

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN ENFERMERÍA



UNIVERSIDAD
DE ALMERÍA

INFLUENCIA DE LA EXPOSICIÓN PRENATAL AL PARACETAMOL CON EL RIESGO DE DESARROLLAR TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA) Y TRASTORNO DE DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH)

INFLUENCE OF PRENATAL PARACETAMOL EXPOSURE ON THE RISK OF
DEVELOPING AUTISM SPECTRUM DISORDER AND ATTENTION-
DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER

AUTOR

D. / D.^a Alba Cazorla García

DIRECTOR

Prof./Prof.^a Lola Rueda Ruzafa



Facultad de
Ciencias de la Salud
Universidad de Almería

Curso Académico

2021/2022

Convocatoria

Junio

Resumen

El paracetamol es reconocido actualmente como el fármaco más seguro en el embarazo. Según las estadísticas, de media es utilizado por casi el 50% de las mujeres embarazadas. Actualmente, no existe otro medicamento que sea tan seguro para el tratamiento del dolor y la fiebre en embarazadas. Aunque existe literatura que muestra que un consumo excesivo de paracetamol puede repercutir en la futura salud del niño, la sociedad no es conscientes de los riesgos de este fármaco. Este estudio muestra la relación de este fármaco con el desarrollo de dos trastornos muy conocidos en la actualidad, el trastorno del espectro autista (TEA) y el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH). En este trabajo, se llevó a cabo una revisión bibliográfica narrativa usando las bases de datos Pubmed y Scopus. Tras aplicar las estrategias de búsquedas, se seleccionaron 16 artículos. Se encontró evidencia de que el consumo de paracetamol con frecuencia durante el embarazo puede aumentar el riesgo de desarrollar en la descendencia TEA y/o TDAH. A pesar de los resultados obtenidos, se requieren más estudios para aclarar el efecto del consumo de paracetamol por parte de las mujeres embarazadas en la descendencia.

Palabras clave

Embarazo, Paracetamol, Neurodesarrollo, Trastorno neurológico, TDAH, TEA

Abstract

Paracetamol is currently recognised as the safest drug in pregnancy, according to statistics, on average it is used by almost 50% of pregnant women. Currently, there is no other drug that is as safe for the treatment of pain and fever in pregnant women. Although there is literature showing that excessive consumption of paracetamol can have an impact on the future health of the child, society is not aware of the risks of this drug. This study shows the relationship of this drug with the development of two well-known disorders, autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). In this work, a narrative literature review was conducted using the Pubmed and Scopus databases. After applying the search strategies, 16 articles were selected. We found evidence that frequent paracetamol consumption during pregnancy may increase the risk of developing ASD and/or ADHD in offspring. Despite the results obtained, further studies are required to clarify the effect of paracetamol use by pregnant women on offspring.

Keywords:

Pregnancy, Acetaminophen, Neurodevelopmental, Neurological disorder, ADHD, ASD

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Introducción.....	1
Objetivo	2
Metodología.....	2
Diseño.....	2
Bases de datos y estrategias de búsqueda.....	3
Criterios de elegibilidad.....	3
Proceso de selección y análisis de resultados.....	4
Resultados.....	4
Selección de los artículos	4
Identificación de estudios vía base de datos.....	5
Características de las mujeres consumen paracetamol durante la gestación.....	13
Afectación según el periodo de embarazo en el que tuvo lugar la exposición.....	13
Desarrollo de Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad.....	14
Desarrollo de Trastorno del Espectro Autista.....	17
Diferencias entre sexos.....	17
Estudios en animales	18
Discusión	19
Mecanismos que explican los efectos del paracetamol en la etapa prenatal.....	19
Valoración del consumo óptimo de paracetamol	20
Limitaciones	20
Conclusiones.....	21
Referencias Bibliográficas.....	23

INTRODUCCIÓN

El trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y el trastorno de espectro autista (TEA) son dos trastornos del neurodesarrollo que en la mayoría de los casos son detectados en la niñez, y por su cada vez mayor prevalencia se han convertido ambos en un problema de salud pública.

Según la última versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, el DSM-V, el TDAH se caracteriza por un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere significativamente con la funcionalidad social, académica o laboral reduciendo la calidad de las mismas. Algunos de los síntomas están presentes antes de los 12 de edad (American Psychiatric Association, 2014). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) este trastorno se caracteriza por dificultad para prestar atención, exceso de actividad y comportamientos en los que no se tienen en cuenta las consecuencias (OMS, 2018). Según la OMS el 3,1% de los adolescentes entre 10 a 14 años y el 2,4% entre 15 a 19 años tienen TDAH (OMS, 2018).

En cuanto al TEA, los criterios de diagnóstico según la DSM-V de la 5ª edición son deficiencias persistentes en la comunicación social y en la interacción social en diversos contextos, además de patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades (American Psychiatric Association, 2014). La OMS añade que suele presentar a menudo afecciones comórbidas, como epilepsia, depresión, ansiedad y TDAH además de comportamientos problemáticos, como dificultad para dormir y autolesiones. El nivel intelectual varía mucho desde un caso a otro, y va desde deterioro profundo hasta casos de aptitudes cognitivas altas. Estos síntomas se suelen detectar en la primera infancia, pero a menudo el diagnóstico tiene lugar mucho más tarde. La OMS informa que 1 de cada 100 niños de media en el mundo presenta esta alteración (OMS, 2022).

Aunque se desconocen aún las causas neurobiológicas del TEA, sí que existen varios hallazgos histopatológicos y bioquímicos que apuntan a alteraciones estructurales y funcionales a nivel neuronal en la amígdala, el hipocampo y las cortezas prefrontal y temporal, con desorganización celular significativa y cambios en el tamaño de las neuronas. Se han propuesto que la desregulación de la actividad excitatoria glutamatergica y las actividades inhibitorias gabaérgicas pueden ser un mecanismo subyacente del TEA (Sinha et al., 2015).

Sobre el TDAH se ha comprobado que las alteraciones clínicas se llevan a cabo por problemas bioquímicos en proyecciones de conexión entre los lóbulos frontales y los núcleos basales, que afectan tanto al transporte como a la recaptación de la dopamina y en menor grado, de la serotonina y de la norepinefrina. Esto ocurre tanto en personas en los que el trastorno es de origen genético como en los de causa adquirida (Pascual, 2008).

En los últimos años se ha investigado la relación que podrían tener estos dos trastornos con el consumo materno de paracetamol durante el embarazo. Este medicamento es el más utilizado por las embarazadas, entre el 46-56% de las mismas (Alemany et al., 2021). Se sabe que los metabolitos de paracetamol como el 4-acetaminofenil- β -D-glucurónido y el 4-acetaminofenil sulfato, son permeables a través de la barrera placentaria. En este sentido, algunos resultados muestran que existen efectos nocivos del paracetamol sobre la salud de la descendencia como pueden ser la predisposición al asma, un mayor riesgo de criptorquidia y el aumento del riesgo de desarrollar problemas neurológicos (Masarwa et al., 2018).

La evidencia no es concluyente, no se conocen aún los efectos adversos del paracetamol en la embarazada, el feto y el recién nacido. Por motivos éticos se excluyen a embarazadas de ensayos clínicos, y toda la información de la que se dispone en la actualidad proviene de estudios de cohortes (Laurence de fays et al, 2015).

Es necesario conocer más sobre el origen de ambos trastornos y se requiere más investigación al respecto. Es primordial concienciar a la población sobre los riesgos del consumo excesivo de paracetamol durante el embarazo.

OBJETIVO

Conocer la relación existente entre el consumo de paracetamol durante el embarazo y el desarrollo de TDAH y/o TEA en el hijo.

METODOLOGÍA

Diseño

En este trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica narrativa basada en la pregunta de investigación estructurada en población, intervención y resultados (PIO): En mujeres embarazadas (P), ¿cómo influye el consumo de paracetamol(O) en el desarrollo de problemas neurológicos en el hijo (I)?

Bases de datos y estrategias de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo entre los meses de diciembre de 2021 y febrero de 2022. Las bases de datos empleadas para la búsqueda fueron: Pubmed-Medline y Scopus. En la estrategia de búsqueda se utilizó tanto lenguaje natural como lenguaje estructurado usando los términos del Medical Subject Headings (MeSH). Además, se limitó la búsqueda a resultados pertenecientes al ámbito sanitario. En la Tabla 1 se muestra la estrategia de búsqueda para cada base de datos.

Tabla 1: Estrategias de búsqueda

Base de datos	Estrategia de búsqueda
Pubmed	(((((neurodevelopmental disorders[MeSH Terms]) OR (neurodevelopmental disorder[Title/Abstract])) OR (neurological problem[Title/Abstract])) AND (pregnancy[MeSH Terms])) OR (pregnancy[Title/Abstract])) AND (acetaminophen[MeSH Terms]) OR (paracetamol[Title/Abstract]))
Scopus	(neurodevelopmental disorders AND pregnancy AND acetaminophen)

Criterios de elegibilidad

Se han seleccionado los estudios que cumplían con los siguientes criterios de inclusión:

- No más de 10 años de antigüedad.
- Idioma original inglés y castellano.
- Enfocado solamente en el consumo de paracetamol.
- Los relacionados con la medicina, la neurociencia, la farmacología y la enfermería.
- Ensayos clínicos, aleatorizados, estudios de cohortes y estudios experimentales.

Los estudios en los que se investigaban otras causas prenatales de trastornos neurológicos u otros inconvenientes del consumo de paracetamol en el embarazo fueron excluidos.

Proceso de selección y análisis de resultados

El proceso de selección de artículos se realizó en tres fases que consistieron en la lectura del título, del resumen y del texto completo con el fin de considerar la idoneidad de inclusión de los artículos. De igual modo, el proceso de extracción de datos se realizó mediante un análisis en profundidad lo siguientes puntos: referencia del artículo, país, población, tipo de estudio, intervención, variable medida y herramientas y resultados principales.

RESULTADOS

Selección de los artículos

Tras realizar la búsqueda bibliográfica finalmente los artículos que se seleccionaron fueron 14, de los cuales 12 eran estudios de cohortes y 2 eran estudios preclínicos llevados a cabo en animales de experimentación. En la Figura 1 se muestra detalladamente el proceso de selección de los artículos que se han utilizado para la revisión. Las características de los 14 estudios seleccionados se muestran en la Tabla 2.

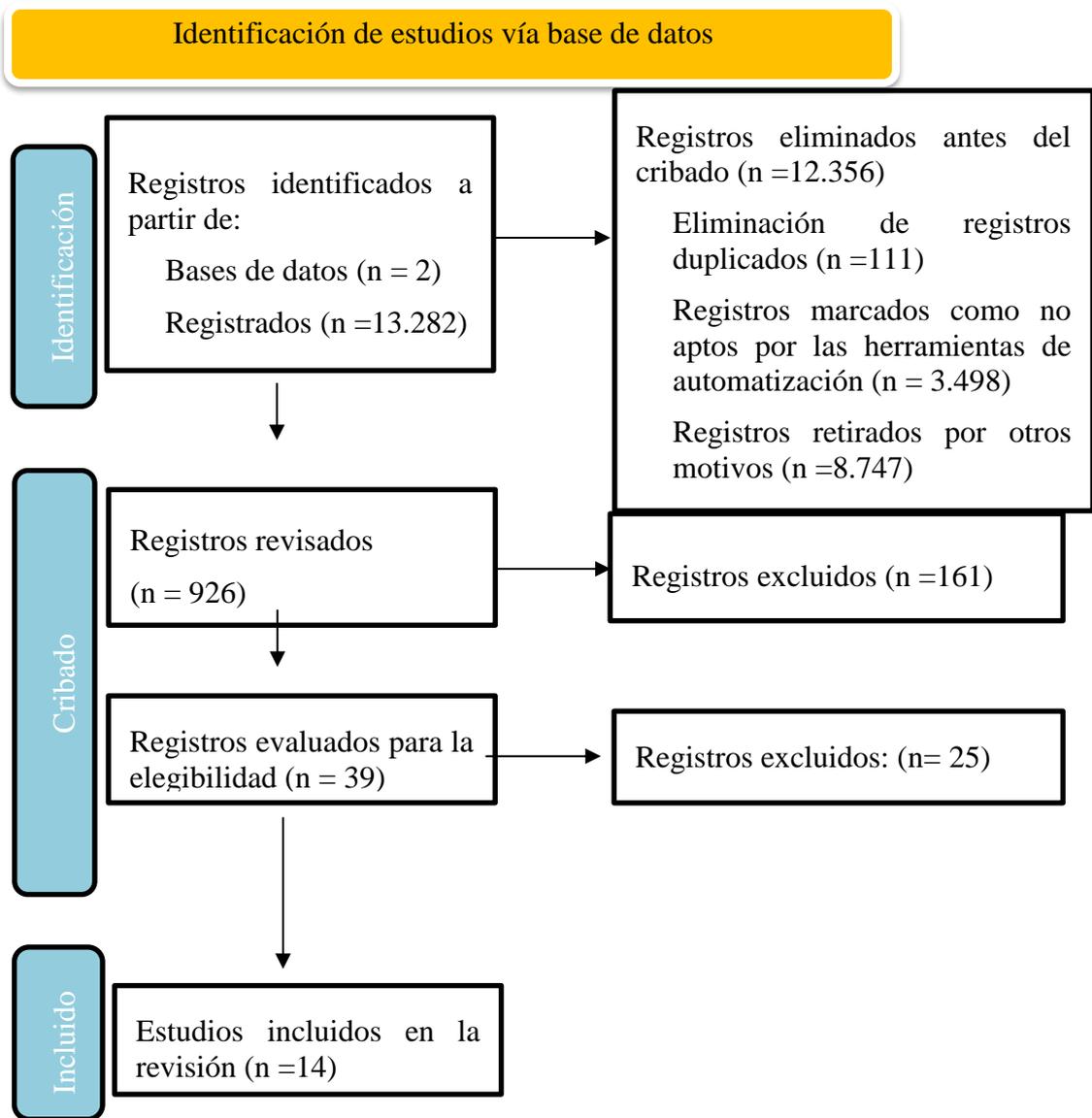


Gráfico 1: *Flujograma modificado de: (Page et al., 2021).*

Tabla 2: Resultados

Referencias	Población	Variable analizada	Intervención	Herramienta	Principales resultados
Inoue et al. (2021)	Mujeres embarazadas (n=100418)	<ul style="list-style-type: none"> - Problemas emocionales. - Problemas con compañeros. - Falta de habilidades sociales. - Análisis estratificado por sexo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Inscripción en primera visita prenatal (semana 6-12) - Tres entrevistas telefónicas en semana 12 y 30 de gestación y 6 meses posparto. - Seguimiento de los niños expuestos hasta los 11 años. 	<ul style="list-style-type: none"> - SDQ 	<ul style="list-style-type: none"> - La exposición al paracetamol se asoció significativamente con riesgo de dificultades siendo la correlación mayor en los niños que en las niñas.
Ji et al. (2020)	Parejas Madre-Hijo (n=996)	<ul style="list-style-type: none"> - Marcadores plasmáticos de paracetamol procedentes del cordón umbilical (paracetamol, glucurónido de paracetamol, y 3-[N-acetil-l-cisteína-S-yl]-paracetamol). - Diagnóstico TDAH y TEA. 	<ul style="list-style-type: none"> - Muestras de plasma del cordón umbilical recolectadas al nacer. - Muestras del plasma materno obtenidas tras tres días del parto estando en ayunas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Autoinforme materno - LC/MS - RME 	<ul style="list-style-type: none"> - Los metabolitos de paracetamol hallados en el cordón muestran una asociación significativa con el riesgo de desarrollo de TDAH y TEA.

Baker et al. (2020)	Niños (n=394)	<ul style="list-style-type: none"> - Conectividad cerebral en niños entre 9 y 11 años. - Concentración de paracetamol en meconio. 	<ul style="list-style-type: none"> - Muestras de meconio recolectadas en el momento del parto. - Inscripciones en la primera visita prenatal y seguimiento hasta 6-7 años del niño. - Imágenes de resonancia magnética en niños de entre 9 y 11 años. 	<ul style="list-style-type: none"> - RMN - Historias clínicas - Sistema de evaluación del comportamiento informada por los padres - UPLC-MS 	<ul style="list-style-type: none"> - La detección de paracetamol en muestra de meconio se asoció con un incremento de 2,5 veces de probabilidades de desarrollar TDAH. - Niveles elevados de paracetamol altos aumentaron la probabilidad 4 veces con respecto a los no expuestos.
Parker et al. (2020)	Niños (n=560)	<ul style="list-style-type: none"> - Problemas comportamentales asociados con el TDAH. 	<ul style="list-style-type: none"> - Entrevista tras 1 año del parto. - Evaluación del comportamiento del niño entre los 6 y 12 años. 	<ul style="list-style-type: none"> - CBCL - TRF 	<ul style="list-style-type: none"> - Se obtuvo una asociación significativa entre el consumo prenatal de paracetamol y la aparición de comportamientos asociados con el TDAH según el informe de la madre. - Según el informe del maestro, la asociación paracetamol prenatal-TDAH fue nula.
Liew et al. (2019)	Madres enfermeras (n=116430)	<ul style="list-style-type: none"> - Consumo de paracetamol 	<ul style="list-style-type: none"> - Madres de entre 25 y 42 años realizan cuestionario cada dos años desde 1989. En 	<ul style="list-style-type: none"> - NCE 	<ul style="list-style-type: none"> - El consumo de paracetamol durante el embarazo elevó significativamente el riesgo

		- Diagnóstico de TDAH.	el cuestionario de 2013 se pregunta sobre diagnóstico de TDAH en sus hijos.		en la descendencia de padecer TDAH.
Ji et al. (2018)	Pares de madre/hijo (n=1180)	- Biomarcadores de paracetamol en plasma materno - Diagnóstico de TDAH.	- Se les extrae muestra sanguínea a la madre entre 1 a 3 días tras parto, se les realiza seguimiento a los bebés y entrevista.	- LC/MS - Registros médicos electrónicos	Niveles más altos de metabolitos de paracetamol en niños con TDAH y TEA.
Philippot et al. (2017)	Ratones (n=10)	- Locomoción. - Crianza. - Nivel de actividad total.	- Dos dosis de paracetamol de 30 mg/kg en un intervalo de 4 horas en los días posnatales 3, 10 o 19 según grupo de estudio.	- Dispositivo automatizado con jaulas cada una colocada dentro de dos series de rayos infrarrojos (en dos niveles diferentes, bajo y alto nivel) (Rat-O-Matic; ADEA Electronic AB, Uppsala, Suecia)	- Las crías de ratones expuestos a paracetamol mostraron menor actividad en los primeros 20 minutos de la prueba. - Los ratones con exposición prenatal mostraron un aumento significativo de la actividad en los últimos 20 minutos.
Ystrom et al. (2017)	Niños (n=114744) Madres (n=95242)	- Cocientes de riesgo (HR) para TDAH.	- Datos extraídos del estudio de MoBa. - Cuestionarios sobre el uso de paracetamol en las semanas 18 y 30 de	- Cuestionario autoinforme basado en el Sistema de clasificación química	- Los cocientes de riesgo que se estimaron para el riesgo de TDAH en niños expuestos al paracetamol fueron los siguientes según el tiempo de exposición:

			gestación y 6 meses postparto. - Información sobre TDAH obtenidos del NPR.	terapéutica anatómica de la OMS.	más de 29 días HR de 2,20, menos de 8 días HR de 0,9 y entre 22 a 28 días HR de 6,15.
Gervin et al. (2017)	Muestras de sangre del cordón umbilical (n=384)	- Cambios en la metilación del ADN en la sangre del cordón umbilical.	- Muestras de ADN obtenidas en la sangre del cordón umbilical obtenidas de MoBa y datos de TDAH obtenidos del NPR entre 2008 y 2014.	- EWAS	- La exposición prenatal al paracetamol a largo plazo se asocia con diferencias significativas en la metilación del ADN en niños con TDAH.
Blecharz-klin et al. (2016)	Ratas macho Wistar (n=30)	- Concentración de neurotransmisores en la corteza cerebral: monoaminas, dopamina y sus metabolitos. - Concentración de MHPG y 5-HIAA.	- Análisis bioquímico realizado a los dos meses de vida. - Exposición al paracetamol en dosis de 5 o 15 mg/kg durante todo el período prenatal, lactancia y hasta segundo mes de vida.	- HPLC	- No se encontraron diferencias significativas de los niveles de noradrenalina ni de dopamina entre los grupos. - Diferencias significativas en la concentración de MHPG y 5-HHAA en cerebelo en la muestra que estuvo expuesta al medicamento en comparación con los animales control.

Avella-Garcia et al. (2016)	Mujeres embarazadas (n=2644)	<ul style="list-style-type: none"> - Desarrollo neurológico. 	<ul style="list-style-type: none"> - Entrevistas en las semanas 12 y 32 de embarazo. - Evaluación del desarrollo neuropsicológico en niños de media a los 14,84 meses, y fueron evaluados nuevamente en una edad media de 4,8 años. 	<ul style="list-style-type: none"> - CARS - K-CPT - ADHD-DSM-IV 	<ul style="list-style-type: none"> - Los niños expuestos prenatalmente al paracetamol presentaron un mayor riesgo de desarrollar hiperactividad/impulsividad comparados a los no expuestos.
Vlenterie et al. (2016)	Mujeres embarazadas y sus hijos (n=51200).	<ul style="list-style-type: none"> - Problemas psicomotores. - Problemas conductuales. - Problemas temperamentales. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cuestionarios completados en las semanas 17 y 30 de gestación, y en los meses 18 y 36 tras el parto. 	<ul style="list-style-type: none"> - ASQ - CBCL/11/2-5/LDS - EAS 	<ul style="list-style-type: none"> - Los niños que tuvieron una exposición al paracetamol mayor de 28 días en etapa prenatal tenían un 1,7% más de alteraciones psicomotoras comparados con los no expuestos. - Los niños expuestos presentaron un 3% más de alteraciones conductuales frente al grupo no expuesto.
Liew et al. (2016)	Niños (n=64322)	<ul style="list-style-type: none"> - Uso de paracetamol. - Autismo. - Síndrome de Asperger. 	<ul style="list-style-type: none"> - Entrevistas telefónicas en las semanas 12 y 30 de 	<ul style="list-style-type: none"> - Entrevistas telefónicas - Registros del hospital y 	<ul style="list-style-type: none"> - El uso materno de paracetamol durante el embarazo se asoció con el doble de riesgo de presentar

		- Trastorno del desarrollo no especificado.	gestación y a los 6 meses tras el parto. - Seguimientos de los niños hasta una edad promedio de 12,7 años.	registros psiquiátricos para identificar diagnósticos de TEA	TEA solo en niños con TDAH.
Thompson et al. (2014)	Niños (n=871)	- Asociación entre uso de paracetamol en el embarazo y síntomas de TDAH en niños de 7 y 11 años.	- La selección se realizó en un principio a lactantes pequeños para la edad gestacional - Cuestionarios al nacer y a los 12 meses y evaluaciones presenciales a los 3,5, 7 y 11 años de edad del niño.	- Entrevista sobre consumo de medicamentos. - SDQ - Escala de calificación del comportamiento de Conners basada en el DSM-IV.	- Puntuaciones más altas del SDQ en los grupos expuestos al paracetamol en la gestación. - En las escalas de Conners puntuaciones más altas en los grupos expuestos excepto en las escalas relacionadas con la inatención.

ATC: Sistema de Clasificación Anatómico Terapéutico Químico; *ASQ*: Versión Noruega validada de Cuestionario de Edades y Etapas; *CBCL/11/2-5/LDS*: Lista de Verificación del Comportamiento Infantil; *EAS*: Cuestionario de Temperamento, Emocionalidad, Actividad y Timidez; *TEA*: Trastorno de Espectro Autista; *TDAH*: Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad; *CARS*: Escala de Autismo Infantil; *K-CPT*: Test de Rendimiento Continuo de Conners; *ADHD-DSM-IV*: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales para Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad, cuarta edición; *HPLC*: Cromatografía Líquida de Alta Resolución; *MHPG*: Metoxi 3-Metoxi-4-hidroxifenilglicol; *5-HIAA*: Ácido 5-Hidroxiindolacético; *HPLC-MS*: Cromatografía Líquida de Alta Resolución-Espectrometría de Masas; *NCE*: Exposición de Control Negativo; *CBCL*: Lista de Comportamiento Infantil; *TRF*: Formulario de informe del maestro; *SDQ*: Cuestionarios según Fortalezas y Dificultades; *RMN*: Resonancia Magnética Nuclear; *UPLC-MS*: Cromatografía Líquida de Ultra Rendimiento-Espectrometría de Masas; *INTER-NDA*: INTERGROWTH-21st Evaluación del Neurodesarrollo; *PPVT-III*: Prueba de Vocabulario Pictórico de Peabody; *WRAVMA*: Amplia Gama de

Logros de Habilidades Visomotoras; *RME*: Registros Médicos Electrónicos; *LC/MS*: Cromatografía líquida-Espectrometría de Masas.; *EWAS*: Estudio de Asociación de Todo el Epigenoma; *OMS*: Organización Mundial de la Salud. *NPR*: Registro Noruego de Pacientes; *MoBa*: cohorte de madres e hijos de Noruega.

Características de las mujeres consumen paracetamol durante la gestación

En varios de los estudios revisados se ha recogido datos sobre las madres que consumían paracetamol durante el embarazo para conocer qué perfil es más propenso a utilizar este medicamento y tal vez poner en duda que alguna de estas características en común pueda influir también en el desarrollo de TDAH o TEA.

En el estudio de Vlenterie y sus colaboradores (2016) las mujeres que consumieron paracetamol a largo plazo se caracterizaban, en la mayoría de los casos, por presentar un índice de masa corporal (IMC) más alto en comparación con la no expuestas prenatalmente, eran multíparas en su mayoría, consumieron alguna vez alcohol o fumaron durante el embarazo, eran propensas a tomar más medicamentos y presentaban síntomas depresivos (Vlenterie et al., 2016).

Los resultados obtenidos por Bertoldi y colaboradores (2020) de un estudio realizado en Estados Unidos no asociaron el consumo de paracetamol durante la gestación con el nivel de estudios o con el nivel de ingresos económicos. Mientras que, en otro estudio desarrollado en Brasil, encontraron una asociación positiva entre el consumo de paracetamol y un mayor nivel educativo e ingresos económicos (Bertoldi et al., 2020).

Afectación según el periodo de embarazo en el que tuvo lugar la exposición

Varios estudios aparte de investigar los efectos del paracetamol también quisieron conocer si el nivel de perjuicio variaba según el momento de la gestación en el que tenía lugar el consumo, algunos preguntándose en que trimestre del embarazo puede ser más perjudicial el consumo de este medicamento.

En el estudio de Inoue y colaboradores (2021), los investigadores mostraron que el uso de paracetamol durante el primer y tercer trimestre estaba ligeramente más asociado con el riesgo de desarrollar problemas neurológicos en comparación con el segundo trimestre. Además, el nivel de riesgo se estimó mayor cuantos más trimestres estuvieron expuestos los niños (Inoue et al., 2021).

Ji y colaboradores (2020) mostraron que cuando el consumo de paracetamol tiene lugar en el segundo trimestre, las probabilidades de un diagnóstico de TDAH aumentan un 126% en comparación con el consumo del analgésico durante el primer trimestre. Las probabilidades aumentan un 186% cuando tiene lugar en el tercer trimestre. Además, se encontró una asociación estadísticamente significativa con estos parámetros y el

desarrollo de TEA. Las probabilidades de TEA aumentan a un 262% cuando la exposición es en el tercer trimestre si se compara con el primer trimestre (Ji et al., 2020)

Desarrollo de Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad.

En el estudio español de Avella-García y colaboradores (2016) se evaluaron variables relacionadas con el TDAH como son la atención, el tiempo de reacción, la precisión y el control de impulsos mediante el Test de rendimiento continuo de Conners (K-CPT). Los niños que estuvieron expuestos al paracetamol en la etapa prenatal presentaron mayor riesgo de desarrollar hiperactividad/impulsividad comparados con los niños que no experimentaron exposición prenatal al paracetamol (Avella-García et al., 2016).

De manera similar, en el estudio de Liew y colaboradores (2019) cuya muestra constaba de 8.856 niños estadounidenses, el 14 % de las madres consumieron paracetamol durante el embarazo. Un 8 % de la muestra total de niños fue diagnosticado de TDAH. El estudio muestra una correlación moderada entre el uso regular de paracetamol durante la gestación y el riesgo de desarrollar TDAH. Sin embargo, cuando el uso es previo o posterior al embarazo las asociaciones fueron nulas (Liew et al., 2019).

Parker y colaboradores (2020) en su estudio emplearon cuestionarios a los padres y a los maestros y comparó los resultados obtenidos. Para los comportamientos relacionados con el TDAH la información aportada por los padres tiene mayor sensibilidad mientras que la aportada por el maestro tiene mayor especificidad. Según los datos informados por la madre sí que existe una asociación significativa entre el consumo prenatal de paracetamol y la aparición de comportamientos característicos del TDAH. Aunque según los datos informados por el maestro la asociación fue nula (Parker, 2020)

Asimismo, Inoue y colaboradores (2021) estudiaron la percepción por parte de los padres de las conductas de sus hijos y por parte de los propios hijos de sí mismos. Así pues, el 9,3% de los padres informaron de problemas emocionales, de los que solo informó el 2,3% de los niños. Además, el 4,5% de los padres informaron que sus hijos tenían conflictos con otros compañeros, conflictos informados por el 1,9% de los niños. Y en cuanto a problemas en el comportamiento social informan de ello el 5,5% de los padres, mientras que informa de esto solo el 3,3% de los niños. En este estudio la exposición prenatal al paracetamol también se correlacionó con problemas en la conducta externa, en concreto con hiperactividad alta y comportamiento prosocial bajo (Inoue et al., 2021).

En otro trabajo realizado por Baker y colaboradores (2020), se analizaron los niveles de paracetamol en muestras de meconio recolectadas en el parto. La presencia de paracetamol en las muestras de meconio aumenta aproximadamente 2,5 veces más la probabilidad de que el niño expuesto en la etapa prenatal desarrolle TDAH entre los 6-7 años de edad. Niveles más bajos a esta exposición no descartaron las probabilidades de desarrollar TDAH en comparación con su ausencia. A la vez que niveles muy altos de paracetamol pueden incluso aumentar 4 veces las probabilidades de TDAH. Además, se llevaron a cabo análisis de conectividad funcional en los niños que revelaron una asociación entre niveles detectables de paracetamol en meconio con una mayor conectividad negativa entre la circunvolución de la corteza prefrontal medial y 6 grupos que cubren regiones de circunvoluciones precentral y poscentral bilaterales, lóbulos parietales superiores y circunvoluciones supramarginales, áreas del cerebro relacionadas con la integración de la información sensorial, actividad motora y lenguaje entre otras,... En este mismo trabajo también se muestra menor conectividad funcional entre la corteza prefrontal lateral izquierda y un grupo que abarca porciones de las circunvoluciones precentral y frontal derecha. La conectividad funcional dinámica de las redes neuronales de la corteza cerebral es un buen indicador de la actividad cerebral en reposo. Este análisis aun así no reveló un efecto total o directo del paracetamol, sino más bien un efecto indirecto, aunque significativo. También la exposición al paracetamol se asoció significativamente con riesgo de disminución de la capacidad de concentración (Baker et al., 2020).

De un estudio de Ji y colaboradores (2020) en el que se analizaban los metabolitos plasmáticos de paracetamol como el glucurónido de paracetamol, y 3-[N-acetil-L-cisteína-S-yl]-paracetamol procedentes del cordón umbilical, se obtuvieron asociaciones positivas entre los niveles de estos metabolitos y el riesgo de desarrollar TDAH (Odds ratio varía entre 1,69 a 2,88). Los análisis de sensibilidad que realizados mostraron asociaciones consistentes entre el paracetamol y el TDAH, aun teniendo en cuenta los posibles factores de confusión, incluidos los antecedentes familiares, uso de otras sustancias, prematuridad del parto y edad y sexo del niño, las estimaciones de los odds ratio variaron entre 2,3 a 3,5 para TDAH (Ji et al., 2020).

En el estudio de Ji y colaboradores (2018) se determinaron los niveles plasmáticos de metabolitos de paracetamol en sangre materna obtenida en el postparto (1-3 días). Este estudio mostró que los niveles más altos de metabolitos pertenecían al 15,9% de los niños

diagnosticado de TDAH. Los niveles que se sitúan por debajo de la mediana se asocian con un aumento del riesgo de TDAH de un 58%, mientras que por encima de la mediana el riesgo aumenta un 88% (Ji et al., 2018).

En cuanto al estudio de Thompson y colaboradores (2014), se empleó el cuestionario de puntos fuertes y dificultades (SDQ) respondido por padres de niños de 7 y 11 años, y por niños de 11 años. Las puntuaciones totales más altas se asociaron significativamente con niños que estuvieron expuestos al paracetamol, sin encontrar diferencias significativas asociadas con otros medicamentos. Los niños expuestos mostraron puntuaciones más altas en las subescalas referidas a dificultades de conducta, emoción e hiperactividad-intención y las puntuaciones más bajas en las subescalas referidas a comportamiento prosocial. Según la información aportada por los padres de los niños de 11 años la diferencia no resultó significativa. En las escalas de Conners que se utilizan para medir el comportamiento de los niños, en particular los característicos del TDAH se muestran puntuaciones más altas en todas las escalas (TDAH de tipo hiperactivo-impulsivo y de tipo combinado) excepto en el TDAH de tipo inatento en los niños expuestos al paracetamol en la etapa prenatal. Sólo las puntuaciones de tipo hiperactivo-impulsivo en los niños de 11 años mostraron diferencias estadísticamente significativas a nivel univariable (Thompson et al., 2014).

Teniendo en cuenta que el TDAH tiene un alto factor genético, Gervin y colaboradores (2017) estudiaron el ADN en varios niños expuestos y no expuestos al paracetamol en la fase prenatal, y niños con diagnóstico o sin diagnóstico de TDAH. El estudio identificó diferencias significativas en la metilación del ADN asociadas con una exposición al paracetamol superior a 20 días en niños con TDAH en comparación con niños no expuestos al paracetamol y con niños con TDAH con exposiciones esporádicas. Varios de los genes en los que se encontraron diferencias, son conocidos por su relación con el TDAH, desarrollo neuronal y neurotransmisión, sistema de neurotransmisores noradrenérgicos, canales voltaje-dependientes y metabolismo lipídico peroxisomal. Aunque ni el paracetamol ni el TDAH por sí solos han sido relacionados significativamente con la metilación del ADN (Gervin et al., 2017)

Ystrom y sus colaboradores (2017) estimaron cocientes de riesgo (HR) para el desarrollo de TDAH en niños según el tiempo de exposición prenatal al paracetamol. Estas estimaciones se llevaron a cabo según el trimestre de exposición siendo el HR del primer trimestre de 1,07, del segundo trimestre de 1,22 y del tercer trimestre de 1,27. Según la

frecuencia de exposición, cuando ésta fue superior a 29 días el HR resultó de 2,2, menor a 8 días de 0,9 y entre 22 a 28 días de 6,15. El riesgo de desarrollar TDAH en la descendencia fue del 17% cuando la exposición fue durante un trimestre, cuando la exposición fue de dos meses, el riesgo aumentó al 39% y durante tres trimestres, es decir, durante todo el embarazo, el riesgo fue del 46% (Ystrom et al., 2017).

Desarrollo de Trastorno del Espectro Autista

En el estudio de Liew y colaboradores (2016) se analizó una muestra de 64.322 niños, de los cuales el 1,6% (1.027) estaban diagnosticados de TEA. De este subgrupo el 0,536% (345) tenía autismo infantil, un 0,476% (306) tenía síndrome de Asperger y un 0,8% (518) tenía PDD-NOS (Desarrollo Penetrante de Retraso no especificado de otra forma y Desorden de Deficiencia de Atención). Más de la mitad de las madres de la muestra había consumido paracetamol alguna vez durante el embarazo y los resultados se asociaron significativamente la exposición prenatal al paracetamol con un mayor riesgo de TEA. Además, el 31% de sujetos diagnosticados de TEA fueron además diagnosticados de TDAH. De hecho, la asociación con el consumo de paracetamol resultó ser más fuerte en niños que tienen ambos diagnósticos (Liew et al., 2016).

En el estudio de Ji y colaboradores (2020) también se encontraron asociaciones positivas con el riesgo de diagnóstico de TEA (OR entre 1,38 a 3,72). Teniendo en cuenta posibles factores de confusión, las estimaciones pueden variar en OR de 1,6 a 4,1 para TEA (Ji et al., 2020).

En relación al estudio de Ji y colaboradores (2018), de los niños de la muestra total con niveles más altos de metabolitos de paracetamol detectados en la sangre materna, un 3,72% estaba diagnosticado de TEA en comparación con el 51,1% de la muestra que eran neurotípicos (Ji et al., 2018).

Vlenterie y colaboradores (2016) en su estudio compararon una muestra de niños que habían estado expuestos al paracetamol en la etapa prenatal más de 28 días, con niños sin exposición. La muestra de niños expuestos al paracetamol mostró 1,7% más de alteraciones psicomotoras y 3% más de alteraciones conductuales (Vlenterie et al., 2016).

Diferencias entre sexos

Varios artículos han tratado de conocer si la afectación del paracetamol en el desarrollo de TDAH/TEA es similar en ambos sexos.

Avella-Garcia y colaboradores (2016) aplicaron un cuestionario para detectar características del comportamiento relacionados con el TEA en niños de 5 años expuestos y no expuestos al paracetamol durante la etapa prenatal. Se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos, mostrando que los varones presentaban mayores rasgos de personalidad típicos del TEA (Avella-Garcia et al., 2016).

Resultados similares fueron obtenidos por Inoue y colaboradores (2021) donde la exposición prenatal al paracetamol y el riesgo de desarrollo de problemas conductuales, emocionales y sociales fueron más altos en los niños que en las niñas (Inoue et al., 2021).

Sin embargo, Ji y colaboradores (2020) mostraron que la asociación entre el consumo de paracetamol prenatal y el diagnóstico de TDAH era mayor en niñas (OR=3,3) que en niños (OR=2,4) (Ji et al., 2020).

Tampoco en el estudio de Philippot y colaboradores (2017) realizado en ratones se encontraron diferencias significativas entre machos y hembras expuestos prenatalmente al paracetamol en comparación con grupo control (Philippot et al., 2017).

Estudios en animales

En el estudio de Philippot y colaboradores (2017) se inyectaron 2 dosis de paracetamol subcutáneo a crías de ratones de dos meses, equivalente a la dosis que se administra a un recién nacido. Tras la intervención, no se encontraron efectos tóxicos ni efectos adversos significativos. Aunque los ratones expuestos mostraron un nivel de actividad significativamente menor a los del grupo de control en los primeros 20 minutos de los 60 minutos que duraba la prueba. También se estudió la exposición al paracetamol en la etapa neonatal, mostrándose un aumento en la actividad en los últimos 20 minutos en comparación con los otros grupos (Philippot et al., 2017).

Otro estudio determinó la concentración de neurotransmisores en un grupo de ratones expuesto al paracetamol a dosis de 5mg/kg y de 15 mg/kg. La exposición tuvo lugar en el periodo prenatal, en la lactancia y hasta completar el segundo mes de vida. En cuanto a la cantidad de neurotransmisores, los niveles de noradrenalina y de dopamina no se vieron modificados en ninguno de los tres grupos. Por el contrario, los niveles de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG), metabolito principal de la noradrenalina, resultaron superiores significativamente en el grupo expuesto a 15mg/kg en comparación con el grupo control. Asimismo, los niveles de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), el

principal metabolito de la serotonina, resultaron ser superiores en el grupo expuesto a 5mg/kg comparado con los otros dos grupos (Blecharz-Klin et al., 2016).

DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo fue dar a conocer la asociación existente entre la exposición prenatal al paracetamol y el desarrollo de TDAH y/o TEA. La mayoría de los artículos seleccionados muestran que la exposición prenatal al paracetamol tiene un impacto negativo en el desarrollo de trastornos neurológicos como son el TDAH y el TEA siendo este efecto mayor conforme aumenta la frecuencia de consumo. El presente trabajo trata de informar sobre los posibles perjuicios que tiene el medicamento hasta ahora más usado durante el embarazo, y del que no se tiene la suficiente conciencia de los perjudicial que puede ser un uso objetivo de este medicamento. La intención de este trabajo no es que este medicamento se contraindique en la gestación, sino que se realice un uso más consciente de este.

Mecanismos que explican los efectos del paracetamol en la etapa prenatal

Según la bibliografía existente hasta ahora no se puede considerar al paracetamol como un causante directo de trastornos en el desarrollo como los que se ha centrado este trabajo, sino que más bien se ve como un factor de riesgo del que se está estudiando el mecanismo por el que afectaría al desarrollo neurológico del feto. Entre las hipótesis que se barajan se cree que el efecto analgésico del paracetamol podría estar involucrado en la activación de receptores cannabinoides (Liew et al., 2016). La estimulación del sistema endocannabinoide, afectaría a la diferenciación neuronal, la migración axonal, el posicionamiento neuronal en la sinapsis o el sistema inmune (Avella-Garcia et al., 2016) que podrían estar relacionados con la afectación neurológica.

La exposición del paracetamol podría ser tóxica al producir un déficit de capacidad de sulfatación que se sabe que se encuentra reducida durante el embarazo y en algunos niños autistas (Avella-Garcia et al., 2016). Además, el paracetamol tendría un efecto neurotóxico debido a la producción de estrés oxidativo que deriva en muerte neuronal (Liew et al., 2016).

Incluso se ha demostrado que el paracetamol tiene propiedades de alteración endocrina (Liew et al., 2016). Este puede actuar como disruptor endocrino alterando la función testicular y la producción de andrógenos que interfieren en el desarrollo cerebral (Avella-

Garcia et al., 2016). Este mecanismo justificaría los resultados de varios estudios que muestran que la correlación es significativamente más fuerte en niños varones.

Valoración del consumo óptimo de paracetamol

Aunque en este estudio se haya evidenciado que el consumo de paracetamol puede ser perjudicial para el desarrollo del feto, este fármaco está clasificado con categoría B (es decir, no hay evidencia en humanos) por su seguridad en el embarazo por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (Masarwa et al., 2018). Y es que aún por sus posibles efectos adversos es el analgésico y antipirético más seguro en el embarazo que existe hasta ahora de hecho, es utilizado por el 46-56% de las mujeres embarazadas en los países desarrollados (Alemany et al., 2021).

No existe un medicamento alternativo al paracetamol y no debería de negarse a las mujeres embarazadas ya que la evidencia de los riesgos del paracetamol no es concluyente. Se ha estudiado su relación con múltiples problemas del desarrollo, pero no se ha mostrado como un causante indirecto, en concreto en los trastornos que se enfoca este estudio tanto el TDAH como el TEA es conocido que los factores causales son múltiples, como la genética o el estrés de la madre durante el embarazo entre otros diversos factores.

El paracetamol se debe usar en la dosis efectiva más baja y en la menor frecuencia posible, los sanitarios deberían enseñar a las mujeres embarazadas cómo realizar un correcto uso de este fármaco y proporcionarles otras opciones para aliviar el dolor... Los masajes, la hidroterapia o el calor directo son unas de las numerosas alternativas que se puede poner a disposición de la gestante para así evitar tomar riesgos que se pueden evitar.

Limitaciones

Estudiar el impacto del paracetamol en el feto por su consumo durante el embarazo se encuentra con diversas limitaciones, entre las principales la parte ética, no se puede estudiar los efectos de una medicación en una embarazada ya que esto es ético, al igual que tampoco se puede realizar ni en niños y ancianos. Por tanto, solo se puede estudiar su efecto con cuestionarios y análisis de biomarcadores en el posparto. Otra de las limitaciones principales es que los ensayos clínicos en animales también están muy limitados por razones éticas, hasta ahora solo se han realizado en ratones, pero no en animales más semejantes al ser humano como los chimpancés.

La mayoría de estudios de cohortes existentes en la bibliografía actual se basan en rellenar cuestionarios sobre el comportamiento del niño, y esta información puede verse influenciada por el informante, como sucede en el estudio de Parker y sus colaboradores en el que se comparaban los datos proporcionados por los padres y por el maestro de los niños en referente a la conducta del niño, se pudo observar que los datos proporcionados por los padres eran significativamente más alarmantes que los proporcionados por el maestro (Parker, 2020).

Además, hay una evidente heterogeneidad significativa entre los estudios debido probablemente a las diferencias entre los diseños, los ámbitos o variables de confusión que se hayan tenido en cuenta. A pesar de ello, todos coinciden en que el paracetamol aumenta el riesgo de desarrollar TDAH y TEA, aunque sin embargo no todos concuerdan en que el riesgo sea diferente significativamente entre ambos sexos (Alemany et al., 2021).

La investigación en embarazadas y lactantes está bastante limitada puesto que tienen que reunir unas condiciones necesarias para poder realizar un ensayo clínico. Además, cuanto más consciencia haya sobre los riesgos del paracetamol, más se comenzará a limitar su uso. Sin embargo, los ensayos clínicos en animales son más viables y más éticos, hasta ahora sólo se han realizado en ratas, puede que realizándose en animales más parecidos al humano como chimpancés se puede tener datos más certeros sobre los mecanismos mediante los cuales el paracetamol llega a interferir en el correcto desarrollo embrionario. También sería interesante que se ampliara la investigación a sustitutos del paracetamol que sean más fiables, o incluso ya no solo de medicamentos sino terapias alternativas como podría ser la aromaterapia o la hidroterapia.

CONCLUSIONES

Según la evidencia actual un consumo excesivo de paracetamol durante el embarazo aumenta el riesgo de desarrollo de TDAH y/o TEA en la descendencia. La mayoría de los estudios coinciden en que el riesgo es significativamente mayor en varones.

Pero aún queda mucho por investigar, y por concienciar a la población embarazada. Hasta la fecha el paracetamol es el fármaco más seguro en el embarazo y el único recomendado, por ello no se puede contraindicar su uso a falta de una alternativa más fiable.

A este fármaco durante el embarazo hay que darle un uso consciente, consumiendo la dosis mínima requerida para aliviar la clínica y en la menor frecuencia posible. Hay que

fomentar el uso de otras alternativas analgésicas como la hidroterapia o calor local, dejando el consumo de fármacos analgésicos como último recurso. Es necesaria una evidencia más concluyente sobre los efectos del paracetamol en el embarazo y alternativas más seguras para evitar su consumo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aleman, S., Avella-García, C., Liew, Z., García-Esteban, R., Inoue, K., Cadman, T., López-Vicente, M., González, L., Riaño Galán, I., Andiarena, A., Casas, M., Margetaki, K., Strandberg-Larsen, K., Lawlor, D. A., El Marroun, H., Tiemeier, H., Iñiguez, C., Tardón, A., Santa-Marina, L., ... Sunyer, J. (2021). 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. *European Journal of Epidemiology*, *36*(10), 993–1004. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00754-4>
- American Psychiatric Association. (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales [Recurso electrónico] : DSM-5. In *DSM-5 : Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. (5ª ed.). Panamericana.
- Avella-Garcia, C. B., Julvez, J., Fortuny, J., Rebordosa, C., García-Esteban, R., Riano Galán, I., Tardón, A., Rodríguez-Bernal, C. L., Iniguez, C., Andiarena, A., Santa-Marina, L., & Sunyer, J. (2016). Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: Attention function and autism spectrum symptoms. *International Journal of Epidemiology*, *45*(6), 1987–1996. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw115>
- Baker, B. H., Lugo-Candelas, C., Wu, H., Laue, H. E., Boivin, A., Gillet, V., Aw, N., Rahman, T., Lepage, J. F., Whittingstall, K., Bellenger, J. P., Posner, J., Takser, L., & Baccarelli, A. A. (2020). Association of prenatal acetaminophen exposure measured in meconium with risk of attention-deficit/hyperactivity disorder mediated by frontoparietal network brain connectivity. *JAMA Pediatrics*, *174*(11), 1073–1081. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.3080>
- Bertoldi, A. D., Rifas-Shiman, S. L., Boing, A. C., da Silva Dal Pizzol, T., Miranda, V. I. A., Silveira, M. P. T., Freitas Silveira, M., Domingues, M. R., Santos, I. S., Bassani, D. G., Tovo-Rodrigues, L., & Oken, E. (2020). Associations of acetaminophen use during pregnancy and the first year of life with neurodevelopment in early childhood. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, *34*(3), 267–277. <https://doi.org/10.1111/ppe.12632>
- Blecharz-Klin, K., Joniec-Maciejak, I., Jawna-Zbońska, K., Pyrzanowska, J., Piechal, A., Wawer, A., & Widy-Tyszkiewicz, E. (2016). Cerebellar level of

- neurotransmitters in rats exposed to paracetamol during development. *Pharmacological Reports*, 68(6), 1159–1164. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.06.005>
- Gervin, K., Nordeng, H., Ystrom, E., Reichborn-Kjennerud, T., & Lyle, R. (2017). Long-term prenatal exposure to paracetamol is associated with DNA methylation differences in children diagnosed with ADHD. *Clinical Epigenetics*, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0376-9>
- Inoue, K., Ritz, B., Ernst, A., Tseng, W. L., Yuan, Y., Meng, Q., Ramlau-Hansen, C. H., Strandberg-Larsen, K., Arah, O. A., Obel, C., Li, J., Olsen, J., & Liew, Z. (2021). Behavioral problems at age 11 years after prenatal and postnatal exposure to acetaminophen: parent-reported and self-reported outcomes. *American Journal of Epidemiology*, 190(6), 1009–1020. <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa257>
- Ji, Y., Azuine, R. E., Zhang, Y., Hou, W., Hong, X., Wang, G., Riley, A., Pearson, C., Zuckerman, B., & Wang, X. (2020). 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*, 77(2), 180–189. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3259>
- Ji, Y., Riley, A. W., Lee, L. C., Hong, X., Wang, G., Tsai, H. J., Mueller, N. T., Pearson, C., Thermitus, J., Panjwani, A., Ji, H., Bartell, T. R., Burd, I., Fallin, M. D., & Wang, X. (2018). Maternal biomarkers of acetaminophen use and offspring attention deficit hyperactivity disorder. *Brain Sciences*, 8(7), 127. <https://doi.org/10.3390/brainsci8070127>
- Liew, Z., Kioumourtzoglou, M. A., Roberts, A. L., O'Reilly, É. J., Ascherio, A., & Weisskopf, M. G. (2019). Use of negative control exposure analysis to evaluate confounding: an example of acetaminophen exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in nurses' health study II. *American Journal of Epidemiology*, 188(4), 768–775. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy288>
- Liew, Z., Ritz, B., Virk, J., & Olsen, J. (2016). Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. *Autism Research*, 9(9), 951–958. <https://doi.org/10.1002/aur.1591>

- Masarwa, R., Levine, H., Gorelik, E., Reif, S., Perlman, A., & Matok, I. (2018). 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*, *187*(8), 1817–1827. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy086>
- OMS. (2018). *Salud mental del adolescente*. Organización Mundial de La Salud.
- OMS. (2022). *Autismo*. Organización Mundial de La Salud.
- Parker, S. (2020). Maternal acetaminophen use during pregnancy and childhood behavioral problems: discrepancies between mother and teacher reported outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol*, *34*(3), 299–308. <https://doi.org/10.1111/ppe.12601>
- Pascual, I. (2008). Trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). In *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica* (Vol. 12, pp. 140–150). Asociación Española de Pediatría. <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/20-tdah.pdf>
- Philippot, G., Gordh, T., Fredriksson, A., & Viberg, H. (2017). Adult neurobehavioral alterations in male and female mice following developmental exposure to paracetamol (acetaminophen): characterization of a critical period. *Journal of Applied Toxicology*, *37*(10), 1174–1181. <https://doi.org/10.1002/jat.3473>
- Sinha, S., McGovern, R. A., & Sheth, S. A. (2015). Deep brain stimulation for severe autism: from pathophysiology to procedure. *Neurosurgical Focus*, *38*(6), 1–13. <https://doi.org/10.3171/2015.3.FOCUS1548>
- Thompson, J. M. D., Waldie, K. E., Wall, C. R., Murphy, R., & Mitchell, E. A. (2014). Associations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured at ages 7 and 11 years. *PLoS ONE*, *9*(9), 108–210. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108210>
- Vlenterie, R., Wood, M. E., Brandlistuen, R. E., Roeleveld, N., van Gelder, M. M. H. J., & Nordeng, H. (2016). Neurodevelopmental problems at 18 months among children exposed to paracetamol in utero: A propensity score matched cohort study. *International Journal of Epidemiology*, *45*(6), 1998–2008. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw192>
- Ystrom, E., Gustavson, K., Brandlistuen, R. E., Knudsen, G. P., Magnus, P., Susser, E.,

Smith, G. D., Stoltenberg, C., Surén, P., Haberg, S. E., Hornig, M., Ian Lipkin, W., Nordeng, H., & Reichborn-Kjennerud, T. (2017). Prenatal exposure to acetaminophen and risk of ADHD. *Pediatrics*, *140*(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3840>