

# Eficacia del uso de dextrometorfano para el tratamiento de la tos en pediatría: Revisión sistemática

Programa de Introducción a la Metodología de la Investigación en Pediatría

Artículo de Revisión bibliográfica

1<sup>er</sup> Premio de las V Jornadas Científicas de Investigación de Residentes

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Comité de Docencia e Investigación 2016

ANA PAULA ELENO BEIERBACH<sup>a</sup>, MARÍA FLORENCIA LUCANO<sup>a</sup>, Y MARÍA DE LA PAZ JAUREGUIZAR<sup>b</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** Los antitusivos, entre ellos el dextrometorfano, son medicamentos ampliamente utilizados para el tratamiento de la tos. Si bien el dextrometorfano es un antitusivo eficaz en adultos, esto no ha sido demostrado en niños.

**Objetivos:** Revisar la evidencia disponible sobre la eficacia del dextrometorfano en el tratamiento de la tos aguda asociada a infección de vía aérea superior en niños entre 2 y 18 años.

**Materiales y métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica cuya búsqueda fue realizada en MEDLINE, LILACS y COCHRANE. Se incluyeron 6 artículos, todos ellos ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

**Conclusiones:** Con los resultados obtenidos de los 6 estudios incluidos en esta revisión, concluimos que el dextrometorfano no es significativamente más eficaz que el placebo para el tratamiento de la tos y que es necesario evaluar las dosis administradas y los efectos adversos en nuevos estudios de alta calidad realizados en niños, ya que la mayoría lo fueron en adultos.

**Palabras clave:** dextrometorfano, tos, antitusivos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Antitussives like dextromethorphan are medications widely used in the treatment of

cough. Although dextromethorphan has been shown to be an effective antitussive in adults, its effects on children have not been convincingly demonstrated.

**Objectives:** To review the available evidence on the efficacy of dextromethorphan in the treatment of acute cough symptoms associated with upper airway infections in children between 2 and 18 months of age.

**Methods:** We undertook a bibliographical review based on search results from the databases MEDLINE, LILACS, and COCHRANE. Six articles were included in the review, all of which were randomized and controlled clinical trials.

**Conclusions:** With the results obtained from the six studies included in this review, we conclude that dextromethorphan is not significantly more effective than placebo for the treatment of cough in children. Moreover, given that the majority of available studies were conducted in adults, it is necessary to undertake rigorous new studies to further evaluate administered doses and the adverse effects of dextromethorphan on children.

**Key words:** dextromethorphan, cough, antitussives.

## INTRODUCCIÓN

La tos es un mecanismo de defensa reflejo a la irritación química, mecánica o inflamatoria del árbol traqueobronquial y mediante el cual se eliminan secreciones y partículas extrañas. En la mayoría de los casos, la tos es causada por infecciones virales o bacterianas que pueden afectar el tracto respiratorio superior y/o inferior.

Según el tiempo de persistencia de la tos, se la puede clasificar con criterio cronológico en: aguda, a la tos que dura menos de 3 se-

a. Residente de 1<sup>o</sup> año de Clínica Pediátrica, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

b. Tutora. Médica Pediatra, Becaria de Investigación del GCBA, Servicio de Parasitología y Chagas, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

E-mail: pazjaureguizar@hotmail.com

manas; persistente o subaguda, a aquellos cuadros en los que la duración de la tos oscila entre 3 semanas y 3 meses; y crónica, cuando la tos persiste más de 3 meses. Se denomina tos recurrente a la que reaparece a intervalos frecuentes, generalmente cada 7 a 15 días y se manifiesta casi siempre con el mismo patrón.<sup>1</sup>

La tos aguda irritativa asociada a una infección de las vías aéreas superiores en niños es motivo de consulta muy frecuente en pediatría. Si bien la mayoría de los casos son causados por infecciones virales que se autolimitan, la tos constituye un motivo de preocupación frecuente para los padres ya que muchas veces afecta las actividades cotidianas del niño, principalmente el sueño, y es por ello que acuden a la consulta en búsqueda de un medicamento que disminuya este síntoma.

Varias preparaciones que contienen mezclas de antihistamínicos, descongestivos, expectorantes, antipiréticos y antitusivos, se encuentran en el mercado y son de venta libre.

Entre estos últimos, existen diferentes fármacos (dextrometorfano, codeína, entre otros), que han sido ampliamente utilizados para el tratamiento de la tos. Son medicamentos que actúan inhibiendo el reflejo de la tos, ya sea a nivel central o periférico, siendo los primeros los de efecto más potente.

En cuanto al dextrometorfano en particular, es un antitusivo de acción central que actúa aumentando el umbral de la tos y sus efectos persisten durante 5 a 6 horas.<sup>2</sup> Si bien el dextrometorfano es un antitusivo eficaz en adultos, esto no ha sido demostrado en niños.<sup>3,4</sup>

Por otro lado, las dosis utilizadas en pediatría surgen de extrapolar las empleadas en adultos, sin tener en cuenta las particularidades del metabolismo, biodisponibilidad y toxicidad de estos fármacos en los niños.<sup>3,5</sup> En éstos, se han reportado eventos adversos serios tales como arritmias, alteración de la conciencia e incluso muertes, especialmente en niños menores de 2 años.<sup>6</sup>

Debido al riesgo de toxicidad y la limitada evidencia publicada acerca de su efectividad es que el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en el año 2006 recomienda no utilizar estos fármacos en niños menores de 2 años.<sup>6</sup>

En cuanto a los niños y adolescentes entre 2 y 18 años, hay evidencia acerca de la efectividad del uso de miel como antitusivo<sup>7</sup>, pero la evidencia acerca del uso de dextrometorfano es escasa, dado que existen pocos ensayos clínicos randomizados y controlados con placebo en este grupo etario.<sup>4</sup>

Es por este motivo que decidimos realizar esta revisión sistemática para valorar la evidencia disponible sobre la eficacia del dextrometorfano en ese grupo etario.

## OBJETIVOS

Revisar la evidencia disponible sobre la eficacia del dextrometorfano en el tratamiento de la tos aguda asociada a infección de vía aérea superior en niños y adolescentes entre 2 y 18 años.

## MATERIALES Y METODOS

La búsqueda bibliográfica fue realizada entre los meses de Octubre y Diciembre de 2015. Como estrategia de búsqueda de artículos se utilizó la base de datos MEDLINE, a través del buscador PUBMED, LILACS y COCHRANE (ver *Tabla 1: Flujograma*).

En la búsqueda en MEDLINE, a través de Pubmed, se consideraron los siguientes términos: *cough AND dextromethorphan*. Se obtuvieron 299 artículos a los cuales se les aplicaron los siguientes filtros: edad de 0 a 18 años; publicados en idioma inglés, español y francés, y realizados en humanos, obteniéndose 79 artículos. A estos 79 artículos se le aplicaron los criterios de inclusión y exclusión.

**Criterios de inclusión:** niños y adolescentes de 2 a 18 años con tos asociada a infección de vía aérea superior y se incluyeron ensayos clínicos, estudios de cohortes y estudios de casos y controles.

**Criterios de exclusión:** artículos que incluían a pacientes con tos crónica o que presentan enfermedades como asma, neumonía, laringitis, rinitis alérgica, fibrosis quística, tuberculosis y displasia broncopulmonar (DBP), y aquellos en los que los niños y adolescentes habían recibido dextrometorfano o algún antihistamínico en las 24 horas previas (ver *Tabla 2: Criterios de inclusión y exclusión*).

De los 79 artículos, se revisaron los títulos y resúmenes disponibles y se excluyeron 39 artículos por no responder a la pregunta inicial y/o no cumplir con los criterios de inclusión y exclusión.

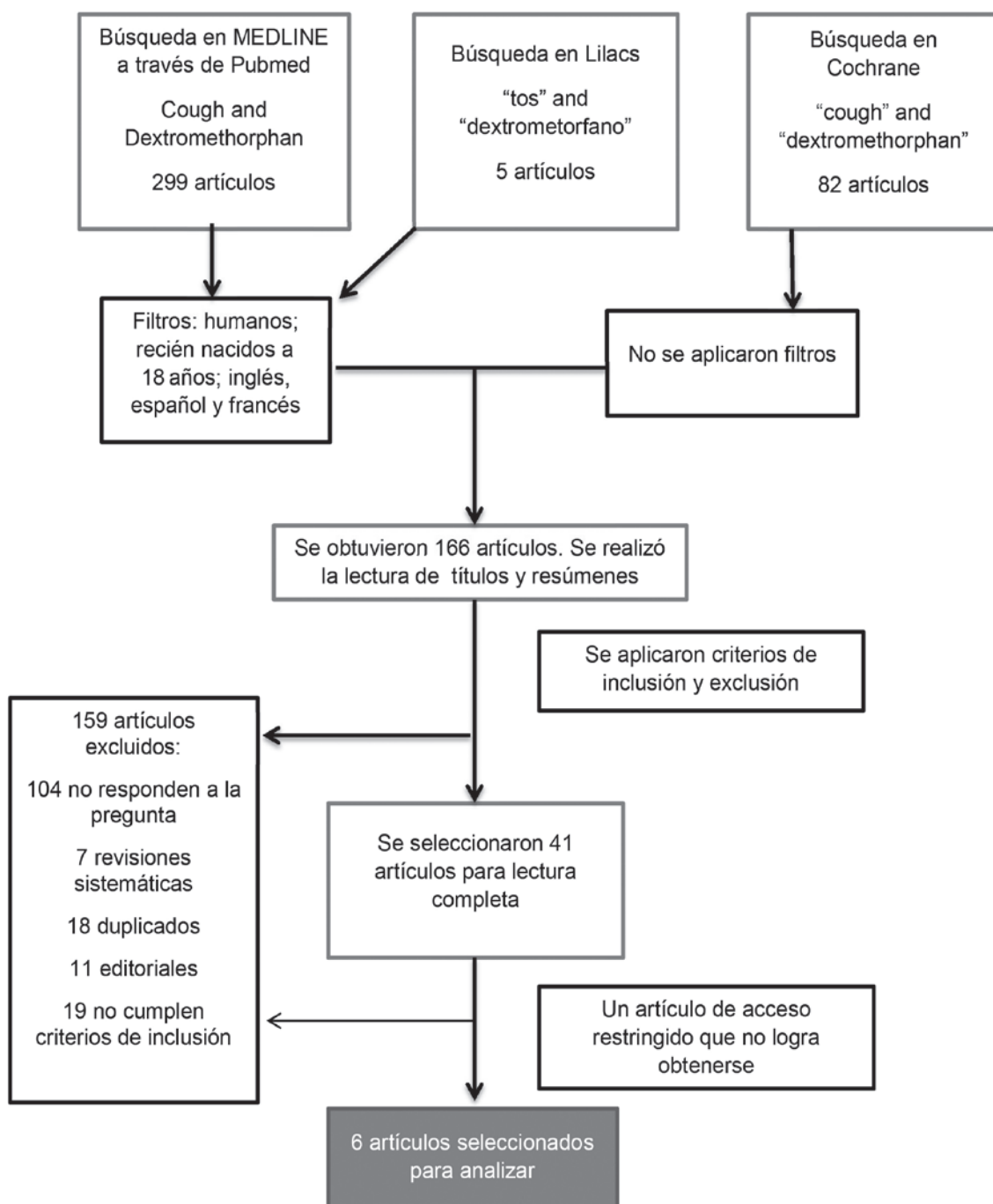
Finalmente se realizó la lectura crítica y completa de 40 artículos. Se descartaron 34 artículos por no responder a la pregunta clínica planteada y/o no respetar los criterios de inclusión y exclusión. De esta manera se seleccionaron 6 artículos para esta revisión (ver Tabla 1).

En el buscador Lilacs, se utilizó la siguiente combinación de términos DeCS: “tos” AND “dextrometorfano”, aplicándose los mismos

filtros que en MEDLINE. Se obtuvieron 2 artículos, de los cuales 1 se descartó por ser una revisión sistemática. El artículo restante no se pudo obtener completo.

En COCHRANE, se utilizaron los mismos términos que en Pubmed y se obtuvieron 82 artículos. Se excluyeron 50 artículos por no responder a la pregunta inicial, 19 por no cumplir con los criterios de inclusión/exclusión y 13 por haber sido seleccionados en las

**Tabla 1: Flujograma**



búsquedas previas. Finalmente no se incluyó ningún artículo de Cochrane.

## RESULTADOS

Luego de haber realizado la búsqueda y aplicado los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron seis ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) (ver Tablas 2 y 3).

El primer estudio seleccionado corresponde a Shadkam MN. et al. (2010) "A comparison of the effect of honey, dextromethorphan, and diphenhydramine on nightly cough and sleep quality in children and their parents".<sup>8</sup>

Es un ensayo clínico controlado randomizado, doble ciego, realizado entre los meses de Diciembre del 2008 y Mayo del 2009, que incluyó a 139 niños entre 2 y 5 años (edad media 37.65 meses) con tos asociada a infección de vía aérea superior (rinorrea, congestión nasal y odinofagia) de 5 días de evolución.

Se excluyeron los niños y adolescentes con enfermedad pulmonar crónica, asma, rinitis, neumonía, laringotraqueitis y aquellos que habían recibido dextrometorfano, anti-histamínicos, difenhidramina o inhibidores del citocromo P450 4 horas previas a acostarse.

Se los distribuyó en forma aleatoria en 4 grupos a los que se les indicaron diferentes tratamientos, en única dosis, para mitigar la tos. Un grupo recibió 2,5 ml de miel (n= 33), otro 7,5 mg de dextrometorfano (n= 36), un tercer grupo 6,25 mg de difenhidramina (n= 34) y el grupo control que recibió placebo (n= 36).

Para evaluar los resultados se utilizó una encuesta con una escala tipo Likert de 0 a 6 puntos (siendo 0 sin síntomas y 6 con síntomas severos) realizada a uno de los padres el día previo y el día posterior a la administración del medicamento.

Para la frecuencia de la tos, la miel presentó un score de 4,09 puntos previo al estudio y disminuyó a 1,93 puntos posterior a la administración del tratamiento (p<0,001) en comparación con el dextrometorfano que presentó un score de 4,08 previo al estudio y 2,47 puntos posterior al mismo. El placebo 4.19 y 3,11 puntos previo y posterior al estudio respectivamente.

En cuanto a la severidad de la tos la miel presentó un score de 3,84 y 1,51 puntos en comparación con el dextrometorfano 3,86 y 2,16 y placebo 3,86 y 2,69 puntos previo y posterior al estudio respectivamente.

De forma similar el grupo que recibió miel presentó una mayor mejoría en la calidad del sueño de los niños y sus padres en comparación con el dextrometorfano y el placebo.

Los autores concluyeron que la miel es significativamente más efectiva para disminuir la frecuencia y severidad de la tos y mejorar el sueño de los niños y sus padres en comparación con el resto de los tratamientos (P<0,01).

El segundo estudio analizado corresponde al de M. Paul et al. (2007) "Effect of Honey, Dextromethorphan, and No Treatment on Nocturnal Cough and Sleep Quality for Coughing Children and Their Parents".<sup>9</sup>

**Tabla 2: Criterios de inclusión y exclusión**

	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Idioma	Inglés, español y francés.	
Población	Niños de 2 a 18 años que reciben dextrometorfano para el tratamiento de la tos asociada a infección de la vía aérea superior.	Pacientes con tos crónica o enfermedades de base como asma, neumonía, laringitis, rinitis alérgica, fibrosis quística, tuberculosis y displasia broncopulmonar (DBP).
Diseño del estudio	Ensayos clínicos, estudios de cohorte y estudios de casos y controles.	Serie de casos, reportes de casos, editoriales y revisiones sistemáticas.
Tratamiento previo		Administración de dextrometorfano o algún antihistamínico las 24 horas previas.

Tabla 3: Resultados

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Shadkam MN et al. (2010)	Ensayo clínico randomizado	139 niños de 24 a 60 meses con tos asociada a infección respiratoria alta de 5 días de evolución	Compara la administración de miel (2,5 ml), dextrometorfano (7,5mg) y difenhidramina (6,25mg) con respecto al grupo placebo, en única dosis	La miel fue significativamente más efectiva para disminuir la frecuencia y severidad de la tos y mejorar el sueño
Paul IM et al. (2007)	Ensayo clínico randomizado	105 niños de 2 a 18 años con tos asociada infección respiratoria alta de menos de 7 días de evolución	Compara el uso de dextrometorfano (8,5mg/dosis en niños de 2 a 5 años, 17mg/dosis de 6 a 11 años y 34mg/dosis en niños de 12 a 18 años) y miel (volumen equivalente al de dextrometorfano según la edad) con placebo	La miel disminuyó significativamente la frecuencia y severidad de la tos, las molestias generadas en los niños y el sueño tanto en los niños como sus padres. El dextrometorfano no fue significativamente mas efectivo que el placebo
Korppi M et al. (1991)	Ensayo clínico randomizado	75 niños entre 1 y 10 años con tos asociada a infección respiratoria alta	Compara el uso de dextrometorfano (7,5 mg en menores de 7 años y 15 mg en mayores), dextrometorfano mas salbutamol (salbutamol 1mg en menores de 7 años y 2 mg en los mayores) y el grupo placebo durante tres días	La frecuencia y gravedad de la tos disminuyeron en los tres grupos, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los mismos
Yoder KE et al. (2006)	Ensayo clínico randomizado	37 niños de 6 a 18 años con tos asociada a infección respiratoria alta	Compara el uso de dextrometorfano (dosis según la edad) y difenhidramina (dosis según el peso) con respecto a un grupo control que recibió placebo	Las diferencias entre los grupos no fueron significativas, aunque se observó una tendencia hacia una mejor calidad del sueño y disminución de la severidad de la tos con difenhidramina
Malobika Bhattacharya et al (2013)	Ensayo clínico randomizado	120 niños entre 1 y 12 años con tos asociada a infección respiratoria alta de menos de 7 días de evolución	Compara el uso de dextrometorfano (5mg/dosis), prometazina (0,5 mg/kg/dosis) y placebo durante tres días	No hubo diferencias significativas entre el uso de dextrometorfano y prometazina con respecto al grupo control para mejorar la tos, calidad del sueño y disminuir los vómitos pos tusígenos. Los efectos adversos (dolor abdominal, nauseas, vómitos) fueron mas frecuentemente observados en el grupo de dextrometorfano y prometazina.
Taylor JA et al. (1992)	Ensayo clínico randomizado	49 niños entre 18 meses y 12 años, con tos nocturna asociada a infección respiratoria alta de menos de 14 días de evolución	Se compara el uso de dextrometorfano y codeína con placebo durante tres días	No se encontraron diferencias significativas entre el tratamiento con dextrometorfano y placebo para mejorar la tos. Los efectos adversos reportados fueron somnolencia, hiperactividad y diarrea

Es un ensayo clínico controlado, randomizado, doble ciego realizado entre Septiembre de 2005 y Marzo de 2006 en un consultorio pediátrico en Hershey, Pennsylvania.

Se incluyeron 105 niños entre 2 y 18 años que concurrían a una consulta de atención por guardia por presentar tos y rinorrea de menos de 7 días de evolución asociada a una infección de vías aéreas superiores.

Se excluyeron los niños con signos y síntomas de una enfermedad tratable como asma, neumonía, sinusitis o aquellos con historia previa de enfermedad pulmonar crónica y los que habían recibido dextrometorfano o algún antihistamínico en las 6 a 12 horas previas.

Se estratificaron en 3 grupos según la edad: 2 a 5 años, 6 a 11 y 12 a 18 años, y se distribuyeron en forma aleatoria y doble ciego en tres grupos; un grupo de 33 niños recibió dextrometorfano (8,5 mg/dosis en niños de 2 a 5 años, 17 mg/dosis de 6 a 11 años y 34 mg/dosis de 12 a 18 años); otro grupo de 35 niños recibió miel con un volumen equivalente al de dextrometorfano según la edad y, por último, un grupo control de 37 niños que recibió placebo.

Los pacientes recibieron la medicación correspondiente media hora antes de dormir y se realizó una encuesta con una escala tipo Likert con 5 preguntas (siendo 0 puntos sin síntomas y 6 puntos síntomas severos) a uno de los padres el día previo y el día posterior a la administración del medicamento para evaluar la respuesta al mismo. Dicha escala evaluaba frecuencia, severidad, molestias e interrupción del sueño del niño y de los padres.

En cuanto a la frecuencia de la tos, el grupo que recibió miel mejoró 1,89 puntos la escala en comparación con el grupo que recibió dextrometorfano (mejoró 1,39 puntos) y placebo (mejoró 0,92 puntos). Algo similar ocurrió al evaluar la severidad de la tos; el grupo que recibió miel mejoró la escala 1,80 puntos y el grupo de dextrometorfano y placebo 1,30 y 1,11 puntos respectivamente.

En relación a las molestias que genera la tos en los niños, la escala mejoró 2,23 puntos en el grupo que recibió miel, 1,94 en el grupo de dextrometorfano y 1,30 en el grupo control.

Por último, también se evaluó la calidad del sueño de los niños y sus padres con mejoría de la escala en 2,49 para la miel, 1,79

y 1,57 puntos para el dextrometorfano y placebo respectivamente. Como conclusión podemos observar que la miel es significativamente más efectiva en comparación con el dextrometorfano y el placebo para mejorar la frecuencia y severidad de la tos, disminuir las molestias que genera en el niño y mejorar la calidad del sueño en los niños y en los padres ( $P < 0.01$ ).

El tercer estudio seleccionado corresponde al de Korppie et al. (1991) "*Antitussives in the Treatment of Acute Transient cough*".<sup>10</sup>

Es un ensayo clínico controlado, randomizado y doble ciego realizado en el año 1991 en dos consultorios pediátricos en Kuopio, Finlandia, que incluyó 75 niños entre 1 y 10 años con tos asociada a infección respiratoria alta.

Se distribuyeron al azar en un grupo que recibió dextrometorfano ( $n = 24$ ), otro que recibió dextrometorfano más salbutamol ( $n = 25$ ), y el grupo control que recibió placebo ( $n = 26$ ), durante tres días. La dosis de dextrometorfano fue 7,5 mg en menores de 7 años y 15 mg en los mayores de 7 años y la de salbutamol 1 mg en menores de 7 años y 2 mg en los mayores, que corresponden a 5 ml de la preparación en menores de 7 años y 10 ml en los mayores. Los mismos volúmenes se utilizaron en el placebo.

Se realizó una encuesta con una escala entre 0 a 3 puntos (siendo 0 sin síntomas y 3 síntomas severos) y se evaluó frecuencia y severidad de la tos durante el día y la noche.

En el análisis del estudio se concluyó que la frecuencia y severidad de la tos disminuyeron en los tres grupos (56% en el grupo dextrometorfano mas salbutamol, 66% en el grupo dextrometorfano y 73% en el grupo placebo) pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los mismos. Por otro lado, se evaluó también la incidencia de efectos secundarios (como temblor, palpitaciones, insomnio, vómitos, náuseas) que fue baja e igual en los grupos de tratamiento y control (8 pacientes en el grupo dextrometorfano mas salbutamol, 12 en el dextrometorfano y 12 en el placebo).

El cuarto estudio analizado corresponde al de Yoder et al. (2006) "*Child Assessment of Dextromethorphan, Diphenhydramine, and Placebo for Nocturnal Cough Due to Upper Respiratory Infection*".<sup>11</sup>

Es un estudio controlado, randomizado y doble ciego realizado desde Junio de 2002 a Mayo de 2003 en dos guardias de pediatría en Hershey, Pennsylvania, que incluyó 37 niños y adolescentes 6 a 18 años con tos debida a una infección de vía aérea superior.

Fueron distribuidos aleatoriamente en 3 grupos, que recibieron dextrometorfano (n= 12), difenhidramina (n= 12) y placebo (n= 13) respectivamente. La dosis de dextrometorfano fue la recomendada por el prospecto según la edad, la de difenhidramina según peso de acuerdo a un vademecum pediátrico y el placebo fue un volumen equivalente al de dextrometorfano según la edad.

Los resultados fueron evaluados a través de una escala tipo Likert de 7 puntos realizada a los padres y una escala visual a los niños en la que tenían que identificar una cara correspondiente a su estado de la enfermedad, ambas interrogando sobre la frecuencia de la tos, la dificultad para conciliar el sueño, la severidad de la tos nocturna y las molestias que la tos ocasionaba.

Se obtuvo como resultados que tanto la disminución de la frecuencia de tos nocturna (dextrometorfano mejoría de 1,75 puntos, difenhidramina 1,58, y placebo 1,38), como la mejoría en la dificultad para conciliar el sueño (dextrometorfano mejoría de 1,17 puntos, difenhidramina 2,92, y placebo 1,15), la disminución de la severidad de la tos nocturna (dextrometorfano mejoría de 1,15 puntos, difenhidramina 2,17, y placebo 0,75) y las molestias que la tos ocasionaba (dextrometorfano mejoría de 1,00 puntos, difenhidramina 1,92, y placebo 0,85) no mostraron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento. Se observó una tendencia hacia una mejoría en la calidad del sueño y una disminución de la severidad de la tos en el grupo que recibió difenhidramina, aunque estos resultados no fueron significativos.

El quinto estudio analizado corresponde al de Malobika Bhattacharya et al. (2013) "*To Compare the Effect of Dextromethorphan, Promethazine and Placebo on Nocturnal Cough in Children Aged 1-12 y with Upper Respiratory Infections: A Randomized Controlled Trial*".<sup>12</sup>

Es un ensayo clínico realizado desde Junio a Agosto del 2011 en un hospital de tercer nivel en el norte de India. Se incluyeron 120 niños entre 1 y 12 años (edad media 5.5)

cursando una infección de vía aérea superior definida por la presencia de tos y rinorrea de menos de 7 días de evolución. Se excluyeron los niños que presentaban signos y síntomas de enfermedades como asma, rinitis, neumonía, sinusitis, entre otras y aquellos que habían recibido dextrometorfano o algún antihistamínico en las 24 horas previas.

Se distribuyeron aleatoriamente y doble ciego en tres grupos de 40 niños cada uno luego de la estratificación según la edad (1-5 años y 6-12 años). Un grupo recibió dextrometorfano (5mg/dosis cada 6-8 horas), otro prometazina (0,5mg/kg/dosis cada 8 horas) y por el último un grupo que recibió placebo (preparado multivitamínico) durante tres días.

Mediante una escala realizada el día previo y luego de 3 días de administración del fármaco se evaluó la frecuencia de la tos, calidad del sueño de los niños y sus padres y la presencia de vómitos pos tusígenos durante tres días, siendo 1 punto sin síntomas y 4 puntos con mayor cantidad de síntomas.

Según esta escala la reducción para dichos objetivos fue de 4,6, 4,5 y 4,0 puntos para prometazina, dextrometorfano y placebo respectivamente (p= 0,103). No se observaron diferencias en los resultados en los dos grupos de edades. Los autores concluyen que no hubo diferencias significativas entre el dextrometorfano y la prometazina en comparación con el grupo control para mejorar la tos, la calidad del sueño de los niños y sus padres y los vómitos pos tusígenos. En cuanto a los efectos adversos fueron notificados en 29 niños (dolor abdominal, vómitos, náuseas, irritabilidad) y fueron más frecuentemente observados en los grupos que recibieron dextrometorfano y prometazina aunque esto no fue estadísticamente significativo con respecto al grupo control.

Por último, el sexto estudio analizado fue "*Efficacy of cough suppressants in children*", de James A. Taylor et al.<sup>13</sup>

Es un ensayo clínico randomizado realizado durante los meses de invierno de 1988 a 1991 en consultorios pediátricos privados de Washington donde se incluyeron 49 niños entre 18 meses y 12 años (edad media 4,7) con tos nocturna asociada a infección respiratoria alta de menos de 14 días de evolución.

Previo al inicio del estudio se interrogó a los padres sobre la frecuencia de la tos en los niños y se incluyeron aquellos que refe-

rían tos nocturna "a menudo" (definida por la presencia de 10 a 20 episodios de tos o un episodio prolongado) o "muy a menudo" (más de 20 episodios de tos nocturna o más de un episodio prolongado). Se excluyeron los niños con enfermedad pulmonar subyacente (asma, fibrosis quística o DBP) y aquellos que durante el estudio requirieron broncodilatadores o antibióticos.

Se distribuyeron en forma aleatoria y doble ciego en un grupo que recibió dextrometorfano (n= 19), otro que recibió codeína (n= 17) y un grupo control que recibió placebo (n= 13) durante 3 días.

Para evaluar los resultados se utilizó una escala ordinal luego de una encuesta a los padres, siendo 0 puntos ningún síntoma y 4 puntos síntomas muy a menudo, realizada el día previo y durante cada día del tratamiento.

En el análisis de los resultados, se excluyó a 8 niños por haber tomado la medicación a menor dosis y por no haber completado la encuesta correctamente. La reducción del score para la tos al tercer día de tratamiento fue de 2,2 para la codeína y el placebo y 2,1 para el grupo que recibió dextrometorfano.

Como conclusión, la tos mejoró en los 3 grupos durante los 3 días de tratamiento; sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo placebo y el grupo que recibió dextrometorfano.

En cuanto a los efectos adversos, estos fueron reportados en 18 pacientes que presentaron diarrea (placebo 3 y codeína 1), hiperactividad (dextrometorfano 2 y codeína 3) y somnolencia (placebo 3 y dextrometorfano 3) y un niño de 4 años perteneciente al grupo que recibió codeína, presentó una imagen compatible con neumonía en la radiografía de tórax dos días después de haber completado el estudio.

## DISCUSIÓN

La tos es un mecanismo de defensa reflejo frente a la irritación del árbol traqueobronquial que, en la mayoría de los casos, es causada por infecciones virales y/o bacterianas y que constituye un motivo de consulta muy frecuente en pediatría.

Las preparaciones de venta libre que contienen antitusivos, entre ellos el dextrometorfano, que es eficaz en adultos, no ofrecen suficiente evidencia acerca de su efectividad en niños. Es por este motivo que en esta re-

visión sistemática fueron analizados 6 ECCA realizados en pacientes en edad pediátrica. Se excluyeron del análisis los niños menores de 2 años, debido a que el CDC recomienda no utilizar estos fármacos en este grupo etario por el riesgo de toxicidad.

Luego de analizar los ECCA seleccionados se observa que el dextrometorfano utilizado en niños y adolescentes entre 2 y 18 años, muestra en todos ellos una disminución en las escalas utilizadas en los estudios en cuanto a la frecuencia y severidad de la tos, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa con respecto al placebo.

Por otra parte, tanto el ECCA realizado por Shadkam MN<sup>8</sup> et al., y Paul M et al.,<sup>9</sup> muestran que el grupo que recibió miel presentó una mejoría más evidente en cuanto a la calidad del sueño de los niños y sus padres en comparación con el dextrometorfano y el placebo.

El dextrometorfano no parece ser más efectivo que el placebo en resolver la tos asociada a infección de la vía aérea superior. Esto probablemente se deba a que los cuadros agudos son causados, en su mayoría, por infecciones virales del tracto respiratorio superior, que no requieren tratamiento, ya que resuelven con o sin él en el transcurso de los días debido a que el organismo es capaz de autolimitarlos.

Con respecto a los efectos adversos, éstos fueron evaluados en tres de los ECCA analizados. Los más frecuentemente observados fueron náuseas, vómitos y dolor abdominal.

En el estudio de Korppie et al.,<sup>9</sup> se observó una baja incidencia tanto en el grupo que recibió dextrometorfano como en el grupo control.

En el estudio de Malobika Bhattacharya et al.,<sup>12</sup> fueron más frecuentemente observados en el grupo que recibió dextrometorfano aunque esto no fue estadísticamente significativo con respecto al grupo control a diferencia del estudio de James A. Taylor et al.<sup>13</sup> donde los efectos adversos fueron reportados tanto en el grupo de dextrometorfano como en el grupo control.

Estos estudios administraron la droga durante tres días, a diferencia del estudio de Shadkam MN. et al.,<sup>8</sup> que administra una única dosis del fármaco y esto haría más difícil la aparición y valoración de efectos adversos.



En cuanto a las limitaciones de los estudios, en los seis ECCA incluidos en esta revisión, se encontraban bien definidos los criterios de inclusión y exclusión y no hubo pérdida de pacientes, excepto en los estudios realizados por Shadkam MN et al.<sup>8</sup>, en el que se perdieron 21 pacientes, y el de James A. Taylor et al.,<sup>13</sup> en el que se perdieron 8 pacientes pero éstos fueron excluidos al momento del análisis en ambos estudios.

Sin embargo, cabe destacar que la forma de evaluar los síntomas en estos seis trabajos, es mediante escalas cualitativas, utilizando cuestionarios respondidos por los padres y/o los propios niños, con el riesgo de obtener respuestas subjetivas.

Además, los resultados están expresados según los puntajes obtenidos en dichas escalas cualitativas; preguntas como ¿Qué tan frecuentemente tose su hijo?, debiendo responder utilizando una escala con respuestas que varían entre “nunca” y “constantemente”<sup>8</sup>, podría no tener la suficiente sensibilidad para detectar las diferencias entre los grupos analizados. Otra limitación observada en el estudio de Shadkam MN. et al.,<sup>8</sup> es que sólo se administra una única dosis del antitusivo, lo cual podría no demostrar todos los beneficios de los mismos ni tampoco dar lugar a la aparición de efectos adversos.

Por otro lado, las dosis administradas diferían en todos los ECCA, en algunos se utilizaron dosis fijas y otros las ajustaron según el peso o la edad, lo que hace difícil su comparación. Además, solo dos estudios (M Paul et al., y Malobika Bhattacharya et al.) estratificaron a los niños según la edad, lo que sería interesante para evaluar las dosis y la incidencia de efectos adversos a diferentes edades, aunque en estos dos estudios no se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos según edad.

Por último, la gran mayoría de los estudios encontrados en la búsqueda inicial, fueron realizados en adultos; sólo 6 artículos incluían población pediátrica, y fueron realizados con un número reducido de pacientes, por lo que hay poca evidencia disponible.

Por otra parte, durante la búsqueda se encontró una revisión sistemática<sup>7</sup> que evalúa la eficacia de la miel como tratamiento de la tos asociada a infección de vías aéreas superiores en comparación con el dextrometorfano, difenhidramina y placebo, concluyendo que

la miel es significativamente más efectiva con respecto al placebo en disminuir la frecuencia y severidad de la tos y en mejorar la calidad del sueño de los niños y sus padres, pero no se encontró una diferencia significativa en la disminución de la frecuencia de la tos entre la miel y el dextrometorfano.

En cuanto a los efectos adversos reportados, éstos fueron leves (nerviosismo, insomnio e hiperactividad, dolor abdominal, náuseas y vómitos, somnolencia).

En el grupo que recibió miel, el 9,3% de los niños y adolescentes presentó efectos adversos leves en comparación con el 2,7% del grupo que tratado con dextrometorfano, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. A conclusiones similares llegan los ensayos clínicos realizados por Shadkam MN. et al.,<sup>8</sup> y M. Paul et al.,<sup>9</sup> en los que la miel fue significativamente más efectiva que el placebo en disminuir la frecuencia y severidad de la tos; si bien el dextrometorfano sería más efectivo que el placebo, esta diferencia no fue significativa en ninguno de los dos estudios.

Estos resultados demuestran que la miel, es una opción de tratamiento sintomático de la tos con efectividad demostrada, por lo que parece ser una mejor alternativa que el dextrometorfano, para el tratamiento de la tos asociada a infecciones de la vía aérea superior en niños mayores de 1 año.

De todas maneras, sería necesario realizar estudios con mayor cantidad de población que evalúen los efectos adversos y las dosis del dextrometorfano, en niños y adolescentes.

## CONCLUSIONES

La tos asociada a una infección de vías aéreas superiores es una consulta muy frecuente en pediatría, donde los padres concurren en búsqueda de un “jarabe para la tos”.

Sin embargo, las situaciones en las cuales hay una indicación clara de antitusivos son muy escasas ya que en la mayoría de los casos son cuadros que no revisten gravedad y se autolimitan con el tiempo. A pesar de esto, los preparados de venta libre que contienen dextrometorfano son ampliamente utilizados.

Con los resultados obtenidos de los 6 estudios incluidos en esta revisión, concluimos que el dextrometorfano no es significativamente más eficaz que el placebo para el tratamiento de la tos y que es necesario evaluar las dosis administradas y los efectos adver-

sos en nuevos estudios de alta calidad realizados en niños, ya que la mayoría fueron realizados en adultos. A su vez, consideramos que es muy importante educar a los padres y al personal de salud sobre la falta de eficacia de estos fármacos en el tratamiento de la tos en niños de 2 a 18 años para evitar que sigan siendo utilizados en las infecciones de vía aérea superior, con el riesgo de efectos adversos que su uso conlleva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Scigliano S, Tos crónica en el niño, en Macri CN, Teper AM. Enfermedades respiratorias pediátricas. Editorial McGraw Hill Interamericana; 2003.
2. Gutstein HB, Akil H. Antitusivos de acción central. En: Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. Editorial McGraw Hill Professional; 2011.
3. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Use of codeine and dextromethorphan containing cough remedies in children. *Pediatrics* 1997;99:918-20.
4. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; (1):CD001831. [Acceso: 3 de Noviembre de 2015]. [Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18253996>].
5. Dolansky G, Rieder MI. What is the evidence for the safety and efficacy of over-the-counter cough and cold preparations for children younger than six years of age? *Paediatr Child Health* 2008;13(2):125-7.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Infant death associated with cough and cold medications two states, 2005. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2007 issue: 1;56:14.
7. Oduwole O, Meremikwu MM, Oyo-Ita A, Udo EE. "Honey for acute cough in children". *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 14;3:CD007094. [Acceso: 3 de Noviembre de 2015]. [Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22419319>].
8. Shadkam MN, Mozaffari-Khosravi H, Mozayan MR. A comparison of the effect of honey, dextromethorphan, and diphenhydramine on nightly cough and sleep quality in children and their parents. *J Altern Compl Med* 2010;16(7):787-93.
9. Paul IM, Beiler PIM, McMonagle J, Shaffer A et al. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Arch Pediatr Adol Med* 2007;161(12):1140-6.
10. Korppi M, Laurikainen K, Pietikaenen M, Silvasti M. Antitussives in the treatment of acute transient cough in children. *Acta Paediatrica Scandinavia* 1991;80:969-71.
11. Yoder KE, Shaffer ML, La Tournous SJ, Paul IM. Child Assessment of Dextromethorphan, Diphenhydramine, and Placebo for Nocturnal Cough Due to Upper Respiratory Infection. *Clin Pediatr* 2006;45(7):633-40.
12. Malobika Bhattacharya, Neha Joshi, Sangita Yadav. To Compare the Effect of Dextromethorphan, Promethazine and Placebo on Nocturnal Cough in Children Aged 1-12y with Upper Respiratory Infections: A Randomized Controlled Trial. *Indian J Pediatr* 2013;80(11):891-5.
13. Taylor JM, Novack AH, Almquist JR, Rogers JE. Efficacy of cough suppressants in children. *J Pediatr* 1993;122(5 Pt 1):799-802