

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO Dr. FEDERICO GÓMEZ

**Uso de paracetamol y prevalencia de sibilancias y asma en adolescentes de tres ciudades
de la República Mexicana con metodología del ISAAC.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

PEDIATRA

PRESENTA:

DR. GANDHI FERNANDO PAVÓN ROMERO

Asesor:

DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO.

Jefe del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

MÉXICO, D. F.

JULIO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. BLANCA ESTELA DEL RIO NAVARRO

Asesor de Tesis

Jefe del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez

DR. JAIME DEL RIO CHIVARDI

Asesor Adjunto

Investigador del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez

DR. ARTURO BERBER ESLAVA

Doctor en Inmunología.

Uso de paracetamol y prevalencia de sibilancias y asma en adolescentes de tres ciudades de la República Mexicana con metodología del ISAAC.

por

Dr. Gandhi Fernando Pavón Romero

Tesis propuesta para obtener el título en:

PEDIATRÍA

Universidad Nacional Autónoma de México

2007

AGRADECIMIENTOS.

A la infinita bondad y sabiduría de Dios, el cual tiene un plan establecido para cada uno de nosotros.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, en particular a la Facultad de Medicina por formarme como profesionista y ser humano.

Al Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez y a sus pacientes por darme la oportunidad de enseñarme la disciplina de ser pediatra.

A la Dra. Del Río por su apoyo incondicional para la realización de este protocolo de estudio, al Dr. Jaime Del Río por su paciencia para explicarme y ayudarme a entender a la inmunología desde el punto de vista clínico.

Al Dr. Zamora por ser mi tutor en pediatría, por su interés en mi y preocupación de mi desempeño académico.

A mis papas Fernando y Eréndira por su inagotable cariño hacia mi, por darme animo cuando los días están nublados, por despertarme con palabras de aliento siempre con una sonrisa y una manzana, por todos los sacrificios y aventuras que hemos pasado juntos para llegar hasta el día de hoy, gracias mama , gracias papa.

A mis Hermanos Lenin, Yuri y Zaharof, por su apoyo en cada momento de la residencia por sus consejos de cada día, por todas aquellas experiencias que solo nosotros conocemos que nos han hecho madurar.

A Mi familia con especial cariño para mis hermanitos, Leni, Yuyi y Emilio por enseñarme a ser mejor pediatra.

A mis Amigos y compañeros de residencia, en especial a Andres, Beto, Juanpa , Tona (Gandhi), Lupita, Quique, Enory, Bety ,Sandy, Rox a todos los Luises, Noemí . Kari ,Guadis, Mario, Mari, Barbarita, Lluvia , César, etc..... por todas los gratos momentos y sinsabores que todos los días enfrentamos para ser mejor profesionistas.

A todos los que hoy ya no están físicamente, pero que fueron con sus enseñanzas un pilar fundamental en mi desarrollo.

ÍNDICE

ÍNDICE DE CONTENIDOS	PÁGINA
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	8
MARCO TEÓRICO	10
ANTECEDENTES	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVOS	18
MATERIAL Y MÉTODOS	19
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	28
GRÁFICAS	31

RESUMEN.

Uso de paracetamol y prevalencia de sibilancias y asma en adolescentes de 13 y 14 años de tres ciudades de la República Mexicana con metodología del ISAAC.

El paracetamol disminuye los niveles de glutatión, un antioxidante que actúa contra las especies reactivas de oxígeno formadas en la inflamación por asma.

Objetivo: Conocer la relación que existe entre el uso de paracetamol durante la adolescencia (13 y 14 años) y la frecuencia de asma actual y acumulada en un grupo de adolescentes del norte de la ciudad de México (delegaciones Gustavo A. Madero, Miguel Hidalgo, Venustiano Carranza y Azcapotzalco), de la ciudad de Mérida, Yucatán y de Ciudad Victoria, Tamaulipas

Método: Estudio multicéntrico, observacional, descriptivo, comparativo, transversal, se incluyeron todos los pacientes que participaron en la fase 3b del ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Children) de México, de tres entidades federativas de la República Mexicana. Por medio de un cuestionario validado y estandarizado del ISAAC contestado por los adolescentes se obtuvo información sobre la frecuencia de consumo de paracetamol (una vez al año y una vez al mes) y la presencia de sibilancias (actuales y acumuladas) y diagnóstico médico de asma.

Resultados: Se realizaron 6576 cuestionarios en el D. F., 3132 en Ciudad Victoria y 3019 en Mérida, La distribución de género masculino fue del 49.3% en el D. F., 48.1 en Ciudad Victoria y 54.1 en Mérida, en relación con el género femenino fue en el Distrito Federal de 50.7%, 51.9% en Ciudad Victoria, 45.9% en Mérida. En el Distrito Federal, el consumo de paracetamol en el una vez al mes en los pacientes con sibilancias actuales es del 21% con RM de 0.724 (IC 95% 0.599-0.874 $p < 0.05$), El consumo de paracetamol una vez al mes en los pacientes con sibilancias acumuladas es de 12.9% con RM 0.569 (IC95% 0.465-0.763 $p < 0.05$). El consumo de paracetamol una vez al mes en los pacientes con diagnóstico médico de asma es de 9.7% con RM de 0.568 (IC 95% 0.500-0.865 $p < 0.05$),

En Ciudad Victoria el consumo de paracetamol una vez al año en los pacientes con sibilancias actuales es de 12% con RM de 0.20 (IC 95% 1.053-1.836 $p < 0.05$) El consumo de paracetamol una vez al mes en los pacientes con sibilancias acumuladas es de 29% con RM de 0.722 (IC95% 0.563-0.924 $p < 0.05$),

En Mérida, El consumo de paracetamol una vez al mes en los pacientes con sibilancias acumuladas es de 26.14% un RM de 0.480 (IC95% 0.353-0.653 $p < 0.05$

El consumo de paracetamol una vez al mes en los pacientes con diagnóstico médico de asma es de 14.3% con RM de 0.742 (IC 95% 0.520-1.059 $p > 0.05$),

Conclusión: El uso de paracetamol en los adolescentes de entre 13 y 14 años de edad que utilizan paracetamol una vez al mes es un factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias actuales en Ciudad. Victoria no siendo así para el Distrito Federal y Villahermosa. Se requieren una población de estudio mas grande, en diferentes zonas de la Republica Mexicana, donde debe de tomarse en cuenta el efecto que ejercen las variables independientes sobre la asociación entre el consumo de paracetamol y el diagnostico de asma.

INTRODUCCIÓN.

El asma es una enfermedad pulmonar inflamatoria crónica de las vías aéreas en las que están implicadas una gran cantidad de células y elementos celulares, que en los individuos susceptibles provoca episodios recurrentes de silbilancias, falta de aire al respirar, sensación de opresión en el pecho, tos e incremento de la producción de secreciones, estos episodios se asocian habitualmente a una obstrucción del flujo aéreo reversible. (1)

El incremento del asma en forma exponencial en la década de los 90's llamó mucho la atención de los investigadores, lo que llevó a investigar los posibles factores causales. En 1991 bajo la iniciativa de los grupos de estudio en Bochum y Munich, Alemania y Wellington y Auckland, Nueva Zelanda se creó el estudio internacional de alergia y asma en niños (ISAAC, International Study of Asthma and Allergies in Childhood), cuyo objetivo era determinar y permitir comparar la prevalencia de las enfermedades alérgicas (asma, eczema atópico y rinoconjuntivitis) entre poblaciones de diferentes países, formando así la base para diversos estudios que investigan el rol de posibles factores ambientales a través de una metodología estandarizada.(2,3)

Se ha observado que la prevalencia de asma es menor en países en vías de desarrollo y más alta en los países desarrollados (4).

Las encuestas del ISAAC han identificado los factores de riesgo relacionados con la alta prevalencia del asma, de los que destacan los factores genéticos y los ambientales, determinantes dentro de una población (5).

A través de la metodología ISAAC se concluyó que los factores ambientales precipitantes de una hiperactividad bronquial son la contaminación ambiental, aumento en el hábito tabáquico en el hogar, la exposición a alérgenos intra y extradomiciliarios (polvo doméstico epitelio de animales y pólenes) infecciones de la vía aérea superior , irritantes, ejercicio, estado de ánimo, exposición a ejercicio, reflujo gastroesofágico , hipersensibilidad a fármacos (AINES). (6)

Se ha demostrado que el uso de medicamentos como los AINES en personas susceptibles puede desencadenar una crisis asmática. En la población general, la prevalencia de asma inducida por medicamentos es alrededor del 1%. (7)

Actualmente ha llamado la atención el uso de paracetamol se asocia con exacerbaciones de asma, el estudio de Shaheen (8), presentado en el año 2000 reportó una fuerte asociación entre el uso frecuente (diario o semanal) de paracetamol y el incremento en la frecuencia de los síntomas de asma en una población de adultos. Los sujetos asmáticos tienden a recibir paracetamol en vez de aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) por la posibilidad que existe de que estas drogas sean desencadenantes o agravantes de la enfermedad.

El autor concluye que la depleción de los depósitos de glutatión celular en los macrófagos alveolares y en los neumocitos tipo 2 por acción del paracetamol generaría un aumento de la inflamación a través de la pérdida de las defensas antioxidantes.

La depleción de glutatión se asocia, con una desviación inmune hacia el perfil celular cooperador (Th2) con producción de interleucinas que participan específicamente en enfermedades alérgicas.

La identificación del paracetamol como factor desencadenante de exacerbaciones o síntomas de asma es importante por su frecuente uso como antipirético y antiinflamatorio, de bajo costo y fácil accesibilidad en la edad pediátrica. (9)

MARCO TEÓRICO.

Asma

El asma es una enfermedad pulmonar inflamatoria crónica obstructiva, caracterizada por hipereactividad bronquial, que es una respuesta incrementada de la vía aérea que ocasiona broncoconstricción e inflamación cuando se expone a estímulos como infecciones, alérgenos, irritantes, productos químicos, medicamentos etc., lo cual produce episodios frecuentes de silbilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y accesos de tos (10). Estos episodios son usualmente asociados con una obstrucción variable del flujo aéreo el cual es comúnmente reversible de manera espontánea o con tratamiento (11).

Las alteraciones inmunológicas de los pacientes alérgicos se caracterizan por el desequilibrio entre dos subpoblaciones de linfocitos T cooperadores, Th1 y Th2, los linfocitos Th1 se especializan por producir IFN- γ y participan en las reacciones de hipersensibilidad tardía, reclutan monocitos y macrófagos en infecciones intracelulares e inducen la producción de linfocitos T citotóxicos. Los linfocitos Th2 sintetizan IL4, 5 y 13, promueven la síntesis de IgE, la maduración y liberación de eosinófilos al torrente circulatorio (12)

Como se había mencionado los factores genéticos y ambientales se han relacionado con la presencia de asma (13-17). La exposición ambiental promueve el desequilibrio en la producción de citocinas predominantemente de células Th2 sobre las células Th1, aumentando el riesgo para desarrollar enfermedades alérgicas. (12,18, 19)

Para que un individuo se sensibilice a un alérgeno debe tener dos condiciones: predisposición genética y un primer contacto. En las reexposiciones este individuo producirá IgE específica que se unirá a los receptores de alta y baja afinidad para IgE, localizados principalmente en los monocitos y polimorfonucleares.; cuando estas células interactúan con el alérgeno aumentan el calcio intracelular desencadenando la degranulación de las vesículas intracelulares que contienen mediadores inflamatorios, como histamina, serotonina y factores quimiotácticos, que aumentan la permeabilidad capilar, originan la broncoconstricción y favorecen el aumento de secreción de moco. Existen otro tipo de mediadores químicos proinflamatorios, derivados de la membrana celular como prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y factor activador de plaquetas. (12)

Los factores quimiotácticos favorecen la el rodamiento y la diapédesis de los eosinófilos, neutrófilos, monocitos, y macrófagos, estirpes celulares que producen daño tisular al liberar sustancias reactivas de oxígeno (ROS), como el anión superóxido (O_2^-), producido a través del complejo dependiente de NADPH oxidasa, el sistema xantina oxidasa y la cadena respiratoria mitocondrial, la formación de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) a través de la superóxido dismutasa (SOD) y la síntesis de ácidos halogenados mediante la mieloperoxidasa lisosomal de los

neutrófilos, macrófagos y monocitos (12). Esta cascada de reacciones en la que se genera una gran cantidad de radicales oxigenicos es conocida como estallido respiratorio

Las especies reactivas de oxígeno son parte del metabolismo de algunos tipos celulares, son críticos para la homeostasis siendo útiles en los procesos de inmunidad frente a infecciones y es también componente importante de la respuesta inflamatoria. Cuando la producción de estos radicales esta alterada en exceso produce diversos grados de lesión epitelial bronquial, muerte celular y fungen como mediadores de señalización celular (20-23), también producen una disminución en la función de fármacos β_2 -adrenérgicos agonistas, Aumentan la respuesta del los receptores muscarínicos para acetilcolina en el músculo liso respiratorio y estimulan la secreción de mucina.

Las especies reactivas de oxígeno favorecen la oxidación de los fosfolípidos de la membrana celular con la consiguiente formación de ácido araquidónico a través del proceso de peroxidación lipídica; sustrato para la formación de leucotrienos y prostaglandinas, mediadores inflamatorios importantes en el asma. (22,23).

El epitelio bronquial ha desarrollado un sistema que contrarresta el efecto tóxico de las especies reactivas de oxígeno, los antioxidantes. Dentro de los antioxidantes se encuentran la familia de la superóxido dismutasa (SOD), catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión S-transferasa y tioredoxina, uratos, ascorbatos, alfa-tocoferol, bilirrubinas y el ácido lipóico. El glutatión tiene una concentración 100 veces mayor en el fluido de epitelio de la vía aérea comparado con el plasma (23) y juega un papel importante como mecanismo de defensa en contra de las especies reactivas de oxígeno.

El glutatión-SH (γ -glutamil-cisteinil-glicina) es el agente redox más importante, pudiendo funcionar como cofactor de sistemas antioxidantes enzimáticos (glutatión peroxidasa) e interaccionar directamente con los radicales $O_2^{\bullet-}$ y HO^{\bullet} , alcoxilo, y peroxilo, dando lugar en la reacción a la formación del radical glutatilo (GS^{\bullet}) y eventualmente el dímero de glutatión oxidado (GSSG) a través de una transferencia de radicales.

La sobreproducción de antioxidantes como el glutatión es un mecanismo adaptativo del proceso inflamatorio crónico del pulmón para mantener un balance oxidante/antioxidante (23). El incremento de las especies reactivas de oxígeno durante la crisis asmática pudiera superar las defensas antioxidantes y por ende producirse un mayor daño celular por los productos oxigenados.

Paracetamol

El paracetamol (acetaminofén) es un analgésico no esteroideo (AINE), que es utilizado como agente analgésico y antipirético, utilizado extensamente debido a su alta seguridad derivado del para-aminofenol; metabolizado por las enzimas microsomales hepáticas, puede recuperarse en un 90-100% en la orina, principalmente después de la conjugación hepática con ácido glucorónico

(cerca del 60%), ácido sulfúrico (35%) o cisteína cerca del 3% (24,25). Si embargo un porcentaje bajo de paracetamol sufre N-hidroxilación mediada por el citocromo P450 para la síntesis de N-acetil-benzoquinoneimina (NABQI), un intermediario de alta reactividad, este metabolito reacciona con los grupos sulfhidrilo en el glutatión para formar mercapturato volviéndose no tóxico. Sin embargo después de grandes dosis de paracetamol, el metabolito se forma en grandes cantidades suficientes como para agotar el glutatión hepático causando daño hepático (26,27).

El paracetamol disminuye los niveles de glutatión, principalmente a nivel hepático, pero también a nivel renal y pulmonar (28). La disminución de glutatión es dosis dependiente: con niveles de sobredosis de paracetamol, es citotóxico para los neumocitos y causa lesión pulmonar aguda (29), mientras que se ha observado que en ratas, el paracetamol a niveles terapéuticos, produce disminución de niveles de glutatión en los neumocitos tipo II y macrófagos alveolares (28).

ISAAC

El procedimiento para de encontrar la relación que existe entre el uso de paracetamol y el asma es utilizando la metodología ISAAC, es un estudio multicéntrico, longitudinal, estandarizado, que comprende tres fases y sus objetivos son:

Fase 1.

- Describir la prevalencia y gravedad del asma, rinitis y eczema en niños de diferentes lugares del mundo y para realizar comparaciones entre ellos y entre los resultados de los diferentes países. Esta fase se ha realizado en 156 centros de 56 países y se ha mapeado la prevalencia de estas condiciones en dos grupos etarios: 6/7 años y 13/14 años de edad.
- Obtener una base de datos para valorar las tendencias futuras en la prevalencia y severidad de las enfermedades.
- Proveer una base de datos para investigaciones futuras causales como factores genéticos, ambientales, estilos de vida que afecten dichas enfermedades.

Fase 2.

- Describir la prevalencia de marcadores específicos del asma y alergias en niños de diferentes centros y hacer comparaciones entre el mismo centro y también entre los diversos centros.
- Valorar la relación entre la prevalencia de los marcadores específicos del asma y alergias y la prevalencia de síntomas de estas condiciones en niños que viven en diferentes centros.
- Estimar si se puede explicar la prevalencia y la gravedad del asma y alergias así como también la presencia de factores de riesgo conocidos o por diferencia en el tratamiento de estos padecimientos.
- Explorar nuevas hipótesis etiológicas en relación al desarrollo de asma y alergias en niños.

Fase 3.

- Examinar las tendencias de la prevalencia del asma, rinoconjuntivitis alérgica y eczema atópico en los centros y países que participaron en la fase 1.
- Describir la prevalencia y severidad del asma, rinoconjuntivitis alérgica y eczema atópico en centros y países interesados pero que no participaron en la fase 1.
- Examinar la hipótesis a nivel individual que han surgido por los hallazgos en la fase 1, análisis ecológicos subsecuentes y/o avances recientes en el conocimiento (2,3).

Gracias a los conocimientos aportados por ISAAC se ha podido postular que existen diversos factores de riesgo relacionados con el asma. Las encuestas del ISAAC han referido varios factores relacionados a una prevalencia distinta del asma, observando una menor prevalencia en países en vías de desarrollo y con mayor prevalencia en países desarrollados (4). Dentro de los factores de riesgo para la presencia de asma están los factores genéticos y los factores ambientales los cuales son determinantes en la prevalencia de asma dentro de una población

ANTECEDENTES.

Diversos grupos de investigación han observado una relación entre el consumo de paracetamol y la presencia de asma.

Newson y col. (9) encontraron que las ventas de paracetamol estaban asociadas positivamente con la prevalencia de sibilancias, asma, rinitis y eczema atópico en niños que participaron en el ISAAC en dicho estudio, la asociación con sibilancias en pacientes de 13-14 años fue positiva, incrementando 0.5% por cada gramo incrementado per capita de paracetamol vendido.

La administración de paracetamol disminuye los niveles de glutatión a nivel experimental (24,26), por lo que Shaheen (8) realizó un estudio en donde hipotetizaban que la ingestión de paracetamol tenía el mismo efecto en humanos, esto podría comprometer las defensas pulmonares en contra del estrés oxidativo y contribuir a la morbilidad del asma. En éste estudio se incluyeron adultos con asma y adultos no asmáticos y se observó que el incremento en el uso de paracetamol estaba fuertemente asociado con asma, aun después de controlar los factores confusores. Comparado con los sujetos que nunca usaron paracetamol, el riesgo para asma en los que usaban paracetamol diario era de 2.38 veces más y el riesgo con los que utilizaron paracetamol semanal fue de 1.79 veces mayor. Observaron también que la gravedad del asma se relacionó con el incremento del uso de paracetamol.

Graham Barr y col. (25) analizaron datos de un estudio prospectivo para examinar si el uso de paracetamol estaba asociado con la presencia de nuevos diagnósticos de asma entre los participantes en los que previamente no se les había diagnosticado asma; los datos fueron obtenidos del Nurses Health Study (NHS) enrolando mujeres de 30-55 años, Durante 352,719 años persona de un seguimiento de 1990-1996, trescientos cuarenta y seis participantes reportaron un nuevo diagnóstico de asma; el rango de radio ajustado para la edad de nuevos casos de asma diagnosticados incrementó con el incremento de la frecuencia de uso de paracetamol. En aquellos pacientes con diagnóstico nuevo de asma que recibieron paracetamol por mas de 14 días por mes tenían un riesgo de 1.63 veces más de padecer asma (IC95% 1.11-2.39) comparado con aquellos que no utilizaron paracetamol, concluyendo que existe una asociación entre el uso de paracetamol y el incremento del diagnóstico de asma.

Nuttall et al. (30) realizan un estudio para comprobar que la ingesta de paracetamol a dosis terapéuticas en individuos sanos pueden reducir la habilidad del cuerpo de resistir al daño oxidativo mediante la disminución de las fuentes de glutatión del cuerpo. En dicho estudio se sometió a sujetos sanos a la ingesta de paracetamol por 2 semanas (1 gramo cada 6hrs.) y se midió la capacidad antioxidante total, observándose que las dosis terapéuticas regulares del paracetamol produce una disminución gradual de las defensas antioxidantes circulatorias.

En la experiencia nacional Barragán (31) investigo la asociación entre la ingesta de paracetamol y la presencia de alergia en niños mexicanos utilizando la metodología ISSAC en 3493 niños

mexicanos de entre 6-7 años , utilizándose para esto dos tipos de análisis , los individuos fueron clasificados en casos, si tenían antecedentes de sibilancias rinitis, o eccema en cualquier momento desde su nacimiento hasta la edad de 6-7 años, o si presentaban alguno de estos estudios 12 meses previos al estudio , considerándose el uso del paracetamol positivo si se consumió en forma frecuente durante el primer año de vida o en los últimos 12 meses , resultando que el uso del paracetamol en el primer año de vida incremento en forma significativa el riesgo de presentar alguna sibilancia (OR 1.69;95%, CI 0.91 a 1.23) , el uso frecuente de paracetamol en el ultimo año de vida incrementó el riesgo de sibilancia (OR 3.3;95% CI 1.54 a 7.18) ,concluyendo en su estudio que el paracetamol esta asociado a un riesgo significativamente mayor a sibilancias

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El asma es una de las enfermedades crónicas más comunes del mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró en 1998 que afectaba a 155 millones de personas alrededor del mundo basándose en estudios epidemiológicos en más de 80 países. El asma afecta a 300 millones de personas. Para el 2001 se estimó que el asma fue responsable de del 0.4% de todas las muertes (1 de cada 250) en todo el mundo, siendo la mayoría de estas prevenibles.

La incidencia de asma se ha elevado significativamente en las últimas dos décadas, sin embargo se ha visto que se encuentra en una fase de meseta.

El asma es un problema de salud pública, es la enfermedad crónica más frecuente de la infancia y la adolescencia, su prevalencia a nivel mundial es de alrededor de 10%.

Shaheen (8) reportó la asociación entre el uso frecuente de paracetamol y el aumento de morbilidad por asma en una población de adultos. El consumo frecuente de este medicamento se relaciona con exacerbaciones o empeoramiento del asma. Esto se debe a que la inflamación propia de la enfermedad lesiona el epitelio y a que el paracetamol reduce las concentraciones de glutatión a nivel pulmonar.

Los pacientes que presentan sensibilidad incrementada por el efecto del paracetamol sobre las concentraciones de glutatión a nivel pulmonar pueden presentar exacerbaciones de su asma con una sola dosis de medicamento.

Por lo antes mencionado y por la falta de estudios sobre la asociación entre el asma y el uso de paracetamol en adolescentes, se ha planteado el presente estudio.

JUSTIFICACIÓN

El asma es uno de los padecimientos mas frecuentes de la infancia y de la adolescencia se considera que es la única enfermedad crónica tratable del mundo occidental que esta aumentando en prevalencia, mortalidad y morbilidad , constituyendo la causa mas común de ausentismo escolar , pobre desempeño académico , limitación de actividad física y alteraciones en la dinámica familiar. (12)

Al comparar la frecuencia del asma con otras entidades causas de morbilidad en México de 1998-2003 se observo que se encuentra en la posición número 10 como causa de enfermedad de entre las 20 principales causas a nivel nacional (11,32)

En la actualidad se considera que uno de los principales factores que exacerban el asma es el uso del AINES como la aspirina y el paracetamol, Newson (9) reportó la asociación positiva de asma y consumo de paracetamol en adolescentes de entre 13 y 14 años de edad en 0.5% por cada gramo per cápita vendido , es decir que las ventas de paracetamol se han asociado con la prevalencia de los síntomas de asma.

Se estima que el consumo de paracetamol produce un desequilibrio oxidante/antioxidante a nivel pulmonar, disminuyendo la concentración de antioxidantes, aumentando el daño epitelial por inflamación, incrementando los casos nuevos de asma, así como la gravedad.

En el presente estudio, basados en el ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) realizado en poblaciones de la República Mexicana, planteamos establecer la relación entre el consumo de paracetamol con la presencia de asma en adolescentes mexicanos de 13 y 14 años de tres ciudades de la república Mexicana, (Ciudad de México, Mérida y Villahermosa)

OBJETIVO.

Conocer la relación que existe entre el uso de paracetamol durante la adolescencia (13 y 14 años) y la frecuencia de asma actual y acumulada en un grupo de adolescentes del norte de la ciudad de México (delegaciones Gustavo A. Madero, Miguel Hidalgo, Venustiano Carranza y Azcapotzalco), de la ciudad de Mérida, Yucatán y de Ciudad Victoria, Tamaulipas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio multicéntrico, observacional, descriptivo, comparativo, transversal.

Universo de trabajo y tamaño de la muestra: Se incluyeron todos los pacientes que participaron en la fase 3b del ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Children) de México, área norte del D. F., constituida las delegaciones Azcapotzalco, Gustavo A. Madero, Miguel Hidalgo y Venustiano Carranza, los pacientes del centro de Ciudad Victoria, Tamaulipas y de Mérida, Yucatán .

El grupo de interés es la población adolescente mexicana incluyéndose en este estudio muestra poblacional de la región norte del Distrito Federal, Ciudad Victoria, en el estado de Tamaulipas y de Mérida, en el estado de Yucatán, en adolescentes de 13 y 14 años de edad. Con la colaboración de la Secretaría de Educación Pública del D. F. se obtuvo la lista de las escuelas secundarias publicas del norte de la Cuidad de México (Azcapotzalco, Gustavo A. Madero, Miguel Hidalgo y Venustiano Carranza), Ciudad Victoria y Mérida, así como el número de adolescentes que había inscritos en cada delegación.

Se determinó el número de adolescentes por medio de los datos del XII Censo General de la Población y Vivienda 2000 del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (33,34) del D. F., Ciudad Victoria y Mérida.

El D. F. se encuentra ubicado geográficamente al norte 19° 36', al sur 19° 03' de latitud norte; al este 98° 57', al oeste 99° 22' de longitud oeste. Representa el 0.1% de la superficie del país y colinda al norte, este y oeste con el Estado de México y al sur con el estado de Morelos y está dividida en 16 delegaciones; tiene una población total de 8, 605, 239 habitantes, de los cuales el 24% de esta población se encuentra representada por individuos con edad entre 13-14 años, (33).

El estado de Yucatán está ubicado al norte 21°36', al sur 19° 32' de latitud norte; al este 87° 32', al oeste 90° 25' de longitud oeste. Representa el 2.0% de la superficie del país y colinda al norte con el Golfo de México, al este con Quintana Roo, al sur con Quintana Roo y Campeche y al oeste con Campeche y el Golfo de México, dividido en 106 municipios. Cuenta con una población total de 1,658,210 habitantes, de los cuales el 42% habita en la ciudad de Mérida y dentro de ésta ciudad, el 20% de la población tiene entre 13 a 14 años de edad , (33).

El estado de Tamaulipas se encuentra al norte 27° 40', al sur 22° 12' de latitud norte; al este 97° 08', al oeste 100° 08' de longitud oeste. Representa el 4.1% de la superficie del país y colinda al norte con el estado de Nuevo León y Estados Unidos de América, al este con Estados Unidos de

América y el Golfo de México, al sur con el Golfo de México y los estados de Veracruz-Llave y San Luis Potosí, al oeste con los estados de San Luis Potosí y Nuevo León; está dividido en 43 municipios y cuenta con una población total de 2,753,222 habitantes, de los cuales, el 30.8 de la población tiene una edad comprendida entre 10 a 19 años de edad (33).

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital Infantil de México "Federico Gómez". A los padres se les dio un consentimiento informado de la participación de los sujetos. El cuestionario del ISAAC utilizado, correspondió a la fase 1 del programa ISAAC que se refiere a la prevalencia de asma, rinitis y dermatitis atópica y el ambiente de los sujetos. La versión del cuestionario en español fue proporcionada por el coordinador de latino-américa (34,35).

Por medio de un cuestionario validado y estandarizado en el idioma español (ISAAC) se obtuvo información sobre la ingesta de paracetamol (cuestionario ambiental) en pacientes catalogados como asmáticos y no asmáticos a través del cuestionario en español sobre asma y sibilancias del programa ISAAC.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes reclutados que participaron en la fase 3b del ISAAC de México correspondiente al área norte del D. F., Ciudad Victoria, Tamaulipas y en Mérida, Yucatán.
- Adolescentes con edad entre 13-14 años de edad.
- Adolescentes catalogados como asmáticos y no asmáticos.
- Género masculino y femenino

Debido al diseño del estudio no hubo criterios de exclusión, pero sí criterios de eliminación como todos aquellos pacientes incluidos en el ISAAC de México con información incompleta.

Los criterios para evaluar la intervención (respuesta del paciente) fue que todos los niños incluidos que participaron en el ISAAC región norte del D. F, Ciudad Victoria y Mérida catalogados como asmáticos o no asmáticos, se les cuestionó sobre la ingesta de paracetamol: -

¿Se le dio a su hijo frecuentemente paracetamol (Tempra, Panadol o Tylenol) para la fiebre durante los últimos 12 meses de su vida? y en el último meses, ¿Qué tan frecuentemente en promedio le dio a su hijo paracetamol (Tempra, Panadol o Tylenol)?

El análisis estadístico se realizó con el programa SPS 9.0 se obtuvieron medidas de tendencia central y de dispersión utilizamos las pruebas de Fisher y de chi cuadrada, se consideró $p < 0.05$ se consideró como resultado estadísticamente significativo.

Definición operativa de las variables

Variables dependientes:

Sibilancias alguna vez en su vida

Sibilancias en los últimos 12 meses

Asma alguna vez. La presencia de síntomas de asma alguna vez en la vida.

Asma Acumulada. Es la presencia de síntomas de asma en los últimos 12 meses.

Asma actual. Es la presencia de síntomas de asma en último mes asma, el antecedente de asma en los últimos tres meses.

Definición operacional.-

Se usaron las respuestas positivas o negativas de las siguientes preguntas:

¿Alguna vez en la vida tuvo sibilancias en el pecho?

Respuesta dicotómica: sí o no

¿En los últimos 12 meses tuvo su hijo sibilancias o silbido de pecho?

Respuesta dicotómica: sí o no

¿Alguna vez le han diagnosticado asma a su hijo?

Respuesta dicotómica: sí o no.

Variable independiente:

Paracetamol (acetaminofén)

Definición conceptual:

Antiinflamatorio no esteroideo, Es un derivado del paraaminofenol. Pertenece al grupo de los denominados analgésicos de alquitrán de hulla, metabolito activo de la fenacetina, utilizado en como agente analgésico y antipirético, su actividad antiinflamatoria es débil.

Definición operacional.

Se le dio a su hijo frecuentemente paracetamol (Tynelol, Tempra, Pandol) para la fiebre durante los primeros 12 meses de vida?

Respuesta dicotómica: sí o no.

En los últimos 12 meses ¿ Que tan frecuentemente en promedio le dio a su hijo paracetamol (Tynelol, Tempra, Panadol)?

Posibles respuesta nunca, por lo menos una vez al año, por lo menos una vez al mes.

RESULTADOS

En el Distrito Federal, se realizaron 6529 cuestionarios a adolescentes de 13 y 14 años encontrando una prevalencia de sibilancias acumuladas de 16.8% (1107/ 6538), 9.9% (651/6544) refirieron sibilancias actuales y el 7.4 % (488/ 6529) refirió asma diagnosticada por un médico. (Tabla No.1. Grafica No.1)

En Ciudad Victoria, Tamaulipas, se realizaron 3132 cuestionarios donde se observó una prevalencia de sibilancias acumuladas de 23.7%(741/ 3132), 14.4% (452/3132) refirieron sibilancias actuales y el 5.8% (183/3132) refirió la presencia de asma diagnosticada. (Tabla No. 1 Grafica No.1)

En Mérida, Yucatán se realizaron 3019 cuestionarios reporto la prevalencia de sibilancias acumuladas de 20.4% (615/3019), sibilancias actuales fue del 11.3% (42/3019) y diagnóstico de asma fue de 13.0%(391/ 3019) (Tabla No. 1 Grafica No.1)

Resultados Distrito Federal.

El consumo de paracetamol en el una vez al mes en los pacientes con sibilancias actuales es del 21% con RM de 0.724 (IC 95% 0.599-0.874 $p < 0.05$), el consumo de paracetamol una vez al año en los pacientes con sibilancias actuales es de 14.2% con RM de 1.162 (IC 95% 0.963-1.403 $p > 0.05$). (Tabla No. 3)

El consumo de paracetamol una vez al mes en los pacientes con sibilancias acumuladas es de 12.9% con RM 0.569 (IC95% 0.465-0.763 $p < 0.05$), el consumo de paracetamol una vez al año en los pacientes con sibilancias acumuladas es del 8.4% con RM de 1,232 (IC 95% 0.749-1.232 $p > 0.05$) .(Tabla No. 3)

El consumo de paracetamol una vez al mes en los pacientes con diagnostico médico de asma es de 9.7% con RM de 0.568 (IC 95% 0.500-0.865 $p < 0.05$), el consumo de paracetamol una vez al año en los pacientes con diagnostico de asma fue de 6.2% con RM 1.072 (IC 95% 0.813-1.414 $p > 0.05$). (Tabla No.3)

Resultados Ciudad Victoria.

El consumo de paracetamol una vez al mes en los pacientes con sibilancias actuales es del 19.5% con RM de 0.780 (IC 95% 0.588-1.036 $p > 0.05$), el consumo de paracetamol una vez al año en los pacientes con sibilancias actuales es de 12% con RM de 0.20 (IC 95% 1.053-1.836 $p < 0.05$)(Tabla No.3/ grafica 5,6).

El consumo de paracetamol una vez al mes en los pacientes con sibilancias acumuladas es de 29% con RM de 0.722 (IC95% 0.563-0.924 $p < 0.05$), el consumo de paracetamol una vez al año en los pacientes con sibilancias acumuladas es de 22.5% con RM 1.019 (IC 95% 0.806-1.288 $p > 0.05$) (Tabla No.3)

El consumo de paracetamol una vez al mes en los pacientes con diagnostico médico de asma es del 7.7% con RM de 0.606 (IC 95% 0.361-0.964 $p > 0.05$),el consumo de paracetamol una vez al

año en los pacientes con diagnóstico de asma es de 5.3% con RM 0.898 (IC 95% 0.571-1.414 $p>0.05$). (Tabla No.3)

Resultados de Mérida.

El consumo de paracetamol una vez al mes en los pacientes con sibilancias actuales es del 58.9% con RM de 0.847 (IC 95% 0.482-1.489 $p >0.05$), con respecto al consumo paracetamol una vez al año en los pacientes con sibilancias actuales es de 53.2% con RM de 1.067 (IC 95% 0.617-1.845 $p >0.05$) (Tabla No.3).

El consumo de paracetamol una vez al mes en los pacientes con sibilancias acumuladas es de 26.14 % un RM de 0.480 (IC95% 0.353-0.653 $p<0.05$), el consumo de paracetamol una vez al año en los pacientes con sibilancias acumuladas es de 18.9% con RM de 0,728 (IC 95% 0.542-0.979 $p >0.05$) (Tabla No.3).

El consumo de paracetamol una vez al mes en los pacientes con diagnóstico médico de asma es de 14.3 % con RM de 0.742 (IC 95% 0.520-1.059 $p>0.05$), el consumo de paracetamol una vez al año en los pacientes con diagnóstico médico de asma fue de 12.6% con RM 0.860 (IC 95% 0.615-1.204 $p>0.05$). (Tabla No.3).

DISCUSIÓN.

El asma es una enfermedad inmunológica crónica y multifactorial en la cual participan diversos factores tanto genéticos como ambientales para su desarrollo. En el año 2000 Shaheen (8) y colaboradores observaron una relación entre el uso de paracetamol y la presencia de asma en adultos. Estos resultados fueron corroborados por el departamento de inmunología del Hospital Infantil de México (36) en preescolares de 6 y 7 años de edad en tres estados de la República Mexicana reportando que el consumo de paracetamol esta relacionado como factor de riesgo para la presencia de sibilancias (actuales y acumuladas) y diagnostico de asma .

En nuestro estudio las sibilancias acumuladas (sibilancias alguna vez en la vida) fue el síntoma más reportado, a pesar de ello, por metodología de ISAAC, el valor que mas se asemeja a la prevalencia de asma son las sibilancias actuales (sibilancias en los últimos 12 meses), las cuales están muy por arriba del diagnóstico médico de asma en las ciudades estudiadas. Esto pone de manifiesto que existe un subdiagnostico de esta enfermedad. (Grafica No. 1)

Al comparar por síntomas el consumo de paracetamol (una vez al año o una vez al mes) y la presencia sibilancias acumuladas en las tres ciudades estudiadas, encontramos que existe una relación estadísticamente significativa el compararlos con el grupo de silbantes que nunca consumió paracetamol. (Grafica No.2). Al comparar el consumo de paracetamol (una vez al año o una vez al mes), con la presencia de sibilancias actuales y diagnóstico médico de asma, solo encontramos que existe asociación estadística en Ciudad Victoria y Distrito Federal. (Graficas No. 3-4).

Al estratificar por ciudades encontramos diferencias entre el consumo de paracetamol (una vez al año y una vez al mes) y la presencia de sibilancias actuales y acumuladas, y diagnostico médico de asma. Solo en Ciudad Victoria existe una asociación significativa entre el consumo de paracetamol (una vez al año o una vez al mes) y la presencia de sibilancias actuales. Para el resto de las variables no encontramos dicha relación.

El consumo de paracetamol una vez al año es un factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias actuales en los adolescentes de Ciudad Victoria. El uso del paracetamol con esta frecuencia de administración incrementa 40 % el riesgo de sibilancias actuales en los adolescentes de esta comunidad. Al estudiar el resto de las ciudades no encontramos asociación que fuera estadísticamente significativa para el desarrollo de sibilancias (actuales y acumuladas) y diagnostico de asma en el grupo de pacientes que consumieron paracetamol.

Con respecto a las variables externas, el antecedente de ingesta de paracetamol durante la etapa neonatal representa una asociación causal reportada en México por Barragán (31) demostrando que el consumo frecuente de paracetamol esta asociado con el incremento de sibilancias y otras enfermedades alérgicas como rinitis o eccema.

Los hallazgos reportado en nuestro estudio no coinciden con la mayoría de estudios realizados. En el estudio de Barragán. (31) reportó que existe dos veces mas riesgo de presentar sibilancias acumuladas si utilizó paracetamol durante el primer año de vida y 2.4 veces mas riesgo de presentar sibilancias acumuladas si utilizó antibiótico en los primero 12 meses de vida. En este mismo estudio se determinó que el riesgo de presentar sibilancias acumuladas aumentaba hasta 3.3 veces si el consumo de paracetamol se realizaba durante el último año. Explicando que la disminución de la Glutation S Transferasa (GST) por el paracetamol y la pobre exposición a endotoxinas bacterianas, favoreció la presentación de estos síntomas.

En nuestro estudio no tomamos en cuenta estas variables, además de que el reporte el estudio de Barragán (31) solo tomó en cuenta a las sibilancias acumuladas, que metodológicamente nos son las que mas asemejan la prevalencia de asma por varios motivos, como el sesgo de la memoria. Por otra parte la población de estudio es diferente debido a que en nuestro estudio trabajamos con adolescentes de 13 y 14 años, que diferencia de los niños llenaros sus cuestionarios sin apoyo de los padres. En estos casos influyen factores psicosociales, los adolescentes sobre todo el genero masculino niegan su enfermedad. Esta respuesta es una estrategia defensiva, el adolescente rehuye a la estigmatización del asmático, que suele asociarse a una percepción subjetiva de discapacidad.

El National Institute of Health en 2002 refiere que entre el 30-50% de los niños que padecen asma, desaparece durante la adolescencia para posteriormente reactivarse en la vid adulta. lo que también pudo explicar esta falta de asociación entre los síntomas de asma y el paracetamol, pudiendo tener un impacto directo sobre los resultados de este estudio (11).

En un estudio similar realizado por la Del Río (36) con población de 6 y 7 años en las mismas tres ciudades de nuestro estudio se encontró que existe una asociación entre el consumo de paracetamol y sibilancias actuales y acumuladas y diagnóstico de asma. El diseño metodológico de este estudio es igual al protocolo de adolescentes, sin embrago existen algunas diferencias que pudieron haber afectado el resultado final. Por una parte la muestra estudiada es más grande, los cuestionarios fueron contestados por los padres, lo cuál es más confiable. Sobre el sesgo de la memoria, se le dio mayor importancia a los síntomas recientes. Es aquí donde quizá pueda presentarse la diferencia con los adolescentes.

En el mundo los reportes también favorecen la asociación entre el consumo de paracetamol y asma, en Bujitara Etiopia (37), se reporto la asociación de paracetamol y asma o síntomas relacionados en un grupo de escolares y adolescentes de entre 10 y 19 años de edad. También se demostró que esta población esta sensibilizada a otros aeroalergenosen. La cual predispone a la presencia de sibilancias y asma.

Estudios epidemiológicos en diferentes ciudades del mundo han demostrado la asociación entre asma y otros factores como el genero femenino, exposición a alergenosen intradomicilarios, endotoxinas bacterianas y la presencia de otras enfermedades alérgicas, contaminación ambiental,

obesidad, antecedente de consumo de paracetamol en la etapa neonatal, tabaquismo durante el embarazo etc.. (37,38) variables externas que no controlamos en nuestro estudio.

En el estudio de Loyo (39) se reportó que la contaminación ambiental incrementa la incidencia de crisis asmáticas, en este reporte se indica que vivir cerca de industrias petroquímicas incrementa la presentación del asma, esto podría explicar porque solo en Ciudad Victoria tuvimos la asociación entre el consumo de paracetamol y la presencia de sibilancias actuales. Esta ciudad se ha caracterizado por el desarrollo de su industria petroquímica en los últimos 5 años dicha industria es considerada una de las que más contaminantes aporta al aire ambiente (40).

CONCLUSIÓN.

A través del estudio realizado, se demostró que el uso de paracetamol en los adolescentes de entre 13 y 14 años de edad que utilizan paracetamol una vez al mes es un factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias actuales en Ciudad. Victoria no siendo así para el Distrito Federal y Villahermosa.

Se requieren una muestra mas grande de pacientes, en diferentes zonas de la Republica Mexicana, en donde debe de tomarse en cuenta el efecto que ejercen las variables independientes sobre la asociación entre el consumo de paracetamol y el diagnostico de asma.

BIBLIOGRAFÍA

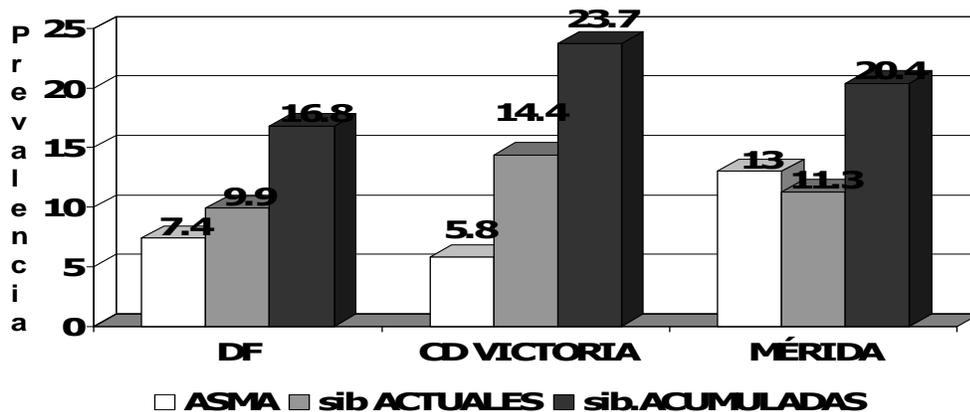
- 1.- Ibero M, Escribano A, Sirvent J, G. Hernández. A. Martínez et al. Protocolos diagnósticos en asma bronquial. pag 171-186, en Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Asociación Española de Pediatría. Barcelona 2005.
- 2.- International Study of Asthma and allergies in Childhood, Phase Three Manual; ISAAC International Data Centre, Auckland, New Zealand, July 2000
- 3.- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-32
- 4.- Wong GW, Hui DS, Chan HH, Fok TF, Leung R, Zhong NS, et al. Prevalence of respiratory and atopic disorders in Chinese schoolchildren. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31: 1225-1231.
- 5.- Beasley R, Ellwood P, Asher I. International patterns of the prevalence of pediatric asthma the ISAAC program. *Pediatr Clin North Am*. 2003; 50: 539-553
- 6.- Di Castro E, Flores C. Factores de riesgo para el desarrollo de Asma. Pag. 220-227 en Protocolos diagnósticos y terapéuticos Asociación Española de Pediatría Barcelona 2005.
- 7.- Vallano Antonio, Pedrós Consuelo. Asma inducida por ácido acetil salicílico. Fundació Institut. Catalá de Farmacología. Barcelona 2001 pag. 274-275.
- 8.- Shaheen Seif O, Sterne Jonathan A.C., Songhurst Christina E., Burney Peter G.J. Frequent paracetamol use and asthma in adults. *Thorax*. 2000; 55(4): 266-270
- 9.- Newson R.B., Shaheen S.O., Chinn S., Burney P.G.J. Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis. *Eur Respir J*. 2000; 16: 817-823
- 10.- Del Río B. Fisiopatología y diagnóstico del asma pag 173-187, en Alergia e Inmunología Sierra J. J. Mc Graw-Hill, México 1998.
- 11.- *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* (GINA); NIH Publication No 01-3659 Issued January, 1995 (updated 2002), Management Segment (Chapter 7): Updated 2004 from the 2003 document
- 12.- Gasca A, Ortega M, Del Río B, Sierra J. Fisiopatología del Asma en Tratamiento del asma en niños y adolescentes. *Bol. Hosp Infant. Mex* 2002 59 pag 198-209.
- 14.- Lasley MV. Allergic disease prevention and risk factor identification. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1999; 19: 149-159
- 15.- Ricardo A, Tan, Sheldon L, Spector. Exercise-Induced asthma: diagnosis and management. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 89: 226-236
- 16.- Ahmed M, Hamad, Amy M, Sutcliffe, Alan J, Knox. Aspirin-Induced Asthma. *Drugs*. 2004; 64(21): 2417-2432
- 17.- K Babu, Suresh S., Sundeep S. Aspirin and Asthma. *Chest*. Nov 2000, 118(5): 1470-1476

- 18.- Vonk M, Marike H., Dirkje S. Postma S. , P Jan. Perinatal risk factor for bronchial hyperresponsiveness and atopy after a follow-up of 20 years. *J Allergy Clin Immunol.* August 2004; 114, pag (2)
- 19.- Leena C. Von Hertzen. Maternal stress and T-cell differentiation of the developing immune system: Possible implications for the development of asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 923-928
- 20.- Caramori G, Papi A. Oxidants and asthma. *Thorax.* 2004; 59: 170-173
- 21.- Ryszard Dworski. Oxidant stress in asthma. *Thorax.* 2000; 55: 51-53
- 22.- Bates C, Philip E. Silkoff. Exhaled nitric oxide in asthma: From bench to bedside. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111; 256-262
- 23.- Bowler R., D. Crapo J. Oxidative stress in allergic respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110: 349-356
- 24.- Dimova S., Hoet P.H., Nemery B. Paracetamol (acetaminophen) cytotoxicity in rat type II pneumocytes and alveolar macrophages in vitro. *Biochem Pharmacol.* 2000; 59: 1467-1475
- 25.- Barr G, Wentowski C., C. Curhan. Prospective Study of Acetaminophen Use and Newly Diagnosed Asthma among Women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 836-841
- 26.- Forrest J.A., Clements J.A. Prescott L.F. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clinical Pharmacokinetics.* 1982. 7: 93-107
- 27.- Alfred Goodman Gilman, Theodore W. Rall, Alan S. Nies, Palmer Taylor. Goodman y Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. 1991. Octava edición. Editorial médica Panamericana, México D. F. pg 641-643
- 28.- Micheli L., Cerretani D., Fiaschi A.I. et al. Effect of acetaminophen on glutathione levels in rat testis and lung. *Environ health Perspect.* 1994; 102 (suppl 9): 63-64
- 29 - Baudoin S.V., Howdle P., O'Grady J.G. et al. Acute lung injury in fulminant hepatic failure following paracetamol poisoning. *Thorax.* 1995; 50:399-402
- 30.- Nuttall S, Khan J, Thorpe G., Langford N., et al. The impact of therapeutic doses of paracetamol on serum total antioxidant capacity. *J Clin Pharm and Therapeutics.* 2003; 28: 289-294
- 31.- Barragán ; A Mexican population – based study on exposure to paracetamol and the risk of Wheezing, Rhinitis and eczema in childhood. *J Allergol Clin Immunol* 2006; vol 16, 4 pags. 247-252.
- 32.- Martínez Vázquez Asma y estado asmático Boletín epidemiológico SSA No. 30 Vol. 31 Sem 30 Mexico 2004 .
- 33.- XII Censo General de la Población y Vivienda 2000 del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. INEGI
- 34.- Ellwood P., Asher MI, Beasley R, et al; *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC); Phase Three rationale and methods;* Int J Tuberc Lung Dis; 2005; 9:10-16

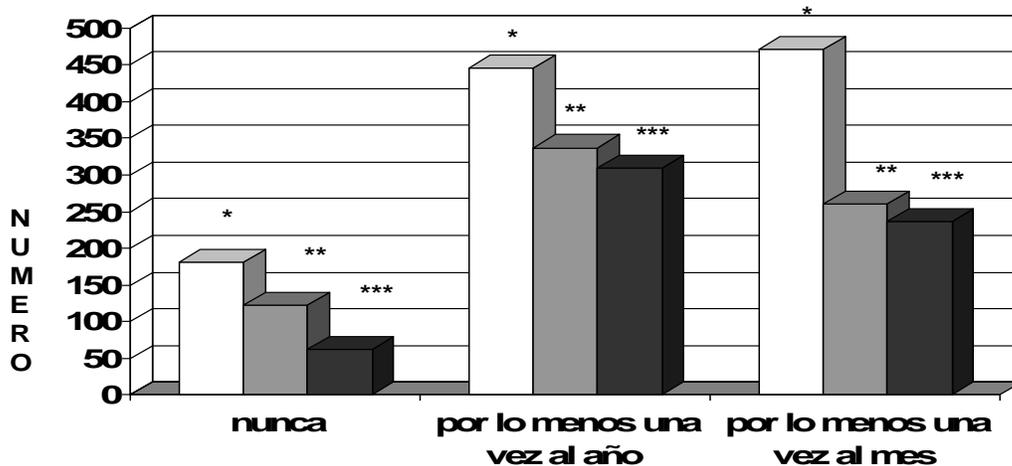
- 35.- Weiland S, Beasley R, Strachan D.; *Guidelines for the translation of questionnaires*; <http://isaac.auckland.ac.nz/phaseOne/translation/written.html>. Accessed January 17,2005
- 36.- Del Rio, Itto. Uso de paracetamol y riesgo para asma en niños mexicanos utilizando la metodología del ISAAC, Tesis para obtener el Título de Alergias, Hospital Infantil de México 2006.
- 37.- Davey A. *Use of acetaminophen and the risk of self-reported allergic symptoms and skin sensitization in Bujitara , Ethiopia*, J Allergy Clin Immunol 2005 116 (4) : 863-868.
- 38.- Chigres F . *Environmental and socio-demographic factors associated to asthma in adolescents in Rio de Janeiro,Brazil*. Pediatr Allergy Immunol 2007 . 18 pag 142-148.
- 39.- Loyo B. *Air pollution sources and childhood asthma in Cataño,Puert Rico*.Am. J. Epidemiol 2007 165(8) :927-35.
- 40.-www.tamaulipas.gob.mx/gobierno/secretaria/sec-obras/dir_recursos_naturales/diagnostico/secundarios_hm

GRÁFICAS.

Gráfica 1. Prevalencia de Sibilancias actuales , Sibilancias acumuladas y Asma en niños de 13-14 años del D.F., Cd. Victoria, Tamaulipas y Mérida, Yucatán.

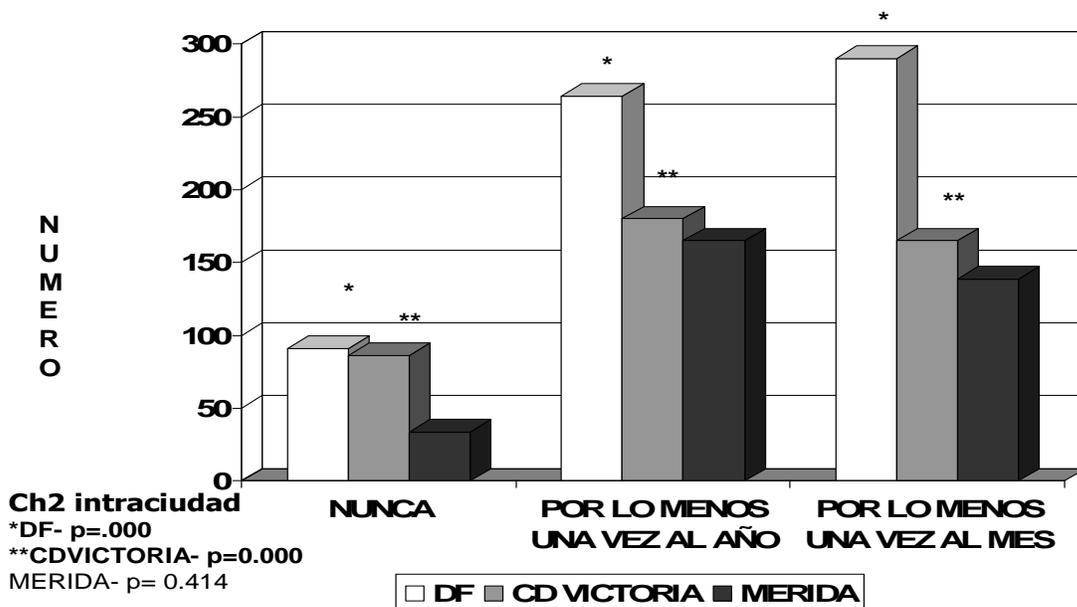


Gráfica 2. Comparación del uso de paracetamol (una vez al año y una vez al mes) y sibilancias acumuladas en relación con los que nunca consumieron.

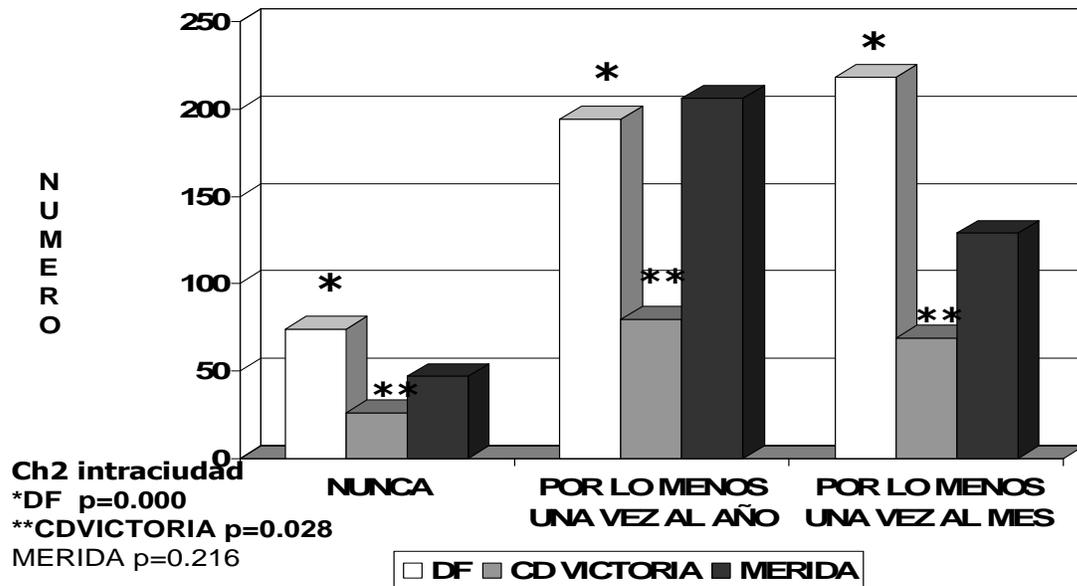


Ch² intraciudad
 □ *DF- P=0.000
 ■ **Cd Victoria P=0.001
 ■ ***Merida – P=0.00

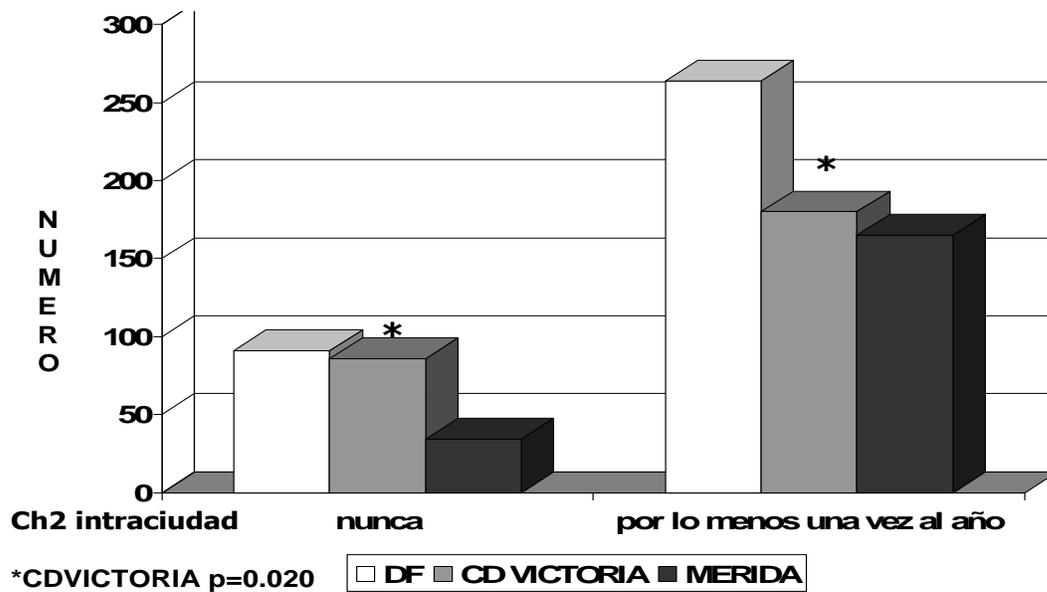
Gráfica 3. Comparación del uso de paracetamol (una vez al año y una vez al mes) y sibilancias actuales en relación con los que nunca consumieron.



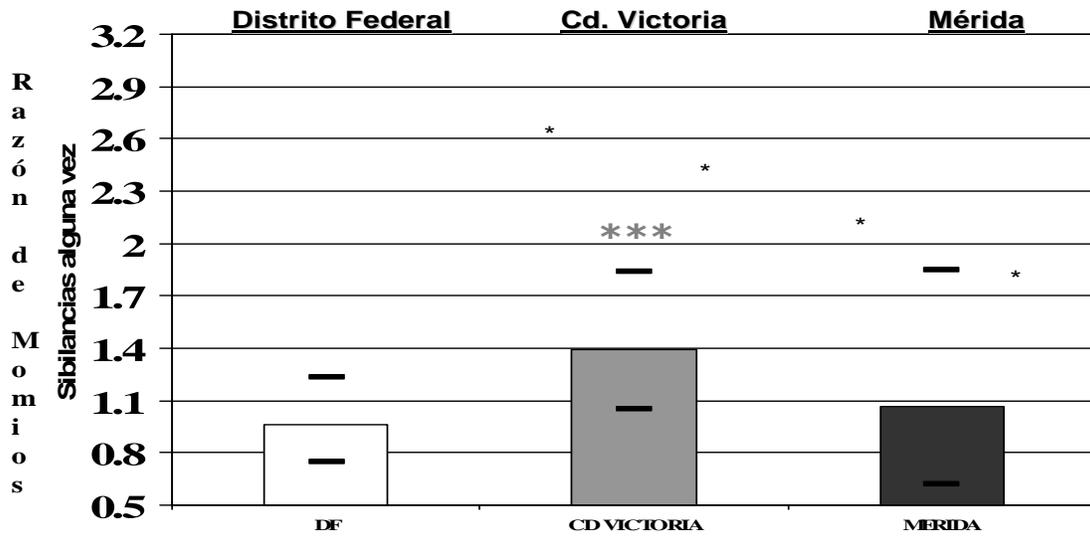
Gráfica 4. Comparación del uso de paracetamol (por lo menos una vez al año y una vez al mes) con el diagnóstico de asma en relación con los que nunca lo consumieron.



Gráfica No.5 Comparación del uso de paracetamol por lo menos una vez al año y sibilancias actuales con relación a los que nunca consumieron paracetamol.



Gráfica No.6 Razón de Momios e Intervalo de Confianza 95% (IC95%) con el uso de paracetamol por lo menos una vez al año y con sibilancias actuales.



*** $P=0.020$ el uso de paracetamol por lo menos una vez al año vs nunca en Cd. Victoria

Tabla 1. Prevalencia del porcentaje de los síntomas de los adolescentes entre 13 y 14 años que respondieron que si presentaron síntomas (sibilancias actuales, acumuladas y asma) contra los que no presentaron síntomas.

Ciudad	Respuesta	Sibilancias Acumuladas		Sibilancias Actuales		Asma	
		N	%	N	%	n	%
Distrito Federal	Si	1107/6538	16.8	651/ 6544	9.9	488/6529	7.4
Ciudad Victoria	Si	741/3132	23.7	452/3132	14.4	183/3132	5.8
Mérida	Si	615/3019	20.4	342/3019	11.3	391/3019	13

Tabla 2. Relación de los adolescentes entre 13 y 14 años de edad que respondieron que si consumieron paracetamol en los últimos 12 meses y presentaron sibilancias actuales, sibilancias acumuladas y diagnostico médico de asma contra los que no consumieron paracetamol.

Ciudad	Consumo de paracetamol	Sibilancias Actuales		Sibilancias Acumuladas		Asma	
		n	%	n	%	n	%
Distrito Federal n = 645	Negativo	91	14.1 *	181	16.4 *	74	15.2 *
	Positivo	554	85.8 *	916	83.5 *	412	84.7 *
Ciudad Victoria n = 441	Negativo	86	19.5 **	34	10 **	26	14.8
	Positivo	355	80.4 **	304	89.9 **	149	85.1
Mérida n = 338	Negativo	34	10	123	17 ***	47	12.3
	Positivo	304	89.9	597	83***	335	87.6

* p < 0.05
 ** p < 0.05
 *** p < 0.05

Tabla 3. Relación de los adolescentes entre 13 y 14 años de edad que presentaron sibilancias actuales, sibilancias acumuladas y asma con el consumo de paracetamol una vez al año y una vez al mes ,contra los que presentaron síntomas y nunca consumieron paracetamol.

Ciudad	Consumo de paracetamol	Sibilancias acumuladas				Sibilancias actuales				Asma						
		n		%	IC 95%	P	n		%	IC 95%	P	n		%	IC 95%	P
Distrito Federal	Nunca	181	1121	16.1			91	1121	8.1			74	1118	6.6		
	Una vez al mes	471	2242	21	0.599-0.874	0.001	290	12.9	12.9	0.465-0.763	0.000	218	2241	9.7	0.500-0.865	0.003
	Una vez al año	445	3131	14.2	0.963-1.403	0.117	264	3135	8.4	0.749-1.232	0.753	194	3128	6.2	0.813-1.414	0.623
Ciudad Victoria	Nunca	123	540	22.8			86	540	15.9			26	540	4.8		
	Una vez al mes	260	896	29	0.563-0.924	0.010	175	896	29	0.588-1.036	0.086	69	89.6	7.7	0.381-0.964	0.33
	Una vez al año	337	1501	22.5	.806-1.288	0.876	180	1501	12	1.053-1.836	0.020*	80	1501	5.3	0.571-1.414	0.644
Mérida	Nunca	62	427	14.5			34	62	54.8			47	427	11		
	Una vez al mes	236	903	26.1	0.353-0.653	0.000	139	236	58.9	0.482-1.489	0.564	129	90.3	14.3	0.520-1.059	0.099
	Una vez al año	310	1639	18.9	0.547-0.979	0.035	165	310	53.2	0.617-1.845	0.816	206	1639	12.6	0.615-1.204	0.381