**MEDICAMENTOS PARA EL RESFRÍO Y LA TOS: precaución en niños menores de 2 años**

***(Julio 2007)***

Caffaratti , M.; Lascano, V.; Briñón ,M. C.

Centro de Información sobre Medicamentos

Departamento de Farmacia - Facultad de Ciencias Químicas

Universidad Nacional de Córdoba

**Introducción**

Según un estudio publicado en enero de 2007 por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) del gobierno estadounidense, señala que los medicamentos para el resfrío y la tos pueden ser perjudiciales y hasta mortales para los niños más pequeños.1

El estudio realizado entre los años 2004 y 2005, señaló que 1519 niños menores de 2 años, acudieron a los servicios de urgencia, por presentar reacciones adversas (incluyendo sobredosis) a medicamentos para el resfrío y la tos. Entre los resultados del estudio se identificaron 3 casos de bebés fallecidos, con niveles plasmáticos de psedoefedrina muy superiores a los niveles normales.2

En consecuencia, la Administración Nacional de Medicamentos y Alimentos de EEUU (FDA) envió en enero de 2007, un comunicado dirigido a pediatras, otros profesionales de la salud y pacientes, advirtiendo sobre el cuidado y la precaución al administrar y prescribir medicamentos para el resfrío y la tos en niños menores de 2 años.3

**Falta de eficacia en menores de 2 años**

A pesar de que los medicamentos para el resfrío y la tos, pueden aliviar algunos síntomas en adolescentes y adultos, los estudios clínicos han demostrado que no alivian los síntomas en la población pediátrica más joven.4, 5

La FDA luego de realizar una revisión de la eficacia y seguridad de los medicamentos para el resfrío y la tos, aprobó su uso solo en niños mayores de 2 años.2

**Dosificación en menores de 2 años**

No existe ninguna dosis aprobada por la FDA de medicamentos para el resfrío y la tos, en menores de 2 años, ya que no ha sido estudiada en niños de este grupo etario. Por este motivo, los prospectos en EEUU indican que la dosis debe ser establecida por el médico.2

**Información sobre pseudoefedrina**

Entre todos los medicamentos para el resfrío y la tos, proporcionamos en este informe información adicional sobre pseudoefedrina, por los siguientes motivos:

    Los 3 casos fatales publicados por el estudio del CDC, presentaban niveles tóxicos de pseudoefedrina.

    En Argentina, existen numerosas especialidades medicinales que contienen pseudoefedrina como principio activo en las formas farmacéuticas de gotas o jarabes, para ser administradas en lactantes y niños menores de 2 años.

    Las mismas en sus prospectos indican las dosis para bebés desde 1 mes de edad en adelante.

**Toxicidad de pseudoefedrina 5**

La pseudoefedrina además de no ser efectiva en niños, está asociada con muchos efectos tóxicos como hipertensión, taquicardia y estimulación del sistema nervioso central (que se presenta con agitación, insomnio, sicosis y/o convulsiones).

Otros efectos tóxicos posibles son hemorragia cerebral y accidente cerebrovascular. También han sido informados infarto de miocardio y arritmias.

La pseudoefedrina puede presentar efectos tóxicos similares a la fenilpropalonamina, excepto que puede producir taquicardia en lugar de la bradicardia que ocurre con fenilpropanolamina. (La fenilpropanolamina fue retirada del mercado de Argentina en el año 2000, debido al riesgo de accidentes cerebrovasculares).

La toxicidad puede deberse entre otras razones a:

* Errores en la dosificación.
* Falta de información clara en los prospectos.
* Administración en niños de especialidades medicinales formuladas para adultos.

La pseudoefedrina debe usarse con precaución en lactantes (especialmente recién nacidos y prematuros) debido al mayor riesgo de presentar efectos adversos.7

**Acción farmacológica de la efedrina y sus derivados**.

La pseudoefedrina es un estereoisómero de la efedrina. Se utiliza fundamentalmente como agente constrictor de los vasos de la mucosa naso-orofaríngea. Se absorbe bien por vía oral y su acción se mantiene durante 4-6 horas. Se elimina por orina, en su mayor parte de forma activa.8

La efedrina es una fenil-isopropanolamina no catecólica, aislada inicialmente de las plantasEphedra. Fue el primer simpaticomimético útil por vía oral debido a la alta biodisponibilidad y a la prolongada duración de su acción.

Tiene la capacidad de estimular la liberación de catecolaminas al estilo de la tiramina, motivo por el cual puede provocar taquifilaxia. Además, activa directamente a los alfa y beta adrenoceptores. Dado que pasa la barrera hematoencefálica, actúa también en el sistema nervioso central. Estimula el corazón, aumenta la presión arterial, provoca constricción en los vasos de la mucosa, ocasiona dilatación bronquial, estimula el sistema nervioso generando cierta acción anfetamínica (por ejemplo insomnio), produce midriasis e inhibe el detrusor.8

**Mecanismo de acción 9**

La pseudoefedrina, se comporta como un agonista de los receptores alfa-1 y en menor medida de los  receptores beta. El agonismo sobre los receptores alfa-1 da lugar a una vasoconstricción de los vasos sanguíneos, incluidos los de la mucosa nasal, disminuyendo el contenido de sangre y la hinchazón de la mucosa, lo que produce un efecto descongestionante de las vías nasales. Por otra parte, el efecto agonista sobre receptores beta podría dar lugar a una broncodilatación, disminuyendo la resistencia al flujo de aire.

Por otra parte, la pseudoefedrina  al igual que la efedrina se comporta como agonista indirecto, siendo captado por la fibra simpática, desplazando a la noradrenalina de sus vesículas y favoreciendo su liberación. La noradrenalina liberada podría potenciar los efectos simpaticomiméticos de la pseudoefedrina al actuar sobre sus receptores. Sin embargo, este mecanismo produce una depleción de los niveles de catecolaminas en la fibra simpática, lo que ocasionaría taquifilaxia.

La pseudoefedrina tiene efectos similares a los de la efedrina, aunque su actividad vasoconstrictora y los efectos centrales son inferiores que los de ésta.9

**Efectos adversos de pseudoefedrina 9**

En general, tiene efectos adversos poco frecuentes a las dosis recomendadas, aunque pueden aumentar en intensidad y gravedad a dosis mayores. Las alteraciones más frecuentes son:

- Digestivas: Puede aparecer naúseas, vómitos, dispepsia y sequedad de boca.

- Neurológicas/sicológicas: Es frecuente la aparición de casos de estimulación nerviosa, especialmente en pacientes sensibles. Suele cursar con nerviosismo, excitabilidad, insomnio, mareo o vértigo. Más raramente se han descripto casos de astenia, cefalea y temblor. En casos más graves y normalmente asociado a sobredosis, podría aparecer ansiedad, somnolencia, convulsiones y alucinaciones.

- Cardiovasculares: La pseudoefedrina puede dar lugar a arritmia cardíaca, con taquicardia y palpitaciones, sobre todo a altas dosis o en pacientes predispuestos a los efectos simpaticomiméticos. También puede producirse hipertensión arterial y bradicardia refleja.

- Respiratorias: disnea.

- Genitourinarias: En ocasiones podría aparecer retención urinaria en pacientes con hipertrofia prostática.

- Oftalmológicas: Se han descripto casos de blefaroespasmo, con fotofobia y lagrimeo.

- Alérgicas/dermatológicas: Se han descripto casos de reacciones de hipersensibilidad, con urticaria y erupciones exantemáticas. En los casos más graves han aparecido leucopenia, agranulocitosis y trombopenia.

- Generales: exceso de sudoración, palidez.

**Advertencias especiales en adultos y niños9**

**Consejos al paciente:**

- Se recomienda no superar la dosis diaria prescripta por el médico.

- Se debe suspender el tratamiento y acudir al médico si los síntomas persisten por más de cinco días, si empeoran o si aparece fiebre alta, mareos, insomnio o nerviosismo.

- Se debe avisar al médico o al farmacéutico si el paciente tiene diabetes, enfermedades del corazón, hipertensión o glaucoma, así como si está en tratamiento con cualquier otro fármaco.

- Se recomienda suspender el tratamiento al menos 24 horas antes de una intervención quirúrgica.

**Consideraciones especiales:**

- Se recomienda monitorizar periódicamente la presión arterial en pacientes hipertensos y la glucemia en pacientes diabéticos.

- Se aconseja distanciar la toma entre IMAO (Inhibidores de la monoaminooxidasa) y pseudoefedrina al menos 14 días.

**Contraindicaciones9**

- Hipersensibilidad a cualquier componente del medicamento.

- Cardiopatía grave o diabetes mellitus incontrolada.

- Pacientes en tratamiento con antidepresivos del tipo IMAO en los 14 días antes de iniciar la terapia con pseudoefedrina.

**Precauciones9**

- Pacientes en los que la estimulación simpática pudiese empeorar sus patologías, como aquellos con diabetes, glaucoma, cardiopatia (insuficiencia coronaria, isquemia coronaria), arritmia cardíaca, hipertensión arterial, hipertiroidismo, feocromocitoma o hipertrofia prostática.

La utilización de pseudoefedrina o cualquier otro simpaticomimético podría agravar los síntomas de estas enfermedades, por lo que no se recomienda su utilización sin prescripción facultativa. En caso de cuadros graves, como diabetes descompensada o cardiopatía grave, puede ser recomendable evitar la administración de pseudoefedrina.

**Sobredosis9**

*Síntomas:* En caso de sobredosis, suelen aparecer síntomas adrenérgicos asociados a la estimulación cardíaca y nerviosa. Entre otros síntomas puede aparecer excitabilidad, nerviosismo, inquietud, alucinaciones, taquicardia con latidos irregulares y continuados, hipertensión arterial, taquipnea y disnea. En ocasiones se han descripto bradicardia e hipotensión de rebote. En los casos más graves podría aparecer hipopotasemia, sicosis, convulsiones, coma y crisis hipertensivas.

*Tratamiento:* El tratamiento recomendado consiste en la administración de eméticos y posterior lavado gástrico dentro de las 4 horas siguientes a la sobredosis. El carbón adsorbente sólo es útil si se administra durante la primera hora; salvo que se administre en formas de liberación controlada. La diuresis forzada junto con un acidificante urinario aumentará la eliminación de la pseudoefedrina siempre y cuando la función renal sea adecuada. No obstante, no se recomienda la diuresis en casos de sobredosis grave.

Si ya ha tenido lugar la absorción, se debe vigilar al individuo. Se recomienda monitorizar el estado cardíaco y medir los niveles de electrolitos en suero. Si existen signos de toxicidad cardíaca, puede estar indicado el uso de propranolol por vía intravenosa. La hipopotasemia se puede tratar con la infusión lenta de una solución diluida de cloruro potásico, monitorizando la concentración sérica de potasio durante la administración y varias horas después. Para el delirio o las convulsiones se puede administrar diazepam por vía intravenosa.

**Interacciones9**

- Acidificantes urinarios (cloruro de amonio). La administración de cloruro de amonio o cualquier otro fármaco acidificante, podría favorecer la eliminación de la pseudoefedrina, debido a que este fármaco es una amina de carácter básico. Se podría producir una disminución de la actividad farmacológica.

- Alcalinizantes urinarios (bicarbonato sódico). Se han descripto casos de pacientes en los que el tiempo de vida media de la pseudoefedrina aumentaba un 71-100% luego de  la administración de un alcalinizante urinario. Este efecto podría deberse a la menor solubilidad de la pseudoefedrina en la orina básica, al tratarse de una base débil.

- Anestésicos por inhalación. La administración de pseudoefedrina antes o poco después de la anestesia, podría aumentar el riesgo de arritmias ventriculares graves, especialmente en pacientes con cardiopatía preexistente, ya que los anestésicos sensibilizan en gran medida al miocardio frente a los efectos de los simpaticomiméticos. En el caso de que el paciente sea sometido a una intervención quirúrgica programada, se recomienda suspender la administración de este medicamento al menos 24 horas antes de la operación.

- Antidepresivos tricíclicos. Los antidepresivos tricíclicos podrían potenciar los efectos vasopresores de las aminas simpaticomiméticas, dando lugar a crisis hipertensivas. Se recomienda evitar la asociación.

- Antihipertensivos. La administración conjunta de pseudoefedrina y antihipertensivos como los beta-bloqueantes, la metildopa o los diuréticos podría reducir la actividad antihipertensiva, debido a los efectos vasopresores de la pseudoefedrina. Además los beta-bloqueantes han dado lugar a casos de crisis hipertensivas al administrarlos con pseudoefedrina, debido al bloqueo beta, lo que favorece la mayor unión de la pseudoefedrina a los receptores alfa-adrenérgicos. Se recomienda controlar periódicamente la presión arterial.

- Digoxina. La administración simultánea de digoxina con pseudoefedrina podría aumentar el riesgo de arritmias cardíacas.

- Estimulantes nerviosos (anfetaminas, cocaína, xantinas). La administración conjunta podría potenciar la estimulación nerviosa, dando lugar a excitabilidad intensa. Se recomienda evitar la asociación. La cocaína podría además aumentar los efectos cardiovasculares secundarios.

- Guanetidina. La pseudoefedrina se opone a los efectos simpaticolíticos de la guanetidina, tanto al estimular la liberación de la noradrenalina como al unirse a receptores alfa-1. Existe riesgo de perder los efectos terapéuticos de la guanetidina, co la aparición de hipertensión. Se recomienda evitar la asociación.

- Hormonas tiroideas. Podría producirse una potenciación de los efectos de ambos fármacos, con riesgo de hipertensión arterial e insuficiencia coronaria.

- IMAO. Los IMAO han dado lugar a potenciación de los efectos de la pseudoefedrina debido a la inhibición del metabolismo de la noradrenalina, intensificándose y prolongándose los efectos vasopresores y estimulantes cardíacos, y dando lugar a cefalea, arritmias cardíacas, vómitos o crisis hipertensivas y/o hiperpiréticas repentinas e intensas. La pseudoefedrina no debe administrarse durante el tratamiento con IMAO ni durante los 14 días posteriores a un tratamiento con estos fármacos.

- Levodopa. La administración de levodopa junto con simpaticomiméticos aumenta el riesgo de arritmias cardíacas, por lo que podría ser necesario una disminución de la dosis del agonista adrenérgico.

- Nitratos. La pseudoefedrina actúa como vasoconstrictor, por lo que podría antagonizar los efectos antianginosos de los nitratos. Se recomienda evitar la asociación.

- Reserpina. La administración de reserpina puede dar lugar a una reducción de los efectos de los simpaticomiméticos indirectos como la pseudoefedrina, debido probablemente a la depleción de las vesículas noradrenérgicas por parte de la reserpina. Se recomienda evitar la asociación.

- Simpaticomiméticos. Podría producirse una potenciación de los efectos cardiovasculares y neurológicos de ambos fármacos. Se recomienda evitar la asociación.

**Especialidades farmacéuticas con pseudoefedrina10**

**Presentaciones orales para niños**

|  |  |
| --- | --- |
| **NOMBRE COMERCIAL** | **PRINCIPIO ACTIVO** |
| ACTIFEDRIN | Pseudoefedrina - Triprolidina |
| ALERPRIV D | Loratadina - Pseudoefedrina |
| BEDIX-D | Loratadina - Pseudoefedrina |
| BENADRYL DESCONGESTIVO | Difenhidramina - Pseudoefedrina |
| CIPROCORT® D | Loratadina - Pseudoefedrina |
| CLARITYNE D | Loratadina - Pseudoefedrina |
| DECIDEX | Clorfeniramina - Pseudoefedrina |
| DECIDEX COMPUESTO | Clorfeniramina Paracetamol Pseudoefedrina |
| DECIDEX PLUS | Loratadina - Pseudoefedrina |
| DUFLEGRIP | Bromhexina - Clorfeniramina - Paracetamol -Pseudoefedrina |
| FACTOR ANTIGRIPAL ILAB | Paracetamol-Pseudoefedrina-Bromhexina-Clorfeniramina |
| FACTUS | Clorfeniramina - Pseudoefedrina |
| ISOMERINE N EXPECTORANTE | Dexclorfeniramina-Glicerilguayacolato-Pseudoefedrina |
| LOREMEX DESCONGESTIVO | Loratadina - Pseudoefedrina |
| NASTIZOL | Clorfeniramina - Pseudoefedrina |
| NASTIZOL COMPOSITUM | Bromhexina - Clorfeniramina - Paracetamol -Pseudoefedrina |
| NASTIZOL-L | Loratadina - Pseudoefedrina |
| PANOTOS NF | Bromhexina - Clorfeniramina - Paracetamol -Pseudoefedrina |
| QURA | Bromhexina - Paracetamol – Pseudoefedrina |
| REFENAX  | Amonio,cloruro - Butetamato - Glicerilguayacólico Eter - Pseudoefedrina - Sodio,benzoato - Sodio,citrato |
| REFRIANEX | Paracetamol-Pseudoefedrina-Bromhexina |
| REFRIANEX COMPUESTO | Paracetamol-Pseudoefedrina-Clorfeniramina-Bromhexina |
| VAGRAN D | Loratadina - Pseudoefedrina |

**Bibliografía**

1.        Boletín Fármacos. Medicamentos para el resfriado: Muertes asociadas a su uso en menores de dos años(on-line) Acceso: 02/07/07 Disponible en: [http://www.boletinfarmacos.org/](http://www.boletinfarmacos.org/012007/advertencias_sobre_medicamentos_precauciones.asp#Medicamentos_para_el_resfriado:_Muertes_asociadas_a_su_uso_en_menores_de_dos_años)

2.        CDC Centers for Disease Control and Prevention Morbidity and Mortality Weekly Report Infant Deaths Associated with Cough and Cold Medications (on-line) Acceso: 25/06/07. Fecha de Actualización: 11/01/2007 Disponible en:<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5601a1.htm#tab2>

3.        U.S. Food and Drug Administration. MedWatch. 2007 Safety Alerts for Drugs. Cough and Cold Medications in Children Less Than Two Years of Age (on line). EEUU. Acceso: 02/07/07Disponible en:<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#coughcold>

4.        Toxicity of Over-the-Counter Cough and Cold Medications. Pediatrics 2001; 108. (on-line) Acceso: 02/07/07. Disponible en:[Http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/3/e52](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/3/e52)

5.        Taverner D, Latte J. Descongestivos nasales para el resfriado común (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2007. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: [http://www.update-software.com](http://www.update-software.com/). (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

6.        American Academy of Family Physicians. Toxicity of Cough and Cold Medications in Children (on-line) Fecha de actualización: 15/03/2002 Acceso: 3/07/07 Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/20020315/tips/15.html>

7.        2.            Ministerio de Sanidad y Consumo. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP-DI. 2da Edición Española. Madrid. España. 1995

8.        Jesús Flórez. Farmacología Humana. 3ª Edición. Barcelona. España. Masson 1999

9.        Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Tradicional. Base de datos del medicamento y parafaramacia. [CD. ROM] España. CGCOF. 2006

10.     Alfabeta SACIFyS. AlfaBETA.net Manual Farmacéutico On Line. [en línea]. Bs. As. Argentina. Alfa-Beta Ediciones. Última Actualización: Acceso: 3/07/07. Disponible en: [http://www.alfabeta.net](http://www.alfabeta.net/)