

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos Valorados Críticamente

### Paracetamol y neurodesarrollo: nuevos datos sobre la seguridad de su empleo durante el embarazo

Fernández Rodríguez MM<sup>1</sup>, Aparicio Sánchez JL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CS Potes. Madrid. España.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Neurología Infantil. Hospital Universitario Doctor José Molina Orosa. Arrecife. Las Palmas. España.

Correspondencia: M.<sup>a</sup> Mercedes Fernández Rodríguez: [mer763@gmail.com](mailto:mer763@gmail.com)

**Palabras clave en español:** autismo infantil; discapacidad intelectual; embarazo; paracetamol; trastorno por déficit de atención con hiperactividad; trastornos del neurodesarrollo.

**Palabras clave en inglés:** autistic disorder; intellectual disability; pregnancy; acetaminophen; attention deficit disorder with hyperactivity; neurodevelopmental disorders.

Fecha de recepción: 2 de diciembre de 2024 • Fecha de aceptación: 16 de diciembre de 2024

Fecha de publicación del artículo: 26 de diciembre de 2024

Evid Pediatr. 2024;20:52.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Fernández Rodríguez MM, Aparicio Sánchez JL. Paracetamol y neurodesarrollo: nuevos datos sobre la seguridad de su empleo durante el embarazo. Evid Pediatr. 2024;20:52.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2024;20:52>.

©2005-24 • ISSN: 1885-7388

# Paracetamol y neurodesarrollo: nuevos datos sobre la seguridad de su empleo durante el embarazo

Fernández Rodríguez MM<sup>1</sup>, Aparicio Sánchez JL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CS Potes. Madrid. España.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Neurología Infantil. Hospital Universitario Doctor José Molina Orosa. Arrecife. Las Palmas. España.

Correspondencia: M.<sup>a</sup> Mercedes Fernández Rodríguez: mer763@gmail.com

**Artículo original:** Ahlqvist VH, Sjöqvist H, Dalman C, Karlsson K, Stephansson O, Johansson S, et al. Acetaminophen Use During Pregnancy and Children's Risk of Autism, ADHD, and Intellectual Disability. JAMA. 2024;331:1205-14.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** el uso de paracetamol durante el embarazo no se asoció con el riesgo de autismo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad o discapacidad intelectual en los niños en un análisis de control de hermanos. Esto sugiere que las asociaciones observadas en otros modelos podrían haber sido atribuibles a factores de confusión familiares.

**Comentario de los revisores:** en este estudio de cohortes poblacional se realiza un ajuste por factores de confusión que incluye el empleo de otros medicamentos durante el embarazo, sus indicaciones y la influencia en los hermanos no expuestos. Los resultados no cuestionan la seguridad del uso de paracetamol durante el embarazo en relación con esas alteraciones del neurodesarrollo. La posibilidad de emplear este analgésico puede suponer un beneficio para aquellas gestantes que precisen tratar el dolor o la fiebre durante la gestación.

**Palabras clave:** autismo infantil; discapacidad Intelectual; embarazo; paracetamol; trastorno por déficit de atención con hiperactividad; trastornos del neurodesarrollo.

## Paracetamol and neurodevelopment: new data on the safety of its use during pregnancy

**Authors' conclusions:** acetaminophen use during pregnancy was not associated with children's risk of autism, ADHD, or intellectual disability in sibling control analysis. This suggests that associations observed in other models may have been attributable to familial confounding.

**Reviewers' commentary:** this population-based cohort study adjusts for confounding factors including the use of other drugs during pregnancy, their indications and the influence on unexposed siblings. The results do not question the safety of acetaminophen use during pregnancy in relation to these neurodevelopmental alterations. The possibility of using this analgesic may be of benefit to pregnant women who need to treat pain or fever during pregnancy.

**Key words:** autistic disorder; intellectual disability; pregnancy; acetaminophen; attention deficit disorder with hyperactivity; neurodevelopmental disorders.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** examinar las asociaciones entre el uso de paracetamol durante el embarazo y el riesgo de trastorno del espectro autista (TEA), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y discapacidad intelectual (DI) en los niños.

**Diseño:** estudio de cohorte prospectivo con análisis de control de hermanos.

**Emplazamiento:** Suecia, estudio poblacional a nivel nacional.

**Población de estudio:** 2 480 797 niños nacidos entre 1995 y 2019. Se excluyó el 0,36% de los casos por falta de datos.

**Evaluación del factor de riesgo:** uso de paracetamol durante el embarazo a partir de bases nacionales de registros prenatales y de prescripción, clasificando, a partir del año 2005, la cantidad en tres grupos en función de percentiles de uso diario: bajo (<166 mg/d; percentil [P] 25), medio (<429 mg/d; de P25 a P75) y alto ( $\geq$ 430 mg/d; P76 a P100).

**Medición del resultado:** diagnósticos de TEA, TDAH y DI a partir de un registro nacional (*National Patient Register*). Se empleó la dispensación de metilfenidato o atomoxetina para identificar diagnósticos de TDAH. Para detectar prescripciones de analgésicos se registraron, a partir de 2005, los diagnósticos hospitalarios o ambulatorios de migraña, dolor crónico, infección, fiebre, artritis reumatoide y cefaleas desde un año antes del embarazo y parto. Las covariables registradas fueron: demográficas; sexo; paridad; edad materna; convivencia de los padres en el momento del parto; índice de masa corporal (IMC) en la primera visita prenatal; tabaquismo; antecedentes de autismo, TDAH, DI u otros trastornos psiquiátricos; uso de fármacos psicodélicos, antidepresivos y anticonvulsivos; visitas sanitarias en el año anterior al embarazo; número de visitas prenatales y la renta familiar.

Se valoró el uso de aspirina, otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), opiáceos y antimigrañosos. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para estimar los cocientes de riesgos instantáneos (CRI) –parámetro equivalente al *hazard ratio*– y los intervalos de confianza del 95% (IC 95). Se realizó un seguimiento completo de los niños hasta el desenlace, muerte, emigración o fin del periodo de seguimiento.

Los modelos se ajustaron por el uso de otros analgésicos y las covariables descritas anteriormente. Se hizo imputación para las covariables con datos perdidos. Para valorar los datos entre hermanos se realizó regresión de Cox estratificada y ajustada. Se hizo análisis de sensibilidad. Se calcularon los valores E para estimar el posible efecto de variables confusoras desconocidas.

**Resultados principales:** 185 909 (7,49%) niños estuvieron expuestos al paracetamol durante el embarazo y 188 929 niños (7,62%) fueron diagnosticados con algún trastorno del neurodesarrollo: 68 584 (2,76%) con TEA, 146 386 (5,90%) con TDAH y 24 554 (0,99%) con DI.

A los 10 años de edad, los niños expuestos al paracetamol, ajustado para las covariables descritas, presentaron discreto mayor riesgo de autismo (CRI: 1,05 [IC 95: 1,02 a 1,08]), TDAH (CRI: 1,07 [IC 95: 1,05 a 1,10]) y DI (CRI: 1,05 [IC 95: 1,00 a 1,10]). Con el ajuste con control de hermanos, el paracetamol no se asoció con mayor riesgo de TEA (CRI: 0,98 [IC 95: 0,93 a 1,04]), TDAH (CRI: 0,98 [IC 95: 0,94 a 1,02]) o DI (CRI: 1,01 [IC 95: 0,92 a 1,1]).

Tampoco se evidenció una relación dosis-respuesta en los análisis de control de hermanos.

**Conclusión:** el uso de paracetamol durante el embarazo no se asoció con mayor riesgo de TEA, TDAH ni DI en el análisis de control de hermanos, lo que sugiere que las asociaciones observadas en otros modelos podrían ser debidas a factores de confusión familiares.

**Conflicto de intereses:** no consta.

**Fuente de financiación:** NIH/NINDS IR01NS107607.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** es común usar paracetamol para manejar el dolor y la fiebre durante el embarazo. Sin embargo, existen publicaciones que relacionan su uso con la aparición de alteraciones del neurodesarrollo<sup>1,2</sup>. Estos estudios han podido verse afectados por distintos sesgos, por lo que es muy pertinente la realización de nuevos estudios que minimicen estos errores y ofrezcan información fiable sobre el riesgo del uso de paracetamol durante el embarazo.

**Validez o rigor científico:** la principal fortaleza del estudio es que se trata de un estudio poblacional (todos los nacimientos en Suecia durante 24 años) que incluyó al 99,64% de la población diana, casi 2,5 millones de niños. Los motivos de exclusión de los casos no incluidos están bien descritos.

El factor de riesgo está claramente definido. No se puede descartar infranotificación del consumo sin prescripción. Para una submuestra se analizó el riesgo de la dosis diaria de paracetamol categorizada por percentiles. Los resultados: TEA, TDAH y DI están definidos. La cohorte es representativa: el estudio es poblacional, el seguimiento fue completo y no diferencial. Se hizo un análisis de exposición-efecto y de dosis-respuesta. Se hizo ajuste por posibles factores de confusión y control de hermanos para valorar posibles factores de confusión genéticos. El análisis estadístico emplea el modelo de regresión de riesgos proporcionales que considera el factor de temporalidad en la aparición de los resultados<sup>3</sup>; es adecuado y tiene en cuenta el agrupamiento de casos intrafamiliares.

**Importancia clínica:** en este estudio los niños expuestos a paracetamol durante el embarazo presentan un pequeño efecto marginal de padecer TEA, TDAH o DI, que desaparece al hacer control con hermanos.

Una revisión sistemática (RS) que analizó seis estudios de cohortes europeos encontró asociación entre el uso de paracetamol con el TEA y TDAH<sup>1</sup>. La cohorte con más población presentaba sesgos: consumo de paracetamol basado en la autonotificación, diagnósticos de TEA y TDAH

basados en cuestionarios parentales o registros hospitalarios, periodos de seguimiento inferiores sin ajuste por factores de confusión ni control de hermanos. Otra  $RS^2$  también refiere esa asociación, pero no se hace ajuste por control de hermanos. Un estudio de cohortes<sup>4</sup> con 26 613 niños, hermanos expuestos y no expuestos, no encontró aumento del riesgo de TDAH (CRI: 1,06 [IC 95: 0,51 a 2,05]).

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** este estudio no encuentra asociación entre el uso de paracetamol durante el embarazo y la presencia de TEA, TDAH o DI. Poder emplear este analgésico es beneficioso para aquellas gestantes que precisen tratar el dolor o la fiebre.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no hay.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alemany S, Avella-García C, Liew Z, García-Esteban R, Inoue K, Cadman T, et al. Prenatal and postnatal exposure to acetaminophen in relation to autism spectrum and attention-deficit and hyperactivity symptoms in childhood: Meta-analysis in six European population-based cohorts. *Eur J Epidemiol.* 2021;36:993-1004.
2. Ricci C, Albanese CM, Pablo LA, Li J, Fatima M, Barrett K, et al. In utero acetaminophen exposure and child neurodevelopmental outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2023;37:473-84.
3. Molina Arias M. *Hazard ratio*: cuando el riesgo varía a lo largo del tiempo. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2015;17:185-8.
4. Gustavson K, Ystrom E, Ask H, Ask Torvik F, Hornig M, Susser E, et al. Acetaminophen use during pregnancy and offspring attention deficit hyperactivity disorder - a longitudinal sibling control study. *JCPP Adv.* 2021;1(2):e12020.