

Antitusígenos y Mucolíticos

Ramón Ugarte

Pediatra de Atención Primaria Centro de Salud de Olaguibel. Vitoria-Gasteiz

Servicio Vasco de Salud-Osakidetza

rugarte@gmail.com

El poeta romano Publio Ovidio Nasón (43 AC-17 DC) dijo hace más de dos mil años que el amor y la tos no pueden ocultarse. De nada parece que ha servido esta sentencia, al menos en lo referente a la tos. Desde los albores de la Medicina se sabe que han sido y son muchos los intentos para ocultar la tos como síntoma, considerada como un elemento molesto que perturba el descanso y nos hace sentir incómodos, obviando que se trata de un mecanismo de defensa del aparato respiratorio.

Desde tiempos inmemoriales se ha recurrido a productos naturales para tratar la tos y en el siglo XVIII ya se utilizó la quinina en lo que podría considerarse como fármaco antitusígeno. En 1827 se aislaron la morfina y la codeína, utilizándose como remedios para la tos, también en niños, con los efectos de adicción a opiáceos que podemos imaginar. La heroína fue comercializada como producto antitusígeno para todas las edades hasta 1913¹.

Toser tiene la particularidad de ser tanto un acto reflejo de control casi imposible cuando es gobernado por el sistema nervioso central como un acto voluntario que podemos utilizarlo a nuestro arbitrio con fines fisiológicos o sociales. La tos es un reflejo desencadenado por irritación, compresión mecánica o inflamación de la vía aérea que por vía neural estimula las neuronas del tronco cerebral ocasionando un aumento de la velocidad del aire espirado (alcanzando una velocidad de 150 km/h y una aceleración de 3.5 G) como consecuencia de la apertura súbita de la glotis y la contracción sinérgica y violenta de los músculos respiratorios torácicos y abdominales. En definitiva, cumple la función fisiológica de eliminar secreciones de la vía aérea y regular su temperatura.

Algo así hacemos cuando nos sonamos la nariz, cerrándola y abriéndola a la vez que expulsamos el aire con fuerza para eliminar las secreciones de las fosas nasales. Nadie se plantea que ante una nariz llena de mocos impidamos la limpieza de las fosas nasales o que busquemos una terapia contra los estornudos, otro procedimiento natural generado tras millones de años de evolución para limpiar las secreciones nasales. Pero la tos, a diferencia de estornudar o sonarse la nariz, parece ser más una condena que una virtud.

Empleo de antitusígenos en pediatría

El empleo de antitusígenos es muy amplio en pediatría. Cano Garcinuño y cols.² han publicado recientemente un trabajo sobre uso de medicamentos anticatarrales en Pediatría en el ámbito de la Comunidad Autónoma de Castilla y León. Es reseñable que las tasas de prescripción, referidas a 100 personas/año, fueron de 20,7 para

antitusígenos, 7,0 para simpaticomiméticos y 23,4 para mucolíticos. Las tasas eran mayores en los niños menores de 4 años. La prescripción máxima de mucolíticos y simpaticomiméticos ocurrió a la edad de 1 año (tasas de 41,9 y 18,7, respectivamente) y la de antitusígenos a los 3 años (35,7).

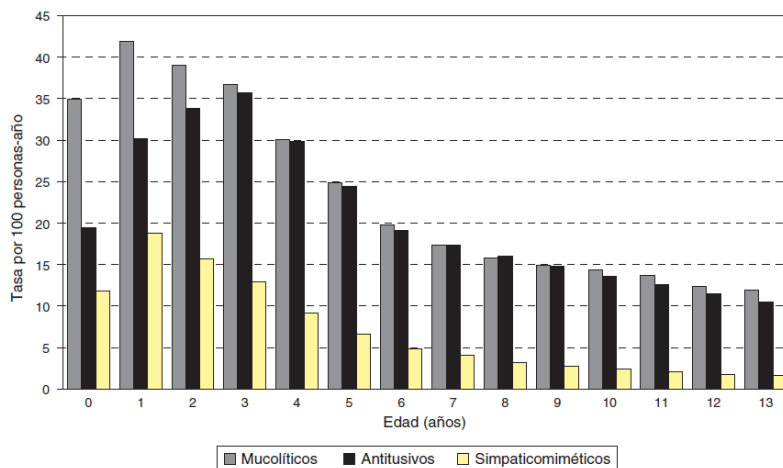


Figura 1 Tasas de prescripción, por 100 personas-año, de anticatarrales sistémicos según la edad, Castilla y León, 2005-2010.

Los antitusígenos más empleados fueron cloperastina y dextrometorfano, prescritos a cualquier edad, incluso en lactantes, situación que también fue aplicable a la codeína, y que dista mucho de ajustarse a la práctica recomendada según las fichas técnicas de esos productos.

En Estados Unidos el uso de antitusígenos también es considerablemente alto. El 4.1% de los menores de 18 años habían recibido estos fármacos en la semana previa a la realización de una encuesta sobre uso de estos fármacos, siendo el dextrometorfano el medicamento más empleado (95%). Casi un 15% de los niños recibía antitusígenos durante una semana o más y un 1% durante más de un mes³.

En una encuesta realizada online entre pediatras de atención primaria que acudieron al Curso de Actualización de la AEPap de 2012⁴, 152 refirieron que indicaban antitusígenos, la mayoría de ellos en todas las edades, y 21 que no lo hacían. La causa más frecuente para indicar estos fármacos era el catarro de vías altas (128), seguido de la bronquitis (7). Los antitusígenos más empleados eran cloperastina, dextrometorfano y codeína, por este orden. También se empleaba fitoterapia y homeopatía como pretendido tratamiento antitusígeno. Más de la tercera parte de los encuestados consideraba que el uso de medicamentos anticatarrales de libre dispensación (OTC-Over the counter) era frecuente o muy frecuente en su medio.

Dextrometorfano.

Es un antitusígeno autorizado desde 1958 y comercializado en 1960 con el nombre de Romilar. Parece ser que se sintetizó buscando un medicamento que aliviara la tos y que al mismo tiempo evitara la dependencia a la codeína. Los ensayos clínicos solo se realizaron en adultos y se estimó la dosis pediátrica en base a criterios no farmacocinéticos. Se ha visto que el dextrometorfano actúa sobre el sistema nervioso central y a dosis altas posee un efecto disociativo similar a la ketamina. Actualmente

es el fármaco más utilizado en los adolescentes de Estados Unidos, y de otros países, como droga recreacional. La adicción a este fármaco se conoce como Robo-tripping. Por este motivo el estado de California ha prohibido la dispensación de este medicamento a menores de 18 años y la FDA ya ha alertado sobre este riesgo en varias ocasiones⁵.

Los efectos adversos del dextrometorfano pueden ser: vértigos, mareos, nerviosismo, náuseas, vómitos, e intranquilidad. En casos de sobredosis puede aparecer taquicardia, alteraciones de la visión, alucinaciones y coma. Se han comunicado fallecimientos de jóvenes por el consumo abusivo de esta droga.

Cloperastina.

Cabe destacar que pese a ser un fármaco sintetizado hace más de medio siglo la investigación publicada que le avala es escasísima. Buscando en PubMed el término "cloperastine" se obtienen únicamente 21 resultados, muchos relacionados con aspectos de síntesis farmacológica y efectos secundarios, siendo sólo 12 de ellos en estudios humanos. Son muy pocos los relativos a ensayos clínicos y la mayoría de ellos publicados recientemente^{6,7}. No hay publicaciones sobre uso clínico de cloperastina en la literatura anglosajona.

Codeína

Si hace años se promocionaba la heroína y la morfina como tratamiento de la tos, incluso la infantil, no nos debe extrañar que este fármaco, inhibidor del centro de la tos por sus efectos sobre el sistema nervioso central, haya sido el fármaco antitusígeno de referencia en las últimas décadas. No obstante, son pocos los estudios que garanticen la eficacia de la codeína como antitusígeno, no encontrándose diferencias significativas con el placebo^{8,9}, y por tanto no recomendándose su empleo. Además, se ha observado que existen diferentes genotipos de metabolización de la codeína en morfina pudiendo dar lugar a resultados fatales en los metabolizadores rápidos del citocromo P4502D6 (CYP2D6)^{10,11,12,13}.

Otros antitusígenos, como dimemorfanol, levodropropizina y noscapina son menos utilizados en nuestro medio.

Eficacia de los fármacos antitusígenos. Regulación de los antitusígenos OTC.

Pese a que se lleva más de medio siglo utilizando estos medicamentos como tratamiento de la tos no se ha conseguido demostrar su eficacia. Son numerosas las publicaciones que demuestran que la mejoría es explicada por el curso natural de las infecciones respiratorias y por la sensación subjetiva de mejoría que refieren los padres, explicada muchas veces por el efecto placebo^{14,15}. Este efecto placebo, desencadenado también por sustancias azucaradas, puede estar relacionado con la generación de neurotransmisores centrales como los opioides endógenos.

Hace una década ya se advirtió de la ineficacia de los medicamentos OTC, incluidos los antitusígenos, en el tratamiento de la tos en el contexto de las infecciones respiratoria de vías altas¹⁶. Posteriormente han sido otros estudios en los que la comparación de los efectos antitusígenos del dextrometorfano comparado con la miel sin que existieran razones favorables a la administración de este antitusígeno¹⁷.

En una reciente Revisión Cochrane¹⁸ se comparó la eficacia de los medicamentos antitusígenos OTC con el placebo en el contexto de infecciones respiratorias de vías altas en ámbito ambulatorio para adultos y niños. Se incluyeron 26 ensayos clínicos aleatorizados, (18 en adultos y 8 en niños), con una muestra de 616 niños. En lo referente a estudios pediátricos, dos estudios de antitusígenos no combinados y otro de antitusígenos asociado a broncodilatador no se encontraron mejores resultados comparados con el placebo. Un ensayo clínico que valoraba dos jarabes antitusígenos mostraban una “respuesta satisfactoria” en el 46% y el 56% de los niños comparando con el 21% en los niños que recibieron placebo. Los autores de la revisión concluyen que no existe evidencia ni a favor ni en contra de los medicamentos OTC en la tos aguda y que estos resultados deben ser valorados con cautela debido a las características de los estudios y a la calidad de ellos, sin olvidar conflictos de intereses. Son necesarios nuevos estudios y de mayor calidad metodológica para establecer criterios fiables sobre la indicación de estos antitusígenos OTC.

Tampoco se ha visto que el uso de antitusígenos OTC cause mejoría en niños y adultos con neumonía¹⁹, aunque se recomienda expresamente no emplear codeína y antihistamínicos.

Los antitusígenos tópicos no deberían utilizarse en el tratamiento de la tos en infecciones respiratorias por no estar exentos de riesgo²⁰ y no tener eficacia comprobada²¹.

La ineficacia de los medicamentos antitusígenos y anticitarrales combinada con los riesgos para la salud y la solicitud de sectores médicos para regular adecuadamente estos medicamentos²² motivaron que la FDA²³ (EE.UU.) y el Departamento de Salud de Canadá²⁴ recomendaran en 2008 restringir estos medicamentos para niños menores de seis años. La respuesta de la industria farmacéutica americana fue aceptar que en el etiquetado de esos productos se advirtiera que no eran adecuados para niños menores de dos años. Actualmente esta advertencia se extiende hasta los cuatro años en Estados Unidos.

Además de Estados Unidos y Canadá, otros países como Reino Unido²⁵, Australia²⁶⁵, Holanda²⁷, China, Nueva Zelanda, e incluso Kenia y Emiratos Árabes, prohíben la venta de antitusígenos OTC para niños menores de seis años.

Intoxicación por antitusígenos. Riesgos para la vida y la salud

Son cientos los productos que se han comercializado para la tos y procesos catarrales, muchos de ellos dispensados sin receta médica en las oficinas de farmacia, tanto para lactantes como para niños. Esta facilidad de dispensación crea la sensación de que estos productos, independientemente de su eficacia, sean considerados como medicamentos seguros, de manera que su uso es muy frecuente. La falta de inocuidad de antitusígenos y otros medicamentos utilizados para el tratamiento de los procesos catarrales está ampliamente documentada, sobre todo en niños menores de cinco años^{28,29,30,31}. Entre los efectos adversos de los medicamentos anticitarrales predominan las arritmias y los trastornos cardiovasculares. Los antitusígenos se relacionan más con alucinaciones, disminución del nivel de conciencia y encefalopatía.

Al riesgo potencial de intoxicación de estos medicamentos hay que añadir la proclividad a insistir en la repetición de la dosis ante la persistencia de los síntomas, considerando falsamente la inocuidad de estos productos y los errores en la administración de los mismos por parte de los padres y cuidadores³².

La regulación sobre el uso de anticatarrales y antitusígenos en Estados Unidos, y probablemente también en otros países, ha tenido repercusiones en forma de una reducción sustancial del número de intoxicaciones y efectos adversos en niños³³.

Otros tratamientos.

La tos ha sido objeto de tratamiento en todas las culturas y sus fórmulas, nacidas de la era precientífica, se han ido transmitiendo hasta nuestros días en una infinidad de remedios escasamente valorados científicamente. Pese a su eficacia no probada se ha hecho espacio en muchos hogares con el reclamo de que todo lo natural es bueno.

La miel, probablemente, es uno de los productos naturales más empleados para la tos. Se sabe que las sustancias dulces ejercen un efecto placebo con sensación subjetiva de mejoría por liberación de endorfinas. Pese a ser un remedio natural hay que poner de manifiesto el riesgo que tiene para la salud de los niños menores de un año la ingestión de miel que no tenga adecuadas garantías sanitarias por el riesgo de botulismo.

En relación a otros productos denominados naturales son pocos los estudios de eficacia, con gran heterogeneidad en lo relativo a dosis, formulación y poblaciones. Son necesarios más ensayos clínicos bien diseñados para establecer recomendaciones fiables.

La *Echinacia purpurea*, el ajo, el ginseng y los cítricos, por su aporte en vitamina C, constituyen los productos más recomendados en la prevención y tratamiento de los catarras y la tos. Se han observado mejoría en aspectos preventivos con la vitamina C (reducción de la duración de los síntomas catarrales de hasta un 18% en niños). La *E purpurea* podría reducir la duración y la severidad de los síntomas catarrales y el ajo y el ginseng no han demostrado eficacia alguna en la prevención y tratamiento del catarro y la tos³⁴.

La homeopatía, con más de doscientos años de tradición y sin modificación alguna de los principios arbitrarios que la sustentan (principio de similitud y principio de dilución infinitesimal), tiene un amplio predicamento en amplios sectores, crédulos, de la población. Siguiendo el principio de similitud todo aquello que produce un síntoma lo puede tratar. Como todos tenemos la experiencia de cortar una cebolla y ver como sus gotitas nos irritan los ojos y la nariz y nos provocan síntomas catarrales, incluida la tos, no es raro que todavía veamos como muchas familias colocan una cebolla en la mesilla de noche para aliviar la tos del niño, esperando que el *similia similibus curantur* actúe.

Si hablamos de medicamentos homeopáticos para el tratamiento de la tos y los procesos catarrales y gripales habrá que advertir a los usuarios que estos productos, diluidos infinitesimalmente de manera que lo extraordinario sería encontrar alguna molécula del producto supuestamente activo, no sirven para nada, salvo para gastar

dinero sin necesidad y lo que sería peor, para retrasar tratamientos eficaces y complicar innecesariamente muchos procesos respiratorios que se podrían evitar con un uso racional de medicamentos.

Después de muchos años de ausencia de fármacos antitusígenos y de la incapacidad de estos para demostrar su eficacia, se están investigando nuevos fármacos orientados a tratar la tos crónica, basados en la inhibición de un receptor periférico que desencadena la tos y que es conocido como TRPA1³⁵, así como intervención en procesos de control neural de la tos³⁶.

Mucolíticos y expectorantes

Los mucolíticos son sustancias tendientes a alterar las características físico-químicas de las secreciones respiratorias, disminuyendo su viscosidad y facilitando la eliminación de las mismas mediante la tos. Probablemente el mucolítico más empleado en España y en Europa es la N-acetil cisteína (NAC). Después de más de 50 años de uso la NAC se ha consagrado como tratamiento de la intoxicación por paracetamol y últimamente se especula de posibles efectos beneficiosos en el control de la hiperactividad en niños autistas. Su eficacia como mucolítico en procesos respiratorios agudos ha sido cuestionada en una Revisión Cochrane³⁷ donde se le otorga una eficacia limitada y se describen efectos adversos en niños menores de dos años. Estos efectos adversos consisten en broncorrea, dificultad respiratoria, agravación o prolongación de la tos y broncoespasmo entre otros³⁸. En 2010, Francia³⁹ e Italia contraindicaron el uso de la NAC en niños menores de 2 años.

La guaifenesina es el expectorante de más uso en Estados Unidos pero su eficacia y seguridad no están demostradas en la edad pediátrica.

En definitiva, estos productos no poseen un balance de riesgo/beneficio que justifique claramente su uso ni de forma aislada ni asociada a otros fármacos. No se conoce bien la farmacocinética de estas sustancias en niños y especialmente en menores de dos años.

Recomendaciones

Ante la tos aguda lo más importante es tratar la causa cuando sea posible. No deben recurrirse a fármacos antitusígenos, ni descongestivos nasales, ni mucolíticos ni otros fármacos, especialmente en menores de 6 años. Se debe garantizar una correcta hidratación del paciente aunque conviene considerar que una hiperhidratación en procesos infecciosos que afecte al parénquima pulmonar pueden causar un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

En definitiva, conviene seguir las recomendaciones que ha publicado la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria en su decálogo de la tos⁴⁰.

Sería muy conveniente que se tuviera una regulación legal estricta sobre la venta de medicamentos antitusígenos y anticatarrales para niños de menos de 6 años. Esto conseguiría no solo concienciar a la población sobre la ineficacia y los riesgos de estos preparados, a la vez que se facilita la educación sanitaria en uno de los procesos más prevalentes de la edad pediátrica.

En resumen y siguiendo a Ovidio diría que la tos no debe tratarse (ocultarse), sí su causa cuando sea posible, y que se debe procurar el ambiente más adecuado para que la tos tenga su máxima eficacia.

Bibliografía

1. History of Cough Medicine. http://www.ehow.com/about_5317292_history-cough-medicine.html. Acceso 5 de noviembre de 2012.
2. Cano Garcinuño A, et al. Prescripción de fármacos anticatarrales de uso sistémico a niños de 0-13 años. Un problema no resuelto. *An Pediatr (Barc)*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.04.003>.
3. Vernacchio L, Kelly JP, MS, Kaufman DW, ScD, Mitchell AA. Cough and Cold Medication Use by US Children, 1999–2006: Results From the Slone Survey. *Pediatrics* 2008;122:e323–e329
4. Ramón Ugarte. Fiebre y tos. Curso de Actualización de la AEPap. Accesible en twitter @fiebreytos.
5. FDA. Overview of the September 14, 2010, DSaRM Advisory Committee Meeting to Discuss the Drug Enforcement Administration (DEA) Request for an Abuse Potential Evaluation and Scheduling Recommendation for Dextromethorphan.(DXM) <http://goo.gl/9Gd2M>. Acceso 10 de noviembre de 2012.
6. Catania MA, Cuzzocrea S. Pharmacological and clinical overview of cloperastine in treatment of cough. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2011;7 83–92
7. De Blasio et al.: An observational study on cough in children: epidemiology, impact on quality of sleep and treatment outcome. *Cough* 2012 8:1.
8. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Use of codeine and Dextromethorphan-containing cough remedies in children. *Pediatrics* 1997;99(6):918-20.
9. Schroeder K, Fahey T. Should we advise parents to administer over the counter cough medicines for acute cough? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Dis Child* 2002 Mar;86(3):170-5.
10. Kelly LE, Rieder M, van den Anker J, Malkin B, Ross C, Neely MN, Carleton B, Hayden MR, Madadi P, Koren G. More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):e1343-7. Epub 2012 Apr 9.
11. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen JT, Lötsch J, Roots I, Brockmöller J. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J*. 2007 Aug;7(4):257-65. Epub 2006 Jul 4.
12. Madadi P, Koren G. Pharmacogenetic insights into codeine analgesia: implications to pediatric codeine use. *Pharmacogenomics* 2008;9(9):1267-84.
13. Tremlett M, Anderson BJ, Wolf A. Pro-con debate: is codeine a drug that still has a useful role in pediatric practice? *Paediatr Anaesth* 2010;20(2):183-94
14. Leech J, Mazzone SB, Farrell MJ. The Effect Of Placebo Conditioning On Capsaicin-Evoked Urge To Cough. *CHEST* 2012;142(4):951-957.doi:10.1378/chest.12-0362.
15. 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 Mar-Apr;67(2):314-7.
16. Schroeder K, Fahey T. Should we advise parents to administer over the counter cough medicines for acute cough? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Dis Child* 2002;86:170-5.
17. Paul IM y cols. 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.

18. 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* 2012, Issue 8. Art. No.: CD001831. DOI: 10.1002/14651858.CD001831.pub4.
19. Chang CC, Cheng AC, Chang AB. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;2:CD006088.
20. Khine H, Weiss D, Graber N, Hoffman RS, Esteban-Cruciani N, Avner JR. A cluster of children with seizures caused by camphor poisoning. *Pediatrics.* 2009;123:1269-72
21. García Vera C, Buñuel Álvarez JC. Los antitusígenos tópicos no deberían utilizarse de forma generalizada para el tratamiento de las infecciones respiratorias altas. *Evid Pediatr.* 2011;7:33
22. Sharfstein JM, North M, Serwint JR. Over the counter but no longer under the radar--pediatric cough and cold medications. *N Engl J Med.* 2007; 357:2321-4.
23. U.S. Food and Drug Administration. Using over-the-counter cough and cold products in children. FDA.2008. [Fecha de acceso 27 oct 2012]. Disponible en www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm048515.htm
24. Health Canada. Cough and cold medicines for children. Ottawa, ONHealth Canada. 2008. [Fecha de acceso 27 oct 2012]. Disponible en www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisoriesavis/_2008/2008_184info1-eng.php
25. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON038908>
26. Australia. Therapeutic Goods Administration. <http://www.tga.gov.au/industry/otc-notice-cough-cold-review-outcomes.htm>
27. **Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)**. (Holanda). http://www.fagg-afmps.be/nl/news/news_antitussifs.jsp
28. Schaefer MK, Shehab N, Cohen AL, Budnitz DS. Adverse events from cough and cold medications in children. *Pediatrics.* 2008;783-7.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Infant deaths associated with cough and cold medications: two states, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007;56:1-4.
30. Gunn VL, Taha SH, Liebelt EL, Serwint JR. Toxicity of over-the-counter cough and cold medications. *Pediatrics.* 2001;108:e52.
31. Rimsza ME, Newberry S. Unexpected infant deaths associated with use of cough and cold medications. *Pediatrics.* 2008;122(2).
32. Lokker N, Sanders L, Perrin EM, Kumar D, Finkle J, Franco V, Choi L, Johnston PE, Rothman RL. Parental Misinterpretations of Over-the-Counter Pediatric Cough and Cold Medication Labels. *Pediatrics* 2009;123;1464-1471
33. Shehab N, Schaefer MK, Kegler SR, Budnitz DS. Adverse events from cough and cold medications after a market withdrawal of products labeled for infants. *Pediatrics.* 2010;6:1100-7.
34. Nahas R, Balla A. Complementary and alternative medicine for prevention and treatment of the common cold. *Can Fam Physician* 2011;57:31-6
35. Grace M, Belvisi M. TRPA1 receptors in cough. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, Vol. 24, June 2011, p. 286. doi:10.1016/j.pupt.2010.11.002
36. Mazoni S, Mazzone et al. Investigation of the neural control of cough and cough suppression in

humans using functional brain imaging. The Journal of Neuroscience, Vol. 31, February 23, 2011, p. 2948. doi: 10.1523

37. Duijvestijn YC, Mourdi N, Smucny J, Pons G, Chalumeau M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD003124.

38. Mallet P, Mourdi N, Dubus J-C, Bavoux F, Boyer-Gervoise M-J, et al. (2011) Respiratory Paradoxical Adverse Drug Reactions Associated with Acetylcysteine and Carbocysteine Systemic Use in Paediatric Patients: A National Survey. PLoS ONE 6(7): e22792. doi:10.1371/journal.pone.0022792

39. Afssaps (2010) Médicaments mucolytiques, mucofluidifiants et Hélicidine H : contre-indication chez l'enfant de moins de deux ans - Communiqué. Available: <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Medicaments-mucolytiques-mucofluidifiants-et-Helicidine-R-contre-indication-chez-l'enfant-de-moins-de-deux-ans-Communiqué>. Acceso 5 de noviembre de 2012.

40. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Decálogo de la Tos.. <http://aepap.org/sites/default/files/decalogotos.pdf>. Acceso 10 de noviembre de 2012.

XXIII Jornada de Pediatría de Álava. XXIII. Arabako Pediatría Jardunalia

Asociación Vasca de Pediatría de Atención Primaria. Euskal Herriko Lehen Mailako Pediatría Elkarte

Vitoria-Gasteiz, 17 de noviembre de 2012.