

Informe Area Farmacológica



Dr. Héctor O Buschiazzo,

Dr. Martín Cañás

Tratamiento de la Tos en niños

La codeína y el dextrometorfano son los principios activos que han demostrado su eficacia en ensayos clínicos randomizados a doble ciego controlados frente a placebo **(1,3,4)**. Son los agentes antitusígenos mejor estudiados y para los que está mejor establecida su eficacia y seguridad, lo que hace que algunos autores los consideren como antitusígenos de elección **(3)**. No obstante la codeína puede causar estreñimiento y el dextrometorfano puede producir síntomas psiquiátricos en caso de sobredosificación; en este sentido resulta de importancia conocer que este fármaco es metabolizado de forma extremadamente lenta por un 8% de la población **(2)**. La escasez de ensayos clínicos randomizados y controlados con placebo, de los demás antitusígenos no permite evaluar correctamente su eficacia y seguridad. **(1)**

Pruebas de eficacia de antitusivos en niños

Según establece la Academia americana de pediatría, en general los ensayos clínicos se han visto obstaculizados por las dificultades para determinar los síntomas con objetividad, sobretodo en los niños y para clasificar las diferentes clases de tos. Aunque la codeína y el dextrometorfano son eficaces para suprimir la tos en adultos, las pruebas de eficacia en niños son pocas o nulas **(5)**.

Las pautas de dosificación de esos agentes se basan en extrapolación de los datos obtenidos en adultos, sin tener en cuenta las posibles diferencias en cuanto al metabolismo o a los efectos indeseables en los niños **(5)**.

Al igual que ocurre en los adultos, el tratamiento debería dirigirse a revertir o

mejorar la causa que provoca la tos **(1,6,8,9)**. Cuando la tos presenta carácter irritativo, la administración de un antitusígeno como terapia inespecífica podría ser de utilidad; si bien, debería utilizarse con precaución y durante periodos cortos para conseguir un alivio sintomático temporal **(9)**. En cualquier caso, es importante considerar que existe escasa o nula evidencia sobre la eficacia de codeína y dextrometorfano en niños **(7,8,10)**; y que, incluso la dosificación pediátrica se ha establecido por extrapolación de los datos en adultos, sin tener en cuenta las posibles diferencias en cuanto a metabolismo o efectos adversos **(7,8)**.

En la revisión del DTB **(8)** se analizan los estudios controlados con placebo. Esta revisión de hace dos años citaba cinco ensayos clínicos de antitusivos controlados con placebo en niños.

El primero, un antiguo estudio se evaluó la eficacia en la práctica general de dos medicamentos para la tos en 43 niños (de 2 meses a 12 años de edad, con un promedio de 3,6 años) cuyo principal síntoma era la tos **(11)**. Se asignó a los participantes a tres grupos, el primero al jarabe A (jarabe Triaminicol, que contenía 15 mg/5 ml de bromhidrato de **dextrometorfano** 12,5 mg/5 ml de clorhidrato de fenilpropanolamina, 6,25 mg/5 ml de maleato de clorfeniramina, 6,25 mg/5 ml de maleato de pirilamina y 90 mg/ml de cloruro de amonio); al jarabe B (jarabe Dorcal, que contenía 7,5 mg/5 ml de bromhidrato de **dextrometorfano** 8,75 mg/5 ml de clorhidrato de fenilpropanolamina, 37,5 mg/5 ml de guayacolato de glicerilo y 5% de alcohol); o al jarabe C (un placebo que no contenía ningún principio activo, pero de color y sabor parecidos a los del jarabe B).

La publicación del ensayo no permite determinar claramente si los niños fueron asignados al azar al tratamiento. Los padres les administraron el medicamento de la forma indicada. Se estimó que la respuesta antitusígena (registrada por los padres) fue satisfactoria en 69% de quienes recibieron el jarabe A, en 69% de los tratados con el jarabe B y en 57% de quienes tomaron un placebo. Los autores afirman que esas diferencias fueron estadísticamente significativas.

El segundo estudio fue un ensayo doble ciego con 57 pacientes (de 18 meses a 12 años de edad) con episodios nocturnos de tos de menos de 14 días de duración (y sin neumopatía subyacente). Se asignó a los pacientes al azar al tratamiento con **dextrometorfano** (15 mg/5 ml) + guaifenesina (100 mg/5 ml), a **codeína** (10 mg/5 ml) + guaifenesina (100 mg/5 ml) o a un placebo **(10)**.

La dosis de cada medicamento y placebo fue de 2,5 ml de jarabe para los niños menores de 5 años y de 5 ml para los de más edad, administrado a la hora de

acostarse por tres noches consecutivas. Antes del ensayo, los padres habían clasificado la frecuencia de los episodios de tos de su hijo durante la noche anterior a la consulta al médico. Para efectos de la asignación aleatoria, el niño debía tener un episodio de tos clasificado como «frecuente» (es decir, un episodio de tos prolongado o alrededor de 10 a 20 accesos de tos durante la noche o ambas cosas) o «muy frecuente» (es decir, más de un episodio de tos prolongado o más de 20 accesos de tos durante la noche o ambas cosas). Antes de iniciar el ensayo también se preguntó a los padres si el niño había sufrido insomnio o vómito por causa de la tos. Se hicieron las mismas preguntas a las madres a la mañana siguiente a la administración de tres dosis nocturnas de los medicamentos del ensayo. **Ni el dextrometorfano con guaifenesina ni la codeína con guaifenesina fueron mejores que el placebo para reducir la tos en ninguna de esas tres noches.**

Los autores concluyeron que al cabo de tres días de una consulta a un médico, la tos habrá mejorado independientemente del fármaco administrado (si se empleó alguno).

Se efectuaron dos ensayos de doble ciego con Dimetapp en diferentes formulaciones. La preparación de Dimetapp empleada en el primer estudio contenía 4 mg/5 ml de maleato de bromfeniramina, 5 mg/5 ml de clorhidrato de fenilefrina y 5 mg/5 ml de clorhidrato de fenilpropanolamina.

En el presente estudio, 96 niños (de 6 meses a 5 años de edad) con síntomas de resfriado fueron tratados con Dimetapp (en una cantidad que proporcionaba 0,5-0,75 mg diarios de bromfeniramina por kg, en tres dosis divididas, por dos días) o un placebo o no recibieron ningún medicamento **(12)**. En comparación con el placebo o la falta de tratamiento, el Dimetapp no produjo ninguna reducción de importancia clínica de los síntomas de infección de las vías respiratorias superiores (incluida la tos) al cabo de 48 horas de tratamiento.

El segundo ensayo se efectuó con 59 niños de 6 meses a 5 años de edad con una infección de las vías respiratorias

superiores de menos de 7 días de duración. Se asignó a los pacientes al azar al elixir Dimetapp o a un placebo **(13)**. El elixir Dimetapp contenía 2 mg/5 ml de maleato de bromfeniramina y 12,5 mg/5 ml de clorhidrato de fenilpropanolamina, que no se vende en el Reino Unido. Los niños menores de 2 años de edad recibieron 2,5 ml del medicamento de ensayo y los de más edad, 5 ml cuando sus padres lo estimaron necesario. A ningún niño se le permitió tomar medicamentos a intervalos menores de cuatro horas.

Los cambios en los episodios de tos, los síntomas nasales y el patrón del sueño se evaluaron por medio de un cuestionario estandarizado que llenaron los padres dos horas después de administrar cada dosis del medicamento objeto de estudio. Las mejoras observadas en los episodios de

tos y los síntomas nasales fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, la proporción de niños dormidos dos horas después del tratamiento activo fue mucho mayor que en el grupo que recibió el placebo (46,6% frente a 26,5%; $p = 0,01$).

El quinto estudio fue un ensayo de doble ciego con antihistaminicos no antitusivos, hecho con 150 niños menores de 5 años. Los niños se asignaron al azar a 0,05 mg diarios de fumarato de clemastina por kg dos veces al día, 0,35 mg diarios de jarabe de maleato de clorfeniramina por kg tres veces al día o un placebo **(14)**. Ninguno de los tratamientos con antihistaminicos redujo los síntomas de infección de las vías respiratorias superiores (incluida la tos) en comparación con el placebo.

Efectos adversos en niños

La administración de codeína como antitusígeno en pacientes pediátricos –a dosis de 3 a 5 mg/Kg/día– se ha asociado con ciertos efectos adversos potencialmente serios. En un informe de 430 niños con intoxicación aguda por codeína (234 de los cuales habían tomado más de 5 mg/kg de peso), ocho sufrieron paro respiratorio que necesitó intubación y ventilación mecánica **(15)**. En todos los demás niños, la intoxicación produjo al menos uno de los siguientes síntomas: somnolencia, ataxia, miosis, vómito, erupción cutánea, inflamación y prurito.

El dextrometorfano su sobredosificación en niños se ha asociado con alteraciones del comportamiento, incluyendo depresión respiratoria

Conclusiones

La tos debida a infecciones víricas de las vías respiratorias superiores es sumamente común durante la infancia. En la mayoría de los casos, no se necesita ningún medicamento. Cuando los padres se muestren preocupados, basta darles las explicaciones correspondientes y calmarlos. A veces, una tos puede causar estrés dentro de la familia, especialmente si tarda en desaparecer. En esos casos, es importante determinar la causa básica si persisten los síntomas.

No hay pruebas convincentes de que los medicamentos para la tos de marca registrada sean más eficaces que un placebo para los niños. Si se cree que vale la pena administrar un medicamento, el más apropiado es quizá un simple jarabe «no activo» para la tos. Éste ofrece la ventaja de tener un solo fin (aliviar la zona afectada) y muy probablemente tendrá un fuerte efecto de placebo. Por supuesto, no es necesario administrar combinaciones de dosis fijas.

Referencias

- 1- Cañas M, Buschiazzo H O. Tratamiento de la tos. *Femeba Hoy*. Agosto de 2000. Año VI n° 59:8-9
- 2- Holmes J. Cough suppressants (editorial). *Aust Prescr* 1996; 10(4): 62,65.
- 3- Irwin RS et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114(2): 133S-181S.
- 4- Irwin RS et al. The treatment of cough. A comprehensive review. *Chest* 1991; 99(6):1477-84.
- 5- American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Use of codeine-and dextromethorphan-containing cough remedies in children. *Pediatrics* 1997; 99: 918-20.
- 6- Chang AB et al. Cough in children. *Med J Aust* 2000; 172: 122-5.
- 7- Berlin CM et al. Use of codeine and dextrometorphan containing cough remedies in children. *Pediatrics* 1997; 99(6): 918-20.
- 8- Anón. Cough medications in children. *Drug Ther Bull* 1999; 37(3): 19-21.
- 9- Hatch RT et al. Treatment options in the child with a chronic cough. *Drugs* 1993; 45(3): 367-73.
- 10- Taylor JA, Novack AH, Almquist JR, Rogers JE. Efficacy of cough suppressants in children. *J Pediatr* 1993; 122: 799-802.
- 11- Reece CA, Cherry Jr AC, Reece AT, Hatcher TB, Diehl AM. Tape recorder for evaluation of coughs in children. *Am J Dis Child* 1966; 112: 124-8.
- 12- Hutton N, Wilson MH, Mellits ED et al. Effectiveness of an antihistamine-decongestant combination for young children with the common cold: a randomized, controlled clinical trial. *J Pediatr* 1991; 118: 125-30.
- 13- Clemens CJ, Taylor JA, Almquist JR, Quinn HC, Mehta A, Naylor GS. Is an antihistamine-decongestant combination effective in temporarily relieving symptoms of the common cold in preschool children? *J Pediatr* 1997; 130: 463-6.
- 14- Sakchainanont B Ruangkanchanasetr S. Chantarojanasiri T, Tapasart C, Suwanjutha S. Effectiveness on antihistamines in common cold. *J Med Assoc Thai* 1990; 73: 96-100.
- 15- von Mühlendahl KE, Krienke EG, Scherf-Rahne B, Baukloh G. Codeine intoxication in childhood. *Lancet* 1976; ii: 303-5.

Cañas M, Buschiazzo H O. Tratamiento para la tos en niños. Femeba Hoy Especial . Julio de 200 1.