



Artículo Valorado Críticamente

## **El consumo de paracetamol en los primeros años de vida se puede asociar a mayor patología alérgica (asma, rinoconjuntivitis y dermatitis)**

Leo Perdikidis Olivieri. EAP Juncal. Torrejón de Ardoz. Área III. Madrid (España).

Correo electrónico: lperdikidis@gmail.com

Mercedes Fernández Rodríguez. EAP Potes. Sermas. Área 11. Madrid (España).

Correo electrónico: mer763@hotmail.com

Términos clave en inglés: asthma; conjuntivitis, allergic; rhinitis, allergic; seasonal eczema; acetaminophen

Términos clave en español: asma; rinoconjuntivitis; conjuntivitis alérgica; rinitis alérgica estacional; eccema; paracetamol

Fecha de recepción: 4 de febrero de 2009

Fecha de aceptación: 12 de febrero de 2009

Fecha de publicación en Internet: 21 de febrero de 2009

Evid Pediatr. 2009; 5:22      doi: vol5/2009\_numero\_1/2009\_vol5\_numero1.22.htm

### Cómo citar este artículo

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.

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\\_numero1.22.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009_numero_1/2009_vol5_numero1.22.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

## El consumo de paracetamol en los primeros años de vida se puede asociar a mayor patología alérgica (asma, rinoconjuntivitis y dermatitis)

Leo Perdikidis Olivieri. EAP Juncal. Torrejón de Ardoz. Área III. Madrid (España).

Correo electrónico: lperdikidis@gmail.com

Mercedes Fernández Rodríguez. EAP Potes. Sermas. Área 11. Madrid (España).

Correo electrónico: mer763@hotmail.com

**Referencia bibliográfica:** Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutis E, KW Lai C, Montefort S et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rinoconjuntivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet*. 2008;372: 1039-48.

### RESUMEN

**Conclusiones de los autores del estudio:** el uso de paracetamol en la infancia puede ser un factor de riesgo para desarrollar asma, rinoconjuntivitis y eccema, siendo un efecto dosis dependiente.

**Comentario de los revisores:** las principales limitaciones se relacionan con la naturaleza retrospectiva, y el sesgo de selección no corregido: el análisis con ajuste por factores de confusión se realizó en 51% de la población sin que se informara sobre si el subgrupo tenía diferencias con la población de origen. El trabajo avala las conclusiones de otros autores sobre el paracetamol como posible factor de riesgo aunque serían necesarios nuevos estudios que pudieran confirmar o descartar el papel del paracetamol en el desarrollo de patología alérgica.

**Palabras clave:** asma; rinoconjuntivitis; conjuntivitis alérgica; rinitis alérgica estacional; eccema; paracetamol

**The use of paracetamol in the first years of life can be associated with a greater incidence of allergic disease (asthma, rinoconjuntivitis and dermatitis)**

### ABSTRACT

**Authors' conclusions:** the use of paracetamol in infancy can be a risk factor for asthma, rinoconjuntivitis and eczema.

**Reviewers' commentary:** the most important limitations of this study are its retrospective nature, and the not corrected selection byass: the analysis adjusted for confusion factors was undertaken in 51% of the study population and no information was given whether this subgroup had differences with the population of origin. The study supports the conclusions of other authors about paracetamol as a possible risk factor although new studies are necessary to confirm or discard the rol of paracetamol in the development of allergic disease.

**Key words:** asthma; conjuntivitis, allergic ; rhinitis, allergic, seasonal eczema; acetaminophen

### Resumen estructurado:

**Objetivo:** establecer el riesgo de presentar síntomas de asma asociado al uso de paracetamol en los niños de 6-7 años de edad incluidos en el International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) (Fase III).

**Diseño:** estudio retrospectivo transversal multicéntrico.

**Emplazamiento:** colegios de diferentes áreas geográficas en países que participaban en el International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One y the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS).

**Población de estudio:** compuesta por 226.248 niños de 6-7 años de edad de 87 centros en 34 países. Se excluyeron siete centros por aportar menos de 1.000 participantes por centro y siete por tasa de respuesta < 60 %. Finalmente 205.487 niños de 73 centros en 31 países se incluyeron en el análisis.

**Evaluación del factor de riesgo:** los padres o cuidadores rellenaron dos cuestionarios: uno sobre síntomas de asma, rinoconjuntivitis y eccema y otro con datos demográficos, empleo de antibióticos, lactancia materna,

dieta, combustibles empleados para cocinar, animales domésticos, tabaquismo en los padres, polución ambiental y consumo de paracetamol para la fiebre durante el primer año de vida (CPF1) del niño y en los 12 meses previos al estudio (CPF12). El CPF1 se valoró mediante la pregunta "si hubo empleo habitual durante el primer año de vida". Para conocer CPF12 se preguntó si se usó durante ese tiempo y se categorizó como ninguno (no consumo), medio (al menos una vez al año) y frecuente (al menos una vez al mes).

**Medición del resultado:** los diagnósticos de asma, rinoconjuntivitis y eccema se basaron en la presencia de sibilancias, congestión nasal y rinorrea sin catarro, secreción conjuntival acuosa y síntomas cutáneos recurrentes en determinadas localizaciones asociados a prurito en los 12 meses previos. La presencia de asma grave se basó en las respuestas afirmativas de síntomas nocturnos (al menos una vez por semana), más de cuatro crisis de sibilancias al año y síntomas respiratorios con sibilancias que interfirieran con el habla. El resultado principal se estimó mediante la odds ratio (OR) para síntomas de asma asociados al CPF1; se calculó mediante regresión logística, ajustada por sexo, país, renta del

país, idioma y tamaño de la muestra escolar. Se realizó análisis multivariante para controlar diversas covariables (educación materna, uso de antibióticos durante el primer año de vida, lactancia materna, padres fumadores, alimentación, y tener hermanos). El riesgo poblacional para asma se calculó mediante la técnica de Mantel-Haenszel.

**Resultados principales:** el riesgo de presentar síntomas de asma relacionados con CPF1 estaba incrementado de manera significativa, tanto ajustando los valores por características demográficas como por variables de confusión. Para este último análisis se excluyeron los centros con una tasa de recogida de variables < 70 % y los casos con pérdida de datos. La OR ajustada e intervalo de confianza del 95% (IC 95%) fueron: 1,46 (1,36–1,56) para asma, 1,48 (1,38–1,60) para rinoconjuntivitis y 1,35 (1,26–1,45) para eccema. El riesgo poblacional atribuible (RAP) para asma fue de 21%, en asma grave de 22%, y para síntomas de rinoconjuntivitis y eccema fue de 22% y 17 %, respectivamente.

El CPF12 se relacionó con asma grave (RAP de 38%), rinoconjuntivitis (RAP 30%) y eccema (RAP 20) con un riesgo incrementado dosis dependiente (Tabla 1).

**Conclusión:** el uso de paracetamol en la infancia puede ser un factor de riesgo para desarrollar asma, rinoconjuntivitis y eccema, presentando un efecto dosis-dependiente.

**Conflicto de intereses:** un autor recibió financiación de GlaxoSmithKline, el fabricante de paracetamol. El resto declaró que no tenía conflictos de interés.

**Fuente de financiación:** especifican que los financiadores (fundaciones, laboratorios Glaxo Wellcome y Astra Zéneca) no influyeron en la elaboración del trabajo.

### Comentario crítico:

**Justificación:** la prevalencia de asma en los últimos 50 años ha aumentado. Hay estudios sobre la influencia de nuevos factores de riesgo que indican que la exposición intrauterina a paracetamol, en la infancia precoz y tardía, así como en la edad adulta, incrementa el riesgo de asma tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo y con estilos de vida diferentes. Entre los mecanismos biológicos que podrían estar implicados se encuentra la inflamación de la vía aérea, causada por factores oxidantes secundarios a la reducción de la concentración de glutatión en el pulmón y la estimulación de los linfocitos T-helper 2, que aumentarían la expresión fenotípica de enfermedad alérgica<sup>1</sup>.

**Validez o rigor científico:** las fortalezas de éste estudio radican en su gran tamaño de muestra y naturaleza multinacional. Se hizo un reclutamiento aleatorio y se especificaron las exclusiones, constituyendo un 16% del total de centros reclutados (14/87). La recogida de los síntomas se llevó a cabo mediante

cuestionarios traducidos y validados adecuadamente. Fueron cumplimentados por los padres para evitar las diferencias de acceso sanitario en los distintos países. La tasa de respuesta fue del 85%. Se ajustó por factores que podrían causar confusión. La asociación entre el uso de paracetamol y asma se observó en países y grupos distintos, lo cual va a favor de su validez.

Existen limitaciones, por la naturaleza del estudio – retrospectivo –, en el sesgo de selección no corregido: el análisis con ajuste por factores de confusión se realizó en 51% de la población sin que se informara si el subgrupo tenía diferencias con la población de origen. En este subgrupo no se puede descartar que la prevalencia de enfermedad atópica fuera mayor, así como la presencia de un mayor consumo del fármaco. En el análisis de factores de confusión no se refiere la asistencia a guardería ni datos sobre el estado nutricional de los niños, relacionados con un incremento de las infecciones y un mayor consumo de analgésicos. La medida del efecto del consumo de paracetamol, retrospectiva y subjetiva, es una limitación importante. Además los cuestionarios estaban validados para su empleo como medida de prevalencia, pero no como medida de efecto.

**Importancia clínica:** el consumo de paracetamol durante la gestación como posible factor de riesgo para el desarrollo de asma y otras patologías de base atópica se ha visto apoyado por estudios de cohortes con un seguimiento de hasta siete años<sup>2</sup>. Hay otros estudios en los primeros meses de vida que apoyan los resultados encontrados en el artículo valorado: en el trabajo de Cohet et al<sup>3</sup> se aplica el mismo cuestionario ISAAC-III a población con una mayor incidencia de infecciones y una población de referencia de 6-7 años. Otro estudio de casos y controles también apoya el papel del paracetamol en el primer año de vida como factor de riesgo para el desarrollo de asma<sup>4</sup> y, finalmente, en un ensayo clínico se refiere más riesgo de sibilancias en la población asmática con paracetamol que con ibuprofeno<sup>5</sup>.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** este estudio, con las limitaciones mencionadas, aporta nuevos datos sobre la presencia de un efecto dosis-dependiente del consumo de paracetamol durante el primer año de vida y su asociación con patología alérgica. Para confirmar la posible causalidad es necesario disponer de estudios bien diseñados capaces de reforzar o refutar el papel causal. Si bien el paracetamol es el antitérmico del que se dispone de mayor experiencia en la infancia, sería prudente evitar el uso no imprescindible del mismo en los primeros meses de vida, valorando la relación riesgo-beneficio.

Un último aspecto reseñable es la participación del fabricante del paracetamol en un estudio que pretende clarificar su posible efecto adverso.

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

**Bibliografía:**

- 1.- Eneli I, Sadri K, Camargo C Jr, Barr RG. Acetaminophen and the risk of asthma: the epidemiologic and pathophysiologic evidence. *Chest*. 2005;127:604-12.
- 2.- Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Headley JE, Stratton FD, Jones RW, et al; ALSPAC Study Team. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35:18-25.
- 3.- Cohet C, Cheng S, MacDonald C, Baker M, Foliaki S, Huntington N, et al. Infections, medication use, and the

- prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in childhood. *J Epidemiol Community Health*. 2004; 58:852-7.
- 4.- Riecke K, Yiong Huak C, Teng Nging T, 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.
  - 5.- Lesko SM, Louik C, Vezina RM, Mitchell AA. Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics*. 2002;109:e20.

Tabla 1: Asociación entre el uso de paracetamol en los últimos 12 meses y síntomas de asma, conjuntivitis y eccema a los 6-7 años

Análisis multivariante ‡ N=105.023		
Consumo paracetamol	Medio vs ninguno OR (IC 95%)	Elevado vs ninguno OR (IC 95%)
Asma	1,61 (1,46–1,77)	3,23 (2,91–3,60)
Rinoconjuntivitis	1,32 (1,20–1,46)	2,81 (2,52–3,14)
Eccema	1,18 (1,08–1,30)	1,87 (1,68–2,08)

N: tamaño de la muestra; OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%  
 ‡ Análisis multivariante centros con al menos 70% de datos de todas las variables. Se excluyeron los niños en los que no se disponen de los datos de todas las covariables