

## La seguridad del uso pediátrico del paracetamol (acetaminofén): una revisión narrativa de la evidencia directa e indirecta.

Esha Patel<sup>1</sup>, John P. Jones III<sup>1,2</sup>, Dillan Bono-Lunn<sup>3</sup>, Maragatha Kuchibhatla<sup>4</sup>, Antara Palkar<sup>2</sup>, Jasmine Cendejas Hernandez<sup>1,2</sup>, Joshua T. Sarafian<sup>2</sup>, Victoria G. Lawton<sup>2</sup>, Lauren G. Anderson<sup>2</sup>, Zacharoula Konsoula<sup>1</sup>, Kathryn J. Reissner<sup>5</sup>, y William Parker<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>WPLab, Inc. Durham, NC 27707 USA

Departamentos de Cirugía<sup>2</sup> y de Bioestadística y Bioinformática<sup>4</sup>, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA

Departamentos de Políticas Públicas<sup>3</sup> y de Psicología y Neurociencia<sup>5</sup>, Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill, NC 27599 USA

Correspondencia: William Parker, Ph.D., WPLab, Inc. 1023 Wells St, Durham, NC 27707

Correos electrónicos: [William.Parker@WilliamParkerLab.org](mailto:William.Parker@WilliamParkerLab.org)

*Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons CC BY-NC que permite a los usuarios distribuir, remezclar, adaptar y elaborar el manuscrito, siempre y cuando no se haga con fines comerciales, el usuario dé los créditos apropiados al autor o autores originales y a la fuente (con un enlace a la publicación formal a través del DOI correspondiente), proporcione un enlace a la licencia e indique si se hicieron cambios. Los detalles completos sobre la CC BY-NC 4.0 están disponibles en <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>*

Se han añadido casillas explicativas con bordes azules, como ésta, en los casos en que se utiliza lenguaje científico. Estas casillas no estaban presentes en el manuscrito publicado originalmente en *Minerva Pediatrics*. También existen algunas diferencias de formato entre este documento y el manuscrito original publicado por Minerva Pediatrics, incluyendo la numeración de las referencias y el estilo.

Cite este artículo como: Patel E, Jones JP III, Bono-Lunn D, Kuchibhatla M, Palkar A, Cendejas Hernandez J, et al. La seguridad del uso pediátrico del paracetamol (acetaminofén): una revisión narrativa de la evidencia directa e indirecta. *Minerva Pediatrics* 2022;74:000-000. DOI: 10.23736/S2724-5276.22.06932-4)

**Palabras clave:** acetaminofén; trastorno del espectro autista; neurodesarrollo; paracetamol; vacunación

## Resume - Extracto

El **paracetamol** se conoce con muchos nombres y depende de la ubicación geográfica. En los países de habla inglesa, recibe varios nombres, como acetaminofén, Aeknil, Calpol, Crocin, Dolo, Excedrin, Hedanol, Herron, Metacin, Panadol, Panamax, Pyrigesic y Tylenol.

El uso de paracetamol ( acetaminofén) durante el embarazo y la primera infancia fue aceptado como seguro en la década de 1970, pero ahora es objeto de considerable preocupación. Un análisis cuidadoso muestra que la aceptación inicial del medicamento se

basó en la falsa suposición de que las interacciones farmacológicas en los bebés y en los adultos son las mismas, y en una ausencia total de conocimientos sobre el impacto del medicamento en el desarrollo del cerebro. En la actualidad, al menos catorce estudios epidemiológicos indican que la exposición prenatal al paracetamol está asociada a problemas de neurodesarrollo. Basándose en

**Prenatal** = antes del nacimiento (el feto)  
**Postnatal** = después del nacimiento (del bebé o del niño)

El **análisis multivariante de los datos epidemiológicos** es una de las formas en que los científicos suelen buscar sustancias químicas ambientales peligrosas. El enfoque más utilizado evalúa grandes conjuntos de datos y trata de determinar si trastornos como el autismo están relacionados con la exposición a sustancias químicas en el medio ambiente, como el paracetamol. Este tipo de análisis suele ser muy útil, pero, lamentablemente, como se demuestra en esta revisión, no funciona cuando se trata de averiguar qué problemas se asocian al uso del paracetamol en bebés y en niños. (Tablas II y III)

estos estudios, se puede concluir que la exposición prenatal al paracetamol provoca riesgos estadísticamente significativos de retrasos en el desarrollo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y un subtipo de trastorno del espectro autista

(TEA) asociado a un comportamiento hiperquinético. En cambio, los datos relativos a la exposición postnatal al paracetamol son limitados, y varios factores impiden realizar un análisis

**Las relaciones temporales** describen cosas que están conectadas en el tiempo. Por ejemplo, si un paciente muere inmediatamente después de tomar un medicamento, la muerte y el medicamento están relacionados temporalmente. Esto no significa que el medicamento haya causado la muerte, pero quiere decir que es posible que el medicamento haya causado la muerte. En estos casos, se sospecha más del medicamento si no hay otra explicación para la muerte.

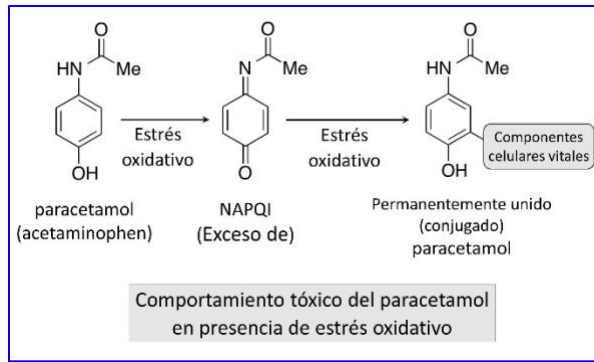
multivariante clásico de los datos epidemiológicos para resolver la cuestión. Sin embargo, las pruebas circunstanciales relativas a la exposición postnatal al fármaco

El **estrés oxidativo** es una parte normal de la biología humana, pero, cuando es excesivo, provoca la incapacidad de procesar eficazmente algunos medicamentos, incluido el paracetamol. Hay una serie de factores que causan estrés oxidativo, como el nacimiento, la exposición a toxinas ambientales, las infecciones, los antibióticos y algunos factores genéticos e inmunológicos (Figura 1.).

son abundantes, e incluyen al menos tres relaciones temporales no explicadas, datos de estudios en animales de laboratorio, varias correlaciones diversas y no

explicadas de otro modo, y la falta de sospechosos alternativos que se ajusten al perfil obtenido

por las pruebas. Basándose en estas evidencias, se puede concluir sin ninguna duda razonable que el estrés oxidativo pone a algunos bebés y niños en riesgo de sufrir lesiones del neurodesarrollo inducidas por el paracetamol, y que la exposición postnatal al paracetamol en esos bebés y niños susceptibles es responsable de muchos, si no de la mayoría, de los casos de TEA.



**Intrducción**

El paracetamol, también conocido como acetaminofén, está casi universalmente aceptado para su uso en bebés y niños, con una exposición al fármaco superior al 90% en algunas poblaciones pediátricas [3-5]. Sin embargo, a diferencia de muchos fármacos, una fracción del

paracetamol es convertida por el organismo en un metabolito altamente tóxico [6]. Este metabolito tóxico, denominado N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), se neutraliza rápidamente por conjugación con el glutatión, presente en abundancia en los individuos sanos. Sin embargo, en condiciones de estrés oxidativo, el glutatión se reduce, lo que conduce a un aumento de la producción de NAPQI y a un profundo deterioro de la eliminación de NAPQI [6]. En estas condiciones, el NAPQI reacciona con una amplia gama de proteínas, dañando permanentemente esas proteínas y dando lugar a la toxicidad de la célula asociada. Por desgracia, debido a diversos factores ambientales y genéticos, muchos bebés y niños están expuestos a un estrés oxidativo excesivo [7]. Los factores que aumentan el estrés oxidativo son las infecciones, el tratamiento con antibióticos y trastornos como el síndrome de Down y la parálisis cerebral, entre otros. Por ejemplo, 18 horas de ayuno, el equivalente a no desayunar ni almorzar, provoca una disminución del glutatión, que a su vez duplica aproximadamente la toxicidad del paracetamol [8]. Por lo tanto, aunque se espera que la mayoría de los niños metabolicen el paracetamol de forma eficiente y eviten los resultados adversos más graves, se espera que un

número considerable de niños, los que tienen un estrés oxidativo excesivo que conduce a la disminución del glutatión, estén en riesgo de sufrir intoxicación inducida por el paracetamol [7]. Un diagrama esquemático de este modelo se muestra en la **Figura 1**.



**Figura 1. Un modelo de inducción de TEA por paracetamol (acetaminofén) combinado con estrés oxidativo.** La lista de factores asociados al estrés oxidativo es un ejemplo representativo de algunos factores comunes que se sabe que inducen el estrés oxidativo, pero no es exhaustiva. Según los estudios realizados en animales, algunos efectos neurológicos a largo plazo de la exposición al paracetamol en las primeras etapas de la vida pueden actuar independientemente del estrés oxidativo, y no se muestran en el diagrama. Además, la vulnerabilidad genética al TEA mediante mecanismos

Los padres y los médicos se han acostumbrado tanto al paracetamol que muchas de las administraciones del fármaco, tanto en casa como en el hospital, son sobredosis [9-13]. Además, varios estudios han demostrado que el paracetamol suele administrarse con demasiada frecuencia [4, 5, 10, 12-15]. Además, varios investigadores han informado de la "fiebre fobia" -una exagerada preocupación por la fiebre en los niños y sus complicaciones (convulsiones, daños cerebrales, etc.) [14, 16-19], lo que conduce al uso de paracetamol sin ningún posible beneficio [13, 14, 17]. Por ejemplo, un estudio italiano [21] descubrió que un sorprendente 74% de todas las administraciones de paracetamol para la fiebre se administran para tratar fiebres inferiores a 38,4 °C, lo que indica que el tratamiento se está utilizando para fiebres leves que no suponen ningún riesgo para la salud del niño [19, 22, 23]. Los autores concluyen que "deben tomarse medidas preventivas en relación con el uso del paracetamol como fármaco antipirético en los niños para reducir la fobia a la fiebre y la autoprescripción..." [21]. De hecho, incluso dentro del rango más alto de 40°C a 42°C, no hay pruebas que sugieran que las fiebres típicas en niños sin lesiones cerebrales presenten un mayor riesgo de resultados adversos para la salud, como el daño cerebral [18, 19, 23].

A pesar de la comodidad que la mayoría de los cuidadores y el personal sanitario tienen con el medicamento, una amplia gama de pruebas, revisadas aquí, indican que el uso de paracetamol en la población pediátrica se asocia con problemas de desarrollo neurológico a largo plazo para los niños que se encuentran en situación de riesgo. Los coautores WP, JCH, LGA y sus colegas de la Universidad de Duke, en colaboración con el experto en bibliometría Vincent Larivière de la Universidad de Montreal, llevaron a cabo un reciente y exhaustivo examen de la literatura [24]. Ese análisis demostró que la seguridad del uso del paracetamol en la población pediátrica es una suposición basada en numerosos estudios que muestran de forma concluyente que el fármaco no suele causar daños hepáticos en la población pediátrica cuando se utiliza según las indicaciones [24]. Sin embargo, a pesar de que el cerebro es un órgano objetivo primario para el efecto terapéutico del fármaco, ninguno de los estudios que afirman ser seguros ha examinado el efecto del fármaco en el neurodesarrollo [24]. Además, ningún estudio que haga afirmaciones sobre la seguridad ha tenido en cuenta la exposición total al paracetamol desde el nacimiento, lo que impide cualquier evaluación efectiva del fármaco sobre el neurodesarrollo [24]. Frente a las suposiciones generalizadas pero infundadas sobre la seguridad, aquí evaluaremos las crecientes pruebas que indican que el uso de paracetamol en la población

pediátrica conlleva riesgos significativos para el neurodesarrollo, y que los efectos del fármaco podrían ser complejos, dependiendo de los cofactores asociados al estrés oxidativo y al metabolismo del fármaco.

### **Una visión general: los efectos de la exposición prenatal y postnatal al paracetamol difieren drásticamente**

Según las pruebas disponibles, el impacto del paracetamol en el cerebro en desarrollo es muy diferente en el período prenatal en comparación con el período postnatal. Como se señala en una reciente declaración de consenso ampliamente difundida [25], los efectos a largo plazo del uso de paracetamol durante el embarazo han sido objeto de numerosos estudios. Varios estudios epidemiológicos, realizados de forma conjunta, demuestran que el uso de paracetamol durante el embarazo tiene efectos negativos a largo plazo en la función cerebral de la criatura [26-39]. Esta conclusión ha sido corroborada por meta-análisis [32, 40, 41]. El uso de paracetamol durante el embarazo se ha asociado a diversos problemas de neurodesarrollo, incluido un subtipo de trastorno del espectro autista (TEA) asociado a un comportamiento hiperactivo, un trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y retrasos en el desarrollo [26-39]. Estos estudios muestran que, aunque la gran mayoría de los niños no sufren efectos adversos evidentes o aparentes a largo plazo por la exposición prenatal al paracetamol, una fracción significativa de la población está en riesgo. El mecanismo por el que el paracetamol puede dañar profundamente a algunos niños mientras deja ilesos a otros se conoce desde hace décadas [42-44]: como se menciona en la Introducción, el paracetamol se vuelve tóxico en presencia de estrés oxidativo (Figura 1) debido a la acumulación de un metabolito tóxico del paracetamol, la N-acetil-p-benzoquinona imina. Como se muestra en la Figura 1, un gran número de factores ambientales y genéticos comunes pueden causar estrés oxidativo, y es probable que el hecho de que un niño en particular sufra lesiones por el paracetamol esté determinado tanto por (a) la cantidad de paracetamol como por (b) la cantidad de estrés oxidativo presente en el momento en que se produce la exposición al paracetamol.

En contraste con los numerosos estudios sobre los efectos de la exposición prenatal al paracetamol, los estudios que evalúan directamente los efectos del uso del paracetamol durante el periodo postnatal son limitados. Sin embargo, existen pruebas considerables sobre los efectos de

la exposición postnatal, y es posible reconstruir un caso lo suficientemente sólido como para concluir sin ninguna duda razonable que el uso postnatal de paracetamol es realmente peligroso para el neurodesarrollo de muchos niños susceptibles. En particular, concluimos que el uso postnatal de paracetamol es extremadamente peligroso en bebés y niños con estrés oxidativo, y que el uso del fármaco es responsable de muchos, si no la mayoría, de los casos de TEA. Esta conclusión, como se discutirá en esta revisión, se basa en una amplia gama de pruebas circunstanciales pero convincentes. El hecho de que no haya explicaciones alternativas que puedan explicar adecuadamente las pruebas disponibles refuerza aún más esta conclusión. Lo más importante es que la conclusión es bastante comprobable, y se describen los experimentos diseñados para probar la conclusión, así como los resultados esperados.

### **Estudios en animales de laboratorio**

La revolución industrial ha proporcionado a la humanidad una serie de productos comerciales ampliamente utilizados que son peligrosos para el neurodesarrollo. Entre estos productos se encuentran los ftalatos en los plásticos [45], el pesticida DDT [46] y el plomo en la pintura [47]. Los estudios en animales de laboratorio han sido fundamentales para comprender el impacto de todos estos productos en los seres humanos. Por ejemplo, los datos epidemiológicos todavía no son suficientes para obtener estimaciones cuantitativas de los peligros de los ftalatos para el desarrollo humano [48], lo que deja los estudios en modelos animales como guía principal para crear normativas que limiten la exposición de los humanos a estos compuestos altamente tóxicos [48]. Sin embargo, los animales de laboratorio pueden ser, al menos en algunos casos, menos sensibles a la toxicidad del neurodesarrollo que los seres humanos. Por ejemplo, el nivel de efecto adverso más bajo observado del DDT es de 50 mg/kg/día en ratas de laboratorio, pero sólo de 10,3 mg/kg/día en los seres humanos [49]. Como otro posible ejemplo, los estudios experimentales sobre la toxicidad para el neurodesarrollo de "niveles bajos" de plomo en ratas suelen emplear niveles de plomo en la sangre de 0,2 ug/ml o más [50, 51], pero niveles de plomo en la sangre de aproximadamente 0,1 ug/ml y posiblemente tan bajos como 0,05 ug/ml son peligrosos en los seres humanos [47].

En general, se considera que el paracetamol es más seguro en los niños que en los adultos, pero esta conclusión se basa estrictamente en la relativa falta de capacidad del fármaco para causar daños hepáticos en bebés y niños pequeños [52]. En realidad, sin embargo, los estudios realizados en animales de laboratorio demuestran que el paracetamol es más mortífero en las crías que en los animales de más edad [53]. Al mismo tiempo, *incluso en dosis letales*, las crías no sufren daños hepáticos estadísticamente significativos [53]. Por lo tanto, según los estudios realizados en modelos animales, el hígado no es el órgano objetivo de la toxicidad inducida por

**El "valor p"** es la probabilidad de que algo haya ocurrido por azar. Por ejemplo,  $p < 0,0001$  significa que hay menos de una posibilidad entre 10.000 de que los resultados se hayan producido por azar. Para la mayoría de los fines científicos,  $p = 0,05$ , que equivale a una posibilidad entre 20, se considera suficiente para sacar conclusiones.

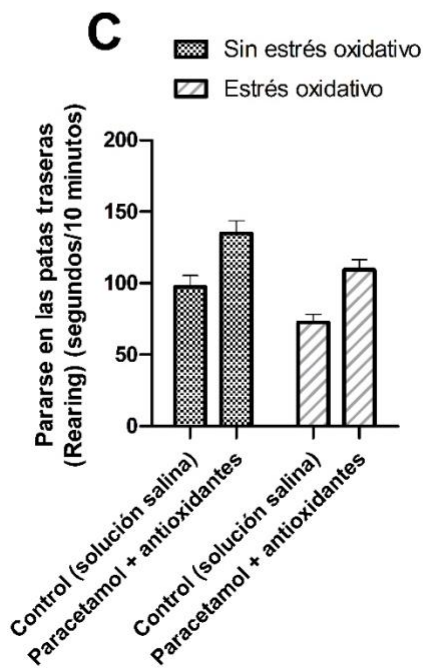
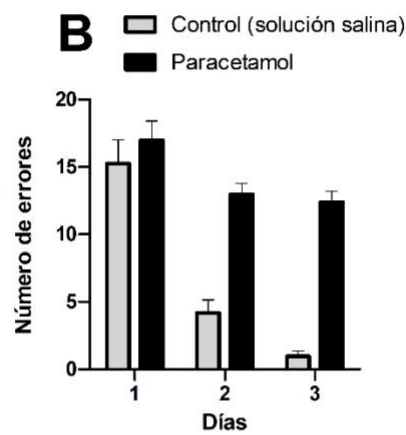
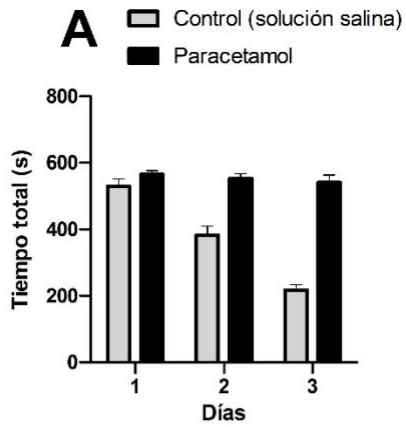
el paracetamol durante el desarrollo temprano, y el daño hepático probablemente no debería utilizarse como medida de la toxicidad del paracetamol en bebés y niños pequeños. Aunque, sorprendentemente, nunca se ha determinado la causa de la muerte inducida por el paracetamol en las crías de laboratorio, los estudios realizados con ratones y ratas de laboratorio han mostrado efectos adversos a largo plazo en el desarrollo neurológico tras la exposición al paracetamol poco después del nacimiento (Tabla I).

<b>Población o grupo de estudio</b>	<b>Edad en el momento de la exposición</b>	<b>Exposición postnatal durante el desarrollo temprano (mg de paracetamol/kg de peso corporal)</b>	<b>Efectos que se han observado a lo largo de la vida</b>
Humanos	Desde la concepción en adelante	Duración ilimitada del tratamiento, 14,7 mg/kg de peso, cada 4-6 horas, no más de 5 dosis al día	Por determinar
Ratones en el estudio Viberg [1]	Postnatal día 10	1 día de tratamiento, 30 mg/kg de peso, dos tratamientos, con 4 horas de diferencia	Disminución de la capacidad de aprendizaje, efectos duraderos en la función cognitiva, alteración de la respuesta del adulto al paracetamol
Ratas en el estudio de Suda [2]	Postnatales días 4-10	7 días de tratamiento, < 14,7 mg/kg por peso, cada 5 horas	Irritación incrementada (comportamiento asocial) cuando se encuentra con una nueva rata.



Ratones en el estudio de Philippot [54]	Días postnatales 3, 10, 19	1 día de tratamiento, 30 mg/kg de peso, dos tratamientos, con 4 horas de diferencia	Efectos negativos en el comportamiento de los adultos, la función cognitiva y la capacidad de adaptación (los efectos a largo plazo sólo se observan tras la exposición en los días 3 y 10, no en el día 19 después del período de rápido crecimiento del cerebro)
Ratas en el estudio Dean [55]	Días postnatales 7-13	7 días de tratamiento, 40 mg/kg de peso, una dosis al día	Modificaciones a largo plazo del desarrollo y la morfología del cerebro, disminución de las interacciones sociales y de la función sensorial en los machos

**Tabla I:** Estudios en modelos animales que evalúan el uso a largo plazo del paracetamol postnatal. Los niveles de exposición aceptados en la población pediátrica se muestran a modo de comparación. A pesar de la amplia gama de diseños de estudios, todos los estudios demuestran efectos negativos a largo plazo.



Un estudio sueco, por ejemplo, descubrió que la exposición al paracetamol poco después del nacimiento eliminaba casi por completo la capacidad de los ratones de laboratorio para aprender un laberinto más adelante en su vida (**Figura 2A y 2B**) [1]. En ese estudio, los ratones a los que se les inyectó solución salina poco después de nacer aprendieron rápidamente, multiplicando por más de dos la velocidad de recorrido de un laberinto tras sólo dos días de entrenamiento. Pero, según la velocidad para recorrer el laberinto, los ratones inyectados con paracetamol poco después del nacimiento perdieron más del 90% de su capacidad para aprender un laberinto en comparación con los ratones inyectados con solución salina ( $p < 0,0001$ ). Al recorrer el laberinto el primer día, tanto el grupo de

**Figura 2. La exposición al paracetamol en las primeras etapas de la vida provoca la pérdida a largo plazo de la capacidad de aprendizaje en ratones de laboratorio (A y B) y el aumento a largo plazo del comportamiento asocial en ratas de laboratorio (C).**

Los ratones de laboratorio fueron expuestos a una solución salina al 0,9% o a dos dosis de 30 mg de paracetamol/kg de peso corporal (administradas con 4 horas de diferencia) en el día postnatal 10, y se midió el rendimiento a los 2 meses de edad en los experimentos descritos por Viberg et al [1]. Tras dos días de entrenamiento, los ratones inyectados con solución salina, pero no los inyectados con paracetamol, aprendieron a recorrer el laberinto (A) más rápido ( $p < 0,0001$ ) y (B) con menos errores ( $p = 0,0003$ ). Las ratas fueron expuestas a solución salina o a paracetamol y a antioxidantes (cisteína y manitol) en los días postnatales 4 a 10, y se observó que las ratas se paraban en sus patas traseras y tenían un comportamiento asocial (C) en los días postnatales 37 a 49 en los experimentos descritos por Suda et al [2]. El tratamiento con paracetamol y antioxidantes tuvo un 38,4% mayor de comportamiento de pararse en sus patas traseras que en las ratas de control en un entorno sin estrés oxidativo, y un 50,6% más en un entorno con estrés oxidativo ( $p < 0,0001$ ). Las imágenes de Viberg et al [1] se digitalizaron y cuantificaron, y, junto con los datos de Suda

control como el tratado con paracetamol tuvieron un número similar de errores (15,24 en el grupo de control, 16,95 en el grupo tratado). Sin embargo, los ratones de control tuvieron una media de menos de un error después de dos días de entrenamiento, mientras que los ratones tratados con paracetamol tuvieron una media de más de una docena de errores después de la misma cantidad de entrenamiento ( $p=0,0003$ ) [1]. Estos resultados demuestran que la exposición al paracetamol poco después del nacimiento provoca un profundo deterioro a largo plazo de la capacidad de aprendizaje en ratones de laboratorio en las condiciones utilizadas.

**Margaret McCarthy** es neurocientífica y farmacóloga y preside el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland.

El laboratorio de McCarthy ha demostrado cambios neurológicos a largo plazo en ratas de laboratorio tras la exposición a paracetamol y a otros fármacos con una actividad farmacológica similar a lo largo de su vida [55]. Los coautores WP, JPJ y ZK, en colaboración con la neurocientífica Caroline Smith y sus colegas, realizaron

otro estudio con ratas de laboratorio en la Universidad de Duke [2]. Ese estudio recapituló las condiciones de exposición al paracetamol en bebés y en los niños, y descubrió que el uso de paracetamol poco después del nacimiento provocaba un aumento del comportamiento asocial a lo largo de la vida ( $p<0,0001$ ) (**Figura 2C**). La magnitud del aumento del comportamiento asocial inducido por el paracetamol fue preocupante: la exposición al paracetamol poco después del nacimiento provocó un 38% más de comportamiento asocial que en los sujetos del grupo de control. Con la adición de factores de estrés oxidativo, como las infecciones simuladas y los antibióticos, la exposición al paracetamol poco después del nacimiento provocó un 51% más de comportamiento asocial que en los sujetos del grupo de control [2].

El efecto significativo de la exposición al paracetamol en los primeros años de vida sobre el aprendizaje en ratones (Figura 2A y 2B), la arquitectura cerebral en ratas [55] y el comportamiento asocial en ratas (Figura 2C) proporciona pruebas convincentes del potencial de este fármaco para mostrar efectos perjudiciales en los bebés y en los niños. Sin embargo, dado que se espera que muchos de los niños a los que se les administra paracetamol sufran condiciones que inducen al estrés oxidativo, como la infección y la exposición a antibióticos, y dado que la mayoría de los estudios en animales de laboratorio utilizan animales muy sanos, esperamos que algunos bebés y niños corran un mayor riesgo que los animales de laboratorio. Por ejemplo, los estudios descritos anteriormente sobre ratones de laboratorio [1] se realizaron en

animales sanos. Del mismo modo, los estudios del laboratorio de McCarthy [55] utilizaron ratas de laboratorio sanas, y los estudios en ratas de la Universidad de Duke [2] utilizaron antioxidantes junto con paracetamol, reduciendo el papel del estrés oxidativo en la inducción de cambios neurológicos en ese modelo. Además, las dietas estándar de los roedores de laboratorio pueden estar tan enriquecidas en vitaminas antioxidantes que puede ser difícil conseguir el estrés oxidativo. Por ejemplo, la "dieta occidental" comúnmente utilizada, baja en fibra, alta en grasa y azúcar procesada (dieta para roedores Envigo TD.88137) utilizada en el estudio de la Universidad de Duke contenía un 1% de peso/volumen de mezcla de vitaminas (Teklad 40060) con una variedad de vitaminas B antioxidantes. A modo de comparación, esta masa de mezcla multivitamínica equivale a más de una docena de píldoras multivitamínicas (One-A-Day® Women's 50+: 1,58g/píldora) en una dieta típica estadounidense de 2kg de comida al día.

Como se ha descrito anteriormente, los estudios existentes en animales pueden no reflejar los peligros de la exposición al paracetamol impuestos por el estrés oxidativo que se produce en algunos bebés y niños que viven en entornos no controlados. Para empeorar las cosas, las normas industriales establecidas desde hace mucho tiempo en el campo del desarrollo de fármacos emplean las pruebas de animales de laboratorio sólo para detectar anomalías graves en el comportamiento, como convulsiones, parálisis y somnolencia [56]. Así, por ejemplo, si un fármaco causara una profunda disminución de la socialización o de la inteligencia en un animal de laboratorio, estos graves efectos adversos probablemente no se identificarían utilizando los métodos típicos de pruebas empleados actualmente por la industria farmacéutica y aprobados por la FDA.

**Las directrices actuales de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aconsejan utilizar los datos de los estudios en animales para determinar que hacen en los seres humanos. Utilizando sus directrices, por ejemplo, sabemos que si una dosis de fármaco es peligrosa en ratas de laboratorio a un nivel de 6 gramos/kg de peso corporal, entonces sólo debería utilizarse en humanos a un nivel de 1 gramo/kg de peso corporal. Esto proporciona un nivel de seguridad para los seres humanos. Desafortunadamente, en el caso del paracetamol, los bebés y los niños reciben dosis iguales a las que provocan cambios neurológicos permanentes en ratas de laboratorio. Esta situación se ha producido porque el paracetamol estaba "protegido" (grandfathered in), ya que se aprobó antes de que entraran en vigor las directrices actuales.**

Las directrices actuales de la FDA dictan que, en condiciones experimentales, los seres humanos nunca deben recibir niveles de fármacos superiores al "nivel sin efectos adversos observados" (NOAEL, por sus siglas en inglés) en los animales de laboratorio [57]. Por ejemplo, los seres humanos que reciben fármacos experimentales deben recibir como mucho 6 veces *menos* del fármaco que los niveles que causan efectos adversos graves en ratas de laboratorio, y como máximo 12 veces *menos* del fármaco que los niveles que causan efectos adversos graves en ratones de

laboratorio [57]. Como ya se ha dicho, los niveles actuales de exposición al paracetamol en los niños provocan cambios neurológicos a largo plazo en los animales de laboratorio, que por definición constituyen efectos adversos importantes. Teniendo esto en cuenta, es evidente que las cantidades de paracetamol actualmente aceptadas para su uso en bebés y niños no se aprobarían utilizando las directrices actuales de la FDA para la aprobación de fármacos, y que los niveles del fármaco actualmente aceptados para su uso en bebés y niños superan en más de 6 veces la dosis que debería administrarse si se realizaran pruebas experimentales utilizando las directrices actuales. Dicho esto, la dosis terapéutica del paracetamol sólo cubre un estrecho margen, y la reducción de la dosis actualmente aceptada sólo hace que el fármaco sea ineficaz [58]. Así, las futuras pruebas clínicas experimentales, si se llevan a cabo, se basarán necesariamente en el hecho de que el fármaco ya es de uso común, e ignorarán necesariamente la normativa vigente en materia de seguridad.

Exponer a los bebés y a los niños a niveles de un fármaco que se sabe que tiene neurotoxicidad para el desarrollo en animales de laboratorio puede parecer atroz, pero la situación es potencialmente mucho peor de lo que parece. Como se ha comentado anteriormente, los animales de laboratorio utilizados previamente para las pruebas preclínicas del paracetamol han sido muy sanos, y se podría esperar que los animales que no están sanos, y que sufren estrés

oxidativo, sean mucho más sensibles a los efectos adversos del fármaco. Por lo tanto, el trabajo previo en animales sanos de laboratorio puede subestimar drásticamente los peligros del paracetamol en los bebés y en los niños en riesgo.

### Exposición postnatal al paracetamol: datos limitados en estudios de seres humanos

La primera indicación de que el paracetamol era potencialmente problemático para el neurodesarrollo vino de Stephen Schultz, que había visto a su hijo retroceder hacia el TEA después de ser vacunado [59]. En 2008, Schultz y varios científicos distinguidos, entonces en la

**El índice de probabilidad "odds ratio"** describe el aumento del riesgo asociado a algo, en este caso, al uso de paracetamol. Un índice de probabilidad de 1 significaría que no hay un mayor riesgo, y un índice de probabilidad de 2 significaría que el riesgo es doble. El índice de probabilidad de 6.11, en este caso, significa que los niños expuestos al paracetamol tienen más de 6 veces más probabilidades de padecer TEA que los niños no expuestos.

Universidad de California en San Diego y en la Universidad Estatal de San Diego, publicaron un pequeño estudio de encuesta que identificó un riesgo seis veces mayor de TEA en niños de uno a cinco años cuando las vacunas se acompañaban de paracetamol (odds ratio [OR] = 6,11, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,42-26,3), pero no cuando las vacunas se administraban con ibuprofeno [60]. El estudio fue inmediatamente criticado por ser pequeño y por sus

deficiencias metodológicas [61], pero un análisis cuidadoso de ese estudio revela un diseño válido y unos resultados extremadamente preocupantes [62]. Aunque el estudio de Schultz fue ignorado en gran medida durante una década, Alemany y sus colegas publicaron recientemente un meta-análisis de los efectos a largo plazo de la exposición postnatal al paracetamol [32]. El

**El riesgo relativo** nos indica los riesgos que conlleva un determinado evento. Por ejemplo, el riesgo relativo de morir tras el impacto directo de un asteroide que caiga sobre la Tierra es sin duda muy alto, probablemente se acerque al infinito, o a una muerte segura. **El riesgo absoluto**, en cambio, describe el riesgo real para el individuo promedio. Dado que ser golpeado por la caída de un asteroide es extremadamente raro, el riesgo absoluto de muerte por la caída de asteroides es muy, muy pequeño. Sin embargo, cuando los eventos son comunes, como el uso de paracetamol, el riesgo absoluto es mucho más cercano al riesgo relativo.

análisis incluyó 6 bases de datos, pero sólo la base de datos de la Cohorte Nacional Danesa de Nacimientos (DNBC, por sus siglas en inglés), con más de 61.000 nacimientos, contenía datos sobre la manifestación de TEA. Corrigiendo numerosos factores que causan confusión, el análisis de esa base de datos reveló un OR de 1,30 ( CI 95%

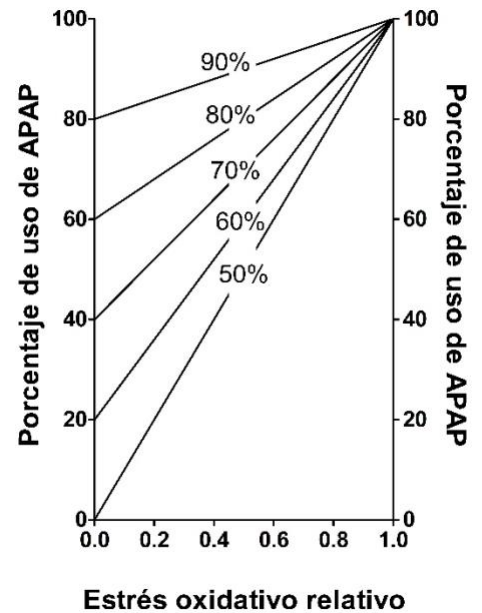
1,02-1,66) para el TEA relacionado con la exposición postnatal al paracetamol reportada por la madre entre el nacimiento y los 18 meses [32]. Dado que los niveles de exposición postnatal al paracetamol se acercan al 100% para los niños en riesgo en algunas poblaciones [3-5], se espera que el riesgo relativo (reflejado por el índice de probabilidad) sea sorprendentemente cercano al riesgo absoluto en esas poblaciones. Por ejemplo, si todos los niños en riesgo están expuestos al paracetamol, entonces el riesgo relativo de un aumento del 30% encontrado por Alemany significaría que el 23% de todos los casos de TEA fueron causados por las exposiciones al paracetamol que Alemany consideró ( $0,77 + 0,23 = 1,0$ , y 1,0 es un 30% más que 0,77). Igualmente preocupante es el hecho de que sólo el 7,7% de las madres que proporcionaron datos para la base de datos del DNBC declararon haber dado paracetamol a su hijo/a entre el nacimiento y los 18 meses de edad. Se trata de una cifra excepcionalmente baja para los niños nacidos entre 1996 y 2002, cuando nacieron los niños que figuran en la base de datos del DNBC. Por ejemplo, un estudio de niños Daneses nacidos en el 2001 reveló que el 65% de los niños fueron expuestos al paracetamol por sus madres *en un periodo de tres meses*. [63]. Por lo tanto, parece posible que la base de datos del DNBC no reporte la administración de paracetamol por parte de las madres entre el nacimiento y los 18 meses de edad. Además, el análisis de Alemany [32] no tuvo en cuenta la exposición después de los 18 meses, por ejemplo durante algunas vacunas infantiles, y no consideró la administración en el hospital, por ejemplo durante la circuncisión.

Aquí es importante señalar que los análisis multivariantes que se suelen aplicar a los grupos de datos generalmente intentan eliminar la contribución de factores como el tratamiento con antibióticos y la infección, que se consideran "de confusión". Sin embargo, como se ha señalado anteriormente y en la Figura 1, estos factores que provocan el estrés oxidativo no son factores de confusión en sí mismos, sino que son cofactores en la inducción de la lesión neurológica, así como causas de la exposición al paracetamol. Esta situación, combinada con la altísima prevalencia de la exposición al paracetamol en algunas poblaciones [3-5] crea un problema inherente a los análisis multivariantes que puede literalmente hacer que la verdadera causa de la lesión neurológica desaparezca de los resultados. Para ilustrar el problema, nosotros creamos un conjunto de datos artificiales (virtuales, *en silico*) en el que 2/3 de todos los TEA eran causados en una población de miles de niños simulados (virtuales, *en silico*) por una combinación de estrés oxidativo más el uso de paracetamol. Para imitar el mundo real, los

factores que causan estrés oxidativo (como la infección y el uso de antibióticos) se asociaron con el uso de paracetamol (**Figura 3**). A pesar de que 2/3 de todos los TEA eran, por definición, causados por la exposición al paracetamol combinada con el estrés oxidativo en esa población artificial, el análisis multivariante fracasó, mostrando que no había una asociación significativa entre el uso del paracetamol y los TEA mientras el 70% o más de los niños estuvieron expuestos al paracetamol (Tablas II y III). En cambio, *sólo* aquellos factores que inducen el estrés oxidativo fueron identificados por el análisis multivariante como asociados con el TEA ( $p < 0,001$  para todos los factores). Cuando sólo el 50% o el 60% de los niños estaban expuestos al paracetamol en la población artificial, la asociación entre el TEA y la exposición a El paracetamol llegó a ser estadísticamente significativo, pero el riesgo calculado de exposición al paracetamol siguió siendo muy inferior al valor real (Tabla III). Además, la incertidumbre del riesgo era

**Un índice de probabilidad (OR, por sus siglas en inglés)** entre 1,02 y 1,66 representa una gran incertidumbre en los riesgos implicados. En el rango más bajo, 1,02, sólo esperamos un aumento del 2% en los efectos adversos. Por el contrario, en el rango superior, 1,66, se espera un aumento del 66% de los efectos adversos con el uso del paracetamol. Este rango es demasiado grande para ser informativo, ya que un aumento del 2% del riesgo puede considerarse insignificante e ignorarse, y un aumento del 66% del riesgo es altamente preocupante y merece una acción inmediata. En otras palabras, como mostramos en nuestro simulacro por computadora, este tipo de análisis no es muy incisivo en esta situación.

grande, con intervalos de confianza que cubrían aproximadamente un rango de riesgo de 10 veces (Tabla III), lo que hacía difícil establecer cualquier conclusión práctica. Estos simulacros demuestran los posibles problemas que conlleva confiar en el análisis de grandes conjuntos de datos cuando la exposición al agente causal es elevada y está asociada a cofactores en



**Figura 3.** Asignación de la probabilidad de exposición al paracetamol (APAP, por sus siglas en inglés) en función del estrés oxidativo en 12000 casos simulados. En estas simulaciones, a los individuos virtuales con los niveles más altos de estrés oxidativo se les asignó una probabilidad del 100% de exposición al paracetamol, y a los individuos con el nivel más bajo de estrés oxidativo se les asignó una probabilidad de exposición al paracetamol igual al 100% -  $(2 \times (100\% - \text{la exposición promedio de la población}))$ . El uso de paracetamol y 10 "variables de estrés oxidativo" generadas al azar para la población de 12000 sujetos virtuales se generaron utilizando la versión 3.6.1 de R, y el estrés oxidativo total se tomó como la suma de esas 10 variables. La magnitud del estrés oxidativo se distribuyó normalmente, y la prevalencia total de la exposición al paracetamol para cada simulacro se muestra en el centro de la línea que representa el uso de paracetamol para ese simulacro.



la inducción de la lesión. Estos simulacros también pueden proporcionar Los resultados obtenidos por Alemany y sus colegas [32], quienes, a pesar de evaluar una base de datos con más de 60.000 nacimientos, encontraron un rango de riesgo potencial (intervalo de confianza del 95% en la razón de momios = 1,02-1,66) que es demasiado amplio para sacar conclusiones con seguridad.

Variable*	adj. OR (95%CI)	Valor p (prueba de Wald)
Variable de estrés oxidativo #1	1.35 (1.24 - 1.46)	< 0.001*
Variable de estrés oxidativo #2	1.34 (1.24 - 1.45)	< 0.001*
Variable de estrés oxidativo #3	1.34 (1.24 - 1.45)	< 0.001*
Variable de estrés oxidativo #4	1.35 (1.25 - 1.46)	< 0.001*
Variable de estrés oxidativo #5	1.40 (1.30 - 1.51)	< 0.001*
Uso de APAP (prevalencia 70%)	1.59 (0.96 - 2.64)	0.074

**Tabla II:** Resultados del análisis de regresión logística multivariante de un conjunto de datos artificiales en el que dos tercios (2/3)<sup>ut2</sup> de todo el autismo fue inducido por el estrés oxidativo más la exposición al paracetamol y el 70% de la población estuvo expuesta al paracetamol, como se muestra en la Figura 3. Se incluyeron en el análisis cinco de las diez variables que contribuyen al estrés oxidativo para imitar un conjunto de datos realista en el que se dispone de medidas de algunos de los factores que contribuyen al estrés oxidativo, pero no de todos. Los asteriscos indican una relevancia estadística de  $p < 0,05$ . Los análisis estadísticos de los conjuntos de datos virtuales se realizaron con SAS (SAS Institute, Inc., Cary, NC) y R (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria). Paracetamol (APAP); Índice de probabilidades ajustado (OR ad.); intervalo de confianza (CI, por sus siglas en inglés)

Uso promedio de APAP	Rango de uso de APAP	adj. OR (95%CI)	Valor p (prueba de Wald)
90%	100% - 80%	1.54 (0.67 - 3.53)	0.30
80%	100% - 60%	1.69 (0.93 - 3.07)	0.088
70%	100% - 40%	1.59 (0.96 - 2.64)	0.074
60%	100% - 20%	1.80 (1.14 - 2.82)	0.011*
50%	100% - 0%	1.84 (1.21 - 2.79)	0.0042*

**Table III:** Resultados del análisis de regresión logística multivariante de un conjunto de datos artificiales en el que dos tercios (2/3) de todo el autismo fue inducido por el estrés oxidativo más la exposición al paracetamol. La prevalencia de la exposición al paracetamol varió, como se describe en los métodos, entre el 50% y el 90% de la población. Los análisis estadísticos de los conjuntos de datos virtuales se realizaron con SAS (SAS Institute, Inc., Cary, NC) y R (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria). Los asteriscos indican una relevancia estadística de  $p < 0,05$ . Paracetamol (APAP); Índice de probabilidades ajustado (OR ad.); intervalo de confianza (CI, por sus siglas en inglés)

Un análisis anticipado, controlado con placebo, que incluya a niños con y sin exposición al paracetamol, con un seguimiento cercano desde la concepción, sería, en teoría, una forma ideal de examinar la posibilidad de que el uso de paracetamol en el desarrollo temprano contribuya al riesgo de TEA, pero se necesitaría un gran número de niños. Por ejemplo, un estudio de 1.000 niños probablemente arrojaría entre 10 y 20 casos de TEA con docenas de posibles factores de confusión, lo que daría lugar a un estudio de muy baja posibilidad y dificultaría potencialmente la obtención de conclusiones contundentes. Además, un estudio de este tipo sería muy caro y requeriría la mayor parte de una década para completarse. Afortunadamente, existen numerosas evidencias adicionales (Tabla Suplementaria más abajo y descrita más adelante) que nos permiten concluir que el uso postnatal de paracetamol es realmente peligroso para el neurodesarrollo en niños con estrés oxidativo. Aunque muchas de esas evidencias son indirectas, son lo suficientemente contundentes como para sacar conclusiones sin ninguna duda razonable. La conclusión de que el uso postnatal de paracetamol es realmente peligroso para el neurodesarrollo hace que el estudio teóricamente ideal descrito anteriormente sea poco ético e incluso inmoral.

Un estudio muy pequeño de la Universidad de Oulu [64] podría considerarse una prueba de que el paracetamol es seguro cuando se utiliza en bebés prematuros. El estudio hace un seguimiento de 19 pacientes prematuros y 20 controles prematuros a los que se les administró paracetamol o placebo. Los autores de ese estudio no afirman que el fármaco sea seguro, sino que terminan su manuscrito con la declaración de que *"Se debe realizar una prueba aleatoria muy grande con un protocolo de seguimiento estandarizado para detectar cualquier posible asociación con el tratamiento neonatal temprano con el paracetamol (acetaminofén) y los resultados neurológicos adversos, como los trastornos del espectro autista y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad"*. Sin embargo, aunque el estudio de Oulu hubiera sido más amplio, ese estudio utilizó el preparado de paracetamol por vía intravenosa (IV, por sus siglas en inglés), que contiene el precursor del glutatión, la cisteína, que sirve como antídoto para la formación excesiva del metabolito tóxico N-acetil-p-benzoquinona imina del paracetamol. Por lo tanto, no esperamos que la formulación intravenosa induzca los problemas más graves del neurodesarrollo. Desafortunadamente, la formulación oral más utilizada no contiene ningún antídoto, por lo que la mayoría de los niños que toman paracetamol no tienen la protección que un antídoto podría proporcionar. Además, el estudio de Oulu examinó el efecto de la exposición

*al paracetamol dentro de una ventana de sólo 4 días, y no siguió la exposición al paracetamol durante la duración del neurodesarrollo, lo que añade más complejidad a cualquier conclusión que pudiera extraerse del estudio, incluso si hubiera sido mucho más extenso.*

Cabe señalar aquí que, incluso con la incorporación de la cisteína, la exposición al paracetamol en las primeras etapas de la vida dio lugar a un aumento del comportamiento asocial en ratas de laboratorio en etapas posteriores de la vida (Figura 2C), y se desconoce si algún antídoto puede proteger completamente a todos los bebés de alto riesgo de las reacciones adversas más graves al paracetamol. Por lo tanto, se desconoce hasta qué punto un antídoto para la toxicidad del paracetamol protegerá a los bebés y niños expuestos al fármaco.

### **Exposición postnatal al paracetamol: abrumadoras pruebas circunstanciales de daños**

Las historias de los TEA y el uso del paracetamol en pediatría revelan una serie de conexiones temporales. En primer lugar, la incidencia de TEA comenzó a aumentar rápidamente a principios de los años 80, coincidiendo con el aumento temprano del uso de paracetamol, ya que los médicos se dieron cuenta de la conexión entre la aspirina y el síndrome de Reye [7]. En segundo lugar, a medida que la comunidad pediátrica cambió la aspirina por el paracetamol, se observó un cambio cualitativo en el TEA, con menos TEA infantil en comparación con el TEA regresivo, durante los primeros años de la década de 1980 [65]. Este cambio indicaba que se había introducido algún factor en la población capaz de inducir el TEA en los niños incluso después de que el neurodesarrollo hubiera progresado durante años. En tercer lugar, la prevalencia de los TEA aumentó de forma espectacular durante las décadas de 1990 y 2000 [7], ya que la publicidad directa al consumidor fomentó de forma efectiva un mayor uso de productos farmacéuticos [66]. Aunque es bien sabido que la asociación no indica que sea la causa, también es cierto que la causa no puede darse sin la asociación. Además, las múltiples asociaciones temporales entre el TEA y el uso de paracetamol descritas anteriormente son extremadamente preocupantes. Y lo que es más importante, otras líneas de evidencia, descritas a continuación, confirman las sospechas planteadas por las múltiples asociaciones temporales.

Aunque el aumento de la prevalencia de los TEA en los últimos 40 años se debe en parte al cambio de los criterios de diagnóstico, a la mayor concienciación, a la mejora de la financiación y a otros factores sociales, estos factores no explican el momento en que se produjo el aumento

ni la sostenibilidad del mismo. Aunque se espera que los factores sociales, por ejemplo, tengan un impacto consistente en la frecuencia dentro de un marco temporal estrecho, es difícil imaginar cómo dichos factores sociales podrían explicar un aumento constante y dramático durante un período de 40 años. Además, y de forma más concluyente, los estudios que comparan a los niños entre sí demuestran que, efectivamente, algún factor o factores ambientales causan el TEA. Por ejemplo, un estudio realizado en niños vietnamitas predominantemente acomodados ("no pobres") descubrió que la prevalencia de TEA en los hijos de agricultores es casi 5 veces mayor que la prevalencia de TEA en los hijos de administradores gubernamentales (OR = 4,72; IC del 95%: 2,03-10,97) [67]. Los autores del estudio especulan que el uso abundante de pesticidas, un factor que provoca estrés oxidativo [68] y que es común en Vietnam, puede ser la causa de esta observación. Independientemente de la razón subyacente, este hallazgo demuestra que algún factor o factores ambientales pueden causar un aumento dramático del TEA. Como otro ejemplo, los niños circuncidados, a menudo expuestos al paracetamol en el momento del procedimiento de circuncisión, tienen una prevalencia de TEA que es aproximadamente un 50% más que la de los niños no circuncidados [69]. Esta observación señala claramente hacia un potente factor ambiental que induce el TEA en el momento de la circuncisión, que suele producirse poco después del nacimiento, cuando los niveles de estrés oxidativo suelen ser elevados [70]. El impacto de esta inducción asociada a la circuncisión no debe ser ignorado: Si el 60% de los varones están circuncidados en una población y el 75% de los casos de TEA se dan en varones de esa población, se puede calcular fácilmente que un aumento del 50% de TEA asociado al procedimiento significa que la inducción en el momento de la circuncisión representa más del 17% de todos los casos de TEA en esa población ( $17.3\% = [(0,6 \times 1,5) - (0,6 \times 1,0)] / [(0,6 \times 1,5) + (0,4 \times 1,0)] \times 75\%$ , donde 0,6 y 0,4 son la fracción de varones circuncidados y no circuncidados respectivamente, 1,5 y 1,0 son la incidencia relativa de TEA en varones circuncidados y no circuncidados respectivamente, y 75% es el porcentaje de TEA que se produce en varones).

Como se muestra en la Tabla Suplementaria (al final del texto), una serie de factores adicionales son consistentes con la opinión de que la exposición en la primera infancia al paracetamol en presencia de estrés oxidativo puede inducir el TEA. Por ejemplo, los factores genéticos y autoinmunes asociados al TEA influyen en el metabolismo del paracetamol [71]. Además, la exposición excesiva de la población infantil al paracetamol en la población coreana

[72] se asocia con niveles excesivamente altos de TEA [73, 74], (véase la Tabla Suplementaria). Dado que no hay pruebas de que los peligros durante la exposición prenatal desaparezcan en el momento del nacimiento, los numerosos estudios epidemiológicos que muestran problemas de neurodesarrollo con la exposición prenatal [26-39] proporcionan pruebas circunstanciales adicionales de que la exposición postnatal al paracetamol no es benigna. Los estudios en modelos animales, descritos anteriormente, también proporcionan pruebas convincentes de que la exposición prenatal al paracetamol es tóxica para el neurodesarrollo. Los estudios en ratas de McCarthy y sus colegas [55], en particular, muestran que el cerebro masculino es más sensible a la droga que el femenino, lo que podría contribuir a la preponderancia de los varones con TEA incluso en poblaciones sin práctica de la circuncisión. Además, se sabe que el paracetamol deteriora el funcionamiento social en adultos humanos [75-77], lo que indica que el fármaco apunta a aspectos de la función cerebral que se sabe que están alterados en el TEA. Además, la inducción del TEA por la exposición al paracetamol en condiciones de estrés oxidativo proporciona una explicación plausible y muy necesaria por el hecho de que muchos padres de niños con TEA han atribuido la inducción del TEA a la vacunación [78, 79], un procedimiento médico a menudo asociado con la exposición al paracetamol.

En resumen, numerosas líneas de evidencia, en gran parte independientes, señalan hacia la conclusión de que una variedad de problemas del neurodesarrollo, especialmente el TEA, puede ser inducido por la exposición postnatal al paracetamol en la edad temprana. El recuento que figura en la Tabla Complementaria incluye 17 líneas de pruebas de este tipo, tanto directas como circunstanciales. La Tabla Suplementaria también enumera las posibles objeciones a la conclusión de que el paracetamol es tóxico durante el neurodesarrollo. Es importante destacar que diez de estas objeciones son improbables según los resultados experimentales o son verificablemente falsas. Otras once objeciones no tienen pruebas que las respalden, y existen únicamente para afirmar que la toxicidad del paracetamol en bebés y niños pequeños es segura ("afirmaciones post-hoc", Tabla Suplementaria). Además, si la exposición al paracetamol no es tóxica para el desarrollo neurológico, hay una serie de observaciones que siguen sin explicación. El recuento que figura en la Tabla Suplementaria describe seis factores desconocidos que deben invocarse para explicar todas las observaciones, y ocho observaciones en gran parte independientes que deben ser atribuidas a la coincidencia.

### **La exposición prenatal versus postnatal al paracetamol y el TEA**

Aproximadamente la mitad de las pruebas presentadas en la Tabla Suplementaria son consistentes con la inducción del TEA antes o después del nacimiento. Sin embargo, cerca de la mitad de las pruebas en la Tabla Suplementaria son consistentes únicamente con la inducción de TEA durante el período postnatal, lo que sugiere que muchos casos de TEA inducidos por paracetamol ocurren posnatalmente. Además, todos los estudios que examinan los efectos del uso prenatal de paracetamol están potencialmente confusos por la probable posibilidad de que las madres que dependen del paracetamol para su uso personal, a su vez, dependan del fármaco para sus bebés e hijos. Aunque en la actualidad no es posible realizar cálculos precisos del riesgo, la cantidad de TEA inducida por la exposición prenatal al paracetamol puede estimarse de forma muy aproximada a partir de algunos de los estudios epidemiológicos que evalúan este tema. En particular, Liew y sus colegas [35] encontraron aproximadamente un aumento del 50% (HR = 1,51 IC del 95%: 1,19-1,92) en los TEA con trastorno Hiperkinético, pero ese subconjunto de TEA representó solamente el 31% del total de casos de TEA en ese estudio. Además, alrededor del 45% de las mujeres del estudio nunca declararon haber usado paracetamol, lo que coincide con los resultados de otras bases de datos [32]. Dado que un número importante de mujeres no utiliza paracetamol durante el embarazo, el riesgo absoluto de acontecimientos adversos inducidos por el paracetamol es menor que el riesgo relativo. Así, la cantidad absoluta de TEA inducida por la exposición al paracetamol durante el embarazo, aunque aparentemente significativa, puede ser inferior al 10-15% del total, y es poco probable que sea superior al 20%. Este nivel de inducción del TEA es insuficiente para explicar la mayor parte del aumento de la prevalencia del trastorno que comenzó aproximadamente en 1980. Por el contrario, la exposición postnatal podría explicar fácilmente gran parte del aumento del trastorno desde 1980, pudiendo explicar muchos, si no la mayoría, de los casos de TEA actuales.

### **¿Explicaciones alternativas?**

Las objeciones a la opinión de que la exposición al paracetamol en los primeros años de vida causa el TEA y otros trastornos del neurodesarrollo abundan, pero ninguna es creíble. La opinión de que ningún factor ambiental puede haber causado el dramático aumento de la prevalencia de los TEA desde 1980 es evidentemente falsa, como se ha comentado anteriormente. La afirmación de que los orígenes del TEA son complejos e implican múltiples

factores, incluidos los genéticos, se ha utilizado como argumento de que el paracetamol no puede causar muchos, por no decir la mayoría, de los casos de autismo. Sin embargo, este argumento también es erróneo: Como muestra la figura 1, hay una serie de factores, entre ellos los genéticos, que intervienen en la inducción del TEA por el paracetamol. En este modelo, el estrés oxidativo combinado con la vulnerabilidad genética confiere un mayor riesgo a la exposición al paracetamol en los primeros años de vida. Otro argumento de que el paracetamol no puede inducir TEA puede basarse en la literatura médica que afirma en cientos de casos que el paracetamol es seguro cuando se utiliza según las indicaciones en la población pediátrica [24]. De hecho, incluso algunos expertos en el campo de la investigación sobre el TEA han promovido públicamente la idea de que el paracetamol es seguro en el contexto del neurodesarrollo. Sin embargo, como se describe en la Introducción, un análisis sistemático de la literatura demuestra que nunca se demostró que el paracetamol fuera seguro para el neurodesarrollo [24], a pesar de que el fármaco tenga como objetivo el cerebro. Otra objeción puede derivarse de los "biomarcadores" del TEA que están presentes al nacer; la presencia de biomarcadores al nacer significa que el trastorno debe haber estado presente al nacer, y no haber sido inducido después del nacimiento. Sin embargo, esos biomarcadores son marcadores establecidos desde hace tiempo para la inflamación [80, 81], asociados con el estrés oxidativo, y por lo tanto son biomarcadores para la susceptibilidad a la lesión inducida por el paracetamol. Otra objeción podría ser que un solo fármaco no puede ser responsable de tipos de trastornos muy diferentes, como el TEA y el TDAH. Sin embargo, numerosos investigadores han señalado conexiones entre el TEA y el TDAH. Por ejemplo, las dos afecciones están relacionadas en cuanto a cuestiones de diagnóstico, consideraciones de tratamiento y factores de riesgo [82]; los síntomas de ambas tienden a coincidir en muchos individuos [83-85]; y los estudios en modelos animales, descritos anteriormente, sugieren que los efectos de la exposición al paracetamol durante el desarrollo temprano pueden ser complejos.

Es importante destacar que las objeciones a la opinión de que la exposición al paracetamol en los primeros años de vida induce muchos, si no la mayoría, de los casos de TEA, carecen de una explicación con base científica para la inducción del TEA que se ajuste a los datos disponibles.



## Discusión y Conclusiones

En la actualidad, es evidente que el uso de paracetamol durante el desarrollo temprano es una práctica común hoy en día porque los investigadores de hace medio siglo asumieron que los bebés pueden ser tratados como pequeños adultos en cuanto a sus reacciones a los fármacos [24]. En este caso, dado que el daño hepático es el sello distintivo de la toxicidad inducida por el paracetamol en los adultos, se asumió que la monitorización de la función hepática en los bebés era adecuada para evaluar la seguridad del fármaco en los bebés. Los profundos peligros de esta falacia eran conocidos en los años 70 [86], pero aparentemente no se apreciaban tanto como hoy [87]. De hecho, los estudios realizados durante la década de los 1980 con animales de laboratorio demostraron de forma concluyente que incluso las dosis letales de paracetamol no están asociadas a daños hepáticos extensos en los recién nacidos [53].

Algunas de las razones por las que el uso generalizado de paracetamol en bebés y niños ha continuado durante 40 años son quizás obvias. El diagnóstico de TEA suele estar separado del tiempo en que se administra el fármaco, lo que impone cierta dificultad para determinar la causa y el efecto. En los casos en que la causa y el efecto se producen casi simultáneamente, se puede culpar al motivo por el que se administró el paracetamol, por ejemplo la vacunación o la infección. Además, el enfoque reduccionista de la comunidad científica en los mecanismos moleculares y genéticos ha sido profundamente útil, pero sin el ejercicio de alejarse de las piezas pequeñas, no se puede resolver el rompecabezas mayor. Algunos factores adicionales que han apoyado el uso continuo del paracetamol en la población pediátrica están relacionados con el enfoque humano. Por ejemplo, el hecho de que el niño medio tolere bien el fármaco, o al menos parezca tolerarlo, puede ser una fuente de predisposición entre los cuidadores. Esta "falsa anécdota" razona que, por ejemplo, "mi hijo tomó el fármaco muchas veces y está bien, por lo que el fármaco debe ser seguro". Esta falacia es bien conocida y, por desgracia, es tan convincente como peligrosa. Otro sesgo, un "sesgo de consenso", se ha desarrollado dentro de la comunidad de cuidadores con la suposición subyacente de que el medicamento es seguro porque es comúnmente aceptado y utilizado. Este sesgo de consenso se reflejó hace más de una década en las objeciones [61] a las primeras pruebas publicadas que sugerían que el paracetamol probablemente causaba TEA [60], y sigue siendo evidente en las objeciones recientes [88] a las abrumadoras pruebas disponibles en la actualidad. Otra fuente de resistencia a la conclusión de que el uso pediátrico del paracetamol es responsable de trastornos generalizados y permanentes

del neurodesarrollo puede provenir de las ramificaciones previstas de esta situación para la industria médica. Es comprensible que si las personas perciben que sus carreras o su reputación pueden verse perjudicadas por una situación determinada, estén sujetas a conflictos de intereses que podrían afectar su juicio. Además, las personas que han apoyado el uso pediátrico del paracetamol en el pasado pueden verse emocionalmente comprometidas cuando se enfrentan a la posibilidad de haber causado un daño, independientemente de la intención. Desafortunadamente, el razonamiento y el juicio clínico son susceptibles a la influencia emocional [89].

La conclusión de que el uso postnatal de paracetamol causa TEA en niños susceptibles debería, si es correcta, predecir los resultados de los experimentos: Predecimos que la toxicidad inducida por el paracetamol en ratas de laboratorio expuestas al fármaco entre el nacimiento y la edad de 10 días se observará en el sistema nervioso central. Además, predecimos que la toxicidad no letal pero grave inducida por el paracetamol en ratas de laboratorio expuestas al fármaco entre el nacimiento y la edad de 10 días se caracterizará por un profundo impedimento de las interacciones sociales que reflejan el TEA en los seres humanos. Dado que las ratas son animales muy sociables, similares en ese sentido a otros mamíferos, incluidos los humanos, es probable que los experimentos arrojen los resultados previstos si, efectivamente, el uso postnatal de paracetamol provoca TEA en niños susceptibles. Por último, predecimos que una reducción del uso postnatal de paracetamol en los bebés y niños en riesgo dará lugar a una menor incidencia de TEA.

En la actualidad, parece que la historia se repite: la talidomida, otro fármaco que, al igual que el paracetamol, es convertido en metabolitos tóxicos por el cuerpo humano [90], causó problemas de desarrollo en miles de niños entre los años 1957 y 1961 [91]. Ahora parece muy probable que el uso generalizado del paracetamol en la población pediátrica constituya una tragedia similar de proporciones aún mayores. La comunidad científica puede discrepar sobre la validez de las pruebas. Pero no debería haber desacuerdo en que (a) las pruebas son muy preocupantes, (b) los médicos y el público deberían ser informados de las pruebas actuales, y (c) la gravedad del asunto exige una rápida resolución.

### References

1. Viberg H, Eriksson P, Gordh T and Fredriksson A. Paracetamol (acetaminophen) administration during neonatal brain development affects cognitive function and alters its analgesic and anxiolytic response in adult male mice. *Toxicol Sci* 2014;138:139-47.
2. Suda N, Cendejas Hernandez J, Poulton J, Jones JP, Konsoula Z, Smith C, et al. Therapeutic doses of acetaminophen with co-administration of cysteine and mannitol during early development result in long term behavioral changes in laboratory rats. *PLoS One* 2021;16:e0253543.
3. Bittker SS and Bell KR. Acetaminophen, antibiotics, ear infection, breastfeeding, vitamin D drops, and autism: an epidemiological study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:1399-1414.
4. Walsh A, Edwards H and Fraser J. Over-the-counter medication use for childhood fever: A cross-sectional study of Australian parents. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2007;43:601-606.
5. Betz MG and Grunfeld AF. 'Fever phobia' in the emergency department: a survey of children's caregivers. *Eur J Emerg Med* 2006;13:129-33.
6. Hinshelwood JA, Roberts DW and James LP. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handbook of experimental pharmacology* 2010:369-405.
7. Parker W, Hornik CD, Bilbo S, Holzknicht ZE, Gentry L, Rao R, et al. The role of oxidative stress, inflammation and acetaminophen exposure from birth to early childhood in the induction of autism. *Journal of International Medical Research* 2017;45:407-438.
8. Prescott L. Paracetamol (Acetaminophen) A Critical Bibliographic Review. 1996, Taylor & Francis. p. 350-351.
9. Arikan Z, Teksam O, Kara A and Kale G, Determining causes and frequency of misdosing of antipyretics in patients presenting with fever to pediatric emergency. Vol. 47. 2012. 114-118.
10. Li SF, Lacher B and Crain EF. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. *Pediatr Emerg Care* 2000;16:394-7.
11. Yavuz E, Yayla E, Cebeci SE, Kirimli E, Gumustakim RS, Cakir L, et al. Parental beliefs and practices regarding childhood fever in Turkish primary care. *Niger J Clin Pract* 2017;20:93-98.
12. Alomar M, Alenazi F and Alruwaili N. Accuracy of acetaminophen dosing in children by caregivers in Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine* 2011;31:513-517.
13. Bilenko N, Tessler H, Okbe R and Gorodischer R. Determinants of antipyretic misuse in children up to 5 years of age: A cross-sectional study. *Clinical Therapeutics* 2006;28:783-93.
14. Poirier MP, Collins EP and McGuire E. Fever phobia: a survey of caregivers of children seen in a pediatric emergency department. *Clin Pediatr (Phila)* 2010;49:530-4.
15. Heubi JE, Barbacci MB and Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: Hepatotoxicity after multiple doses in children. *The Journal of Pediatrics* 1998;132:22-27.
16. Zyoud SH, Al-Jabi SW, Sweileh WM, Nabulsi MM, Tubaila MF, Awang R, et al. Beliefs and practices regarding childhood fever among parents: a cross-sectional study from Palestine. *BMC Pediatr* 2013;13:66.
17. Crocetti M, Moghbeli N and Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics* 2001;107:1241-6.
18. Schmitt BD. Fever phobia: misconceptions of parents about fevers. *Am J Dis Child* 1980;134:176-81.
19. Sullivan JE and Farrar HC. Fever and Antipyretic Use in Children. *Pediatrics* 2011;127:580-587.
20. May A and Bauchner H. Fever Phobia: The Pediatrician's Contribution. *Pediatrics* 1992;90.
21. Lubrano R, Paoli S, Bonci M, Di Ruzza L, Cecchetti C, Falsaperla R, et al. Acetaminophen administration in pediatric age: an observational prospective cross-sectional study. *Italian journal of pediatrics* 2016;42:20-20.
22. Evans SS, Repasky EA and Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nature reviews. Immunology* 2015;15:335-349.
23. El-Radhi ASM. Fever management: Evidence vs current practice. *Clin Pediatr* 2012;1:29-33.

24. Cendejas-Hernandez J, Sarafian J, Lawton V, Palkar A, Anderson L, Lariviere V, et al. Paracetamol (Acetaminophen) Use in Infants and Children was Never Shown to be Safe for Neurodevelopment: A Systematic Review with Citation Tracking. *European Journal of Pediatrics* 2022;In Press.
25. Bauer AZ, Swan SH, Kriebel D, Liew Z, Taylor HS, Bornehag C-G, et al. Paracetamol use during pregnancy — a call for precautionary action. *Nature Reviews Endocrinology* 2021.
26. Tovo-Rodrigues L, Schneider BC, Martins-Silva T, Del-Ponte B, Loret de Mola C, Schuler-Faccini L, et al. Is intrauterine exposure to acetaminophen associated with emotional and hyperactivity problems during childhood? Findings from the 2004 Pelotas birth cohort. *BMC Psychiatry* 2018;18:368.
27. Vlenterie R, Wood ME, Brandlistuen RE, Roeleveld N, van Gelder MM and Nordeng H. Neurodevelopmental problems at 18 months among children exposed to paracetamol in utero: a propensity score matched cohort study. *Int J Epidemiol* 2016;45:1998-2008.
28. Liew Z, Ritz B, Virk J, Arah OA and Olsen J. Prenatal Use of Acetaminophen and Child IQ: A Danish Cohort Study. *Epidemiology* 2016;27:912-8.
29. Liew Z, Bach CC, Asarnow RF, Ritz B and Olsen J. Paracetamol use during pregnancy and attention and executive function in offspring at age 5 years. *Int J Epidemiol* 2016;45:2009-2017.
30. Ji Y, Azuine RE, Zhang Y, Hou W, Hong X, Wang G, et al. Association of Cord Plasma Biomarkers of In Utero Acetaminophen Exposure With Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder in Childhood. *JAMA Psychiatry* 2020;77:180-189.
31. Avella-Garcia CB, Julvez J, Fortuny J, Rebordosa C, Garcia-Esteban R, Galan IR, et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol* 2016;45:1987-1996.
32. 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.
33. Skovlund E, Handal M, Selmer R, Brandlistuen RE and Skurtveit S. Language competence and communication skills in 3-year-old children after prenatal exposure to analgesic opioids. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:625-634.
34. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC and Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr* 2014;168:313-20.
35. Liew Z, Ritz B, Virk J and Olsen J. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. *Autism Res* 2016;9:951-8.
36. Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen RE, Knudsen GP, Magnus P, Susser E, et al. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. *Pediatrics* 2017;140.
37. Thompson JM, Waldie KE, Wall CR, Murphy R and Mitchell EA. Associations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured at ages 7 and 11 years. *PLoS One* 2014;9:e108210.
38. Stergiakouli E, Thapar A and Davey Smith G. Association of Acetaminophen Use During Pregnancy With Behavioral Problems in Childhood: Evidence Against Confounding. *JAMA Pediatr* 2016;170:964-970.
39. Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G and Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol* 2013;42:1702-13.
40. Masarwa R, Levine H, Gorelik E, Reif S, Perlman A and Matok I. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk for Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autistic Spectrum Disorder: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Cohort Studies. *Am J Epidemiol* 2018;187:1817-1827.

14. Gou X, Wang Y, Tang Y, Qu Y, Tang J, Shi J, et al. Association of maternal prenatal acetaminophen use with the risk of attention deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2019;53:195-206.
42. Albano E, Rundgren M, Harvison PJ, Nelson SD and Moldéus P. Mechanisms of N-acetyl-p-benzoquinone imine cytotoxicity. *Mol Pharmacol* 1985;28:306-11.
43. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR and Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;187:185-94.
44. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Gillette JR and Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;187:211-7.
45. Wang Y and Qian H. Phthalates and Their Impacts on Human Health. *Healthcare (Basel, Switzerland)* 2021;9:603.
46. Ribas-Fitó N, Torrent M, Carrizo D, Muñoz-Ortiz L, Júlvez J, Grimalt JO, et al. In utero exposure to background concentrations of DDT and cognitive functioning among preschoolers. *Am J Epidemiol* 2006;164:955-62.
47. Abelsohn AR and Sanborn M. Lead and children: clinical management for family physicians. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 2010;56:531-535.
48. Lioy PJ, Hauser R, Gennings C, Koch HM, Mirkes PE, Schwetz BA, et al. Assessment of phthalates/phthalate alternatives in children's toys and childcare articles: Review of the report including conclusions and recommendation of the Chronic Hazard Advisory Panel of the Consumer Product Safety Commission. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 2015;25:343-353.
49. Toxicological profile for DDT, DDE, and DDD : draft for public comment, U.S. Department of Health and Human Services, Editor. 2019, Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Atlanta, GA.
50. Zhu Z-w, Yang R-l, Dong G-j and Zhao Z-y. Study on the neurotoxic effects of low-level lead exposure in rats. *Journal of Zhejiang University. Science. B* 2005;6:686-692.
51. Tartaglione AM, Serafini MM, Raggi A, Iacoponi F, Zianni E, Scalfari A, et al. Sex-Dependent Effects of Developmental Lead Exposure in Wistar Rats: Evidence from Behavioral and Molecular Correlates. *International journal of molecular sciences* 2020;21:2664.
52. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics* 2001;108:1020-4.
53. Green MD, Shires TK and Fischer LJ. Hepatotoxicity of acetaminophen in neonatal and young rats. I. Age-related changes in susceptibility. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;74:116-24.
54. Philippot G, Gordh T, Fredriksson A and Viberg H. Adult neurobehavioral alterations in male and female mice following developmental exposure to paracetamol (acetaminophen): characterization of a critical period. *J Appl Toxicol* 2017;37:1174-1181.
55. Dean SL, Knutson JF, Krebs-Kraft DL and McCarthy MM. Prostaglandin E2 is an endogenous modulator of cerebellar development and complex behavior during a sensitive postnatal period. *Eur J Neurosci* 2012;35:1218-29.
56. Irwin S. Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia* 1968;13:222-57.
57. FDA, Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. 2005.
58. Windorfer A and Vogel C. [Investigations concerning serum concentration and temperature following oral application of a new paracetamol preparation (author's transl)]. *Klin Padiatr* 1976;188:430-4.
59. Schultz S, *Understanding Autism: My Quest for Nathan*. 2013: Schultz Publishing LLC. 92.

60. Schultz ST, Klonoff-Cohen HS, Wingard DL, Akshoomoff NA, Macera CA and Ji M. Acetaminophen (paracetamol) use, measles-mumps-rubella vaccination, and autistic disorder. The results of a parent survey. *Autism* 2008;12:293-307.
61. Cox AR and McDowell S. A response to the article on the association between paracetamol/acetaminophen: use and autism by Stephen T. Schultz. *Autism* 2009;13:123-4; author reply 124-5.
62. Schultz ST. Response to the Letter by Cox and McDowell: Association of Paracetamol/Acetaminophen Use and Autism. *Autism* 2009;13:124-125.
63. Ertmann RK, Møller JJ, Waldorff FB, Siersma V, Reventlow S and Söderström M. The majority of sick children receive paracetamol during the winter. *Dan Med J* 2012;59:A4555.
64. Juujärvi S, Saarela T, Hallman M and Aikio O. Trial of paracetamol for premature newborns: five-year follow-up. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021:1-3.
65. Rimland B, The autism increase: research needed on the vaccine connection, in *Autism Research Review International*. 2000.
66. Donohue J. A history of drug advertising: the evolving roles of consumers and consumer protection. *The Milbank quarterly* 2006;84:659-699.
67. Hoang VM, Le TV, Chu TTQ, Le BN, Duong MD, Thanh NM, et al. Prevalence of autism spectrum disorders and their relation to selected socio-demographic factors among children aged 18–30 months in northern Vietnam, 2017. *International Journal of Mental Health Systems* 2019;13:29.
68. Banerjee BD, Seth V and Ahmed RS. Pesticide-induced oxidative stress: perspectives and trends. *Rev Environ Health* 2001;16:1-40.
69. Frisch M and Simonsen J. Ritual circumcision and risk of autism spectrum disorder in 0- to 9-year-old boys: national cohort study in Denmark. *J R Soc Med* 2015;108:266-79.
70. Millán I, Piñero-Ramos JD, Lara I, Parra-Llorca A, Torres-Cuevas I and Vento M. Oxidative Stress in the Newborn Period: Useful Biomarkers in the Clinical Setting. *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 2018;7:193.
71. Alberti A, Pirrone P, Elia M, Waring RH and Romano C. Sulphation deficit in "low-functioning" autistic children: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1999;46:420-4.
72. Hall C and Smith M. Increased cGMP enforcement has gone international: South Korean action against Johnson & Johnson serves as warning. *White Collar Watch* 2013;June.
73. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, Lim EC, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry* 2011;168:904-12.
74. Baird G. 2.64% of South Korean children aged 7 to 12 have autism spectrum disorders. *Evidence Based Mental Health* 2012;15:11.
75. Dewart CN, Macdonald G, Webster GD, Masten CL, Baumeister RF, Powell C, et al. Acetaminophen reduces social pain: behavioral and neural evidence. *Psychol Sci* 2010;21:931-7.
76. Roberts ID, Krajchich I and Way BM. Acetaminophen influences social and economic trust. *Scientific Reports* 2019;9:4060.
77. Durso GRO, Luttrell A and Way BM. Over-the-Counter Relief From Pains and Pleasures Alike: Acetaminophen Blunts Evaluation Sensitivity to Both Negative and Positive Stimuli. *Psychological science* 2015;26:750-758.
78. Freed GL, Clark SJ, Butchart AT, Singer DC and Davis MM. Parental vaccine safety concerns in 2009. *Pediatrics* 2010;125:654-9.
79. Bazzano A, Zeldin A, Schuster E, Barrett C and Lehrer D. Vaccine-related beliefs and practices of parents of children with autism spectrum disorders. *Am J Intellect Dev Disabil* 2012;117:233-42.
80. Prospero M, Guiducci L, Peroni DG, Narducci C, Gaggini M, Calderoni S, et al. Inflammatory Biomarkers are Correlated with Some Forms of Regressive Autism Spectrum Disorder. *Brain sciences* 2019;9:366.

81. Masi A, Glozier N, Dale R and Guastella AJ. The Immune System, Cytokines, and Biomarkers in Autism Spectrum Disorder. *Neuroscience bulletin* 2017;33:194-204.
82. Antshel KM and Russo N. Autism Spectrum Disorders and ADHD: Overlapping Phenomenology, Diagnostic Issues, and Treatment Considerations. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:34.
83. Yerys BE, Wallace GL, Sokoloff JL, Shook DA, James JD and Kenworthy L. Attention deficit/hyperactivity disorder symptoms moderate cognition and behavior in children with autism spectrum disorders. *Autism Res* 2009;2:322-33.
84. Okyar E and Görker I. Examining the autistic traits in children and adolescents diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder and their parents. *BMC psychiatry* 2020;20:285-285.
85. Leitner Y. The co-occurrence of autism and attention deficit hyperactivity disorder in children - what do we know? *Frontiers in human neuroscience* 2014;8:268-268.
86. Yaffe SJ, Avery ME, Gold AP, Kenny FM, Riley HD, Jr., Schafer IA, et al. DRUG TESTING IN CHILDREN: FDA REGULATIONS. *Pediatrics* 1969;43:463-465.
87. FDA. Drug Research and Children. 2016; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/drug-research-and-children>.
88. ACOG. ACOG Response to Consensus Statement on Paracetamol Use During Pregnancy. *ACOG News* 2021.
89. Croskerry P, Abbass A and Wu AW. Emotional influences in patient safety. *J Patient Saf* 2010;6:199-205.
90. Guengerich FP. A history of the roles of cytochrome P450 enzymes in the toxicity of drugs. *Toxicological Research* 2021;37:1-23.
91. Kim JH and Scialli AR. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol Sci* 2011;122:1-6.
92. McCarthy MM and Wright CL. Convergence of Sex Differences and the Neuroimmune System in Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry* 2017;81:402-410.
93. Frye RE, Sequeira JM, Quadros EV, James SJ and Rossignol DA. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. *Molecular psychiatry* 2013;18:369-381.
94. Hutabarat RM, Unadkat JD, Kushmerick P, Aitken ML, Slattery JT and Smith AL. Disposition of drugs in cystic fibrosis. III. Acetaminophen. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:695-701.
95. Kearns GL. Hepatic drug metabolism in cystic fibrosis: recent developments and future directions. *Ann Pharmacother* 1993;27:74-9.
96. Randles D, Kam JWY, Heine SJ, Inzlicht M and Handy TC. Acetaminophen attenuates error evaluation in cortex. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 2016;11:899-906.
97. Raz R, Weisskopf MG, Davidovitch M, Pinto O and Levine H. Differences in autism spectrum disorders incidence by sub-populations in Israel 1992-2009: a total population study. *Journal of autism and developmental disorders* 2015;45:1062-1069.
98. Levaot Y, Meiri G, Dinstein I, Menashe I and Shoham-Vardi I. Autism Prevalence and Severity in Bedouin-Arab and Jewish Communities in Southern Israel. *Community Ment Health J* 2019;55:156-160.
99. Guerri C and Grisolia S. Changes in glutathione in acute and chronic alcohol intoxication. *Pharmacol Biochem Behav* 1980;13 Suppl 1:53-61.
100. Du K, Farhood A and Jaeschke H. Mitochondria-targeted antioxidant Mito-Tempo protects against acetaminophen hepatotoxicity. *Arch Toxicol* 2017;91:761-773.

Tabla Complementaria

Resumen de las pruebas de que el uso pediátrico del paracetamol es peligroso, tanto de forma directa como circunstancial.	Explicaciones alternativas para la evidencia de que la exposición al paracetamol en la vida temprana es peligrosa para el neurodesarrollo.	Calidad de la explicación alternativa
1. El uso de paracetamol en mujeres embarazadas es neurotóxico en sus bebés, con efectos a largo plazo que incluyen un menor coeficiente intelectual, un mayor TEA y un mayor TDAH. [26-39]	Aunque se ha demostrado que el uso del paracetamol durante el embarazo no es seguro, sí lo es después del parto.	<b>Explicación post-hoc</b> sin pruebas de apoyo. <b>Poco probable:</b> inconsistente con los estudios en animales de laboratorio.
2. Los ratones y las ratas de laboratorio desarrollan daños cerebrales a largo plazo con la exposición temprana al paracetamol en dosis similares o incluso inferiores a las que reciben los bebés y los niños. [1, 2, 54, 55]	{El uso del paracetamol no es seguro en las crías de animales de laboratorio, pero, en la misma dosis ajustada al peso, es seguro en los infantes humanos. (Las crías de animales de laboratorio son más sensibles al paracetamol que los bebés humanos).	<b>Explicación post-hoc</b> sin pruebas de apoyo. <b>Poco probable:</b> inconsistente con los estudios que utilizan otras toxinas, incluyendo el metal de plomo denso y el insecticida DDT (ver texto)
	Basándose en la presencia de los biomarcadores en el momento del nacimiento, el TEA está presente en el momento del nacimiento y, por tanto, no puede ser inducido por otro factor en un momento posterior.	<b>No es válido: Los "biomarcadores" del TEA son biomarcadores del estrés oxidativo, que afecta tanto al uso como al metabolismo del paracetamol.</b>
3. La frecuencia de los TEA comenzó a aumentar a principios de los años 80, coincidiendo con el aumento del uso del paracetamol después de que la aspirina se asociara con el síndrome de Reye. 7	El inicio concomitante del aumento del uso pediátrico del paracetamol y el TEA fue <b>coincidental</b> . Un factor aún <b>desconocido</b> es el responsable del inicio del aumento de los TEA a principios de la década de 1980.  (Véanse también las explicaciones alternativas para los puntos 4 y 5)	<b>Explicación post-hoc</b> sin pruebas de apoyo.
4. Después de comenzar a aumentar a principios de la década de 1980, la incidencia de TEA ha aumentado de forma constante [7], debido a la	El aumento concomitante del uso de paracetamol pediátrico y el TEA en los últimos 40 años es <b>coincidente</b> . Un factor aún <b>desconocido</b> es el responsable del	<b>Explicación post-hoc</b> sin pruebas de apoyo.



publicidad directa al consumidor [66] y quizás a otros factores que han impulsado el uso de productos farmacéuticos.	aumento de los TEA en los últimos 40 años.	
	El TEA es una variación neurológica presente de forma natural en algunas de las poblaciones humanas. El aumento percibido de la incidencia de los TEA a lo largo del tiempo no es real, sino que es el resultado de factores como una mayor concienciación, el cambio de los criterios de diagnóstico y los incentivos para financiar la realización de los diagnósticos.	<b>Refutado: Los estudios que muestran grandes diferencias en cohortes analizadas al mismo tiempo (es decir, niños con y sin circuncisión [69] y niños vietnamitas en zonas urbanas versus zonas rurales [67]) muestran que algún factor o factores ambientales pueden inducir el TEA.</b>
5. La proporción entre el TEA regresivo y el infantil aumentó al mismo tiempo que el uso de paracetamol pediátrico. 65	El cambio concomitante en el uso de paracetamol y el momento de aparición del TEA fue <b>coincidente</b> . Un factor aún <b>desconocido</b> es el responsable del cambio en el tiempo de inicio.	<b>Explicación post-hoc</b> sin pruebas de apoyo.
6. La circuncisión masculina, que a menudo se realiza utilizando paracetamol como analgésico, se asocia con un aumento drástico del riesgo de TEA en la primera infancia. [69]	La circuncisión en sí misma o algún factor <b>desconocido</b> asociado al procedimiento afecta el riesgo de TEA, no el uso de paracetamol durante el procedimiento.	<b>Una explicación post-hoc sin pruebas que la respalden Improbable:</b> la circuncisión masculina es un procedimiento antiguo sin asociación conocida con el TEA.
7. En estudios con animales de laboratorio, el paracetamol afecta más al cerebro masculino en desarrollo que al femenino [55]. El TEA también afecta más a los hombres que a las mujeres [92].	El mecanismo de la lesión inducida por el paracetamol y la incidencia de la TEA son independientes. El hecho de que ambos afecten más a los hombres que a las mujeres es <b>coincidente</b> .	<b>Explicación post-hoc</b> sin pruebas de apoyo.
8. A pesar de que el paracetamol se dirige al cerebro, el uso de paracetamol en bebés y niños sólo se demostró seguro para los efectos secundarios agudos, no para el neurodesarrollo [24].	El fármaco se ha utilizado comúnmente durante décadas y, por tanto, debe ser seguro.	<b>No es válido:</b> un clásico sesgo de consenso
	Los médicos son expertos en este campo y hay que confiar en su opinión respecto a que el paracetamol es seguro para los bebés y los niños.	<b>No es válido:</b> los pediatras están obligados a practicar los cuidados estándar y deben basarse en las recomendaciones de las agencias encargadas de la regulación. Además, a los médicos les resulta imposible leer los millones de artículos de investigación que se

		publican cada año sobre miles de temas médicos.
<p>9. El análisis de 61.430 bebés en la Cohorte Nacional Danesa de Nacimientos encontró una OR de 1,3 (CI 1,02-1,66) para el TEA asociada a la exposición postnatal al paracetamol [32]. Este resultado es especialmente preocupante, ya que este estudio puede haber subestimado drásticamente la exposición a los fármacos. Además, con la exposición al fármaco en los niños en riesgo alcanzando la saturación, se espera que el riesgo relativo se acerque al riesgo absoluto. (Ver texto.)</p>	<p>El motivo de la administración del paracetamol, en lugar del propio paracetamol, puede haber causado el TEA, o el TEA y el motivo para administrar el paracetamol pueden tener una causa común.</p>	<p><b>No es probable:</b> El análisis se corrigió en función de numerosos factores confusos. Además, las razones para dar paracetamol (fiebre, dolor) son de origen antiguo, sin que se asocien a TEA.</p>
	<p>Aunque el estudio era amplio, el intervalo de confianza cubre un amplio rango, y no se pueden extraer conclusiones incisivas.</p>	<p>El amplio margen de fiabilidad, a pesar del gran tamaño del estudio, refleja en parte la dificultad de realizar estudios retrospectivos para analizar los efectos de la exposición postnatal al paracetamol.</p>
<p>10. Los factores genéticos e inmunológicos asociados a un mayor riesgo de TEA tienen un efecto perjudicial en la capacidad del organismo para metabolizar el paracetamol. [7, 71, 93]</p>	<p>Los factores genéticos e inmunológicos relacionados con el TEA no ejercen sus efectos a través de la alteración del metabolismo del paracetamol, sino a través de otros mecanismos <b>desconocidos</b>.</p>	<p><b>Explicación post-hoc</b> sin pruebas de apoyo.</p>
<p>11. La fibrosis quística se asocia con un metabolismo inusualmente eficiente (eficaz) del paracetamol [94, 95], y algunas pruebas sugieren que la prevalencia de la TEA puede ser muy baja en los pacientes con fibrosis quística [7].</p>	<p>La prevalencia potencialmente baja de TEA en individuos con fibrosis quística no ha sido confirmada por un estudio sistemático.</p>	<p>Es cierto que ningún estudio sistemático ha confirmado una baja prevalencia de TEA en pacientes con fibrosis quística (CF, por sus siglas en inglés). Sin embargo, la CF es rara y quizás incluso única en cuanto a que se asocia con un aumento del estrés oxidativo y no se ha asociado con el TEA, a pesar de que se ha estudiado ampliamente la salud mental de los pacientes con esta enfermedad.</p>
	<p>Si se confirma, la baja frecuencia de TEA en pacientes con CF puede que no tenga nada que ver con el metabolismo eficiente del paracetamol en esa población. La asociación es <b>coincidental</b>.</p>	<p><b>Explicación post-hoc</b> sin pruebas de apoyo.</p>

<p>12. El paracetamol suministrado junto con la aplicación de la vacuna, pero no la vacunación por sí sola, se asocia con el TEA. [60]</p>	<p>El estudio era pequeño, por lo que el aumento del riesgo observado se debió posiblemente al azar o a la <b>coincidencia</b>.</p>	<p><b>Explicación post-hoc</b> sin pruebas de apoyo.</p>
	<p>La vacuna en sí misma afecta al riesgo de TEA, no el paracetamol administrado con la vacuna.</p>	<p><b>Refutado:</b></p>
<p>13. Muchos padres creen que el TEA de sus hijos fue inducido por una vacuna basándose en sus propias observaciones o en las de sus redes sociales más confiables. [78, 79]</p>	<p>La aparición del TEA y la administración de vacunas coinciden en algunos casos. Así, los padres están confundiendo una <b>coincidencia</b> con un hecho causal.</p>	<p><b>Improbable:</b> las observaciones de los padres han demostrado ser precisas en el pasado a pesar de la amplia incredulidad en la comunidad académica [7]. Sin embargo, las conclusiones de los padres sobre las vacunas son incorrectas en este caso.</p>
<p>14. El uso de paracetamol en adultos disminuye temporalmente la confianza social [76] y la conciencia [75], las respuestas emocionales a los estímulos externos [77] y la capacidad de identificar errores [96], lo que indica que el fármaco se dirige a regiones del cerebro afectadas en pacientes con TEA.</p>	<p>utl }El hecho de que el fármaco disminuya temporalmente la conciencia social y la cognición en los adultos no suscita la preocupación de que el fármaco pueda causar alteraciones similares pero permanentes en los bebés y los niños pequeños. El hecho de que los efectos del fármaco en adultos compartan similitudes con los presuntos efectos adversos en niños es <b>coincidental</b>.</p>	<p><b>Explicación post-hoc</b> sin pruebas de apoyo.</p>

<p>15. Los judíos ultraortodoxos [97] y los árabes [97, 98] de Israel tienen una prevalencia de TEA inferior a la mitad de la de otros israelíes. Los israelíes tienen altas tasas de circuncisión concomitantes con el uso ritual del alcohol. El consumo de alcohol agota el glutatión, especialmente en el cerebro [99], aumentando así la susceptibilidad a las lesiones inducidas por el paracetamol. Así pues, el uso de las prácticas tradicionales de circuncisión sin paracetamol por parte de algunas comunidades en Israel podría explicar en parte sus menores tasas de TEA en comparación con otros israelíes.</p>	<p>La "doctrina de la mesirah" practicada por la comunidad judía ultraortodoxa dará como resultado una subestimación de la patología relacionada con el comportamiento. Además, las comunidades árabes en Israel no acceden a los servicios gubernamentales de manera eficiente, lo que lleva a una medición artificialmente baja de la prevalencia de TEA.</p>	<p>Las objeciones son creíbles, aunque se desconoce el papel potencial del paracetamol más la disminución del glutatión por el alcohol durante la circuncisión en la etiología del TEA.</p>
<p>16. En Corea del Sur se identificó un índice inesperadamente alto de TEA [73, 74], donde se descubrió repetidamente que los productos que contienen paracetamol para niños contenían cantidades de fármaco superiores a las indicadas en la etiqueta del envase [72].</p>	<p>Las correlaciones entre las altas tasas de TEA y los productos de paracetamol mal etiquetados para niños en Corea del Sur son coincidentes. Un <b>factor desconocido</b> explica las elevadas tasas de TEA en Corea del Sur.</p>	<p><b>Explicación post-hoc</b> sin pruebas de apoyo.</p>
<p>17. Se sabe que el paracetamol es muy tóxico en presencia de estrés oxidativo. El mecanismo por el que se produce esta toxicidad se ha establecido durante décadas [90], e implica la formación de la potente toxina, NAPQI [42-44]. Estudios más recientes indican que el daño mitocondrial concomitante [100] es importante en el proceso.</p>	<p>La presencia de un mecanismo verosímil no demuestra que el acontecimiento se produzca.</p>	<p>La objeción es válida. Sin embargo, la presencia de un mecanismo verosímil proporciona credibilidad a la opinión de que el paracetamol es tóxico durante el neurodesarrollo.</p>

**Tabla Complementaria:** Resumen de la evidencia actual consistente con la opinión de que la exposición al paracetamol en la vida temprana y postnatal causa problemas de neurodesarrollo a largo plazo, particularmente el TEA. También se presentan explicaciones alternativas que deben ser ciertas si el paracetamol no se asocia a problemas de neurodesarrollo. Los factores que apuntan a la importancia de la exposición postnatal únicamente (no a la exposición prenatal) están resaltados en gris. Todos los demás factores son consistentes con la toxicidad para el desarrollo neurológico de la exposición prenatal o postnatal.

**Conflictos de interés:** Los autores certifican que no existe ningún conflicto de intereses con ninguna organización financiera en relación con el material tratado en el manuscrito

**Contribuciones de los autores:** Los autores John P. Jones III, Maragatha Kuchibhatla, Lauren G. Anderson, Kathryn J. Reissner y William Parker contribuyeron sustancialmente al diseño del trabajo. Los autores Esha Patel, John P. Jones III, Dillan Bono-Lunn, Maragatha Kuchibhatla, Antara Palkar, Jasmine Cendejas Hernández, Joshua T. Sarafian, Victoria G. Lawton, Zacharoula Konsoula y William Parker contribuyeron sustancialmente a la recopilación y el análisis de información y datos. Todos los autores colaboraron en la redacción del manuscrito y aprobaron la versión final del mismo antes de su presentación.

**Reconocimientos:** Los autores no tienen conflicto de interés. Los autores agradecen a John Poulton, Susan Poulton y Tabitha J. Parker por su apoyo. Además, los autores agradecen a Vic Gentry, R Randal Bollinger y Susanne Meza-Keuthen su atenta lectura del manuscrito y sus reflexivas opiniones.

**Financiación:** Este trabajo ha sido financiado en parte por generosas donaciones a WPLab, Inc. una corporación sin fines de lucro con sede en Durham, Carolina del Norte.

**Historia:** Artículo publicado por primera vez en Internet: 13 de julio de 2022. - Manuscrito aceptado: 7 de julio de 2022. - Manuscrito recibido: 25 de abril de 2022