danish National Birth Cohort (DNBC)<sup>1</sup>. Las mujeres participantes completaron un cuestionario de admisión y realizaron cuatro entrevistas telefónicas (dos durante el embarazo y otras dos cuando el niño tenía seis y 18 meses). Cuando se realizó el presente estudio, las mujeres que se habían incluido al inicio habían completado un quinto cuestionario, cuando el niño tenía siete años.

**Emplazamiento:** estudio de base poblacional realizado en Dinamarca.

**Población de estudio:** recién nacidos vivos, de partos con feto único, hijos de madres enroladas en el estudio DNBC y que habían proporcionado información sobre el uso de paracetamol durante el embarazo (90.549). Se seleccionaron los 66.445 que habían participado en la entrevista de los 18 meses y los 12.733 que habían contestado el quinto cuestionario (siete años de edad). De estos últimos, 9.900 también habían cumplimentado la entrevista de los 18 meses.

**Intervención:** la información se obtuvo a partir de los cuestionarios estructurados realizados mediante entrevista telefónica durante el embarazo. Se recogió información sobre el uso de paracetamol, aspirina e ibuprofeno; el motivo de su uso y las semanas de gestación concretas de uso. La duración de la exposición se definió como el número de semanas de exposición al fármaco en cada trimestre. También se recogió información sobre el uso de paracetamol por el niño de los cuestionarios de los seis y 18 meses.

**Medición del resultado:** diagnóstico de asma, evaluado de diferente forma según la edad: a los 18 meses se preguntó si el niño había tenido sibilancias y si alguna vez un médico le había diagnosticado asma o bronquitis; a los siete años se utilizó el cuestionario del estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) para obtener información sobre síntomas de asma, diagnóstico médico de asma y síntomas en los últimos 12 meses. Se consideró el término de sibilancias transitorios si ocurrían sólo en los primeros 18 meses de vida; sibilancias de inicio tardío si sólo se habían presentado en los últimos 12 meses a la edad de siete años; y sibilancias persistentes si ocurrían en ambos períodos. Se analizaron también las hospitalizaciones

de niños por asma y bronquiolitis. Esta información se recogió cruzando el Danish National Hospital Registry con el número de identificación del registro civil de los niños del estudio. Se ajustó por una serie de variables consideradas factores de riesgo para asma: asma en la madre, edad gestacional, género del niño, nivel socio-económico, duración de la lactancia materna, tabaquismo y toma de antibióticos durante el embarazo.

**Resultados principales:** ver tabla 1. En niños de 18 meses, el uso de paracetamol en cualquier momento del embarazo se relacionó con un riesgo aumentado de presentar asma/bronquitis diagnosticado por un médico: riesgo relativo (RR): 1,18; Intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 1,13-1,23 y de ser hospitalizado por asma (RR: 1,24; IC 95%: 1,11-1,38). La asociación del uso prenatal de paracetamol y sibilancias a los 18 meses (RR: 1,13; IC 95% 1,1-1,17), aumentó si el uso era pre y posnatal (RR:1,3; IC 95% 1,19-1,44), y ésta era mayor que si se consideraba sólo el uso posnatal (RR: 1,22; IC 95% 1,07-1,38). En niños de 7 años se constató asociación entre el uso de paracetamol en el primer trimestre y sibilancias persistentes (RR: 1,45; IC 95% 1,13 – 1,85). El uso de paracetamol durante el primer trimestre se asoció a mayor gravedad del asma a los 7 años en forma de perturbación del sueño nocturno: menos de una noche por semana (RR: 1,27; IC 95% 1,03 – 1,57) y una o más noches por semana (RR: 1,68; IC 95%: 1,06-2,66).

**Conclusión:** la exposición prenatal a paracetamol puede ser una de las causas del asma.

**Conflicto de intereses:** no existe.

**Fuente de financiación:** Danish National Research Foundation, como parte del DNBC, The Pharmacy Foundation, The Egmont Foundation, The March of Dimes Birth Defects Foundation, The Augustinus Foundation and The Health Foundation, Ministerio de Sanidad y Consumo español (Instituto Carlos III, ISCIII-CM06/00118) y The European Union Sixth Framework Program (FP-2003-Food-3-A).

### Comentario crítico:

**Justificación:** el paracetamol es el analgésico y antipirético de elección en el embarazo y también en el lactante pequeño desde que, en los años 80, comenzó el declive del uso de la aspirina. Entre las múltiples hipótesis que intentan explicar el aumento de la prevalencia del asma en las últimas décadas, algunos estudios han relacionado el uso de paracetamol con el asma<sup>2</sup>. El estudio que aquí se comenta evalúa la posible relación entre el uso de paracetamol durante el embarazo y asma en los niños.

**Validez o rigor científico:** la DNHC es un proyecto muy importante en el que se han seguido casi 100.000 recién nacidos desde el embarazo. Los datos sobre el uso de paracetamol y diagnóstico de sibilancias y asma se recogen a partir de encuestas telefónicas estructuradas, lo que podría dar lugar a sesgos de información. Por otra parte, de los 90.549 niños de los que existía información sobre el uso de paracetamol en el embarazo, los autores analizan 66.445 niños a los 18 meses de vida (un 27% de pérdidas). Las características socio-demográficas, uso del paracetamol y posibles factores de confusión son similares en los participantes perdidos y en los que permanecieron en el estudio, por lo que es poco probable que sus resultados se modifiquen. Los autores presentan también los resultados del análisis realizado en 12.733 niños a los 7 años de vida. Dado que se incluyeron niños en la cohorte hasta el año 2003, en 2010 se podrá completar este análisis.

**Interés o pertinencia clínica:** desde 2002 el grupo investigador del Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) ha publicado varios artículos sobre la posible relación entre la toma de paracetamol durante el embarazo y episodios de sibilancias en los niños<sup>3,4</sup>. Los autores encontraron que los niños cuyas madres habían tomado paracetamol “la mayoría de los días” en los meses finales del embarazo tenían una odds ratio (OR) de 2,10 (IC 95% 1,30-3,41) de presentar episodios de sibilancias entre los 30-42 meses. La OR fue de 1,22 (IC 95% 1,06-1,41) entre las que lo habían tomado “algunas veces”. Los resultados de estos estudios no se han considerado de suficiente importancia como para hacer variar la actitud terapéutica. Así, en 2005 el servicio de respuestas a preguntas clínicas del NHS5, concluye el comentario de varios artículos del ALSPAC afirmando que el paracetamol es seguro en asmáticos, embarazadas y niños. No hemos encontrado, sin embargo, ningún estudio sobre el tema con resultados negativos.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** los resultados del artículo que aquí se comenta coinciden con el del grupo ALSPAC al afirmar que el uso del paracetamol se asocia con episodios de sibilancias y asma en los niños, con la diferencia de que parece existir un mayor riesgo en el primer trimestre. El número necesario para dañar (NND\*) sería de 27 (IC 95% 23-32), basado en el riesgo de presentar asma/bronquitis a los 18 meses que presentan los autores. Sin embargo, el diseño de ambos estudios no permite establecer causalidad en dicha asociación de forma definitiva. A la espera de nuevos estudios diseñados con esta finalidad no debemos olvidar que, probablemente, ninguna medicación es totalmente segura y que durante el embarazo se deben usar sólo aquellos medicamentos estrictamente necesarios.

\*Calculado a partir de los resultados del estudio original.

### Bibliografía:

- 1.- Olsen J, Melbye M, Olsen SF, Sørensen TI, Aaby P, Andersen AN et al. The Danish National Birth Cohort—its background, structure and aim. *Scand J Public Health*. 2001;29:300-7.
- 2.- 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.
- 3.- Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A, Henderson A J, Heron J E, Burney P G J et al. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax*. 2002; 57: 958-63.
- 4.- 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.
- 5.- NLH Primary Care Question Answering Service. Is there any evidence to suggest a link between paracetamol and asthma or wheezing in children or paracetamol taken in pregnancy and wheezing? NLH Q&A Service. 2005 [en línea][fecha de consulta: 15 de mayo de 2008]. Disponible en: <http://www.clinicalanswers.nhs.uk/index.cfm?question=798>

**Tabla 1: RR para asma a los 18 meses y 7 años según la exposición prenatal al paracetamol, ajustados por asma de los padres, sexo, clase social, edad gestacional, lactancia materna, exposición al tabaco durante la gestación y uso de antibióticos durante la gestación.**

|   | Uso de paracetamol durante el embarazo |                  |                  |                      |
|---|--|------------------|------------------|----------------------|
|   | 1.º trimestre                          | 2.º trimestre    | 3.º trimestre    | En cualquier momento |
|   | RR (IC 95%)                            | RR (IC 95%)      | RR (IC 95%)      | RR (IC 95%)          |
| <b>Población de 18 meses</b>                                |  |                  |                  |                      |
| Asma/bronquitis diagnosticadas por un médico                | 1,15 (1,10-1,19)                       | 1,13 (1,09-1,18) | 1,17 (1,13-1,22) | 1,18 (1,13-1,23)     |
| Sibilantes alguna vez                                       | 1,11 (1,08-1,14)                       | 1,09 (1,05-1,12) | 1,10 (1,06-1,13) | 1,13 (1,10-1,17)     |
| Hospitalización por asma                                    | 1,17 (1,05-1,30)                       | 1,20 (1,07-1,36) | 1,18 (1,05-1,31) | 1,24 (1,11-1,38)     |
| <b>Población de 7 años</b>                                  |  |                  |                  |                      |
| Asma diagnosticada por un médico                            | 1,15 (1,01-1,29)                       | 1,06 (0,92-1,22) | 1,17 (1,04-1,32) | 1,15 (1,02-1,29)     |
| Sibilantes en los últimos 12 meses                          | 1,29 (1,11-1,51)                       | 1,03 (0,86-1,24) | 1,02 (0,87-1,20) | 1,16 (0,99-1,35)     |
| Sibilantes transitorios                                     | 1,06 (0,98-1,15)                       | 1,05 (0,96-1,15) | 1,10 (1,01-1,18) | 1,07 (1,00-1,16)     |
| Sibilantes persistentes                                     | 1,45 (1,13-1,85)                       | 1,24 (0,94-1,65) | 1,33 (1,03-1,70) | 1,37 (1,07-1,75)     |
| Sibilantes de inicio tardío                                 | 1,25 (0,97-1,61)                       | 0,91 (0,66-1,24) | 0,90 (0,69-1,17) | 1,15 (0,91-1,47)     |
| RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza del 95% |  |                  |                  |                      |