

PARACETAMOL EN EL EMBARAZO Y RIESGO DE TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO: ¿DEBEMOS REPLANTEAR SU SEGURIDAD?

PARACETAMOL IN PREGNANCY AND RISK OF NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS: SHOULD WE RECONSIDER ITS SAFETY?

Daisy Flores-Cortez  1,a,b,c

Filiación:

¹ Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Sección de Farmacología, Lima, Perú.

^a Médico cirujano

^b Magíster en Farmacología

^c Doctora en Ciencias de la Salud

Cómo citar el artículo:

Flores-Cortez D. Paracetamol en el embarazo y riesgo de trastornos del neurodesarrollo: ¿debemos replantear su seguridad? Revista Internacional de Salud Materno Fetal. 2025; 10 (3): e1-e2. DOI: 10.47784/rismf.2025.10.3.427

Financiamiento: No financiado.

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés.

Correspondencia:

Daisy Flores Cortez
Correo electrónico:
dfloresc@unmsm.edu.pe

Recibido: 20-09-2024

Aprobado: 27-09-2024

Anticipada: 30-09-2024

Publicado: 30-09-2024



El paracetamol ha sido durante décadas el analgésico y antipirético de elección en el embarazo, en gran parte por su seguridad comparativa frente a otros fármacos. Sin embargo, la evidencia epidemiológica reciente ha generado un debate científico y clínico de gran relevancia: ¿puede su uso prenatal estar asociado con un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo, incluyendo el trastorno del espectro autista (ASD) y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD)? (1,2). La mayor parte de la evidencia disponible es observacional y muestra asociaciones modestas entre la exposición prenatal a paracetamol y mayores probabilidades de trastornos del neurodesarrollo. Un metaanálisis de cohortes publicado en 2017 estimó un aumento de riesgo para ADHD de 1.34 (IC 95% 1.21–1.47) y para ASD de 1.19 (IC 95% 1.14–1.25) (3). Cohortes prospectivas han reportado relaciones dosis-respuesta, donde la exposición más prolongada o persistente se vincula con mayores efectos (4,5). No obstante, la fuerza y la consistencia de los hallazgos varían. Estudios con diseños familiares, como el de hermanos discordantes, han atenuado las asociaciones, lo que sugiere la influencia de confusión residual por factores genéticos o ambientales compartidos (6). Una evaluación cualitativa reciente que sintetiza 46 estudios concluyó que la mayoría reporta asociaciones positivas y recomendó limitar el uso durante el embarazo como medida precautoria (7).

Existen hipótesis mecanísticas plausibles, aunque aún no concluyentes. Se han descrito posibles efectos a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y la modulación de receptores cannabinoides/TRPV1, implicados en la maduración neural (8), así como estrés oxidativo por agotamiento de glutatión tras la formación del metabolito reactivo NAPQI; autores plantean que esto podría afectar el desarrollo cerebral en etapas sensibles (9). Evidencia experimental en animales muestra alteraciones conductuales y fisiológicas tras exposición prenatal o neonatal (10). Sin embargo, algunos trabajos han cuestionado estos mecanismos: estudios en modelos murinos no detectaron NAPQI en cerebro tras dosis terapéuticas, lo que debilita la hipótesis oxidativa directa (11).

Asimismo, investigaciones en placenta y cordón umbilical han explorado cambios epigenéticos y metabolitos como potenciales biomarcadores, reforzando la necesidad de herramientas objetivas para caracterizar la exposición (7,8).

La evidencia enfrenta también desafíos metodológicos importantes. Entre ellos, la confusión por indicación, dado que fiebre, dolor o infección se asocian en sí mismos con riesgo neuroconductual (3,12); la medición inexacta de la exposición, basada mayoritariamente en autorreporte (4,5); la confusión genética y ambiental familiar, parcialmente abordada con diseños de hermanos, pero aún insuficiente (6,12); y la heterogeneidad en ventanas de exposición, definiciones de resultados y ajuste de covariables (3,7). En cuanto a la evidencia experimental, los modelos animales han utilizado dosis no siempre equivalentes al uso clínico, lo que limita la traslación directa (10,11).

Las guías obstétricas vigentes no exigen modificar las prácticas de prescripción, ya que la evidencia no demuestra un riesgo clínicamente significativo (12). No obstante, revisiones en salud ambiental abogan por un enfoque precautorio, recomendando restringir la exposición durante la gestación (7). En la práctica clínica, se sugiere emplear paracetamol solo cuando sea estrictamente necesario, en la dosis mínima eficaz y por el menor tiempo posible, evitando la automedicación y evaluando siempre los riesgos de no tratar condiciones como la fiebre materna, que también pueden comprometer el bienestar fetal.

El debate sobre la seguridad del paracetamol en el embarazo es un ejemplo paradigmático de los retos en farmacología perinatal: amplio uso clínico, evidencia epidemiológica sugestiva pero no concluyente, y un vacío de datos mecanísticos definitivos. Mientras se avanza en investigación, el principio de precaución invita a un uso racional, equilibrando los beneficios clínicos inmediatos frente a riesgos potenciales aún en discusión. La medicina materno-fetal tiene la responsabilidad de liderar este debate con rigor científico, evitando alarmismos, pero también sin caer en complacencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen Use During Pregnancy, Behavioral Problems, and Hyperkinetic Disorders. *JAMA Pediatr.* 1 de abril de 2014;168(4):313.
2. Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *International Journal of Epidemiology.* 2013;42(6):1702-13.
3. Masarwa R, Levine H, Gorelik E, Reif S, Perlman A, 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. *American Journal of Epidemiology.* 2018;187(8):1817-27.
4. Avella-Garcia CB, Julvez J, Fortuny J, Rebordosa C, Garcia-Esteban R, Galán IR, et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol.* 2016;115.
5. Patel R, Sushko K, Van Den Anker J, Samiee-Zafarghandy S. Long-Term Safety of Prenatal and Neonatal Exposure to Paracetamol: A Systematic Review. *IJERPH.* 2022;19(4):2128.
6. 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(5):e20163840.
7. Prada D, Ritz B, Bauer AZ, Baccarelli AA. Evaluation of the evidence on acetaminophen use and neurodevelopmental disorders using the Navigation Guide methodology. *Environ Health.* 2025;24(1):56.
8. Bühner C, Endesfelder S, Scheuer T, Schmitz T. Paracetamol (Acetaminophen) and the Developing Brain. *IJMS.* 2021;22(20):11156.
9. Parker W, Hornik CD, Bilbo S, Holzkecht 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. *J Int Med Res.* 2017;45(2):407-38.
10. Graeca M, Kulesza R. Impaired brainstem auditory evoked potentials after in utero exposure to high dose paracetamol exposure. *Hearing Research.* 2024;454:109149.
11. Ali NA, Kennon-McGill S, Parker LD, James LP, Fantegrossi WE, McGill MR. NAPQI is absent in the mouse brain after sub-hepatotoxic and hepatotoxic doses of acetaminophen. *Toxicological Sciences.* 2025;205(2):274-8.
12. Damkier P, Gram EB, Ceulemans M, Panchaud A, Cleary B, Chambers C, et al. Acetaminophen in Pregnancy and Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder. *Obstetrics & Gynecology.* 2025;145(2):168-76.