

Paracetamol y Asma

RAMÓN AGÜERO BALBÍN

Jefe de Servicio de Neumología
Hospital Marqués de Valdecilla. Santander

Correspondencia:
e.mail: nmlabr@humv.es

RESUMEN

El asma sigue constituyendo un serio problema sanitario, afectando a un importante porcentaje de población mundial, sobre todo en la época infantil. Entre las causas apuntadas para este fenómeno está la implicación de los medicamentos. De entre los fármacos más consumidos en el momento actual, el paracetamol (ó acetaminofeno) ocupa un puesto relevante, debido sin duda alguna a sus conocidas propiedades analgésicas y antipiréticas.

En relación con el asma, existe actualmente una corriente de opinión que implica al paracetamol en el desarrollo y la evolución de la enfermedad. Sobre los mecanismos argüidos para explicar dicha asociación, la teoría que afecta al metabolismo del glutatión es la más aceptada. El riesgo parece ser menor en el caso de polimorfismos del gen GSTP1, lo que refuerza la hipótesis asumida.

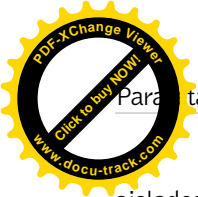
Todo esto nos lleva a plantear varias preguntas en referencia a los riesgos y beneficios del empleo de paracetamol y a otras posibles alternativas para el tratamiento de la fiebre y dolor, especialmente en la población de mujeres gestantes, siendo necesarios más estudios prospectivos que aclaren en el futuro estas dudas.

PALABRAS CLAVE: Asma bronquial. Paracetamol. Asma infantil. Asma e intolerancia fármacos. Embarazo y Asma. Glutatión.

El acetaminofeno o paracetamol (N-4 hidroxifenil etanamida) es actualmente el antipirético más utilizado a nivel mundial; como ejemplo, más de 300 millones de comprimidos se consumen al año en el Reino Unido.

Su descubrimiento data de 1878, cuando Harmon Morse (Northop) sintetizó la molécula de paracetamol como un metabolito de la acetanilida, producto derivado de la corteza del sauce. Posteriormente el premio Nobel Julius Axelod

asoció la existencia de meta-hemoglobinopatías con la toma de acetanilida, demostrando además el efecto analgésico de su metabolito (paracetamol), que no presentaba dicho efecto tóxico y fue comercializado definitivamente en 1955. A pesar de su buena prensa, éste no es un fármaco totalmente exento de efectos adversos. Ya en 1967 se publicó un primer caso de broncoespasmo asociado a su utilización¹, y en 2005 la FDA emitió una alarma sobre la posibilidad de daño hepático asociado a su consumo. Además, se han descrito casos



aislados de deterioro progresivo de la función renal tras su empleo continuado a dosis elevadas.

El asma bronquial es una enfermedad que afecta a más de 300 millones de personas en el mundo, con una prevalencia que va en aumento sobre todo en los países más industrializados, constituyendo por lo tanto un importante problema sanitario. Su historia natural comienza en las primeras etapas de la vida, por lo que afecta preferentemente a la población infantil. Entre las causas implicadas en su origen y entre los factores agravantes del asma, los fármacos siempre han ocupado un papel muy importante, como así se demuestra en los pacientes asmáticos que presentan el fenotipo de intolerancia a AAS / AINES, bien de forma aislada ó asociada a la triada de Samter (poliposis nasal, asma y alergia a AAS).

Volviendo al paracetamol, existe actualmente una relevante corriente de opinión sobre su posible efecto perjudicial en relación con el asma bronquial. El primer trabajo en apoyo de esta teoría se publicó en el año 2000 y se basaba en datos eminentemente ecológicos y retrospectivos, al comprobarse que por cada gramo de incremento en las ventas del producto per cápita durante los años 1994 y 1995 se produjo un aumento del 0'52% en la prevalencia de sibilancias de la población infantil (13-14 años) y del 0'26% en los adultos².

Con posterioridad, Shaheen y col. publicaron un estudio caso-control en el que valoraban la asociación entre asma y la utilización de paracetamol en una población adulta mediante cuestionarios auto-cumplimentados, comprobando también una fuerte asociación entre ambos, que era más acusada en el caso del asma grave³.

Otro estudio con idéntica intención a la del anterior, realizado esta vez en una población femenina entre 30 y 35 años, parecía demostrar que el aumento en la frecuencia de utilización de paracetamol por parte de dicho grupo entre los años 1990 y 1992 se asociaba a un incremento del riesgo de un nuevo diagnóstico de asma entre los años 1990 y 1996, y que esta asociación no se modificaba con la utilización de AAS⁴.

Existen también varios trabajos que apoyan esta asociación en la infancia. Así, Richard Beasley y col., teniendo como base la fase III del estudio ISAAC, que incluyó 205.487 niños entre 6 y 7 años de 31 países, demostraron que el uso

del paracetamol como antipirético en el primer año de vida estaba asociado a un incremento en la probabilidad de que esa población tuviera síntomas asmáticos a los 6 y 7 años (OR: 1'46; IC 95 %: 1'36-1'56), y que la utilización cotidiana de paracetamol estaba asociada de un modo dependiente de la dosis a un aumento del riesgo de aparición de síntomas asmáticos (OR: 1'61; IC 95%: 1'46-1'77 para dosis bajas) (OR: 3'23; IC 95 %: 2'91-3'6 para dosis altas)⁵. Pero además, este mayor riesgo de presentar asma en la infancia aparecía también cuando las madres tomaban el fármaco durante el embarazo, tal y como demostraron Shaheen y col. en 9.400 mujeres embarazadas, a quienes realizaron cuestionarios específicos entre las semanas 20 y 32 de embarazo, demostrando que el riesgo de presentar sibilancias aumentaba casi al doble en los niños entre 2 y 4 años cuyas madres habían tomado paracetamol en dicho periodo de embarazo (OR: 1'43; IC 95 %: 0'94-2'17)⁶.

Posteriormente Shaheen de nuevo y García Marcos comprobaron también que la exposición prenatal al paracetamol estaba asociada a un riesgo mayor de asma y de sibilancias en los niños entre 4 y 7 años⁷. Definitivamente, en noviembre de 2009, Mahyar Etminan y col. publicaron una excelente revisión sistematizada y un metanálisis sobre el tema, englobando los estudios observacionales y los ensayos clínicos aleatorizados publicados al respecto en las bases de datos Medline (1996-2008) y Embase (1980-2008), incluyendo 13 estudios transversales, 4 estudios de cohortes y dos estudios caso-control, que reunían más de 425.000 individuos⁸. De ellos, 9 estudios analizaban el riesgo de asma en niños y adultos, 6 estudios los síntomas asmáticos en la población infantil y 5 estudios la exposición prenatal al paracetamol. En todos ellos se comprueba la asociación entre asma y la utilización de paracetamol en niños y adultos, y el riesgo de asma en relación con el momento de su consumo.

De cualquier modo, en todos estos estudios existen varias limitaciones que hay que tener en consideración:

- Son frecuentemente estudios observacionales.
- La tasa de exposición al paracetamol es muy heterogénea.
- La relación dosis/respuesta está determinada de un modo retrospectivo.
- El diagnóstico de asma / síntomas asmáticos es habitualmente "auto-referido".

- Pueden existir evidentes sesgos, como el de memoria o de indicación.

En definitiva, todos los trabajos referidos hasta ahora parecen demostrar la asociación positiva entre asma y paracetamol, pero la credibilidad de esta asociación dependerá de su plausibilidad biológica, esto es, del cumplimiento del principio de causalidad. En este sentido, se ha valorado la posibilidad de que el paracetamol pudiera inhibir la supresión de la ciclooxigenasa 2, alterando la formación de prostaglandina E₂ e inclinando por lo tanto el medio hacia una respuesta TH₂ e inhibiendo la TH₁. Otra teoría se basa en el posible efecto antigénico del paracetamol, mediado por IgE⁹. Otra hipótesis correlaciona la toxicidad que produce el paracetamol en el hígado, al aumentar la concentración de TNF y de otras citoquinas que producen la muerte celular, con lo que ocurriría en los pulmones, en donde este fármaco podría también inducir la apoptosis celular en las vías aéreas, produciendo cambios permanentes en las mismas que explicarían la presencia de asma varios años después de la exposición al fármaco¹⁰.

Pero realmente, la hipótesis más aceptada de todas las existentes sobre la posible causalidad biológica en la relación paracetamol - asma es de la "vía del glutatión" (Figura 1).

El glutatión (L-gamma glutamyl L-cisteinil glicina) se encuentra en la barrera del tracto respiratorio. En más del 95% de los casos está presente en su forma reducida, como un anti-oxidante. Existen muchos estudios donde se demuestra su implicación en la inflamación pulmonar. Se ha comprobado su disminución en el condensado exhalado de los niños asmáticos durante las exacerbaciones. Además, se han detectado polimorfismos genéticos de los sistemas enzimáticos glutatión-S transferasa en la población asmática, los cuales actúan contra los productos del estrés oxidativo.

El paracetamol disminuye los niveles de glutatión de un modo dependiente de la dosis, tanto a nivel del hígado como en el riñón y en el pulmón. Así, las sobredosis de paracetamol serían citotóxicas para los neumocitos y causarían daño pulmonar, pero las dosis terapéuticas de dicho fármaco podrían reducir los niveles de glutatión en los neumocitos II y en los macrófagos alveolares, debilitando con ello la habilidad del organismo para mitigar el estrés oxidativo producido por las especies reactivas de oxígeno (O₂⁻, OH, ROO⁻). Estas sustancias han sido claramente correlacionadas con la inflamación de la vía aérea y con el asma nocturna, pues desencadenan descamación epitelial, edema de mucosa, liberación de leucotrienos, broncoconstricción y estimulación

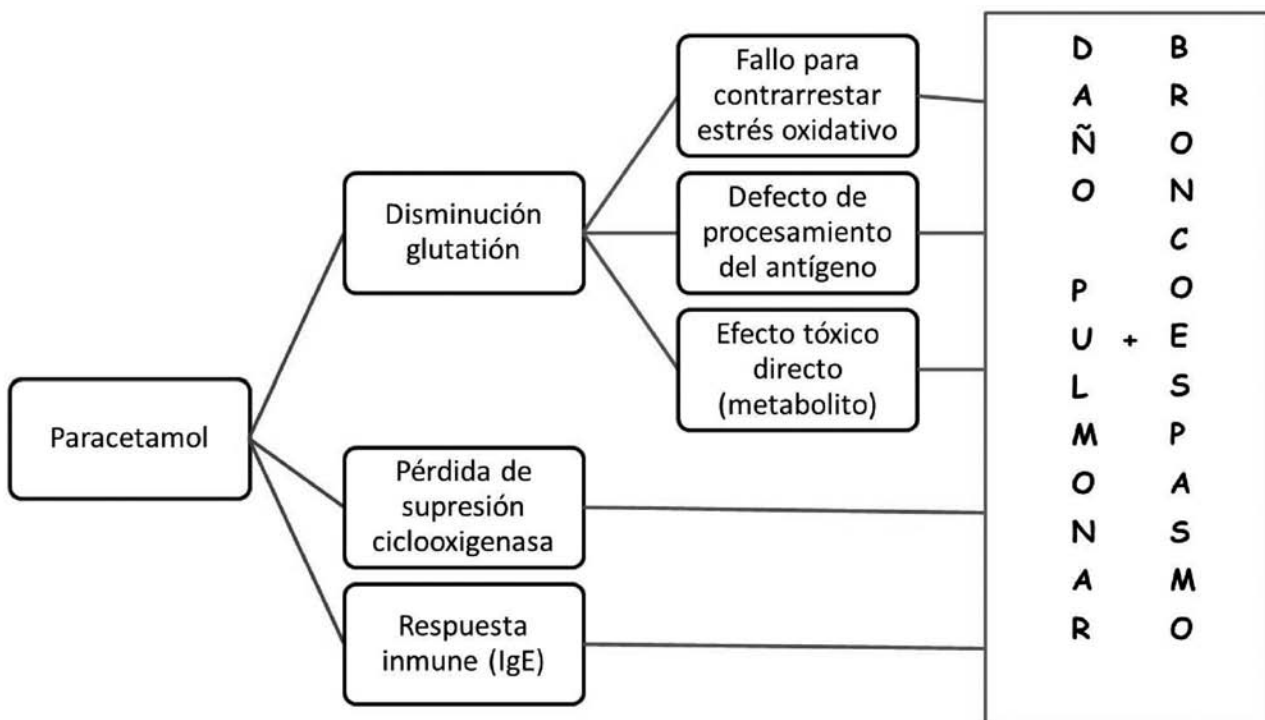
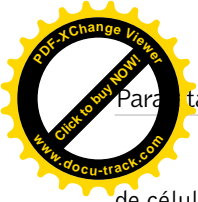


Figura 1. Mecanismos probables de afectación pulmonar por paracetamol.



de células inflamatorias, siendo liberadas de un modo especial, y entre otras, por los eosinófilos. Además, cuando los niveles de glutatión están disminuidos se puede producir un procesamiento defectuoso de las uniones disulfídicas, que son clave para la presentación de los antígenos, alterándose así la expresión de la vía T₁-helper y favoreciéndose la dominancia de la TH₂.

Un excelente trabajo en este orden, publicado por el grupo de Graham Barr en Nueva York¹¹, demostró que la exposición prenatal al paracetamol estuvo relacionada con la aparición de sibilancias en dicha población a la edad de 5 años, y que ese riesgo era modificado por un polimorfismo funcional en GSTP1, lo cual sugiere aún más la existencia de un mecanismo dependiente de la vía del glutatión. El estudio abarcó a 1.442 mujeres, reclutándose finalmente 714 niños (50%), obteniéndose información sobre la utilización de paracetamol y de otros fármacos como AINES y AAS por parte de las mujeres durante su embarazo, con dosificaciones y tiempos oportunos, así como la aparición de sibi-

lancias en sus hijos al año, dos años, tres años y cinco años de vida. Además se efectuó el genotipado para el gen P₁ de glutatión-S transferasa (GSTP1) con el fin de comprobar su correlación con la presencia de síntomas asmáticos en la población infantil. Existió un consumo habitual de paracetamol en un 34% de las embarazadas. Aparecieron sibilancias en los niños a los 5 años en un 26'9%, y en este grupo se demostró que la exposición prenatal de sus madres al paracetamol producía mayor riesgo de aparición de dichos síntomas (RR: 1'71; IC 95%: 1'2-1'4), así como mayor uso en general de fármacos para el asma (RR: 1'75) y de visitas a Urgencias por dicho motivo (RR: 2'08). Curiosamente, aunque la utilización de paracetamol fue idéntica para el primer, segundo y tercer trimestre de embarazo, sólo se pudo demostrar su asociación con la aparición de sibilancias en los niños a los cinco años cuando las embarazadas lo habían consumido en el segundo y tercer trimestre. Y más aún, cuando existía este antecedente de exposición de las embarazadas al paracetamol, la asociación con las sibilancias en sus hijos aumentaba con la edad (Figura 2).

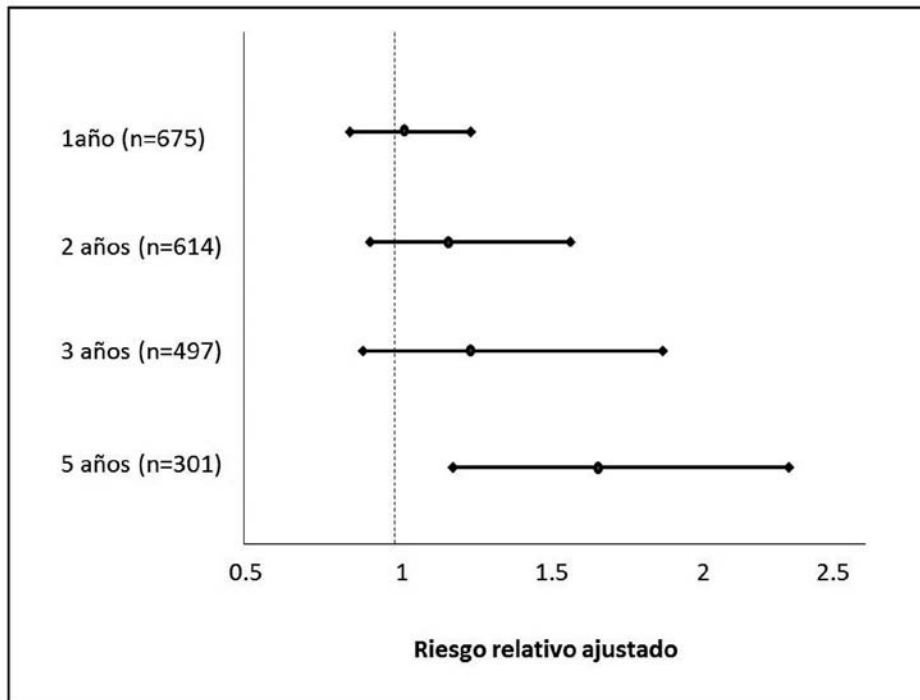


Figura 2. Riesgo relativo ajustado de sibilancias mantenidas en los 12 meses previos en relación con exposición pre-natal a paracetamol. Los riesgos relativos se ajustaron por sexo, raza, orden de nacimiento, asma materna, exposición ambiental al humo de tabaco y uso post-natal de paracetamol. Las barras representan los intervalos de confianza al 95%. Se observó una tendencia de riesgo incrementado de sibilancias con la edad (p=0.001). Cuando los análisis se restringieron únicamente a los 301 niños que habían alcanzado la edad de 5 años, los riesgos relativos de sibilancias a las edades de 1, 2 y 3 años en relación con su exposición pre-natal a paracetamol fueron, respectivamente, de 1.11 (IC 95% 0.87 – 1,42), 1.62 (IC 95% 1.10 – 2.37) y 1,39 (IC 95% 0.89 – 2.16).

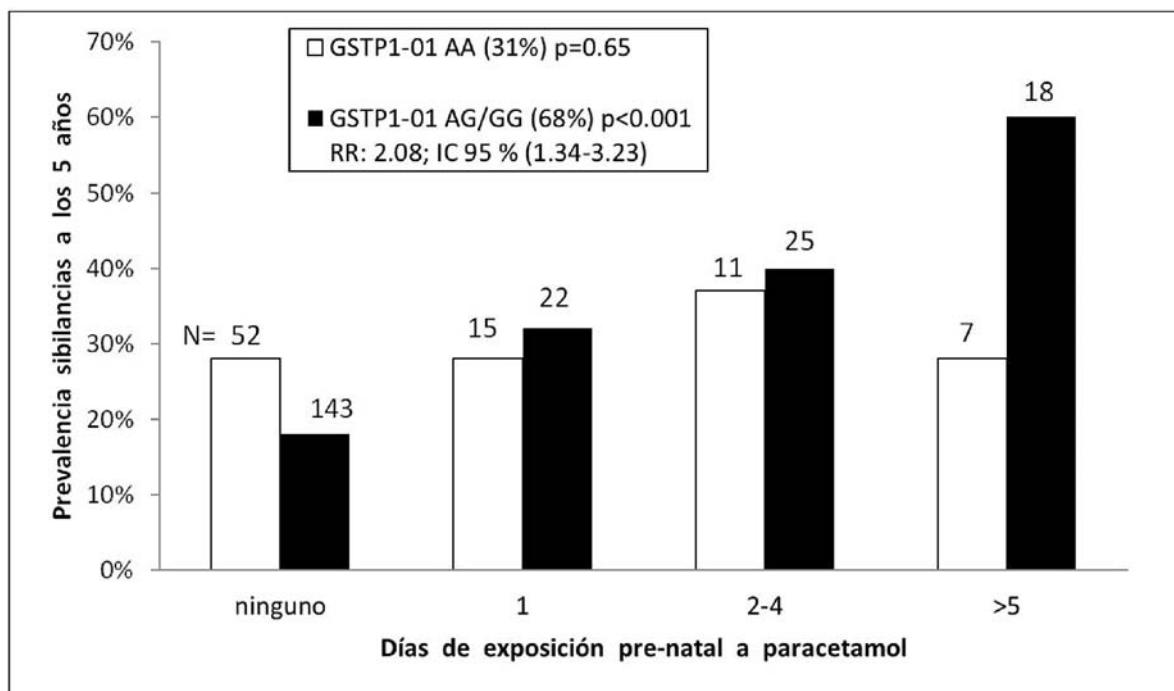


Figura 3. Asociación entre los días de utilización de paracetamol durante el embarazo y las sibilancias mantenidas a los 5 años de edad, estratificando por polimorfismo común en el gen GSTP1. La interacción entre cualquier uso prenatal de paracetamol y la presencia de un alelo G (AG o GG) en el polimorfismo GSTP1 (A105G) con las sibilancias a la edad de 5 años fue estadísticamente significativa en los análisis ajustados ($p=0.009$)

La exposición prenatal a paracetamol en el 2.º y 3.º trimestre del embarazo estuvo relacionada con la aparición de sibilancias en los niños de 5 años que tenían al menos 1 copia del alelo mayor GSTP1 (AG/GG), pero no entre los niños homocigóticos para ese alelo mayor (AA), luego esa asociación estuvo claramente modificada por un polimorfismo común en el gen GSTP, lo que sugiere sin duda un mecanismo relacionado con el glutatión (Figura 3).

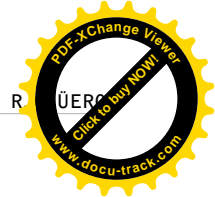
En este sentido cabría especular que los alelos del GSTP podrían modular los efectos deletéreos ambientales en el asma, contribuyendo a eliminar sus componentes tóxicos, como ya apuntaban previamente otros autores^{12,13}.

De cualquier modo, el hecho de que la relación entre el consumo de paracetamol en las mujeres embarazadas y la aparición de sibilancias en sus hijos sólo se confirma cuando esas madres utilizaron el fármaco en el 2.º y 3.º trimestre de embarazo iría a favor del principio de causalidad biológica, aunque una posible explicación para ello radicaría en la imposibilidad de que el hígado fetal pudiese metabolizar el paracetamol en las fases tempranas del embarazo.

Todo lo antedicho nos lleva a plantearnos varias preguntas sobre la conveniencia de modificar las recomendaciones de tratamientos anti-inflamatorios en la mujer embarazada, o en la posibilidad de revertir estos posibles efectos deletéreos del fármaco con una adecuada nutrición, aportando elementos antioxidantes, o en controlar aún más los factores ambientales en el entorno de la mujer embarazada.

Es evidente que necesitamos aún más que nunca estudios basados fundamentalmente en modelos experimentales, con medidas precisas de exposición (dosis y tiempos) al fármaco y teniendo en cuenta los factores de confusión que con frecuencia se han asociado a los síntomas, para poder valorar finalmente los riesgos y beneficios del empleo de paracetamol y otras posibles alternativas en la población de mujeres gestantes.

En conclusión, aunque existen muchos argumentos para asociar el uso de paracetamol con la aparición de síntomas asmáticos, sobre todo en la infancia, se requieren más trabajos de investigación que incluyan ensayos clínicos aleatorizados a largo plazo para afirmar categóricamente esta relación y poder desarrollar directrices basadas en la evidencia para el mejor uso de este tipo de fármacos en la población.



BIBLIOGRAFÍA

1. Chafee FH, Settupane GA. Asthma caused by FD&C. *J Allergy* 1967; 40: 65-72.
2. Newson RB, Shaheen SO, Chinn S y col. Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis. *Eur Respir J* 2000; 16: 817-823.
3. Shaheen SO, Sterne JA, Songhurst CE, y col. Frequent paracetamol use and asthma in adults. *Thorax* 2000; 55: 266-270.
4. Barr RG, Wentowski CC, Curhan, y col. Prospective study of acetaminophen use and newly diagnosed asthma among women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 836-841.
5. Beasley R, Clayton T, Crane J, y col. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhino-conjunctivitis, and eczema in children aged 6-6 years: analysis from Phase Three of the ISAAC program. *Lancet* 2008; 372: 1039-48.
6. Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A, y col. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax* 2002; 57: 958-963.
7. Garcia Marcos L, Sánchez Solís M, Pérez Fernández V, y col. Is the effect of prenatal paracetamol exposure on wheezing in preschool children modified by asthma in the mother? *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149: 33-7.
8. Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, y col. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults. *Chest* 2009; 136: 1316-23.
9. De Paramo BJ, Gancedo SQ, Cuevas M, y col. Paracetamol hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 508-511.
10. Lawyer AB. Paracetamol as a risk factor for allergic disorders –correspondence–. *Lancet* 2009; 373: 121.
11. Perzanowski M, Miller R, Tang D, y col. Prenatal acetaminophen exposure and risk of wheeze at age 5 years in an urban low-income cohort. *Thorax* 2010; 65: 118-123.
12. Melen E, Nyberg F, Lindgren CM, y col. Interactions between glutathione S-transferase P1, tumor necrosis factor, and traffic-related air pollution for development of childhood allergic disease. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1077-84.
13. Schoer KT, Biagini Myers JM, Ryan PH, y col. Associations between multiple environmental exposures and glutathione S-transferase P1 on persistent wheezing in birth cohort. *J Pediatr* 2009; 154: 401-8.