



Antitusígenos en la práctica clínica. ¿Existe evidencia a su favor?

Dres. Stefano Fabbiani, Valentina Catenaccio, Noelia Speranza.

La tos constituye un reflejo que oficia de mecanismo de defensa de la vía aérea y mantiene su permeabilidad, dado por la expulsión rápida de aire a glotis cerrada. Por lo tanto, contribuye a la eliminación de secreciones respiratorias y materiales extraños.(1) En función de su tiempo de evolución, la tos se puede clasificar en aguda, cuando esta es menor de tres semanas de evolución, y crónica cuando es mayor a tres semanas de evolución. En cuanto a sus causas, la más frecuente son las infecciones respiratorias agudas. En la tos crónica sus causas pueden ser múltiples, de las cuales el asma, la infección viral recurrente, el goteo nasal posterior, el reflujo gastroesofágico y el humo de tabaco son las más frecuentes. La mayoría de las infecciones respiratorias son virales y autolimitadas, por lo tanto la tos se resuelve en pocos días y la supresión de la misma es contraproducente debido a que este hecho contribuye a la obstrucción, hipoxemia e infección secundaria.

Está descrito en la literatura que la tos seca irritativa puede permanecer hasta un mes luego de resuelta la infección. Además puede inducir vómitos, dificultar el sueño y ser molesta; es en estas circunstancias que se plantea la necesidad de su tratamiento (1-2).

A pesar del extenso uso de los fármacos antitusígenos, tanto en adultos como en pediatría, no se ha conseguido demostrar su eficacia. El alivio de la tos es explicado habitualmente por el curso natural de las infecciones respiratorias y por el efecto placebo de múltiples medicamentos. El efecto placebo de los antitusígenos está ampliamente demostrado en la literatura y en la mayoría de los ensayos clínicos los fármacos frecuentemente utilizados en la práctica clínica no han demostrado ser superiores que éste. El efecto placebo está asociado a la generación de opioides endógenos (3-4). Está descrito que la mejoría de la tos sería producto de los componentes dulces de los jarabes, como la miel. Una revisión Cochrane que tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la miel como tratamiento de la tos aguda en pediatría incluyó 7 ensayos clínicos comparativos entre la miel, dextrometorfano, difenhidramina, salbutamol, placebo, bromelina y no realizar tratamiento se evidenció que la miel resultó ser superior a placebo, salbutamol y no tratar, y tiene similar eficacia que dextrometorfano y difenhidramina en reducir la tos (5). En un ensayo clínico se evaluó la miel versus dextrometorfano y no tratar, donde resultó ser superior a ambas comparaciones. Sin embargo, el estudio fue criticado dada la limitada cantidad de participantes, tiempo de seguimiento corto y fue financiado por la Junta Nacional de Miel de Estados Unidos (6).

Desde el punto de vista farmacológico se distinguen dos grupos de fármacos antitusígenos: opioides y no opioides. En la Tabla 1 se describen algunos de los antitusígenos disponibles en

nuestro medio (7). Es necesario destacar la irracionalidad de algunas de las combinaciones a dosis fijas disponibles.

Los opioides deprimen el reflejo de la tos por efecto directo en el centro tusígeno, siendo los más utilizados en la práctica clínica con este fin. Las dosis necesarias para alcanzar el efecto antitusígeno son habitualmente menores que para lograr el efecto analgésico. Los más frecuentemente utilizados son codeína, hidrocodona, dihidrocodeína, dextrometorfano y dextropropoxifeno (1-3).

Dentro de los no opioides se han empleado antihistamínicos y otros antitusígenos de los cuales se desconoce su mecanismo de acción. Entre ellos se destacan clofedianol, cloperastina, levodropropicina, benzonatato, carbetapentano, clobutinol, caramifeno, dirnetoxanato, oxolamina, fominobeno, butamirato y oxeladina, pero no se dispone de evidencia que demuestren su eficacia comparada con los antitusivos clásicos (1,3).

Tabla 1. Algunos antitusígenos disponibles en Uruguay.

ANTITUSÍGENOS	
Principio activo	Marca comercial
Butamirato	Sinecod jarabe
Dextrometorfano	Dextro toss jarabe
Etilmorfina	Nidiona gotas
Oxeladina	Bequisan jarabe y gotas
Combinaciones a dosis fijas	
Mentol, alcanfor	Negatos caramelos
Difenhidramina, dextrometorfano	Benadrex jarabe
Efedrina, teofilina, belladona, codeína, fenobarbital	Ebe C comprimidos

Fuente: Farmanuario 2018

La eficacia de los antitusígenos ha sido evaluada en ensayos clínicos controlados comparados con placebo, y en su mayoría no han demostrado ser superiores a éste. Un ensayo clínico publicado en 2005 evaluó la eficacia antitusiva del placebo versus no realizar tratamiento. Se incluyeron

adultos entre 18-65 años con tos seca o ligeramente productiva asociada a infección respiratoria superior de no más de 14 días de duración. Fueron excluidos del trabajo pacientes asmáticos, infección respiratoria baja, mal estado general, embarazo o lactancia, haber recibido mentol 6 horas previas o antitusígenos 24 horas previas o alergia a la vitamina E.

Se aleatorizaron 27 pacientes a recibir placebo, para el cual utilizaron vitamina E y 27 no recibieron tratamiento antitusígeno, a quienes se les determinó la frecuencia de la tos pre y post tratamiento en 15 minutos y el tiempo necesario para suprimir la tos en minutos.

La media en la reducción de la frecuencia de la tos fue de 3 minutos en el grupo sin tratamiento y 18 con placebo ($p=0,003$; 7-21). La diferencia en el tiempo para suprimir la tos fue una media de 1.40 minutos ($p=0,27$; 0.16–2.63) entre ambos grupos (4).

Este efecto placebo fue descrito incluso para opioides, los cuales no son superiores a éste. Eccles et al. describió en 1992 una reducción de 44% de la frecuencia de la tos con placebo, comparado con 50% de reducción con codeína 30 mg/10 ml suspensión, en 91 adultos entre 18-71 años con tos asociada a infección del tracto respiratorio superior. El promedio de tos en el grupo placebo fue de 1,37/min que se redujo a 0.77/min a los 150 minutos post administración ($p<0,001$). Una reducción similar se observó en el grupo que recibió codeína, desde una media de 1,44/min a 0,83/min ($p<0,001$), por lo que no hubo diferencias estadísticamente significativas (8).

Una revisión Cochrane comparó la eficacia de los antitusígenos guaifenesina, dextrometorfano, codeína, difenhidramina, loratadina y pseudoefedrina versus placebo en infecciones respiratorias altas en el ámbito ambulatorio para adultos y niños. Se incluyeron 29 ensayos clínicos aleatorizados, 19 en adultos y 10 en niños, todos ellos compararon diferentes antitusígenos con placebo. La variable primaria fue cualquier resultado sobre la tos; frecuencia, severidad, cantidad de esputo y diferentes medidas de la tos como su sonido, número de accesos de tos, cuestionarios a los pacientes y examen físico. Ninguno de ellos fue superior a placebo. El número de ensayos era pequeño para cada principio activo, con diferencias metodológicas en cuanto a criterios de inclusión y exclusión, número de participantes y posología. En 21 ensayos se describieron efectos adversos, entre los que se destacaron náuseas, vómitos, cefalea y mareos, todos ellos infrecuentes (9).

Se describen diferentes efectos adversos según el fármaco utilizado. Los derivados opioides pueden producir náuseas y vómitos, sedación, mareos, estreñimiento y depresión respiratoria a dosis altas. Los antihistamínicos pueden producir sedación, sequedad de boca, visión borrosa y molestias gastrointestinales (10-13). Recientemente la FDA emitió dos alertas respecto a los medicamentos para la tos que contienen codeína o hidrocodona, con el fin de limitar su uso a adultos mayores de 18 años, porque los riesgos de estos medicamentos superan sus beneficios en menores de 18 años (14,15).

Las recomendaciones de las agencias europea y estadounidense indican no administrar jarabes para la tos en menores de 2 años y la Agencia Canadiense en menores de 6 años. (11,12,13,16)

La guía sobre tratamiento de la tos aguda asociada a infecciones respiratorias del Colegio Americano de Cirujanos de Tórax (CHEST) del 2017 no recomienda el uso off label de antitusígenos, AINE y medicamentos “antigripales”, tanto en adultos como en niños, a menos que hayan demostrado eficacia. Sugiere evitar el uso de medicamentos que contengan codeína en

pacientes menores de 18 años por su riesgo en esta población. Recomienda el uso de miel por encima de difenhidramina, placebo o no tratar, en pacientes comprendidos entre 1 y 18 años de edad (17).

La evidencia disponible no muestra diferencias estadísticas ni clínicamente significativas de los antitusígenos frente a placebo, por lo que su eficacia es dudosa. Se debe considerar que las variables utilizadas para evaluar la tos tienen la dificultad agregada de ser variables blandas, subjetivas.

El efecto placebo juega un papel fundamental en la respuesta terapéutica de los pacientes, y es posible asociar medidas no farmacológicas como líquidos calientes y la miel, con beneficios valorados en ensayos clínicos.

Considerando los riesgos de los antitusivos, y especialmente en poblaciones vulnerables como los niños y la falta de beneficios clínicos demostrados, es cuestionable su valor en la terapéutica. Es importante señalar que los antitusígenos opioides no se encuentran aprobados en menores de 18 años y tienen mayor riesgo de efectos adversos, por lo que deberían evitarse en este rango etáreo.

Son necesarios nuevos estudios y de mayor calidad metodológica para establecer criterios fiables sobre la indicación de los antitusígenos.

Bibliografía

1. Gorena S. Imaña C. Mendoza A. Fármacos antitusivos y antihistamínicos. Rev. bol. ped. 2005; 44(2): 114-117
2. Giachetto G. Cuándo y cómo tratar la tos: un problema frecuente. Arch. Pediatr.Urug. 2001; 72 (4): 281-285
3. Ugarte R. Antitusígenos y Mucolíticos. Asociación Vasca de Pediatría de Atención Primaria. Euskal Herriko Lehen Mailako Pediatría Elkarte Vitoria-Gasteiz, 17 de noviembre de 2012. Disponible en: <http://www.avpap.org/documentos/gasteiz12/antitusigenos.pdf>
4. Lee PC. Jawad MS. Hull JD. West WH. Shaw K. Eccles R. The Antitussive Effect of Placebo Treatment on Cough Associated With Acute Upper Respiratory Infection. Psychosom Med. 2005;67(2):314-7.
5. Honey for acute cough in children. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Apr 10;4:CD007094. doi: 10.1002/14651858.CD007094.pub5.
6. Paul I. Beiler J. McMonagle A. Schaffer M. Duda L. Berlin C. Effect of Honey, Dextromethorphan, and No Treatment on Nocturnal Cough and Sleep Quality for Coughing Children and Their Parents. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007;161(12):1140-1146.
7. Farmanuario ® 2018.

8. Eccles R. Morris S. Jaward M. Lack of the effect of codeine in the treatment of cough associated with acute upper respiratory tract infection. *J Clin Pharm Ther.* 1992 Jun;17(3):175-80.
9. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD001831. doi: 10.1002/14651858.CD001831.pub3.
10. Jesús Flórez. Fármacos antitusígenos y mucoactivos. *Distrés respiratorio. Estimulantes de la respiración. Farmacología humana 6ª edición; Elsevier Masson; p 8.*
11. AEMPS. Ficha técnica Soñodor (difenhidramina). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs//ft/38322/FT_38322.pdf
12. AEMPS. Ficha técnica Iniston (dextrometorfano). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58910/58910_ft.pdf
13. AEMPS. Ficha técnica Codeisan (codeína). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/1778/1778_ft.pdf
14. Alerta FDA. FDA requires labeling changes for prescription opioid cough and cold medicines to limit their use to adults 18 years and older. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm590435.htm>
15. Alerta FDA. FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm>
16. Shefrin A. Goldman R. Use of over-the-counter cough and cold medications in children. *Can Fam Physician.* 2009 Nov; 55(11): 1081–1083.
17. Malesker MA, Callahan-Lyon P, Ireland B, Irwin RS; CHEST Expert Cough Panel. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold: CHEST Expert Panel Report. *Chest.* 2017 Nov;152(5):1021-1037. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.009.