



**Programa de
Información y Formación Médica Continuada
2007-2008
Para el uso racional del medicamento**



Govern de les Illes Balears
Conselleria de Salut i Consum



**Consejo Interterritorial
del Sistema Nacional de Salud**



TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA TOS EN LAS INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR EN PEDIATRIA

Actualización en farmacoterapia pediátrica

15 de Mayo de 2008. Hospital Son Llatzer

Dr. Borja Osona Rodriguez de Torres
Neumología Pediátrica. Hospital Son Dureta





Para los contenidos docentes se recomiendan seguir los criterios siguientes:

- **Temas fundamentalmente relacionados con áreas de terapia farmacológica y dirigidas a fomentar el uso racional de los medicamentos**
- **Independencia y rigor de contenidos científicos. Basados en MBE (medicina basada en la evidencia) y con incorporación de criterios de eficiencia**
- **Se difundirán cuales son las fuentes de información principales que aportan datos científicos objetivos e independientes**
 - **Difundir los aspectos de seguridad de los medicamentos**
- **Se hará especial hincapié en posicionar los fármacos en esquemas terapéuticos con criterios de MBE.**

Tratamiento sintomático de la tos en las ITRS en pediatría

- 1. Uso e impacto de las medicaciones OTC
- 2. Componentes farmacológicos
- 3. Eficacia
- 4. Abuso y toxicidad
- 5. Advertencias y recomendaciones de uso (AAP)
- 6. ¿empleo basado en la evidencia?

Tos: ¿qué es normal...?

- Los niños “normales” tosen.
- Los preescolares sufren de 6-10 ITRS/año
- La duración media de un episodio es 6-14 días
- El síntoma mas molesto y principal es la tos
- Todo esto puede suponer 36-140 días de tos/año

.Treating colds: keep it simple. Comtemp Pediatr 1999;16:109-119

The duration of acute cough in pre-school children presenting to primary care: a prospective cohort study. Fam Pract 2003 ;20(6):696-705.

Tos. Uso e impacto de la medicación

- 1ª causa de visita al pediatra en USA
- 13.000 visitas por cada 10.000 pacientes/año en <4 años
- 40% del global de ventas de medicamentos OTC
- Ventas con un ascenso anual del 7% en UK
- 500 millones de euros/año en UK

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.

Tos. Uso e impacto de la medicación

- 40% de preescolares en USA han recibido 1 o más medicamentos para la tos en el último mes
- 60% de los padres ya han medicado al niño antes de acudir al médico
- 41% no han recibido ninguna información sobre el medicamento empleado
- 95% no recibieron información sobre los efectos secundarios
- 18% recibieron un medicamento contraindicado o no recomendado para su edad

**Use of cold medications for upper respiratory tract infections in children.
Pharmacoepidemiol Drug Saf 2001; 10:323-7**

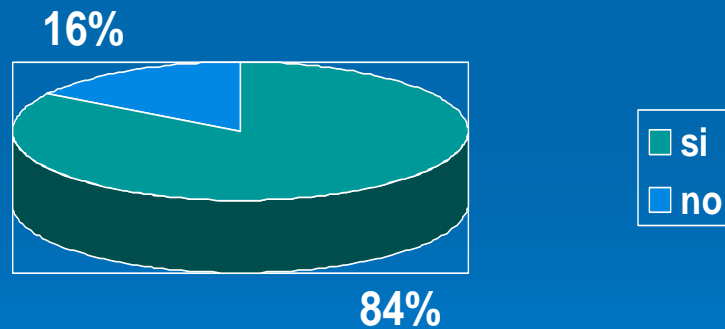
Tos. Uso e impacto de la medicación

- 2,5% informaron de efectos adversos
- Sólo 0,7% emplearon la dosis máxima recomendada
- 92% consideraron la medicación eficaz o muy eficaz
- 89% la volverían a comprar y emplear

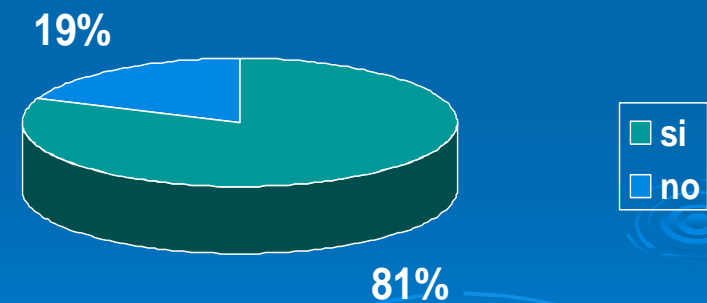
Safety and usage pattern of an OTC ambroxol cough syrup: a community pharmacy based cohort study. Int J Clin Pharmacol Ther 2006;44:409-21

Medicamentos para la tos. Uso en Pediatría HSD

- 1 ¿Has recomendado alguna vez OTC en niños con tos secundaria a ITRS?



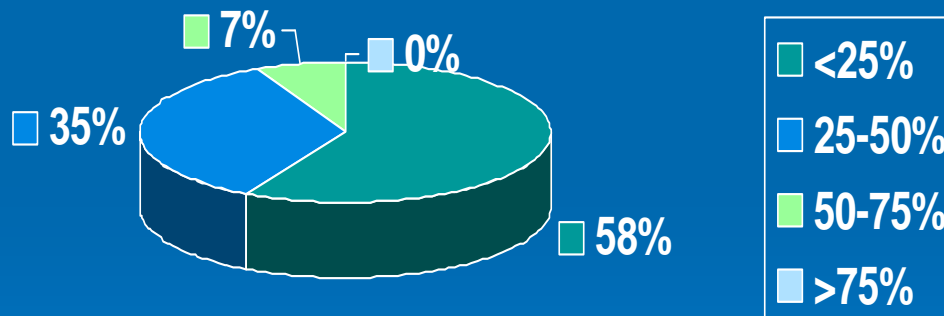
ADJUNTOS (n=16/3)



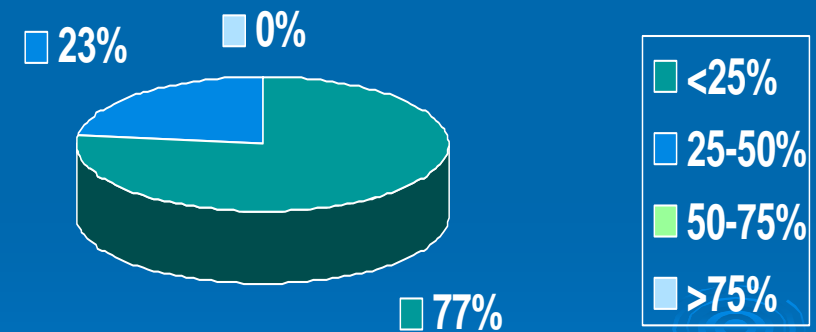
RESIDENTES (n=9/2)

Medicamentos para la tos. Uso en Pediatría HSD

- 2 ¿En que porcentaje de pacientes lo sueles recomendar?



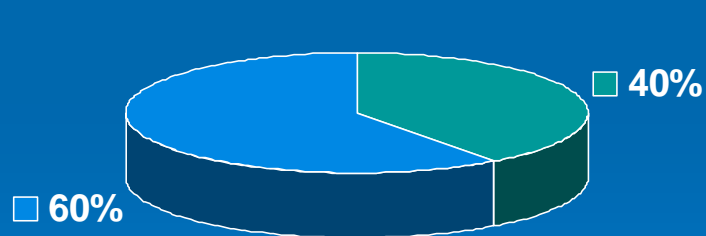
ADJUNTOS (N= 10/6/1)



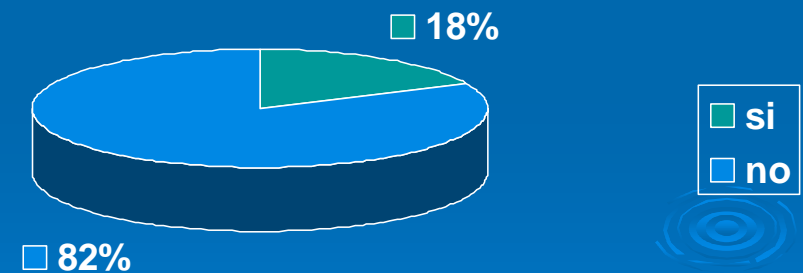
RESIDENTES (n= 7/2)

Medicamentos para la tos. Uso en Pediatría HSD

- 3 ¿Informas a los pacientes sobre los efectos secundarios?



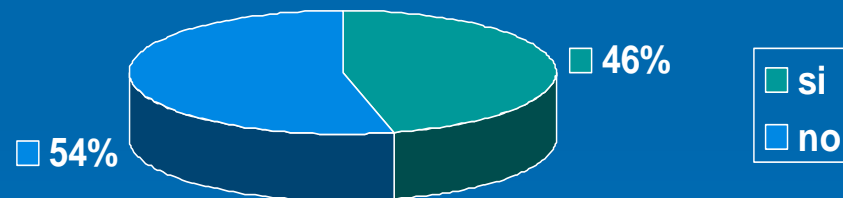
ADJUNTOS (N= 7/10)



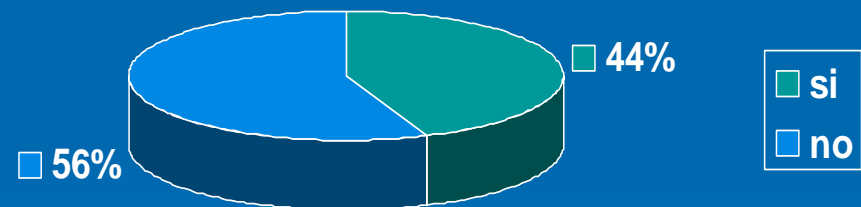
RESIDENTES (N= 2/7)

Medicamentos para la tos. Uso en Pediatría HSD

- 4 ¿Te parecen eficaces?



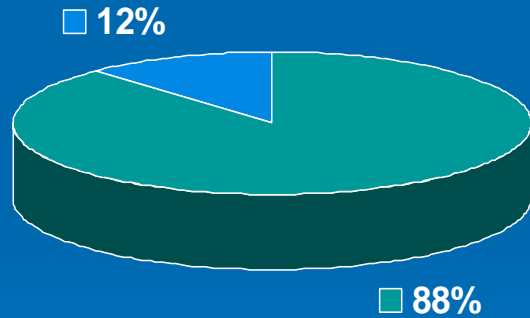
ADJUNTOS



RESIDENTES

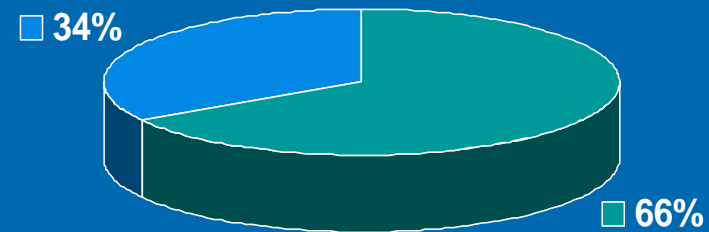
Medicamentos para la tos. Uso en Pediatría HSD

- 5 ¿Cuál es el que mas utilizas?



■ antitusigenos ■ otros

ADJUNTOS



■ antitusigenos ■ otros

RESIDENTES

Componentes farmacológicos

➤ La mayoría son una combinación de los diferentes grupos:

- Antitusígenos
- Expectorantes-
mucolíticos
- Antihistamínicos
- Descongestivos



Componentes farmacológicos

ANTITUSIGENOS

- Actúan inhibiendo directamente el centro de la tos en el bulbo raquídeo
- Pueden tener actividad opioide o no
 - Dextrometorfano: 0,25mg/kg/6h.
Efectos 2º: mareos, excitación, confusión.
10% de la población son metabolizadores lentos
 - Codeína: 0,2-0,3mg/kg/6h
Efectos 2º: depresión SNC y respiratoria, estreñimiento, prurito. Contraindicado en <2a

Componentes farmacológicos

- **Antihistamínicos**: acción antimuscarínica, antiespasmódica, sedante y anticolinérgica. Difenhidramina, fenilamina, clorfeniramina
Efectos 2º: anticolinérgicos, trastornos del ritmo cardiaco, depresión del SNC.
- **Descongestionantes**: vasoconstricción de los vasos de la mucosa nasal. Acción periférica sobre alfa y beta receptores.
Pseudoefedrina, fenilefrina. No recomendado en <2a
Efectos 2º: hipertensión, taquicardia, efecto rebote, insomnio

Componentes farmacológicos

➤ Mucolíticos-expectorantes:

- Disminuyen la viscosidad del moco y estimulan los mecanismos de eliminación de secreciones
Acetilcisteína, guaifinesina, ambroxol, bromhexina.

Efectos 2º: escasos, sólo gastrointestinales

Eficacia

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

PEDIATRICS Vol. 99 No. 6 June 1997, pp. 918-920

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS:

Use of Codeine- and Dextromethorphan-Containing Cough Remedies in Children

Committee on Drugs

Archives of Disease in Childhood 2002;**86**:170-175

ORIGINAL ARTICLE

Should we advise parents to administer over the counter cough medicines for acute cough? Systematic review of randomised controlled trials

K Schroeder and T Fahey

Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings (Review)

Smith SM, Schroeder K, Fahey T



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

The Cochrane Library 2008, Issue 2

Eficacia

- Objetivo: Revisión sobre los efectos de distintos fármacos sobre la tos aguda
- Estrategia de búsqueda: estudios de 1966-enero 2007, en Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, EMBASE, y MEDLINE.
- Contacto con investigadores y compañías farmacéuticas para información adicional sobre estudios publicados o no.
- Sin limitación en idioma o edad.

Schmith S. Over the counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, issue 2.

Eficacia

- Selección de estudios
- Dos investigadores realizaron el screening.

Ensayos controlados aleatorios: medicación para la tos versus placebo en niños y adultos
Se consideraron todos los resultados de la tos (frecuencia, gravedad, cuestionarios a padres y médicos) y los efectos adversos

Resultados principales

- Se encontraron 328 ECA y de ellos se incluyeron 25 ensayos (17 en adultos, 7 en niños)
- Incluían a 3492 personas (616 niños)
- 9 estudios financiados por compañías farmacéuticas
- 6/9 estudios apoyados por las compañías mostraron resultados positivos frente a 3/16 ensayos no financiados

Resultados principales en niños

- Antitusígenos: ni codeína ni dextrometorfano fueron mas efectivos que el placebo
- Expectorantes: ningún estudio cumplió los criterios de inclusión
- Mucolíticos: 1 ensayo favoreció el tto con letosteína del día 4 al 10 comparado con placebo (diferencia 0,2/4 en score de severidad)
- Antihistamínicos: no mas efectivos que el placebo
- Descongestionantes-antiH1: no diferencia con placebo

Resultados 2004-2008

- ECA controlado con placebo
- Dextrometorfano y difenhidramina en niños 2-18a versus placebo
- Mejoría generalizada en todos: gravedad:10,06 puntos en los de medicación, 10,85 p en los de placebo
frecuencia: disminución de 1,9 puntos en los de medicación, y 2,24 puntos en los de placebo
- Mayor descenso de la tos cuanto mas alta la dosis de dextrometorfano(no significación estadística)

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.

Resultados 2004-2008

Child assessment of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo for nocturnal cough due to upper respiratory infection. Clin Pediatr 2006 Sep;45(7):633-40

- El efecto del placebo fue ligeramente superior al de los distintos medicamentos (no significativo)

Resultados 2004-2008

- **Effect of Honey, dextromethrophan and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. Paul M. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007;(161:1140-1146**

La miel fue el tratamiento mas efectivo en mejoría de todos los items (tos, sueño de los niños y sueño de los padres). La miel, pero no el dextrometorfano fue superior a no dar ningun tratamiento.

Efecto placebo

- Mejoría objetiva y subjetiva de los síntomas medidos hasta el 30-40% de los casos
- Revisión de 8 ensayos clínicos muestran que la reducción de la tos es 85% por placebo, 15% por ingrediente activo

**The powerful placebo in cough studies?
Pulm Pharmacol Ther. 2002;15(3):303-8**

- Relacionado con el sabor dulce
- Mediado probablemente por neurotransmisores opioides endógenos

**Mechanisms of the placebo effect of sweet cough syrups. Respir Physiol Neurobiol 2006
28;152(3):340-8**

**The antitussive effect of placebo treatment on cough associated with acute upper
respiratory infection. Psychosom Med 2005;67(2):314-7**

Abuso y toxicidad

- Aumento en los últimos 4 años en el consumo de medicamentos para la tos por su efecto euforizante (x4)
- Dextrometorfano → PCP del “pobre” (5% de adolescentes lo han probado)
- Efectos similares al PCP o ketamina
- Inhibe receptores de n-metil-d-aspartato
→ euforia, disforia y alucinaciones →
vómitos, letargia, ataxia, estupor, coma.

**Dextromethorphan psychosis, dependence and physical withdrawal.
Addict Biol 2005;10(4):325-7.**

Toxicidad

- Los efectos 2º son escasos, pero existe riesgo potencial
- 1994-Fenilpropanolamina → ACVA
- 2000 FDA lo prohibió en USA
- 1/3 de todas las intoxicaciones por OTC son producidas por antitusígenos

Toxicidad

- 750.000 llamadas a los centros de intoxicaciones en 7 años
- Analisis de intoxicaciones: 250.000 tomas, en <6a :72 sucesos graves y 4 muertes(1992)
- 2004-2005> 1500 niños fueron tratados por intoxicación por estos medicamentos en hospitales USA
- El riesgo de muerte es mayor en <2 años
- No existen dosis reconocidas para <2 años



Adverse Events From Cough and Cold Medications in Children

Pediatrics. 2008 Abr;121(4):783-87

Toxicidad

Over-the-counter cold medications-postmortem findings in infants and the relationship to cause of death.

J Anal Toxicol. 2005 ;29(7):738-43.

- 10 lactantes < 1 año muertos en relación a medicaciones OTC para la tos

Infant deaths associated with cough and cold medications--two states, 2005.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007 ;56(1):1-4.

- 3 lactantes < 6m muertos en relacion a OTC para la tos

Toxicidad

Causas que favorecen la intoxicación

- Múltiples principios activos, generalmente en combinación
- Dosis extrapoladas del adulto
- Falta de percepción como “medicamentos”
- Utilizados por su efecto sedante
- Errores de dosis agudos y crónicos al no ser prescritos por un médico
- Creencia en amplio margen de seguridad
- Gran disponibilidad en el domicilio

Advertencias

Over the Counter but No Longer under the Radar — Pediatric Cough and Cold Medications. Sharfstein J.

N Engl J Med. 2007 Dec 6;357(23):2321-4

- Marzo 2007. Se exige a la FDA una declaración sobre su falta de seguridad y efectividad en <6a
- Octubre 2007. Reunión del Pediatric Committee and the Nonprescription Drug Advisory Committee
- Votación unanime: acción inmediata en contra de su uso en <6a. Necesidad de estudios en niños de 6-11a.
- No decisión. Retirada voluntaria del mercado (Novartis, Mc Neil Consumer): Pediacare, Tylenol, Triaminic..

Citing serious risks, FDA recommends no cold and cough medicines for infants.

JAMA. 2008 Feb 27;299(8):887-8

Sale of infant cough medicines splutters to a halt . Lancet 2008.Abr:1138

RECOMENDACIONES AAP

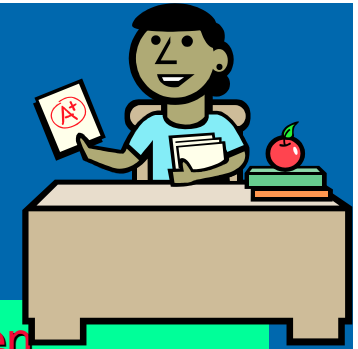
American Academy of Pediatrics recommendations and conclusions

- (1) There are no well controlled scientific studies to support efficacy in children and indications for their use have not been established.
- (2) Suppression of cough in many pulmonary diseases may be hazardous and contraindicated. Cough due to acute viral infection is short-lived and can be treated with fluids and humidity.
- (3) Dosage guidelines for children are extrapolated from adult data. Adverse effects and overdosage associated with administration of cough and cold preparations in children are reported. Further research on dosage, safety, and efficacy needs to be done in children.
- (4) Education of parents about lack of proven antitussive effects and potential risks of these products is needed.

From [7].

Curr Opin Pediatr, Volume 18(2).April 2006.184-188

Educación



Parents on the Web: Risks for Quality Management of Cough in Children
Chiara Pandolfini, BA, Piero Impicciatore, MD, and Maurizio Bonati, MD
PEDIATRICS Vol. 105 No. 1 January 2000, p. e1

- *"Conclusions. As the results of this study show, a parent navigating the Internet for information on the home management of cough in children will no doubt find incorrect advice among the search results.*
- *At present, the most reliable sources of information accessible to the public remain medical professionals and information packets peer-reviewed by them "*

Uso “¿razonable?” de los medicamentos para la tos

Questions Concerning Cough Preparation Statement by the AAP Committee on Drugs

To the Editor.—

After reading the AAP statement concerning cough preparations in children published in the June 1997 issue of *Pediatrics*, I became very concerned and somewhat irritated at the content for the following reasons:

1. The article, as a whole, appears to be somewhat biased and even, if not, makes recommendations that are impractical for the vast majority of general pediatricians in private practice, as well as, I suspect, many other pediatricians. The reasons for this impracticality are self-evident and do not require further elaboration.
2. Although my wife is an attorney, who often takes nonmedical plaintiff's cases, I still object to articles of this type, which, despite the small disclaimer, provide a terrific reference for lawsuits in which there is an alleged adverse reaction to one of these medications that are widely prescribed.
3. Most importantly, I believe that children, like adults, should have the benefit of reduction of pain and discomfort. This type of article helps to perpetrate a systematic bias against symptomatic relief in children that would never be tolerated by adults. Although others always try to counter with the statement “First do no harm,” there is virtually always a minimal risk in anything that is done in medicine. To have no chance of doing harm at all, the result in most cases would be to do nothing.

Kenneth J. Reid, Jr, MD, FAAP

PEDIATRICS Vol. 102 No. 3 September 1998 661

Uso “¿razonable?” de los medicamentos para la tos

**Over the counter cough medicines for acute cough. The fact that people keep buying the medicines is itself evidence. *BMJ* 2002;324:1158
Letters**

“Patients derive enough benefit from over the counter cough medicines to purchase them in the first place and to keep returning for more. **This in itself is evidence**, although not of the double blind, randomised, placebo controlled variety.”

**Gap exists between practice and research. *BMJ* 2002;324:1159
Letters**

“The paper by Schroeder and Fahey **made me laugh out loud.**¹ Of course cough medicines don't work; but as a general practitioner I **shall continue encouraging patients to use them**, and I hope that NHS Direct will do the same. Why?

To make them feel that they can do something to help...”