

¿Cuál es la eficacia de los medicamentos para el tratamiento de la tos en las infecciones respiratorias agudas de las vías altas en los niños?

ÁGUEDA GARCÍA^a E IGNACIO CARVAJAL^b

^aCentro de Salud Riosa-Argame. Asturias. Servicio de Salud del Principado de Asturias. España.

^bCentro de Salud Las Vegas. Corvera de Asturias. Servicio de Salud del Principado de Asturias. España.
agueda.garciam@sespa.princast.es; ignacio.carvajal@sespa.princast.es

Puntos clave

- No hay pruebas a favor del uso de medicamentos para el tratamiento de la tos asociada con las infecciones respiratorias agudas de las vías altas en los niños.

- Los ensayos clínicos aleatorizados y controlados frente a placebo no han podido demostrar la eficacia de los fármacos antitusígenos, mucolíticos y expectorantes, antihistamínicos y descongestivos orales, solos o en combinación, para el tratamiento de la tos aguda en los niños.

- Los medicamentos para el tratamiento de la tos y otros síntomas asociados con las infecciones respiratorias agudas de las vías altas en los niños no están libres de efectos adversos graves por sobredosisación o ingestión accidental.

- Los padres deben ser informados de que la tos asociada a las infecciones respiratorias agudas de las vías altas es normalmente autolimitada, así como de la falta de eficacia de los medicamentos utilizados para su control y la posibilidad de efectos adversos relacionados con su uso.

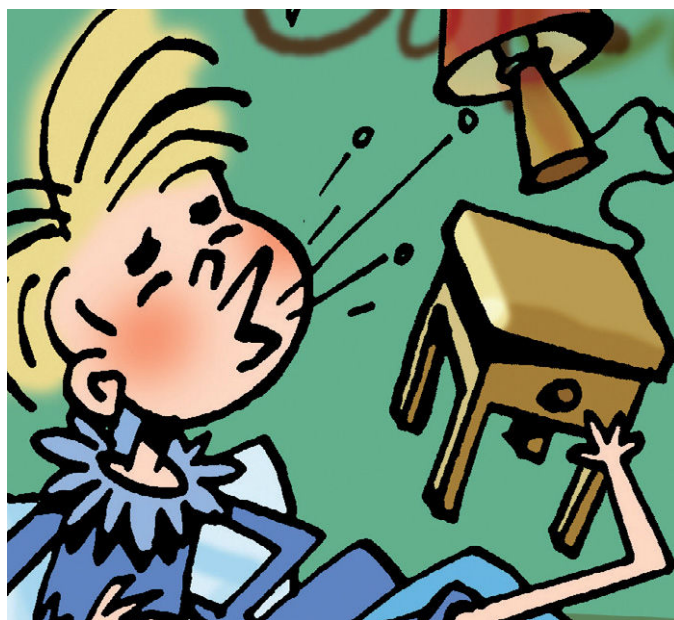
- Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo bien diseñados que evalúen la eficacia y la seguridad de los medicamentos sin receta médica para el tratamiento de la tos aguda en los niños.



La tos que, de forma casi invariable, se asocia con la infección respiratoria aguda de las vías altas (IRAS) se encuentra entre los síntomas que motivan más consultas médicas y mayor consumo de medicamentos durante la infancia^{1,2}. Aun cuando su función de mecanismo de limpieza de las vías aéreas y su carácter autolimitado son bien conocidos³, la tos asociada con IRAS es un síntoma molesto que puede afectar a la calidad de vida de los niños y sus padres, al interferir en el sueño nocturno y/o provocar pérdida de escolaridad y asistencia al trabajo⁴. De cualquier forma, y con independencia de su significado e importancia, el control de la tos aguda en los niños ha conllevado, desde hace muchos años, la utilización de un buen número de fármacos de diferentes grupos terapéuticos y mecanismo de acción. Muchos de estos compuestos, solos o en combinación, se encuentran entre los más usados en todo el mundo, dándose la circunstancia de que, además de ser prescritos por los profesionales sanitarios, en muchos países se comercializan como medicamentos sin receta médica (SRM) y pueden ser libremente publicitados y adquiridos. Con respecto a su utilización en España, baste decir que la Encuesta Nacional de Salud del año 2003 observó que el 43,5% de la población de 0-15 años consumió en las 2 semanas anteriores medicamentos para aliviar los síntomas asociados con una infección respiratoria aguda, excluidos los analgésicos-antitérmicos y antibióticos, y más de la cuarta parte de las veces tales productos no fueron recetados por el médico⁵.

Por otro lado, la eficacia y la seguridad de los medicamentos para el tratamiento de la tos asociada con IRAS en los niños distan de estar contrastadas y, en ocasiones, las recomendaciones en cuanto a su dosificación provienen de la extrapolación de estudios realizados en la población adulta^{3,6}. Acerca de esta cuestión, la American Academy of Pediatrics ha advertido sobre el papel

fisiológico que desempeña la tos, los riesgos de su supresión y la probable falta de eficacia de los fármacos utilizados para su tratamiento, así como los posibles efectos adversos asociados con su uso⁷. Así pues, y dado el contraste entre las recomendaciones vigentes y el empleo más allá de toda lógica de estos preparados, resulta del mayor interés actualizar las evidencias científicas disponibles al respecto. Con esa finalidad, se realiza un análisis crítico de la eficacia de los medicamentos para la tos asociada con IRAS en los niños, a partir de la evaluación de las publicaciones primarias estructuradas en forma de ensayo clínico aleatorizado (ECA) o de las revisiones secundarias de éstos, publicadas en la bibliografía internacional hasta marzo de 2006.



Smith MBH, Feldman W. Over-the-counter cold medications. A critical review of clinical trials between 1950 and 1991. JAMA. 193;269:2258-63.

Resumen

Tipo de artículo: Revisión limitada.

Objetivo: Analizar la información disponible sobre la eficacia de los medicamentos SRM para el tratamiento de la tos y otros síntomas asociados con IRAS en niños, adolescentes y adultos.

Estrategia de búsqueda: Artículos en inglés publicados entre 1950 y 1991 e indexados en MEDLINE.

Criterios de selección: ECA controlados en niños y adultos que analicen la eficacia de los medicamentos SRM para el alivio de los síntomas asociados con IRAS.

Recopilación y análisis de datos: Los artículos elegibles se evaluaron desde el punto de vista metodológico con una escala de puntuación y, una vez seleccionados, se agruparon según la edad (niños menores de 5 años, entre 5 y 12 años, y adolescentes y adultos).

Resultados referidos a los niños: Se incluyeron 51 ECA (el 48,1% de los artículos evaluados) de los que 2 se llevaron a cabo en niños menores de 5 años y otros 2 en niños entre 5 y 12 años.

Niños menores de 5 años: a) Sakchianont et al¹² evaluaron la eficacia de dos antihistamínicos (clemastina y clorfeniramina) frente a placebo y observaron mejoría de la tos en el 39,6% de los sujetos de los grupos de tratamiento activo frente al 27,6% de los integrantes del grupo control ($p = 0,2$), y b) Hutton et al¹⁰ analizaron la eficacia de una combinación de antihistamínico y descongestivo (bromofeniramina y fenilefrina-propanolamina) frente a placebo o ninguna intervención, y observaron mejoría en el 67% de los niños que recibieron tratamiento activo frente al 71% de los que recibieron placebo y el 57% de los no tratados ($p = 0,53$).

Niños entre 5 y 12 años: Los ECA detectados no fueron controlados con placebo.

Conclusiones: a) No hay pruebas de la efectividad de los fármacos de dispensación SRM para el tratamiento de la tos asociada con IRAS en niños pequeños, y b) se necesitan estudios controlados con placebo que investiguen su efectividad para la tos aguda en niños mayores.

Schoeder K, Fahey T. *Fármacos sin prescripción para la tos aguda en niños y adultos en el ámbito ambulatorio (Revisión Cochrane traducida)*. En: *La Biblioteca Cochrane Plus*. Número 4. Oxford: Update Software Ltd.; 2005.

Resumen

Tipo de artículo: Revisión sistemática de la Biblioteca Cochrane publicada en 2001 y actualizada en 2004.

Objetivo: Evaluar los efectos de los medicamentos SRM sobre la tos aguda (duración menor de 3 semanas) en niños y adultos con IRAS.

Estrategia de búsqueda: Rastreo de ECA en las bases de la Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE y Embase, entre otras, sin limitaciones de idioma o estado de la publicación.

Criterios de selección: ECA controlados con placebo realizados en niños y adultos en un contexto ambulatorio (atención primaria o consultas externas de hospitales) que evalúen la eficacia de los medicamentos SRM para el tratamiento de la tos aguda.

Recopilación y análisis de datos: Las citas potencialmente relevantes fueron valoradas conforme a criterios de selección y calidad previamente definidos.

Resultados referidos a los niños: En total se incluyeron en la revisión 24 ECA (el 7,3% de los artículos evaluados) de los que 7 se llevaron a cabo en niños, en conjunto, los ECA pediátricos incluyeron 516 sujetos entre 6 meses y 12 años, la heterogeneidad de los ECA seleccionados no permitió realizar un metaanálisis.

Antitusígenos: a) Taylor et al⁸ analizaron la eficacia de dextrometorfano y codeína asociados a guaifenesina y observaron un descenso en la graduación de la tos de 2,1 puntos en los niños que recibieron tratamiento activo y 2,2 puntos en los que reci-

bieron placebo ($p = 0,52$), y b) Korppi et al⁹ analizaron la eficacia de dextrometorfano solo y asociado a salbutamol y observaron en el tercer día de tratamiento valores en la encuesta de la tos de 0,88 y 0,60 puntos, respectivamente, en los niños que recibieron tratamiento activo y de 0,76 en los que recibieron placebo ($p > 0,05$).

Mucolíticos y expectorantes: No se encontraron ECA en niños que analizaran estos fármacos de forma aislada para el tratamiento de la tos asociada con IRAS.

Antihistamínicos asociados a descongestivos: a) Hutton et al¹⁰ (comentado en la revisión previa), y b) Clemens et al¹¹ evaluaron la eficacia de bromofeniramina asociada a fenilpropanolamina y observaron mejoría de la tos en el 67% de los niños que recibieron tratamiento activo frente al 71% de los que recibieron placebo ($p = 0,53$).

Antihistamínicos: Sakchainanont et al¹² (comentado en la revisión previa).

Otras combinaciones de fármacos: Reece et al¹³ evaluaron la eficacia de la asociación de dextrometorfano, fenilpropanolamina, fenilamina, pirilamina y cloruro amónico, por un lado, y dextrometorfano, fenilpropanolamina y glicerilguayacolato por otro, frente a placebo, y observaron que a juicio de los padres hubo respuesta satisfactoria de la tos en el 69% de los niños que recibieron tratamiento activo frente al 57% de los que recibieron placebo ($p = 0,5$).

Conclusiones: a) No hay pruebas convincentes a favor o en contra de la efectividad de los fármacos SRM para el tratamiento de la tos asociada con IRAS en los niños, y b) si bien estos fármacos no han demostrado ser más efectivos que el placebo, los resultados de la revisión deben interpretarse con precaución debido a la diversidad de sustancias analizadas, el escaso número de estudios en cada categoría, la heterogeneidad de los resultados clínicos y las limitaciones metodológicas existentes en la mayoría de los estudios.

Paul IM, Yoder KE, Crowell KR, Shaffer ML, McMillan HS, Carlson LC, et al. *Effect of dextromethorphan, diphenhydramine and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents*. *Pediatrics*. 2004; 114:85-90.

Paul IM, Shaffer ML, Yoder KE, Sturgis SA, Baker MS, Berlin CM Jr. *Dose-response relationship with increasing doses of dextromethorphan for children with cough*. *Clin Ther*. 2004;26:1508-14.

Resumen

Tipo de artículo: ECA controlado con placebo.

Objetivos: Establecer si dextrometorfano y difenhidramina son superiores a placebo para el tratamiento de la tos nocturna asociada con IRAS en los niños y si la calidad del sueño de los padres mejora cuando los niños reciben estos fármacos (objetivo

principal), y determinar si existe una relación dosis-respuesta para el dextrometorfano administrado con esa finalidad (objetivo secundario).

Métodos: a) Sujetos: niños y adolescentes entre 2 y 18 años con tos asociada con IRAS sin otras enfermedades respiratorias agudas o crónicas; b) medición de resultados: encuesta acerca de la frecuencia (variable principal), intensidad y molestia que supuso la tos en los niños y la interferencia en el sueño nocturno de los niños y sus padres; c) los participantes fueron repartidos al azar para recibir 30 min antes de acostarse dextrometorfano, difenhidramina o placebo; d) análisis principal: comparación de las puntuaciones de cada variable y la encuesta global, y e) análisis secundario: efectos adversos y estudio dosis-respuesta en los niños que recibieron dextrometorfano.

Resultados: 1) Se constató una mejoría generalizada respecto a la situación basal, disminuyendo la calificación global de la encuesta desde 19,83 a 8,93 puntos ($p < 0,001$), y el descenso fue de 10,06 puntos en los niños que recibieron dextrometorfano, de 11,79 en los que recibieron difenhidramina y de 10,85 en los que recibieron placebo ($p = 0,62$), mientras que la frecuencia de la tos se redujo 1,97 puntos en los niños que recibieron tratamiento médico y 2,24 en los asignados a placebo ($p = 0,56$);

2) los efectos secundarios fueron escasos, el más frecuente fue el insomnio en el grupo que recibió dextrometorfano ($p = 0,07$) y la somnolencia en los tratados con difenhidramina ($p = 0,07$), y 3) en el grupo que recibió dextrometorfano se produjo tanto mayor descenso de las puntuaciones de la tos cuanto más alta fuera la dosis, aunque no se alcanzó la significación estadística.

Discusión

La primera revisión crítica de la eficacia de los medicamentos SRM para el tratamiento de la tos y otros síntomas asociados con IRAS, llevada a cabo por Smith et al en 1993¹⁴, advirtió sobre la importancia de contrastar los resultados de las distintas intervenciones farmacológicas frente a placebo, dada la tendencia de dichos procesos agudos a la resolución espontánea. Por lo que se refiere a los resultados observados en niños, la revisión puso de manifiesto la escasez de estudios existente, si bien encontró dos ECA controlados con placebo que no pudieron demostrar la eficacia de los antihistamínicos solos (clemastina y clorfeniramina) o asociados a descongestivos (combinación de bromofeniramina, fenilefrina y propanolamina) en niños de 2-5 años. En sus conclusiones, la revisión de Smith et al estableció la ausencia de pruebas adecuadas que avalen la eficacia de los medicamentos SRM para los síntomas asociados con IRAS en niños pequeños, y la necesidad de estudios para clarificar su papel en niños mayores. No obstante, los propios autores plantearon algunas de las limitaciones de su análisis, entre las que destaca el sesgo que supone la restricción de la búsqueda de ECA a la bibliografía inglesa, circunstancia a la que actualmente se puede añadir el tiempo transcurrido desde su publicación.

Años más tarde, la revisión sistemática para la Biblioteca Cochrane, realizada por Schroeder et al en 2001 y actualizada en 2004¹⁵, amplió la información disponible acerca de la eficacia y la seguridad de los medicamentos SRM para el tratamiento de la tos aguda en niños y adultos, al explorar un mayor número de bases de datos biomédicas e incorporar al análisis nuevos ECA controlados con placebo. En la revisión de Schroeder et al, los resultados fueron desglosados por la edad y el tipo de medicamento, y en los niños no se encontró pruebas de la eficacia de los antitusígenos (dextrometorfano solo o asociado a guaifenesina o salbutamol y codeína sola o asociada a guaifenesina), ni de las asociaciones de antihistamínicos y descongestivos orales (combinación de bromofeniramina y fenilpropanolamina), así como de los mucolíticos y expectorantes en el caso de la tos asociada con IRAS. Así, la revisión de Schroeder et al estableció como conclusiones la falta de evidencias a favor o en contra de la efectividad de los medicamentos SRM para el tratamiento de la tos aguda, advirtió sobre las deficiencias metodológicas de los ECA analizados y, finalmente, recomendó la realización de ECA adicionales, ya que la identificación de medicamentos SRM efectivos y seguros para el automanejo de los síntomas asociados con IRAS puede disminuir la pérdida de asistencia a la escuela y el trabajo, así como el número de consultas de atención primaria motivadas por estos procesos.

Con posterioridad a la actualización de la revisión sistemática de la Biblioteca Cochrane, Paul et al publicaron en 2004 un

Conclusiones: a) la administración de una dosis nocturna de dextrometorfano o difenhidramina no fue superior a placebo para reducir la tos asociada con IRAS en niños y adolescentes, ni mejoró el descanso nocturno de los padres, y b) es posible que se precisen dosis de dextrometorfano más altas de las consideradas habitualmente durante la edad pediátrica.

ECA controlado con placebo^{16,17}, en el que estudiaron la eficacia de un antitusígeno (dextrometorfano) y un antihistamínico (difenhidramina) administrados en dosis única al acostarse para el tratamiento de la tos nocturna asociada con IRAS en niños. Una vez más, las intervenciones propuestas no disminuyeron la frecuencia de la tos ni mejoraron la calidad del sueño de los niños y/o sus padres respecto al placebo, si bien se advirtió un posible efecto dosis-respuesta para el dextrometorfano, aunque el empleo de dosis más altas se acompañó con mayor frecuencia de efectos adversos.

Aunque en la mayoría de los ECA analizados los efectos adversos atribuibles a los medicamentos SRM fueron leves, el Committee on Drugs de la American Academy of Pediatrics ha llamado la atención sobre el riesgo potencial de algunos antitusígenos de uso común⁷, como la codeína y el dextrometorfano, y en la bibliografía científica se han publicado casos de intoxicación grave por distintos tipos de medicamentos SRM que incluso han llegado a tener un desenlace fatal¹⁸. Así, los antitusígenos opiáceos se han asociado con insomnio, alteración del comportamiento y depresión respiratoria, y los antihistamínicos, solos o asociados a descongestivos orales, con irritabilidad, somnolencia, letargia, diarrea, distonía, taquicardia e hipertensión arterial⁷. Por otro lado, está bien establecido que la toxicidad potencial de los fármacos para el tratamiento de los síntomas asociados con IRAS aumenta cuando contienen varios principios activos y que la aparición de efectos adversos es tanto más frecuente cuanto menor es la edad del niño¹⁹. En cualquier caso, su condición de medicamentos SRM incrementa la posibilidad de experimentar fenómenos adversos debido a la posibilidad de sobredosificación consciente por los padres, en un intento de aumentar su eficacia y en la creencia de su amplio margen de seguridad, o bien por su empleo en las dosis recomendadas durante tiempos muy prolongados, por no hablar de la posibilidad de ingestión accidental masiva, dada la frecuencia con que estos preparados se encuentran en el hogar.

En cuanto a las implicaciones para la práctica clínica, la falta de pruebas a favor del uso de los medicamentos para la supresión de la tos asociada con IRAS, una vez descartado otro diagnóstico alternativo específico, indica la necesidad de evitar en lo posible su empleo y ofrecer como alternativa a los padres información acerca del curso benigno y autolimitado del proceso y el uso de medidas no farmacológicas, que han mostrado cierto grado de eficacia para el alivio de algunos síntomas, como los lavados nasales con suero salino, así como proponer una nueva valoración clínica si los síntomas persisten durante varios días²⁰. Además, en caso de que los padres no acepten que sus hijos no reciban tratamiento con medicamentos para el alivio de la tos, se debería informar de su posible falta de

eficacia y potenciales efectos secundarios y, en caso necesario, seleccionar un fármaco de composición simple que será administrado a las dosis recomendadas y sólo durante el tiempo necesario para producir el alivio de los síntomas molestos²¹. Finalmente, respecto a las implicaciones para la investigación, es preciso realizar nuevos ECA controlados con placebo bien diseñados en niños, en especial en cuanto a tamaño muestral y utilización de métodos validados, y a ser posible objetivos, pa-

ra la medición de los resultados estudiados, que evalúen la eficacia y la seguridad de los medicamentos SRM para el alivio de la tos y otros síntomas asociados con IRAS. Además, la mayoría de los ECA publicados se refieren a medicamentos no comercializados en España y, en sentido contrario, apenas existe información de otros preparados de uso muy común en nuestro medio, para los que urge la evaluación de su eficacia en la población infantil.

Conclusiones

No hay pruebas científicamente contrastadas a favor de la utilización de medicamentos para el tratamiento de la tos asociada con IRAS en los niños. Hasta la fecha, los ECA controlados con placebo no han podido demostrar la eficacia de los fármacos antitusígenos, mucolíticos y expectorantes, antihistamínicos y descongestivos orales, para la supresión de la tos aguda en los niños. Por otro lado, las formulaciones para el alivio de los síntomas asociados con IRAS pueden ser causa de efectos adversos significativos y su condición de

medicamentos SRM incrementa el riesgo de su sobredosificación e ingestión accidental. En la consulta, los padres deben ser informados de que la tos asociada con IRAS suele ser autolimitada, así como de la falta de eficacia de los medicamentos y la posibilidad de efectos adversos asociados con su uso. Se necesitan más ECA controlados con placebo para determinar la eficacia y la seguridad de los medicamentos SRM para el tratamiento de la tos y otros síntomas asociados con IRAS en los niños.

Bibliografía



- Royal College of General Practitioners, Office of Population Censuses and Surveys, and Department of Health. Morbidity statistics from general practice. Fourth national study 1991-1992. London: HMSO Publications Centre; 1992.
- Kogan MD, Pappas G, Yu SM, Kotelchuck M. Over-the-counter medication use among U.S. preschool-age children. JAMA. 1994;272:1025-30.
- Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, 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 Suppl:133-81.
- McCutcheon H, Fitzgerald M. The public health problem of acute respiratory illness in childcare. J Clin Nurs. 2001;10:305-10.
- Encuesta Nacional de Salud 2003. Instituto Nacional de Estadística [citado 1 Mar 2005]. Disponible en: <http://www.ine.es/inebase/cgi/um?M=/t15/p419&O=inebase&N=8&L>
- Chang AB. Cough: are children really different to adults? Cough. 2005;1:7-22.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough remedies in children. Pediatrics. 1997;99:918-20.
- Taylor JA, Novack AH, Almquist JR, Rogers JE. Efficacy of cough suppressants in children. J Pediatr. 1993;122:799-802.
- Korppi M, Laurikainen K, Pietikainen M, Silvasti M. Antitussives in the treatment of acute transient cough in children. Acta Paediatr Scand. 1991;80:969-71.
- Hutton N, Wilson MH, Mellits ED, Baumgardner R, Wissow LS, Bonuccelli C, 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.
- 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.
- Sakchianont B, Ruangkanasetr S, Chantarojanasiri T, Tapasart C, Suwanjutha S. Effectiveness of antihistamines in common cold. J Med Assoc Thai. 1990;73:96-101.
- Reece CA, Cherry AC Jr, Reece AT, Hatcher TB, Diehl AM. Tape recorder for evaluation of coughs in children. Am J Dis Child. 1966;112:124-8.
- Smith MBH, Feldman W. Over-the-counter cold medications. A critical review of clinical trials between 1950 and 1991. JAMA. 1993;269:2258-63.
- Schroeder K, Fahey T. Fármacos sin prescripción para la tos aguda en niños y adultos en el ámbito ambulatorio (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus. Número 4. Oxford: Update Software Ltd.; 2005. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de: The Cochrane Library. Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.; 2005).
- Paul IM, Yoder KE, Crowell KR, Shaffer ML, McMillan HS, Carlson LC, et al. Effect of dextromethorphan, diphenhydramine and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. Pediatrics. 2004;114:85-90.
- Paul IM, Shaffer ML, Yoder KE, Sturgis SA, Baker MS, Berlin CM Jr. Dose-response relationship with increasing doses of dextromethorphan for children with cough. Clin Ther. 2004;26:1508-14.
- Gunn VL, Taha SH, Liebelt EL, Serwint JR. Toxicity of over-the-counter cough and cold medications. Pediatrics. 2001;108:52-6.
- Gadomski A, Horton L. The need for rational therapeutics in the use of cough and cold medicine in infants. Pediatrics. 1992;89:774-6.
- Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP, Glasgow NJ, Robertson CF, Marchant JM, et al. Cough in children: definitions and clinical evaluation. Med J Aust. 2006;184:398-403.
- Schroeder K, Fahey T. Should we advise parents to administer over the counter cough medicines for acute cough? Systematic review of randomised controlled trials. Arch Dis Child. 2002;86:170-5.