

Disturbi respiratori causati da somministrazione di paracetamolo in età pediatrica

Il paracetamolo (o acetaminofene) è un farmaco ad azione analgesica e antipiretica largamente utilizzato, non possiede attività antiinfiammatoria (inibizione selettiva della sintesi prostaglandinica). Chimicamente è un derivato para-aminofenolo. La mancanza di attività antiflogistica alle dosi terapeutiche è dovuta all'inibizione selettiva della sintesi delle prostaglandine^[2].

Si pensa (Graham GG, Scott KF 2005) che l'azione antinfiammatoria sia attribuibile ad una inibizione debole della via di sintesi delle prostaglandine. In vivo la produzione di prostaglandine è determinata in maggior parte dalla COX2 e in minor parte dalla COX1. In condizioni fisiologiche e a dosi terapeutiche di paracetamolo, la sua debole azione inibitoria sulla COX2 diventa quindi significativa e produce gli effetti di blanda riduzione dell'inflammatione osservati in vivo.

Al di fuori dell'inibizione della COX2, sembra che esista una terza isoforma di ciclo-ossigenasi espressa a livello cerebrale (COX3) che potrebbe essere il bersaglio preferenziale del paracetamolo. L'inibizione di questo enzima, che è stato dimostrato essere una variante molecolare della COX1, potrebbe dar conto di una parte degli effetti analgesici ed antifebbrili centrali mediati dal paracetamolo nell'uomo, dato che nel ratto non sembrano essere importanti. Parte delle basi molecolari dell'azione del paracetamolo potrebbero essere dovute alla deplezione del glutatione (GSH), cofattore essenziale per la sintesi di prostaglandine, causata dalla produzione di radicali dell'ossigeno generati dalla COX2 per azione del Paracetamolo^[1].

Alcuni studi epidemiologici suggerirebbero un incremento del rischio di asma in pazienti pediatrici e adulti esposti a paracetamolo. ^[2]

Infatti, vi è una convincente evidenza epidemiologica che il rischio di asma può essere aumentato con l'esposizione al paracetamolo in ambiente intrauterino, durante l'infanzia, dopo l'infanzia e la vita adulta. E' un'associazione dose-dipendente che è stata osservata anche in gruppi di età diverse in popolazioni differenti in tutto il mondo. È stata dimostrata anche una concomitanza tra l'utilizzo di paracetamolo e l'insorgenza di rinocongiuntivite. Esiste una spiegazione biologica a tutto questo, sembra infatti che l'uso di paracetamolo porti a riduzione dei livelli di glutatione con conseguente aumento di induzione infiammatoria e potenziale aumento delle risposte mediate da linfociti T-helper 2. Il consumo di paracetamolo varia a secondo dell'area geografica e questo potrebbe

spiegare, in qualche misura, la variazione a livello mondiale della prevalenza di asma e disturbi correlati, in particolare, elevato grado di insorgenza di queste patologie si riscontra nei paesi di lingua inglese, che presentano un elevato tasso di prescrizioni pro capite di paracetamolo. Una associazione temporale esiste anche tra le tendenze internazionali di incrementare l'uso del paracetamolo e crescente prevalenza di asma negli ultimi decenni. In seguito a questi studi iniziali sono stati effettuati studi più approfonditi sull'argomento^[3].

È stato effettuato uno studio^[4,5,6], che ha coinvolto 205.487 bambini provenienti da 31 paesi di tutto il mondo, evidenziando che la maggior parte dei bambini reclutati in diverse regioni del mondo (Africa, Mediterraneo orientale, India, America, Europa e Nuova Zelanda) avevano ricevuto paracetamolo nel loro primo anno di vita. Lo scopo principale di questo studio è stato quello di verificare l'esistenza di un'associazione tra assunzione di paracetamolo ed asma, i bambini trattati con tale farmaco durante il primo anno di vita per ridurre la febbre avevano maggiori probabilità di sviluppare asma e rinocongiuntivite all'età di 6-7 anni^[4,5].

Valutando i fattori di rischio, è emerso come nei bambini trattati con paracetamolo nel primo anno di vita il rischio di allergie e asma a 6-7 anni è risultato superiore del 46% e questi fattori non sembravano legati solo al primo anno di vita ma anche alla primissima infanzia. Infatti, nei bambini di 6-7 anni trattati con paracetamolo almeno una volta al mese si palesava un rischio di allergie e asma tre volte superiore al normale. Nel caso di una somministrazione di dosi medie, il rischio di sviluppare sintomi di asma sono risultati maggiori del 61%, mentre nel caso di dosi più elevate il rischio risultava addirittura triplicato. L'uso del paracetamolo nel primo anno di vita è stato inoltre associato ad un aumentato rischio di rinocongiuntivite (48%) e di eczema (35%)^[4,6].

Rispetto ai pazienti non esposti al farmaco, l'uso corrente di paracetamolo è stato associato ad un aumentato rischio, dose-dipendente, di sintomi asmatici. L'utilizzo di paracetamolo nel primo anno di vita quindi potrebbe rappresentare un possibile fattore di rischio nello sviluppo di asma ed affezioni allergiche. A favore di questa ipotesi vi è il riscontro di un aumento in parallelo dell'utilizzo di paracetamolo e un aumento della prevalenza mondiale dell'asma negli ultimi 50 anni^[6]. Infatti, dal 1985 il paracetamolo ha completamente sostituito l'aspirina come analgesico e antipiretico di scelta nei bambini^[8,9].

Esiste una spiegazione biologica a tutto questo, sembra infatti che l'uso di paracetamolo porti a riduzione dei livelli di glutazione con conseguente aumento di induzione infiammatoria e potenziale aumento delle risposte mediate da linfociti T-helper 2. Il consumo di paracetamolo varia a secondo dell'area geografica e questo potrebbe spiegare, in qualche misura, la variazione a livello mondiale

della prevalenza di asma e disturbi correlati, in particolare, elevato grado di insorgenza di queste patologie si riscontra nei paesi di lingua inglese, che presentato un elevato tasso di prescrizioni pro-capite di paracetamolo. Una associazione temporale esiste anche tra le tendenze internazionali di incrementare l'uso del paracetamolo e crescente prevalenza di asma negli ultimi decenni. In seguito a questi studi iniziali, sono stati effettuati studi più approfonditi sull'argomento^[3].

I meccanismi biologici alla base di questa associazione sono diversi^[10,11]. Sono state avanzate diverse ipotesi e tra le più supportate vi è l'infiammazione delle vie respiratorie dovuta^[12] alle ridotte concentrazioni dell'antiossidante glutatione a livello polmonare, con conseguente aumento delle risposte mediate da linfociti T-helper 2^[3] che aumentano l'espressione fenotipica delle malattie allergiche^[12].

Dato che questo studio non può definitivamente affermare che il paracetamolo è causa di asma, l'uso nei bambini non dovrebbe essere modificato, dal momento che si tratta del farmaco più diffuso ed efficace utilizzato in età pediatrica per alleviare il dolore e ridurre la febbre, se questa associazione venisse ulteriormente accertata, l'uso di paracetamolo rientrerebbe tra i fattori di rischio dell'asma e potrebbe spiegare il motivo per cui l'asma è diventato un fenomeno così comune soprattutto tra i bambini.

Bibliografia

1. Mechanism of action of paracetamol. Graham GG, Scott KF. Am J Ther. 2005 Jan-Feb;12(1):46-55. Review.
2. Goodman & Gillman. Le basi farmacologiche della terapia. McGraw-Hill, Milano, 1997.
3. Farquhar H, Stewart A, Mitchell E, Crane J, Eyers S, Weatherall M, Beasley R. The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma. Clin Exp Allergy. 2010 Jan;40(1):32-41.
4. Beasley R, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. Lancet 2008; 372: 1039-1048.
5. Ellwood P, 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.

6. Asher MI, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733–43.
7. Eder W, et al. The asthma epidemics. *N Engl J Med* 2006; 355: 2226–35.
8. Arrowsmith JB, et al. National patterns of aspirin use and Reye syndrome reporting, United States 1980 to 1985. *Pediatrics* 1987; 79: 858–63.
9. Varner AE, et al. Hypothesis: decreased use of pediatric aspirin has contributed to the increasing prevalence of childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 347–51.
10. Eneli I, et al. Acetaminophen and the risk of asthma: the epidemiologic and pathophysiologic evidence. *Chest* 2005; 127: 604–12.
11. Nuttall SL, et al. Does paracetamol cause asthma? *J Clin Pharmacy Ther* 2003; 28: 251–57.
12. Nuttall S, et al. The impact of therapeutic doses of paracetamol on serum antioxidant capacity. *J Clin Pharm Ther* 2003; 28: 289–94.