



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Dra. Florencia Galarraga; Dra. Leticia Cuñetti

Codeína: Nuevas restricciones de uso como antitusígeno en pediatría

Abril 2015

Codeína es el opioide que por su perfil de efectos es el más utilizado para el tratamiento de la tos. Por su mecanismo de acción además de su perfil de efectos a nivel del SNC sobre los receptores μ , fundamentalmente a nivel del centro de la tos en el bulbo raquídeo, asocia un efecto periférico adicional en los receptores de la tos en las vías respiratorias proximales. Presenta metabolismo hepático mediante el cual se convierte en morfina, mediado por la enzima CYP2D6 del citocromo P450, el cual presenta polimorfismo genético, de forma que los metabolizadores lentos o pacientes en tratamiento con inhibidores enzimáticos van a responder menos al tratamiento y en los metabolizadores rápidos habrá una mayor concentración de morfina (1).

Está indicada para el tratamiento sintomático de la tos improductiva en adultos y niños mayores de 2 años. (2)

En marzo del 2015 la agencia española de medicamentos lanzó una alerta sobre el uso de codeína en pediatría, donde se recomienda no utilizar codeína en menores de 12 años de edad, en pacientes metabolizadores ultrarrápidos del CYP2D6 ni en mujeres durante la lactancia. No se recomienda el uso de codeína en pacientes entre 12 y 18 años con compromiso de la función respiratoria. (3)

En 2013 el Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia Europeo (PRAC) realizó una revisión de los medicamentos que contenían codeína y estaban indicados en la población pediátrica. La revisión surgió a partir de varios casos graves de niños que habían sufrido intoxicación por morfina, luego de haber recibido codeína como analgésico. Los efectos farmacológicos de codeína son secundarios a la transformación en morfina por CYP2D6, por lo que sus efectos adversos también dependen de dicha transformación. Los pacientes con polimorfismo genético para la enzima, que sean metabolizadores ultrarrápidos van a tener mayor riesgo de presentar intoxicación por morfina(4).

Se define metabolizador ultrarrápido como aquella persona que tiene los dos alelos para CYP2D6 activos y amplificados, siendo lo normal uno o dos alelos funcionantes para dicha enzima 2)

En un reporte de casos del año 2012 en niños que recibían codeína como analgésico postoperatorio, se describieron dos muertes y un caso de apnea severa en niños que recibieron codeína como analgésico a las dosis habituales. Al momento de la medición sanguínea, los niveles de morfina presentaban valores que pueden causar depresión del sistema nervioso central (SNC), apnea y muerte. Los niños metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6 tenían un riesgo aumentado de depresión severa del SNC y muerte. En dos de los tres casos reportados se confirmó por estudios genéticos que eran metabolizadores ultrarrápidos. El metabolismo ultrarrápido se confirmó en 1 a 10% de los usuarios con descendencia europea y en individuos africanos éste llegó a 30%. En dos de los tres niños reportados los episodios adversos ocurrieron en sus casas, luego de 24 horas del alta, habían recibido codeína a dosis acordes y según las pautas del lugar, lo cual sugiere que una noche de seguimiento no es suficiente para detectar

pacientes con riesgo aumentado de depresión respiratoria por opioides. Además no se realiza de rutina la búsqueda de polimorfismos de CYP2D6 previo a la administración de éstos fármacos(4). En Uruguay se realizó una puesta al día sobre el tratamiento de la tos en pacientes pediátricos. Codeína tiene efecto antitusígeno a dosis menores a las analgésicas, este efecto es mediado por receptores distintos a los relacionados con la analgesia. No se dispone de estudios farmacocinéticos en niños pero se debe recordar que la glucuronoconjugación hepática es inmadura en los lactantes. Se recomiendan dosis de 1 mg/kg/día cada 6 horas. El principal efecto adverso que es la depresión respiratoria es improbable a dosis menores a 2 mg/kg/día. No está recomendado su uso en niños menores de 2 años. Existen pocos ensayos clínicos controlados en niños y no se dispone de evidencia disponible en relación a los antitusígenos que contienen codeína. Además, las pautas de dosificación se basan en extrapolaciones de adultos, las cuales no tienen en cuenta las variaciones en el metabolismo o los efectos adversos en la población pediátrica(5).

Por todo lo expuesto anteriormente, sabiendo que no hay estudios que avalen la eficacia y la seguridad de éste fármaco en pediatría y que el tratamiento supresor de la tos en algunas enfermedades puede aumentar las complicaciones estando contraindicado. En enfermedades de etiología viralse recomienda la humidificación y fluidificación de secreciones.

El uso de codeína como analgésico en niños, no está recomendado dado que existe un amplia variedad de medicamentos que presentan diferente mecanismos de acción y un mejor perfil de seguridad.

Bibliografía

1. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman & Gilman 12 va edición
2. Ficha técnica AEMPS Fludan Codeína 10 mg/5 ml
http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/20709/P_20709.pdf
3. Alerta AEMPS, CODEÍNA: NUEVAS RESTRICCIONES DE USO COMO ANTITUSÍGENO EN PEDIATRÍA
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_03-codeina.htm
4. Alerta AEMPS, CODEÍNA: RESTRICCIONES DE USO COMO ANALGÉSICO EN PEDIATRÍA
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_17-2013-codeina.htm
5. Giaccheto, G Cuando y como tratar la tos: un problema frecuente. Arch Pediatr Urug 2001; 72(4): 281-285
<http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v72n4/v72n4a07.pdf>