

Cuándo y cómo tratar la tos: un problema frecuente

DR. GUSTAVO GIACHETTO¹

Resumen

Introducción: en el mercado farmacéutico se comercializan diversos preparados antitusígenos, mucolíticos y expectorantes. El uso de estos preparados es controvertido.

Objetivo: analizar la evidencia disponible con relación a la eficacia de los fármacos antitusígenos en niños.

Fuente de datos: se revisó la información publicada en los últimos 10 años en dos bases de datos: Lilacs y Medline.

Selección de datos: la eficacia de los diferentes fármacos fue valorada a través de los resultados de ensayos clínicos controlados. Los artículos no disponibles a texto completo fueron excluidos de la revisión.

Síntesis de datos: aunque la codeína y el dextrometorfano son antitusivos eficaces en adultos, las pruebas de eficacia en niños son escasas. Los patrones de dosificación de estos fármacos se basan en extrapolación de datos obtenidos en adultos. La eficacia de los antitusivos no opioides no ha sido claramente demostrada. En el período analizado no se hallaron ensayos clínicos controlados con butamirato y oxeladina.

Conclusiones: es necesario educar a los padres y personal de salud con relación a la falta de datos de eficacia de estos productos. Son pocas las situaciones en las que están indicados estos fármacos. Si se considera necesario administrar un antitusivo, el más apropiado es quizá un simple jarabe no activo para la tos (placebo).

Palabras clave: TOS-terapia
AGENTES ANTITUSIVOS

Resumo

Introdução: no mercado farmacéutico se comercializam diferentes antitussígenos mucolíticos e expectorantes. O uso destes preparados é controvertido.

Objetivo: analisar a evidência disponível com relação à eficácia dos fármacos antitussígenos em crianças.

Fonte de dados: revisou-se a informação publicada nos últimos 10 anos, em duas bases de dados: Lilacs e Medline.

Seleção de dados: a eficiência dos diferentes fármacos foi avaliada através dos resultados de ensaios clínicos controlados. Os artigos não disponíveis a texto completo foram excluídos da revisão.

Síntese de dados: embora a codeína e o dextrometorfano sejam antitussivos eficazes em adultos, as provas de eficácia em crianças são escassas. Os padrões de dosagem destes fármacos, apoiam-se em extrapolação de dados obtidos em adultos. A eficácia dos antitussígenos não opioides, não tem sido demonstrada com clareza. No período analisado, não se acharam ensaios clínicos controlados com butamirato e oxeladina.

Conclusões: é necessário educar os pais e pessoal da saúde com relação à falta de dados de eficácia destes produtos. São poucas as situações nas que estão indicadas estes fármacos. Considerando a administração dum antitussígeno, o mais apropriado é possivelmente um simples xarope não ativo para a tosse (placebo)

Palabras chave: TOSSE-terapia
ANTITUSSÍGENOS

Generalidades

La tos constituye un importante mecanismo defensivo que contribuye a la eliminación (clearance) de secreciones y material extraño de las vías aéreas.

Involucra un arco reflejo complejo mediado por el vago. Comprende receptores sensibles a diversos estímulos químicos, mecánicos, inflamatorios e infecciosos ubicados a distintos niveles del sistema respiratorio y la existencia de un “centro de la tos” a nivel del sistema nervioso central. Existen evidencias que sugieren que el centro de la tos se encuentra difusamente distribuido en la médula espinal.

En función del tiempo de evolución, la tos se puede clasificar en:

- aguda, menos de tres semanas de evolución, y
- crónica, más de tres semanas de evolución.

Si bien ambos tipos de tos no son mutuamente excluyentes las causas, y por tanto el enfoque diagnóstico y terapéutico, suelen ser diferentes.

Las infecciones respiratorias agudas altas y bajas representan la causa más frecuente de tos aguda. En los tosedores crónicos pueden existir diversas enfermedades, de las cuales el asma, la infección viral recurrente con o sin hiperreactividad de la vía aérea, el síndrome de “goteo o descarga retrorinal”, el reflujo gastroesofágico y los factores ambientales son las más frecuentes. Causas menos comunes pero importantes incluyen: fibrosis quística, bronquiectasias, aspiración de cuerpo extraño, anomalías vasculares congénitas.

Estas consideraciones son importantes en la toma de decisiones terapéuticas.

Tratamiento farmacológico de la tos

Indicaciones y contraindicaciones

La efectividad de la tos depende de la habilidad para producir un flujo aéreo y presión intratorácica elevadas, lo que permite la remoción de las secreciones mucosas adheridas a las paredes de la vía aérea.

En algunos estados patológicos (infecciones respiratorias, asma, displasia broncopulmonar, fibrosis quística) la tos es útil para mantener la permeabilidad de la vía aérea al favorecer el clearance de las secreciones. En estas situaciones la supresión de la tos está contraindicada debido a que ello contribuiría a la obstrucción, hipoxemia e infección secundaria. La kinesioterapia respiratoria cumple aquí un rol fundamental.

La mayoría de las infecciones respiratorias virales, por otra parte, son autolimitadas y la tos se resuelve en pocos días. Se ha descrito que una proporción de estos

pacientes produce, durante la fase aguda de la enfermedad, niveles elevados y persistentes de inmunoglobulina E antiviral específica y presentan síntomas respiratorios persistentes e hiperreactividad bronquial que responde a medicación broncodilatadora inhalatoria.

En otras situaciones clínicas la tos es necesaria aunque inefectiva, especialmente cuando la dinámica ventilatoria no es adecuada por debilidad muscular o cuando las propiedades adhesivas de las secreciones mucosas son importantes (síndrome de Down, enfermedades neuromusculares, fibrosis quística). Diferentes modalidades terapéuticas no farmacológicas protusivas, en estas situaciones, pueden mejorar los mecanismos de la tos haciéndola más efectiva.

Excepcionalmente la tos no productiva, irritativa, seca, no cumple ningún propósito fisiológico y constituye un síntoma molesto que puede inducir vómitos, dificultar la alimentación y el sueño. Es en estas circunstancias que se plantea la necesidad de tratamiento antitusivo.

Modalidades terapéuticas

El tratamiento farmacológico de la tos puede tener dos objetivos diferentes:

1. controlar, prevenir o eliminar la tos (tratamiento antitusivo), y
2. aumentar la efectividad de la tos (tratamiento protusivo).

1. Tratamiento antitusivo

El tratamiento antitusivo puede ser específico o inespecífico.

El tratamiento antitusivo específico está dirigido a la causa (por ejemplo: eliminar exposición pasiva al humo del tabaco u otros contaminantes ambientales) o al mecanismo fisiopatogénico posiblemente implicado (por ejemplo broncodilatadores y/o corticoides inhalatorios en caso de asma o hiperreactividad).

El tratamiento antitusivo inespecífico está dirigido al alivio del síntoma, independientemente de la enfermedad de base y del mecanismo fisiopatogénico implicado. Aquí el objetivo es controlar, más que eliminar la tos. Está indicado cuando no se puede utilizar un tratamiento específico porque se desconoce la causa, no existe un tratamiento definitivo para la enfermedad o lo impide la condición clínica del paciente.

Se dispone de diversos fármacos antitusivos que producen sus efectos a nivel del sistema nervioso central, aunque para la mayoría de ellos no se ha dilucidado completamente el mecanismo de acción.

Desde el punto de vista farmacológico se distinguen dos grandes grupos de fármacos antitusivos:

- opioides, y
- no opioides.

Antitusivos opioides

La codeína presenta efecto antitusivo en dosis inferiores a las analgésicas. Este efecto probablemente es mediado por receptores opioides diferentes a los relacionados con la analgesia. Una vez absorbida, en su mayor parte es metabolizada por glucuronconjugación en el hígado y se excreta principalmente por la orina en forma inactiva. Sin embargo, cerca del 10% sufre desmetilación para formar morfina que es responsable de su efecto analgésico y en parte de sus efectos adversos. No se dispone de estudios farmacocinéticos en niños, pero se debe recordar que en los lactantes la glucuronconjugación hepática es inmadura. La dosis recomendada es 1 mg/kg/día cada 6 horas (dosis máxima 60 mg). El principal efecto adverso es la depresión respiratoria que es improbable con dosis inferiores a 2 mg/kg/día. Otras reacciones adversas derivan de sus efectos opioides (náuseas, vómitos, estreñimiento, miosis, retención urinaria) y de la liberación de histamina (hipotensión, prurito). La farmacodependencia no es un problema relevante durante su administración por períodos. No se recomienda su administración en menores de dos años.

La hidrocodona (dihidrocodeinona) no ha demostrado ventajas comparada con la codeína y presenta similares efectos adversos.

El dextrometorfano es el d-isómero del análogo de la codeína levorfanol. A diferencia del l-isómero carece de propiedades analgésicas y de potencial de adicción y no actúa sobre receptores opioides. Ejerce su acción en el sistema nervioso central elevando el umbral de la tos. Posee un efecto antitusivo similar a la codeína. Dosis antitusivas equipotentes a la codeína producen, en adultos, similar depresión del sistema nervioso central.

Las dosis recomendadas son:

- en menores de 6 meses, 1 mg cada 6 a 8 horas,
- 7 meses a 1 año, 2 a 4 mg cada 6 a 8 horas,
- 2 años a 6 años, 2,5 a 7,5 mg cada 4 a 8 horas y de
- 7 a 12 años, 5 a 10 mg cada 4 horas o 15 mg cada 6 a 8 horas.

Antitusivos no opioides

Se han empleado otros antitusivos de acción central: carbetapentano, caramifeno, clofedianol, glaucina, butamirato, oxeladina.

Cada uno de estos compuestos pertenece a un grupo farmacológico diferente, no relacionado con los opioides. En general se trata de sustancias con menores efectos

adversos. La mayoría de estos fármacos resultan eficaces contra la tos inducida por diversas técnicas experimentales. Sin embargo la capacidad de estas pruebas para valorar la eficacia clínica es limitada. No se dispone de suficientes estudios clínicos controlados que demuestren su eficacia comparada con los antitusivos clásicos.

“La oferta farmacéutica”

En el mercado farmacéutico se comercializan diversos preparados conocidos vulgarmente como “jarabes para la tos”. Muchos de estos preparados contienen mezclas de dextrometorfano o codeína con antihistamínicos, agentes mucolíticos, descongestivos (catecolaminas) y/o antipiréticos.

En la tabla 1 se listan algunos de los preparados disponibles en nuestro medio.

El uso de muchos de estos preparados es controvertido.

Gran parte de los productos farmacéuticos disponibles contienen combinaciones, en dosis fijas, de diversos fármacos de eficacia limitada con posibles interacciones y efectos adversos relevantes. Muchos carecen de propiedades antitusivas y aunque debieran clasificarse como agentes protusivos su eficacia clínica no ha sido demostrada.

La evidencia

El American College of Chest Physicians, la American Thoracic Society y la Canadian Thoracic Society elaboraron un “Consenso para el manejo de la tos como mecanismo defensivo y síntoma”. En dicho Consenso un panel de expertos evaluó la información científica disponible y realizó recomendaciones según el grado y peso de la evidencia. Se consideraron los siguientes grados de evidencia:

- grado I. Por lo menos un ensayo clínico controlado adecuado,
- grado II. Ensayos controlados bien diseñados sin randomización,
- grado II-2. Estudios analíticos bien diseñados de cohorte o caso-control, preferiblemente de más de un centro o grupo de investigación,
- grado II-3. Múltiples series de casos con o sin intervención y
- grado III. Opiniones de autoridades respetadas, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos o reportes de comités de expertos.

La mayoría de los estudios clínicos disponibles fueron realizados en adultos.

En función de los grados de evidencia, en dicho Consenso, se recomienda que en aquellos casos en que está

Tabla 1. Preparados antitusivos, mucolíticos y expectorantes

Nombre comercial	Principios activos
AEROBRONCOL	Ambroxol
BENADRYL- DM	Difenhidramina + dextrometorfano + cloruro amonio + citrato sodio
BENADRYL-E	Difenhidramina + cloruro amonio
BEQUISÁN	Citrato de oxeladina
BEXEDÁN	Clorhidrato de bromhexina
BISOLVÓN	Bromhexina + benzoato sodio + ciclamato sodio + excipientes
CODIPÁN	Codeína + papaverina + teofilina + alcaloides Atropa belladonna
CODOBROM	Codeína + benzoato sodio + terpinol
COFRÓN	Clofeniadol + bromhexina
DI-NEUMOBRÓN	Salicilamida + clorfeniramina
DIONINA	Etilmorfina
DIONINA COMPUESTA	Etilmorfina + camylofina
DOSODOS	Citrato butamirato
ELITOS	Oxeladina
FLUIDAMIN	Ambroxol
GENTIABRÓN	Bromhexina + clofedianol
MUCOLIT	Carboximetilcisteína
MUCOSOLVÓN	Ambroxol
MUCOTOSIL	Bromhexina
NIDIONA	Etilmorfina
PROPÓLEO-D	Propóleos
SELVIGÓN	Pipazetato clorhidrato
SENODIN	Efedrina + propenpiridamina + cloruro amonio + mentol
SILOMAT	Clobutinol
SINECOD	Citrato de butamirato
SUPOTOS	Codeína + pirilamina + eucaliptol + gomenol + excipientes
TALASA	Citrato de butamirato
TOSEX	Carboximetilcisteína
TUSSIONEX	Dihidrocodeinona + feniltoloxamina

indicada terapia antitusiva inespecífica en adultos, debe utilizarse: codeína, dextrometorfano, glaucina, caramifeno (Grado I). Se desaconseja el uso de carboximetilcisteína, bromhexina y levopropoxifeno. La eficacia de estos fármacos no ha sido claramente demostrada en en-

sayos clínicos controlados. Otros fármacos no han sido rigurosamente estudiados.

Existen pocos ensayos clínicos randomizados y controlados con placebo en niños. No se dispone de evidencia suficiente con relación a los preparados antitusivos

en niños, incluidas la codeína y el dextrometorfano. Las pautas de dosificación de estos fármacos se basan en extrapolación de adultos sin tener en cuenta las posibles diferencias en cuanto al metabolismo o a los efectos indeseables en los niños.

A continuación se presentan las conclusiones y recomendaciones del Comité de Drogas de la Academia Americana de Pediatría:

no se dispone de estudios científicos bien controlados que soporten la eficacia y seguridad de los antitusivos opioides (codeína, dextrometorfano) en niños. Las indicaciones para su uso en esta población no han sido bien establecidas,

la supresión de la tos en muchas enfermedades respiratorias puede ser peligrosa y está contraindicada. La tos vinculada a infecciones respiratorias agudas virales habitualmente es autolimitada y puede ser tratada con fluidos y humidificación,

las dosis de los preparados antitusivos disponibles son extrapoladas de la experiencia y datos obtenidos en el adulto. Se han reportado efectos adversos y sobredosis con la administración de estos compuestos en niños. Futuros estudios son necesarios para determinar eficacia, seguridad y dosis, y

es necesario educar a los padres con relación a la falta de efectos antitusivos probados y el potencial riesgo de estos productos.

2. Tratamiento protusivo

Está indicado cuando es necesario aumentar y hacer efectiva la tos (bronquiectasias, fibrosis quística, atelectasia, neumonía). Aunque la solución salina, la amilorida y la terbutalina en aerosol, seguidas de fisioterapia han demostrado aumentar el clearance de la tos (evidencia grado I) la utilidad clínica debe ser determinada en futuros estudios valorando los efectos a corto y largo plazo según la enfermedad de base del paciente. La solución salina hipertónica parece promisoría en pacientes con fibrosis quística.

Summary

Introduction: many antitussive, mucolytic and expectorant preparations are commercialized in the pharmaceutical market. The use of these preparations is controversial.

Objective: to analyze the available evidence in relation with the efficacy of antitussive pharmacological agents in children.

Data sources: information published in the last ten years in two databases: Lilacs and Medline was reviewed.

Data selection: efficacy of the different pharmaco-

logical agents was evaluated by the results of clinical controlled trials. When the complete text of the article was not available it was excluded from the review.

Data synthesis: although codeine and dextromethorphan are effective antitussives in adults, proof of their efficacy in children are scanty.

Dosage recommendations are based on extrapolation of data obtained in adults. The efficacy of non-opiate antitussives has not been clearly proved.

In the analyzed period no clinical controlled trials on butamirate or oxeladine were found.

Conclusions: parents and health personnel education in relation to the lack of evidence on the efficacy of these preparations is necessary. These pharmacological agents are indicated in few situations. If administration of an antitussive is considered necessary, the most appropriate is probably a simple syrup non active against cough (placebo).

Key words: COUGH-therapy
ANTITUSSIVE AGENTS

Bibliografía

1. **Charpin J, Weibel MA.** Comparative evaluation of the antitussive activity of butamirate citrate linctus versus clobutinol syrup. *Respiration* 1990; 57(4): 275-9.
2. **Taylor JA, Novack AH, Almquist JR, Rogers JE.** Efficacy of cough suppressants in children. *J Pediatr* 1993; 122: 799-802.
3. **Reisine T, Pasternak G.** Analgésicos opioides y sus antagonistas. In: Hardman J, Limbird L, Molinoff P, Ruddon R, Goodman Gilman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9ª ed. México: Mc Graw- Hill Interamericana Editores, 1996; 557-93.
4. **Berlin Ch, Mc Carver- May D, Notterman D, Ward R, Weismann D, Wilson G et al.** Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics. Use of Codeine -and Dextromethorphan- Containing Cough Remedies in Children. *Pediatrics* 1997; 99 (6): 918-20.
5. **Irwin R, Boulet L, Cloutier M, Fuller R, Gold P, 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 Supplement; 114 (2):133S-181S.
6. **Anónimo.** Cough medications in children. *Drug Ther Bull* 1999; 37(3): 19 - 21.
7. **Irwin R, Madison J.** The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000; 343: 1715-1721.

Correspondencia: Dr. Gustavo Giachetto. Clínica Pediátrica "A". Centro Hospitalario Pereira Rossell, 3º piso. Bulevar Artigas 1550. Montevideo-Uruguay
E-mail: ggichet@hc.edu.uy