



Revisión de evidencia científica

Revisión de evidencia científica sobre paracetamol como un agente causal del Trastorno del Espectro Autista(TEA)

Resumen

La evidencia reciente sugiere una posible asociación entre el uso de paracetamol durante el embarazo y el desarrollo de TEA y TDAH. Una revisión sistemática (Prada, 2025) de 46 estudios apoya la hipótesis de que existiría asociación, aunque se requiere mayor control de factores de confusión. Otra revisión (Parker et al., 2024) plantea que el paracetamol podría inducir TEA en niños susceptibles, pero gran parte de la evidencia proviene de autores vinculados a WPLAB (una compañía sin fines de lucro enfocada en el estudio de la interacción entre el sistema inmune y el paracetamol), lo que limita su independencia. Un metaanálisis europeo con 6 cohortes (Alemany et al., 2021) encontró un aumento bajo en el riesgo de TEA (OR=1.19), aunque el efecto significativo provino de una sola cohorte danesa en la cual no hubo control adecuado de factores confundentes.

Finalmente, un estudio de cohorte (1995-2019) de 2.480.797 niños encontró un aumento bajo del riesgo (HR = 1,05), pero cuando controlaron factores de confusión mediante análisis de hermanos y análisis de dosis respuesta, el riesgo no fue significativo (HR= 0,98 y HR=0,85-0,96 respectivamente). Lo que permitió concluir a los autores que el uso de paracetamol durante el embarazo no está asociado con el riesgo de autismo en los niños, adicionalmente, concluyen que las asociaciones observadas en otros modelos pueden haber sido atribuibles a factores de confusión familiares (genéticos o ambientales).

En paralelo, se revisan factores genéticos, epigenéticos y ambientales: estudios en gemelos muestran alta heredabilidad (hasta 98%), y se han identificado genes como CHD8, ADNP y TBR1 asociados al TEA. También se destaca el rol de la metilación del ADN y la exposición a contaminantes, estrés prenatal y edad parental avanzada.

En conjunto, aunque hay indicios de asociación entre paracetamol y TEA, la evidencia no es concluyente. Se requiere continuar con estudios independientes y con mayor rigurosidad metodológica.



Este documento ha sido firmado electrónicamente de acuerdo con la ley N° 19.799.

Para verificar la integridad y autenticidad de este documento ingrese al siguiente link:

<https://doc.digital.gob.cl/validador/X0TNQT-689>

Revisión literatura

El paracetamol es el medicamento de elección para el manejo del dolor y la fiebre en población de todos los grupos etarios. Su amplio uso se manifiesta en variadas formulaciones, así es posible encontrarlo como fármaco único en productos analgésicos-antipiréticos, o como asociaciones para el manejo de los síntomas de la gripe y otras enfermedades respiratorias. También es posible encontrarlo en asociaciones con ibuprofeno, codeína o tramadol para el manejo del dolor. Por este motivo, es común encontrarlo bajo diversos nombres comerciales. En Chile este principio activo únicamente es conocido como paracetamol, sin embargo, en otros países es posible encontrarlo con el nombre de Acetaminofeno (o acetaminophen en inglés), o el nombre con el que se comercializa en los Estados Unidos, Tylenol.

Respecto a artículos recientemente publicados que apoyan la asociación entre paracetamol y trastorno de espectro autista (TEA). Una revisión sistemática (Prada et.al, 2025) de 46 estudios (20 estudios prospectivos, 15 retrospectivos/cohortes históricas) concluyó que hay evidencia de asociación entre exposición durante el embarazo y trastornos del neurodesarrollo (TEA y Trastorno por déficit atencional e hiperactividad). Dicha revisión concluye que en general hay control de confundentes pero que es necesario que nuevos estudios evalúen el efecto que pueda tener la fiebre materna, y el uso en conjunto de otros tratamientos y exposiciones con paracetamol.

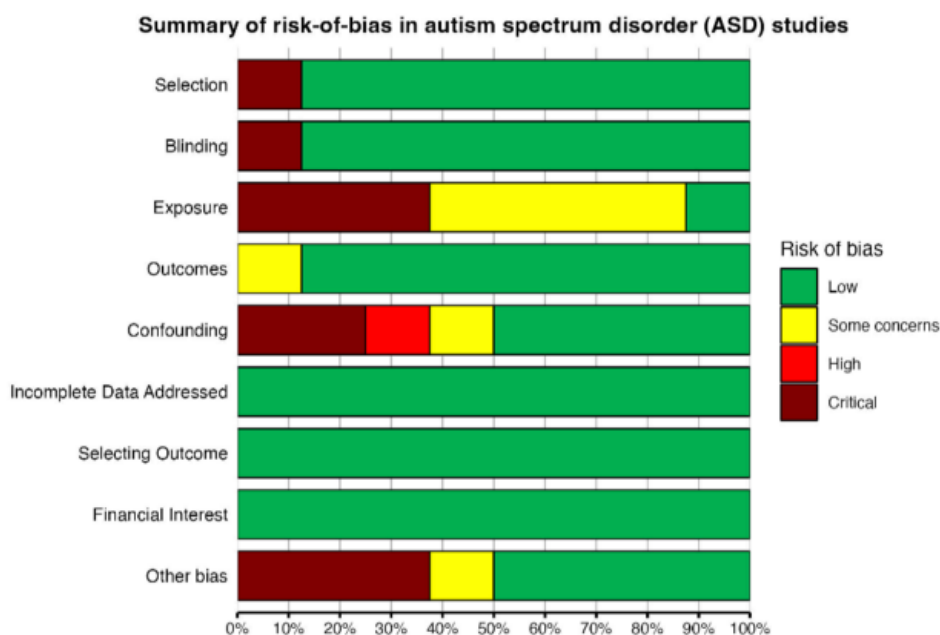


Figura de evaluación de sesgos reproducida de Prada, 2025

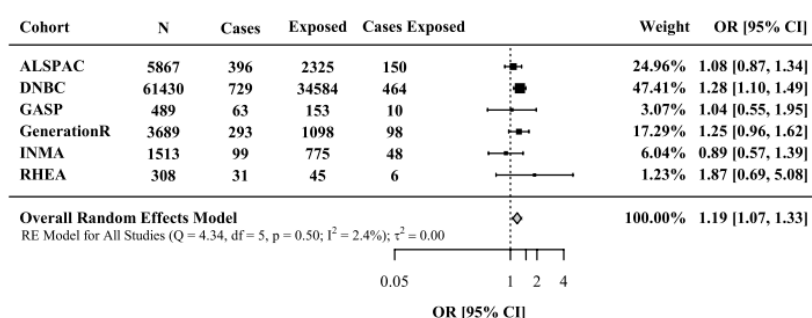
Otra revisión reciente, Parker et. Al (2024), indica que la evidencia es fuerte en relación con que la administración de paracetamol induce TEA en bebés y niños susceptibles. Dr. William Parker autor principal del estudio (2024), es CEO de WPLAB (página principal del sitio About Us | WPLab advierte la relación entre autismo y paracetamol, dirige a Pagina web <https://www.preventautism.org/rethink-the-routine>). En esta revisión se indican que habría 20 fuentes de evidencias, entre estos, cuatro en animales no humanos, dos pertenecen a la misma



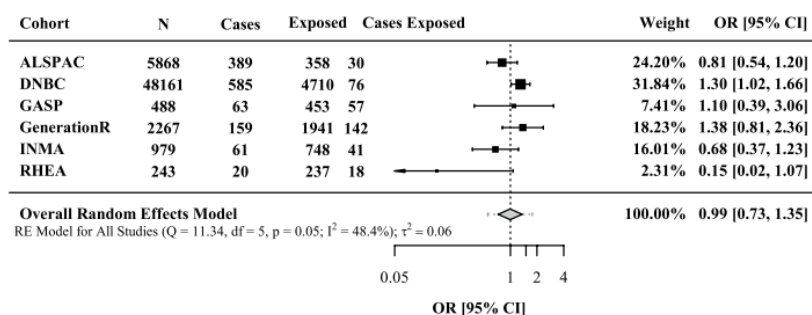
fuentes de datos (ambas del mismo autor, William Parker), y otras dos que pertenecen al mismo estudio Schultz (2008). Schultz (2008) caso control 2005-2006 con 83 casos y 80 niños control con uso de paracetamol después de vacunación para sarampión-papera-rubéola.

Parker et. Al (2024), cita dos estudios previos, una revisión sistemática (Patel et. al , 2024) y una revisión narrativa de (Zhao, et. al 2023) como dos referencias importantes que sintetizan evidencia y apoyan la asociación, sin embargo, los autores Patel y Zhao están también afiliados WPLAB. Al revisar la evidencia citada por las revisiones anteriores, se destaca un estudio de metanálisis que usa cohortes poblacionales de 6 países europeos (Alemany, et.al 2021). El estudio concluye que el efecto global fue que la exposición prenatal a Paracetamol aumenta en 1.19 veces las chances de tener posteriormente ASC límite o clínica (OR = 1,19, IC del 95% 1,07-1,33) en comparación con los niños no expuestos. Se destaca del meta-análisis el único estudio con el efecto significativo fue una cohorte (1996-2002) de Dinamarca con 729 casos, donde 464 fueron casos expuestos. El diseño consistió en un estudio autoinformado y en tres entrevistas telefónicas asistidas por computadora (semana 12 y 30, y posparto a los 6 meses).

(A) Prenatal acetaminophen exposure and ASD symptoms



(C) Postnatal acetaminophen exposure and ASD symptoms



Forest Plot, meta-análisis reproducida de Alemany, et.al 2021

Ahlqvist et.al (2024), analizar la asociación entre el uso de paracetamol durante el embarazo y el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en los hijos, como autismo, TDAH o discapacidad intelectual. El diseño consistió en una cohorte nacional, que incluyó 2.480.797 niños nacidos en Suecia entre 1995 y 2019. Se observó un incremento en el riesgo estos trastornos entre los expuestos al fármaco en comparación con los no expuestos (Hazard ratio = 1,05 [95%CI, 1,02-



Este documento ha sido firmado electrónicamente de acuerdo con la ley N° 19.799.

Para verificar la integridad y autenticidad de este documento ingrese al siguiente link:

<https://doc.digital.gob.cl/validador/X0TNQT-689>

1,08]). Sin embargo, cuando se controlaron los posibles factores de confusión no identificados —mediante un análisis de hermanos (sibling control analysis)—no se encontró evidencia de asociación significativa (Hazard Ratio, 0,98 [95%CI, 0,93-1,04]). Del mismo modo, un análisis de dosis-respuesta no mostró un patrón consistente: los riesgos relativos no aumentaron en función de una mayor exposición al medicamento (HR=0,85; 0,96; 0,88; para consumo bajo, medio y alto)

Los autores concluyen que el uso de paracetamol durante el embarazo no se asoció con el riesgo de autismo, TDAH o discapacidad intelectual en los hijos en el análisis de hermanos. Esto sugiere que las asociaciones observadas en otros modelos podrían deberse a factores de confusión familiares.

Revisión de otros factores asociados con autismo

Los estudios de gemelos han aportado evidencia sólida de la fuerte influencia genética en el TEA. Una revisión sistemática y metaanálisis mostró correlaciones casi perfectas entre gemelos monocigóticos ($r = 0.98$), mientras que la correlación en gemelos dicigóticos fue 0.53. Por otro lado, los factores ambientales compartidos parecen tener un efecto menor y dependiente de la prevalencia asumida. En su trabajo los autores concluyen que el TEA tiene una fuerte correlación con factores genéticos; los efectos ambientales compartidos se vuelven significativos cuando se considera una menor tasa de prevalencia; las influencias ambientales compartidas reportadas previamente probablemente fueron un artefacto estadístico, causado por la sobreinclusión de gemelos dicigóticos concordantes (Tick et al., 2016). Esta influencia genética se confirma con estudios genómicos, donde se han descrito múltiples variantes genéticas y modos de herencia implicados, así como la superposición de loci de riesgo con otros trastornos del neurodesarrollo (De Rubeis, 2015).

Más allá de la genética estricta, se ha identificado el papel clave de mecanismos epigenéticos, particularmente la metilación del ADN, como mediadores en la interacción entre genes y ambiente. Alteraciones en ciertos genes han sido observadas en personas con TEA, junto con patrones globales de hipometilación en sangre y tejido cerebral (Hamza et al., 2016). Una revisión sistemática reciente destaca la metilación periférica del ADN como un biomarcador prometedor en niños pequeños con TEA, aunque aún no cuenta con aplicaciones clínicas consolidadas (Stoccoro et al., 2023). Estos hallazgos se complementan con estudios de expresión génica en sangre de cordón umbilical, que muestran alteraciones en vías relacionadas con metabolismo xenobiótico, regulación cromatínica y respuesta inmune, apoyando el rol de la interacción ambiental, inmune y epigenética durante el periodo perinatal en el desarrollo del TEA (Mordaunt et al., 2019).

Asimismo, condiciones médicas como la dermatitis atópica han mostrado asociación significativa con TEA, probablemente mediada por mecanismos de neuroinflamación y predisposición genética compartida (Cheng et al., 2023).



En paralelo, los factores ambientales siguen siendo relevantes. Una revisión reporta asociaciones consistentes entre la exposición a contaminantes atmosféricos, tóxicos orgánicos, deficiencias nutricionales y estrés prenatal con mayor riesgo de TEA (Liu et al., 2016). Los nacimientos pretérmino representan otro grupo de riesgo, donde el sexo masculino triplica el riesgo de TEA, y factores como bajo peso al nacer muestran posible asociación (Yang et al., 2025).

Conclusiones

Esta revisión no encontró información robusta que demuestre una relación causal entre el uso de paracetamol con el desarrollo de trastornos del espectro autista, sin embargo, si se encontró evidencia más robusta sobre influencia genética en el TEA. Es importante destacar que cualquier relación causal debe ser cuidadosamente estudiada y sus efectos deben ser adecuadamente sopesados para evitar estigmatización y consecuencias para la salud pública. Se requiere continuar con estudios independientes y con mayor rigurosidad metodológica. Se sostiene la importancia de no automedicarse y seguir siempre las recomendaciones de los equipos de salud profesionales, teniendo siempre en consideración que tratamientos herbolarios o tradicionales no están exentos de riesgos.

*Documento elaborado por Departamento de Vigilancia Sanitaria e Investigación (ISP).
Paulo Pereira, Gabriel González.*



Este documento ha sido firmado electrónicamente de acuerdo con la ley N° 19.799.

Para verificar la integridad y autenticidad de este documento ingrese al siguiente link:

<https://doc.digital.gob.cl/validador/X0TNQT-689>

Referencias

- Alemany S, Avella-García C, Liew Z, et al. Prenatal and postnatal exposure to acetaminophen in relation to autism spectrum and attention-deficit and hyperactivity symptoms in childhood: Meta-analysis in six European population-based cohorts. *Eur J Epidemiol.* 2021;36(10):993-1004. doi:10.1007/s10654-021-00754-4
- Ahlqvist VH, Sjöqvist H, Dalman C, Karlsson H, Stephansson O, Johansson S, Magnusson C, Gardner RM, Lee BK. Acetaminophen use during pregnancy and children's risk of autism, ADHD, and intellectual disability. *JAMA.* 2024;331(14):1205-1214. doi:10.1001/jama.2024.3172.
- Cheng Y, Lu JW, Wang JH, Loh CH, Chen TL. Associations of Atopic Dermatitis with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychother Psychosom.* 2023;92(6):365-76.
- De Rubeis S, Buxbaum JD. Genetics and genomics of autism spectrum disorder: embracing complexity. *Hum Mol Genet.* 2015;24(R1):R24-31.
- Hamza M, Halayem S, Mrad R, Bourgou S, Charfi F, Belhadj A. Epigenetics' implication in autism spectrum disorders: A review. *Encephale.* 2016;42(5):397-402.
- Liu L, Zhang D, Rodzinka-Pasko JK, Li YM. Environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2016;84(9):563-70.
- Mordaunt CE, Park BY, Bakulski KM, Feinberg JI, Croen LA, Ladd-Acosta C, et al. A meta-analysis of two high-risk prospective cohort studies reveals autism-specific transcriptional changes to chromatin, autoimmune, and environmental response genes in umbilical cord blood. *Mol Autism.* 2019;10:36.
- Parker, W.; Anderson, L.G.; Jones, J.P.; Anderson, R.; Williamson, L.; Bono-Lunn, D.; Konsoula, Z. The Dangers of Acetaminophen for Neurodevelopment Outweigh Scant Evidence for Long-Term Benefits. *Children* 2024, 11, 44. <https://doi.org/10.3390/children11010044>
- Patel, E.; Jones Iii, J.P., 3rd; Bono-Lunn, D.; Kuchibhatla, M.; Palkar, A.; Cendejas Hernandez, J.; Sarafian, J.T.; Lawton, V.G.; Anderson, L.G.; Konsoula, Z.; et al. The safety of pediatric use of paracetamol (acetaminophen): A narrative review of direct and indirect evidence. *Minerva Pediatr.* 2022, 74, 774–788. [CrossRef] [PubMed] 2.
- Prada D, Ritz B, Bauer AZ, Baccarelli AA. Evaluation of the evidence on acetaminophen use and neurodevelopmental disorders using the Navigation Guide methodology. *Environ Health.* 2025;24(1):56. Published 2025 Aug 14. doi:10.1186/s12940-025-01208-0
- Schultz ST, Klonoff-Cohen HS, Wingard DL, Akshoomoff NA, Macera CA, Ji M. Acetaminophen (paracetamol) use, measles-mumps-rubella vaccination, and autistic disorder: the results of a parent survey. *Autism.* 2008;12(3):293-307. doi:10.1177/1362361307089518
- Stoccoro A, Conti E, Scaffei E, Calderoni S, Coppedè F, Migliore L, et al. DNA Methylation Biomarkers for Young Children with Idiopathic Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9138.
- Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016;57(5):585-95.
- Yang B, Zaks N, Kajantie E, Persson MS, Reichenberg A, Gissler M, et al. Risk Factors for Autism Spectrum Disorder in Individuals Born Preterm: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Biol Psychiatry Glob Open Sci.* 2025;5(5):100535.
- Zhao, L.; Jones, J.; Anderson, L.; Konsoula, Z.; Nevison, C.; Reissner, K.; Parker, W. Acetaminophen causes neurodevelopmental injury in susceptible babies and children: No valid rationale for controversy. *Clin. Exp. Pediatr.* 2023. Online ahead of print. [CrossRef] [PubMed]



Este documento ha sido firmado electrónicamente de acuerdo con la ley N° 19.799.

Para verificar la integridad y autenticidad de este documento ingrese al siguiente link:

<https://doc.digital.gob.cl/validador/X0TNQT-689>