

Ensayo clínico sobre el efecto de la bufenina, aminofenazona y el clorhidrato de difenilpiralina en el tratamiento del resfriado común en niños de seis a 24 meses de edad

Erica Montijo-Barrios,* Francisco Cadena,* Jaime A. Ramírez-Mayans,* Pedro Gutiérrez-Castrellón*

* Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud.

Clinical trial on the effect of buphenine, aminophenazone and diphenylpyraline hydrochloride in treating the common cold in children of 6 to 24 months of age

ABSTRACT

Introduction. Acute respiratory infections are the second leading cause of morbidity in children under 18 years. Several drugs have been used with variable efficacy and safety, trying to reduce the associated symptoms and improve quality of life. **Objective.** To evaluate the efficacy and safety of buphenine, aminophenazone and diphenylpyraline hydrochloride when compared with placebo for the control of symptoms associated with common cold in children 6-24 months of age. **Material and methods.** Randomized clinical trial, double blind, placebo controlled, in 100 children < 24 months of any gender, with symptoms associated to common cold. They received the drug under study vs. placebo for seven days. Both groups received acetaminophen. The change on common cold related symptoms were evaluated. Statistic analysis was made with STATA 11.0 for Mac. **Results.** Fifty-three children were randomized to study drug and forty-seven to placebo. Age of children in each group was similar (12.2 ± 5.8 months vs. 12.7 ± 5.8 months, p NS). There were significant differences between groups in relation to rhinorrea and sneezing resolution, with better results in Flumil® group and no adverse events observed. **Conclusions.** The results in this study indicates that Flumil® is a safe and effective drug for control of symptoms present in the common cold in children aged 6-24 months.

Key words. Flumil®. Common cold. Children.

RESUMEN

Introducción. Las infecciones respiratorias agudas son la segunda causa de morbilidad en menores de 18 años. Se han utilizado diversos fármacos con eficacia y seguridad variable, intentando reducir los síntomas asociados y mejorar la calidad de vida. **Objetivo.** Evaluar la eficacia y la seguridad de la mezcla de bufenina, aminofenazona y clorhidrato de difenilpiralina, al compararla con placebo para el control de los síntomas asociados al resfriado común en niños de seis a 24 meses de edad. **Material y métodos.** Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 100 niños menores de 24 meses, de cualquier género, con resfriado común, quienes recibieron por siete días el medicamento bajo estudio a dosis de 1 gota/kg de peso/toma/cada 8 h vs. placebo. Ambos grupos recibieron concomitantemente acetaminofen dosis ponderal. Se evaluó el impacto de las maniobras sobre la sintomatología respiratoria asociada, comparándose los resultados mediante PASW 18.0 y STATA 11.0 para Mac. **Resultados.** Cincuenta y tres niños fueron designados aleatoriamente al grupo Flumil® y 47 a placebo. La edad promedio de los niños en el grupo placebo fue de 12.2 ± 5.8 meses (seis a 24 meses) y la del grupo Flumil® 12.7 ± 5.8 meses (seis a 23 meses). Al efectuar un análisis del comportamiento de la sintomatología en los días posteriores al ingreso del estudio se observaron diferencias significativas a favor del grupo que recibió Flumil®, las cuales fueron más ostensibles a partir del tercer día de tratamiento y se mantuvieron a lo largo del estudio. **Conclusiones.** La evidencia generada señala que Flumil® es un medicamento seguro y eficaz para el control de la sintomatología presente en el resfriado común en niños de seis a 24 meses de vida.

Palabras clave. Flumil®. Síndrome gripal. Niños.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas superiores representan la segunda causa de consulta y el diagnóstico más común en el Servicios de Urgencias, el catarro común es una de las principales infecciones respiratorias observadas en menores de 12 años.¹ Una encuesta conducida en 1991 por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), demostró que en casi 70% de los niños menores de 3 años de edad se había utilizado algún medicamento contra el resfriado común en los 30 días previos a la encuesta.²

En 2004 fue publicada una revisión sistemática Cochrane acerca de la eficacia de los diferentes tratamientos utilizados para el resfriado común en niños, con énfasis particular en el manejo de la congestión y la rinorrea, evidenciándose la ausencia de información de calidad adecuada para emitir recomendaciones sólidas sobre el uso de antihistamínicos o descongestionantes.³ En 2007 se actualizó el metanálisis referido señalándose de nuevo la ausencia de calidad óptima para recomendar el uso de descongestivos con acción vasoconstrictora en menores de 12 años.⁴

En México, aproximadamente 45% de las ocasiones en que se prescribe un medicamento para el manejo del resfriado común es frecuente la combinación de un analgésico antiinflamatorio no esteroideo (AINEs) combinado con algún medicamento descongestionante nasal con acción vasoconstrictora (pseudoefedrina, fenilpropanolamina o fenilefrina), los cuales –de acuerdo con la revisión sistemática con metanálisis publicada en 2007 y a una revisión publicada en 2009– no poseen evidencia suficiente que sustente en forma amplia su seguridad y eficacia.^{4,17}

Considerando que durante la evolución de los cuadros de rinitis aguda se presenta una vasoconstricción pasajera, seguida de dilatación, incremento del flujo sanguíneo arteriolar, capilar y venular, con el consecuente aumento de la permeabilidad capilar, exudado de líquido, hiperconcentración de eritrocitos en los capilares, estasis de riego sanguíneo, orientación periférica de leucocitos y movilización de los leucocitos hacia el sitio de inflamación, en un número significativo de estudios la terapéutica se ha enfocado hacia la mejoría de la estasis circulatoria.

Al respecto, la bufenina, o clorhidrato de nilidrina, es una droga beta-adrenérgica; generadora de vasodilatación, aumento del flujo sanguíneo, reducción de la estasis y disminución de la congestión de

la mucosa nasal. Desde 1954 se ha asociado con la dimetilaminofenidil dimetilpirazolona (aminofenazona) y el clorhidrato de difenilpiralina para el tratamiento de los síntomas de rinitis presentes en el resfriado común y otras situaciones respiratorias diversas.

La aminofenazona es un derivado pirazolónico con actividad antipirética, analgésica y antiinflamatoria relativamente débil. Su actividad antipirética está relacionada con la inhibición de la ciclooxigenasa y bloqueo de la síntesis de pirógenos endógenos. El efecto analgésico es secundario, primordialmente, a la inhibición de la síntesis periférica de prostaglandinas y, secundariamente, a la inhibición de la ciclo-oxygenasa cerebral y reducción de la cantidad de prostaglandina E.

La difenilpiralina es un antihistamínico que actúa por competencia con el sitio de los receptores H1 de histamina sobre la célula efector, previniendo las respuestas mediadas por la histamina. Es antagonista de la mayoría de los efectos farmacológicos de la histamina, incluyendo la urticaria y el prurito. De igual forma, puede exhibir acciones colinérgicas (como la mayoría de los antihistamínicos) y, por lo tanto, proveer un efecto desecante sobre la mucosa nasal. Es bien absorbida ($\geq 94\%$); después de su administración oral más de 99% se une a la albúmina sérica y se biotransforma a nivel hepático. No se han reportado datos de toxicidad grave.⁵

A partir de la asociación de estos tres compuestos se han producido cerca de 40 artículos en modelos experimentales y poco más de 10 artículos en seres humanos enfocados a evaluar la seguridad y eficacia de este compuesto, de los cuales siete se han incluido en menores de 18 años.

En 1956, Nachtigall, *et al.*, realizaron un ensayo clínico controlado con placebo (ECC) en 121 pacientes de cinco a 64 años, con rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica o asma bronquial. Se identificaron 86 casos con resultados excelentes o satisfactorios y sólo en cuatro pacientes se observó mareo o náusea.⁶ En 1951, Maxwell realizó un ensayo abierto en 43 casos de rinitis alérgica crónica. Treinta y cuatro pacientes experimentaron mejoría total.⁷

En 1964, Masson, *et al.*, reportaron los resultados de un estudio en 62 niños, de cuatro semanas a 16 años, con rinitis. Once casos respondieron muy bien; 34, bien; seis, regular y 11 casos no reportaron ninguna mejoría. No se reportó ningún evento adverso.⁸ En ese mismo año, Betlejewski realizó un estudio en 15 pacientes con rinitis aguda de nueve a

73 años y en 25 pacientes con rinitis alérgica de ocho a 63 años. Once de los 15 pacientes con rinitis aguda presentaron mejoría total de la sintomatología, dos presentaron disminución notable y en dos no se observó efecto terapéutico. En los pacientes con rinitis alérgica, se observó mejoría total en 20 pacientes, disminución de la intensidad de los síntomas en tres y ausencia de mejoría en dos. No se observaron efectos secundarios moderados o graves en ninguno de los casos.⁹

En 1965, Schneidt realizó un estudio abierto en 60 niños de cuatro semanas a nueve años con rinofaringitis viral. En todos los casos se observó mejoría casi inmediata para paso de aire por la nariz.¹⁰ En el mismo año, Tammaro, *et al.*, realizaron un ECC con 120 pacientes de 12 a 87 años, con rinitis (aguda, crónica o alérgica). De los 60 pacientes con rinitis aguda, 20 (33%) presentaron resultados excelentes, 34 (57%) buenos y seis (10%) nulos. De los 50 pacientes con rinitis alérgica, 23 (46%) presentaron resultados excelentes, 22 (44%) buenos y cinco (10%) nulos. De los diez casos con rinitis, dos (20%) presentaron resultados excelentes, tres (30%) buenos y cinco (50%) nulos. En todos los grupos el medicamento fue tolerado excelentemente sin efectos indeseables.¹¹

Finalmente, Ícense, *et al.*, desarrollaron un ECC en 40 lactantes con patología respiratoria alta, identificándose una respuesta buena a muy buena en 23 niños, moderada en 13 y nula en cuatro.¹²

Considerando la calidad metodológica de la evidencia, así como la heterogeneidad de los grupos, se realizó el presente estudio con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de la bufenina, aminofenazona y el clorhidrato de difenilpiralina (Flumil®), al compararla con placebo para el control de los síntomas asociados al resfriado común en niños mexicanos < 2 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, aprobado por los Comités de Investigación y Ética institucionales. Se incluyeron un total de 100 niños menores de 24 meses, de cualquier género, con datos clínicos compatibles con resfriado común (inicio súbito, estornudos, rinoresaca hialina, lagrimeo, fiebre ocasional) sin antecedentes de cuadros alérgicos o atípicos, hipersensibilidad a los componentes del medicamento bajo estudio, malformaciones o cirugías previas de la vía respiratoria alta, necesidad de

uso de antimicrobianos, historia de crisis convulsivas febriles o epilepsia, cardiopatías congénitas o uso reciente de antihistamínicos o descongestivos por más de 24 h; evaluados en el Servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría de agosto 2009 a febrero 2010.

El estimado de la muestra se efectuó con la finalidad de identificar al menos 30% de diferencia en las variables de desenlace entre los grupos de tratamiento, considerando un error alfa de 0.05, error beta de 0.20 y un máximo de 20% de potenciales pérdidas al seguimiento. La aleatorización de los pacientes se efectuó en forma centralizada y través de sistemas de cómputo en la forma de bloques balanceados con longitud fija de cuatro celdas por bloque.

Conforme cada responsable del paciente consentía la participación en el estudio, la asignación al grupo de tratamiento se generó en forma computarizada e independientemente del investigador principal y de los evaluadores de las variables de desenlace.

Con la finalidad de reducir el sesgo en la evaluación de las variables se efectuó un cegamiento doble, en el cual ni los familiares del niño, ni los participantes en la investigación conocían el significado del etiquetado de los fármacos bajo estudio.

Una vez evaluadas las variables de interés en forma basal se tomó exudado nasofaríngeo con la finalidad de identificar a aquellos pacientes que requirieran tratamiento antimicrobiano. Se brindó orientación a los padres para la administración del medicamento y acerca del diario de reporte de síntomas, se instruyó para la notificación de cualquier evento relacionado y para acudir a las evaluaciones subsecuentes. Se efectuó el cálculo individualizado del número de gotas a administrar teniendo en cuenta la dosis ponderal estandarizada (1 gota/kg/dosis/cada 8 h) y el peso de cada paciente ingresado al estudio. Todos los pacientes recibieron, en forma concomitante, acetaminofén a dosis ponderal. Se programaron visitas hasta completar un total de siete días de seguimiento.

Se efectuó análisis estadístico a través de PASW18 y STATA 11.0 para Mac. Se compararon las variables de ingreso al estudio para asegurar equivalencia de grupos. Se compararon las variables categóricas mediante χ^2 o prueba exacta de Fisher y las variables numéricas a través de t de Student, ANOVA o sus equivalentes no paramétricos (U de Mann Whitney o Kruskal Wallis), considerando en cada prueba de hipótesis un valor significativo de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Del total de niños incluidos en el estudio, 47 fueron designados aleatoriamente en el grupo placebo (grupo A) y 53 al grupo Flumil® (grupo B). La edad promedio de los niños en el grupo A fue de 12.2 ± 5.8 (seis a 24 meses) y la del grupo B 12.7 ± 5.8 meses (seis a 23 meses), p NS. Cincuenta y tres por ciento de los niños incluidos en el grupo A fueron masculinos; y 47%, femeninos; mientras que en el grupo B 47% fueron masculinos; y 53%, femeninos, sin observarse diferencias significativas por sexo. No se observaron diferencias al comienzo del estudio entre los grupos en relación con los síntomas del resfriado común (Cuadro 1, Figuras 1 y 2).

Al efectuar un análisis del comportamiento de la sintomatología en los días posteriores al ingreso en

el estudio se observaron diferencias significativas a favor del grupo que recibió Flumil® (Grupo B), las cuales fueron más ostensibles a partir del tercer día de tratamiento (Cuadro 2, Figuras 3 y 4).

Finalmente, es importante señalar que no se observaron eventos adversos en ninguno de los grupos de tratamiento.

DISCUSIÓN

El resfriado común es la infección más frecuente de las vías respiratorias altas y continúa como una de las causas más generalizadas y recurrentes de morbilidad. Los niños < 6 años de edad padecen cerca de seis resfriados anualmente.¹³ Aunque el perfil de síntomas para este proceso se ha delineado bien en adultos, en el niño < 2 años la determinación segura de síntomas se vuelve

Cuadro 1. Manifestaciones basales del resfriado común.

Manifestación clínica	Grupo placebo (A)	Grupo Flumil® (B)
Rinorrea de moderada a abundante (%)	57	70
Seis o más episodios de estornudos al día (%)	51	57
Irritabilidad moderada a muy intensa (%)	58	53
Dificultad para comer (%)	43	55
Respiración ruidosa (%)	26	34
Respiración oral (%)	51	53
Lagrimeo significativo (%)	45	53
Presencia de episodio febril (%)	32	32
Onzas de leche al día ($\bar{X} \pm DS$)	19 ± 10	19 ± 12
Horas de sueño durante el día (siesta) ($\bar{X} \pm DS$)	3 ± 2	2 ± 2
Horas de sueño durante la noche ($\bar{X} \pm DS$)	9 ± 2	9 ± 2

* Diferencias significativas ($p < 0.05$). ** Diferencias muy significativas ($p < 0.01$). De lo contrario, diferencias no significativas. Para comparación de porcentajes χ^2 ; para comparación de promedios t de Student.

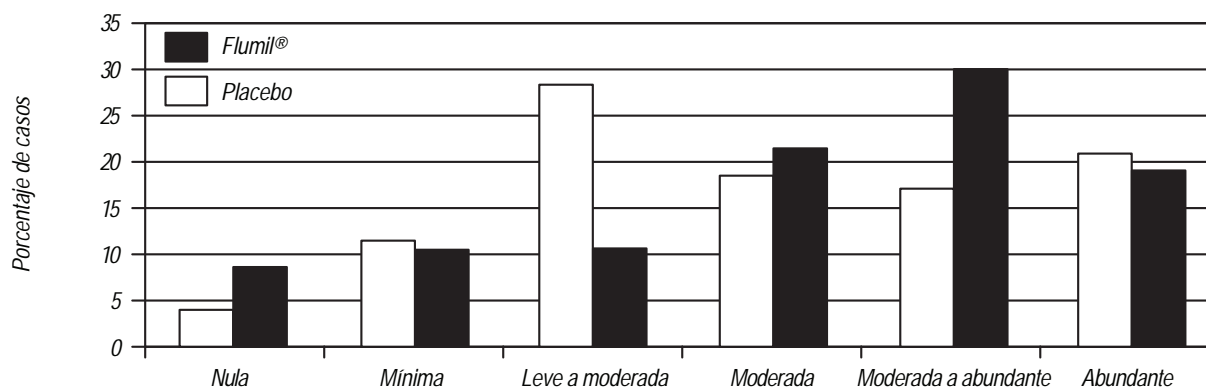


Figura 1. Intensidad de la rinorrea al ingreso. * Diferencias significativas ($p < 0.05$). ** Diferencias muy significativas ($p < 0.01$). De lo contrario, diferencias no significativas. Prueba χ^2 .

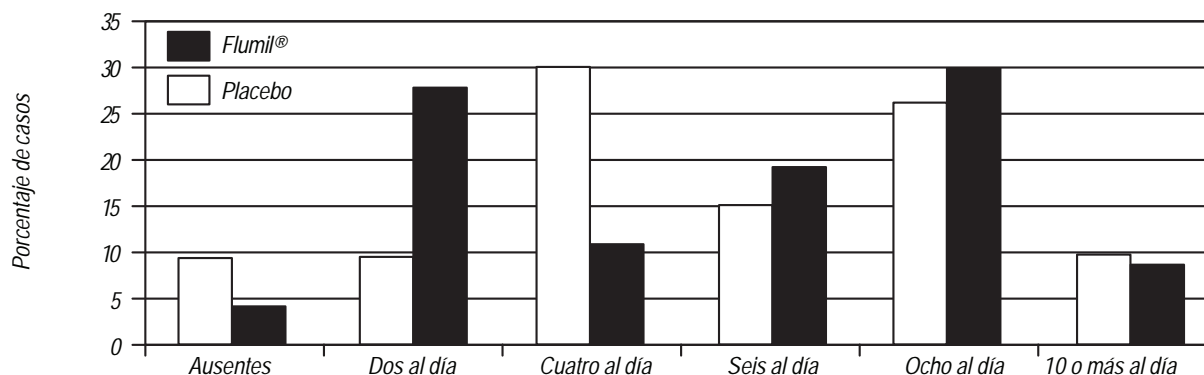


Figura 2. Frecuencia de estornudos al ingreso. * Diferencias significativas ($p < 0.05$). ** Diferencias muy significativas ($p < 0.01$). De lo contrario, diferencias no significativas. Prueba χ^2 .

Cuadro 2. Análisis del comportamiento de la sintomatología.

Manifestación clínica	Grupo control (A)	Grupo Flumil® (B)
A. Manifestaciones del resfriado común al tercer día de tratamiento		
Rinorrea de moderada a abundante (%)	48	43*
Seis o más episodios de estornudos al día (%)	28	28
Irritabilidad moderada a muy intensa (%)	23	17*
Dificultad para comer (%)	32	37
Respiración ruidosa (%)	48	41
Respiración oral (%)	39	24**
Lagrimo significativo (%)	27	11**
Presencia de episodio febril (%)	9	6
Onzas de leche al día ($\bar{X} \pm DS$)	18 \pm 11	18 \pm 12
Horas de sueño durante el día (siesta) ($\bar{X} \pm DS$)	3 \pm 2	2 \pm 2
Horas de sueño durante la noche ($\bar{X} \pm DS$)	9 \pm 2	9 \pm 2
B. Manifestaciones del síndrome gripal al quinto día de tratamiento		
Rinorrea de moderada a abundante (%)	43	11**
Seis o más episodios de estornudos al día (%)	10	9
Irritabilidad moderada a muy intensa (%)	17	9*
Dificultad para comer (%)	14	11
Respiración ruidosa (%)	26	27
Respiración oral (%)	26	16*
Lagrimo significativo (%)	9	2*
Presencia de episodio febril (%)	2	2
Onzas de leche al día ($\bar{X} \pm DS$)	18 \pm 11	18 \pm 12
Horas de sueño durante el día (siesta) ($\bar{X} \pm DS$)	3 \pm 2	2 \pm 2
Horas de sueño durante la noche ($\bar{X} \pm DS$)	9 \pm 2	9 \pm 2
C. Manifestaciones del síndrome gripal al séptimo día de tratamiento		
Rinorrea de moderada a abundante (%)	22	4**
Seis o más episodios de estornudos al día (%)	3	2
Irritabilidad moderada a muy intensa (%)	11	7
Dificultad para comer (%)	11	5*
Respiración ruidosa (%)	19	14
Respiración oral (%)	16	7*
Lagrimo significativo (%)	5	2
Presencia de episodio febril (%)	0	0
Onzas de leche al día ($\bar{X} \pm DS$)	18 \pm 11	18 \pm 12
Horas de sueño durante el día (siesta) ($\bar{X} \pm DS$)	2 \pm 2	2 \pm 2
Horas de sueño durante la noche ($\bar{X} \pm DS$)	9 \pm 2	9 \pm 2

* Diferencias significativas ($p < 0.05$). ** Diferencias muy significativas ($p < 0.01$). De lo contrario, diferencias no significativas. Para comparación de porcentajes χ^2 . Para comparación de promedios: t de Student.

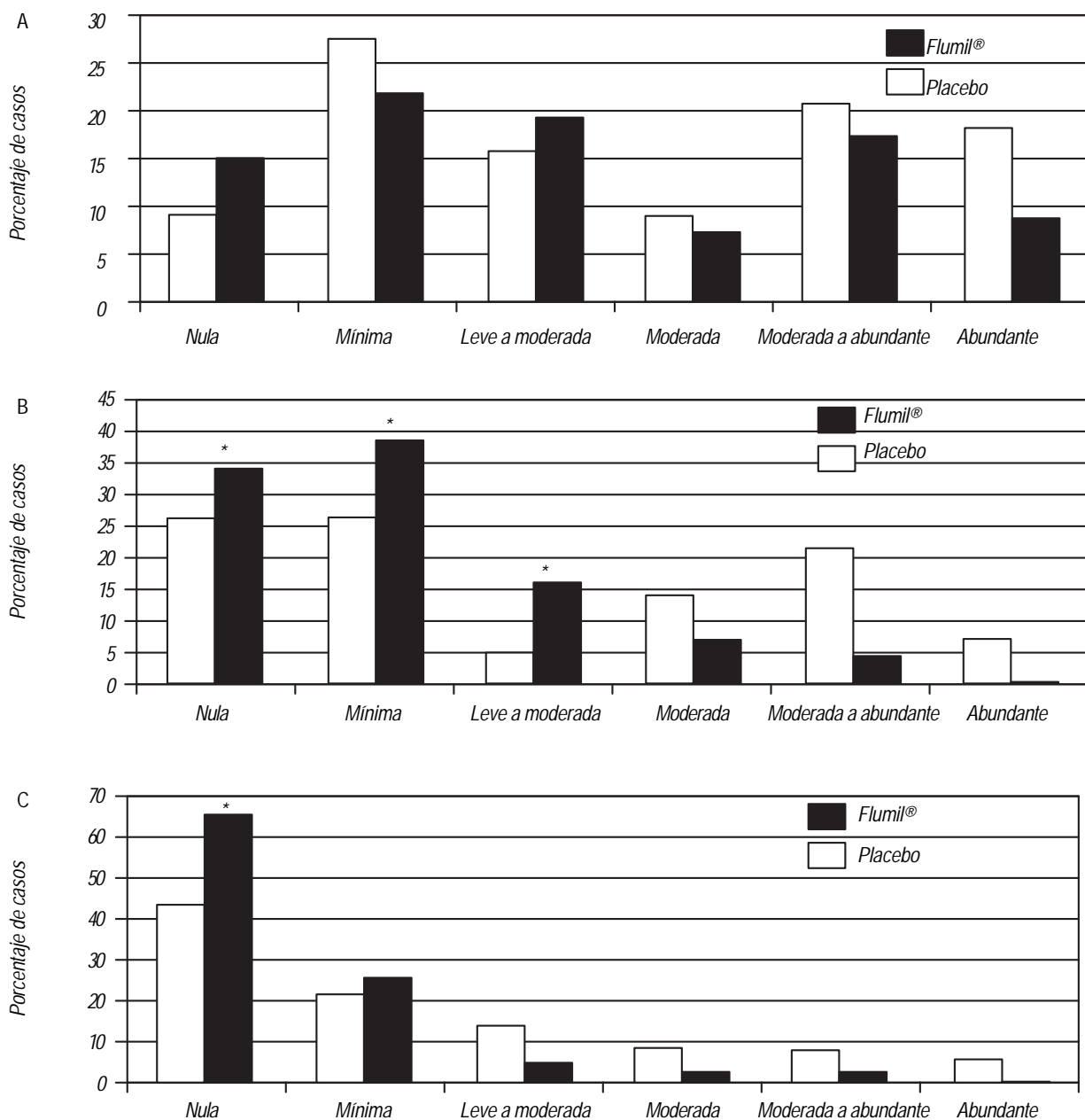


Figura 3. Intensidad de la rinorrea A. Al tercer día. B. Al quinto día. C. Al séptimo día. * Diferencias significativas ($p < 0.05$). ** Diferencias muy significativas ($p < 0.01$). De lo contrario, diferencias no significativas. Prueba χ^2 .

complicada, debido a que el interrogatorio está dirigido a los padres o familiares y su percepción del padecimiento. En niños escolares, con mayor capacidad de manifestar sus síntomas, es posible obtener un perfil más adecuado.

En enero 2010, Pappas, *et al.*, publicaron el perfil de síntomas asociados al catarro común en menores de 12 años, reportando como síntomas más comunes la congestión nasal y la rinorrea. Así, 59% del total

de la muestra reportó congestión al inicio de los síntomas, incrementando a 88% al tercer día de evolución y manteniéndose en 75%, o más, después del día 7, mientras que la congestión nasal se reportó en 58% de los niños al inicio, alcanzando su pico máximo al cuarto día con 73% y persistiendo en 50% después del séptimo día; prácticamente 90% de los niños permaneció sintomático después del décimo día de evolución.¹⁴

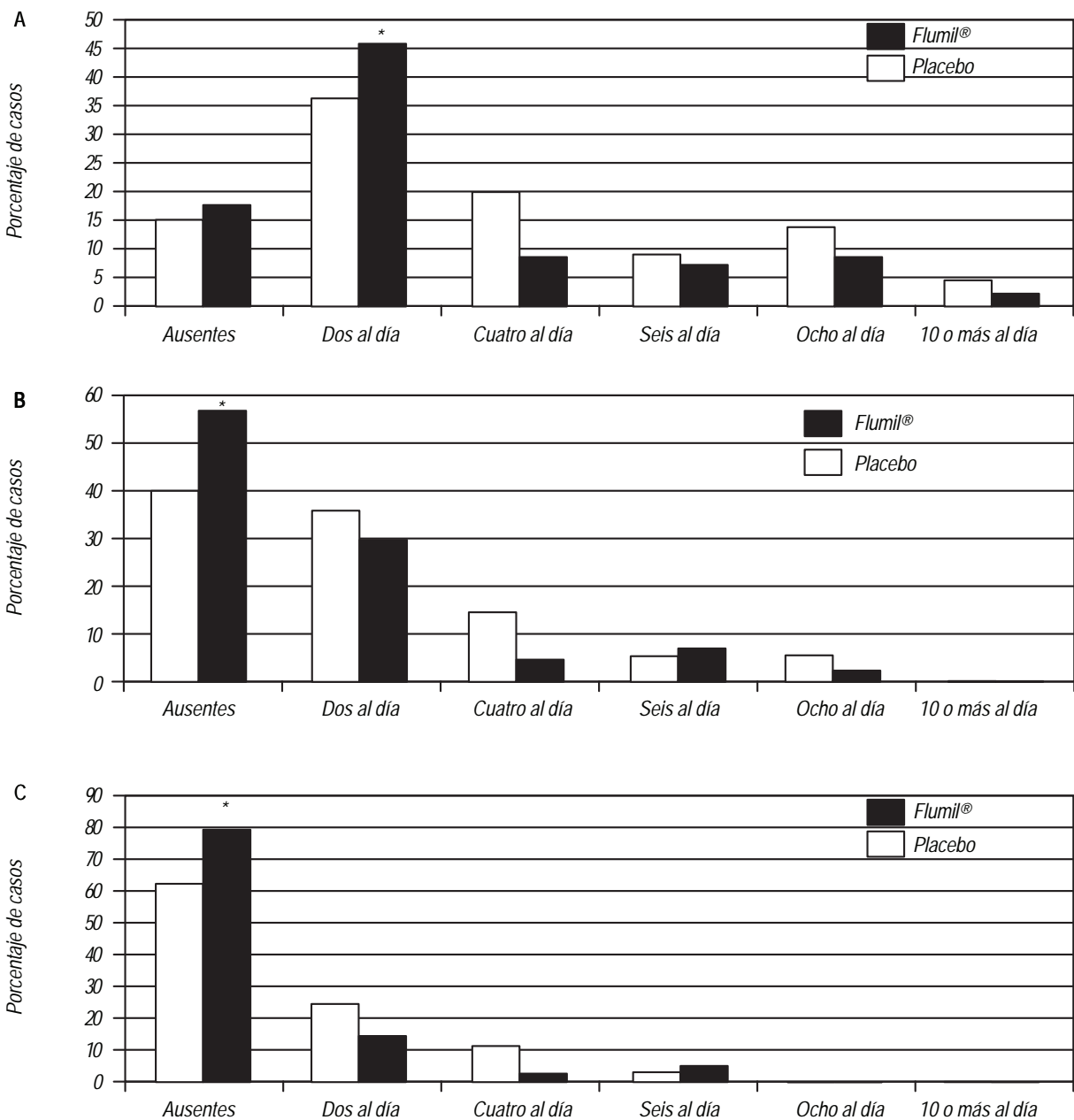


Figura 4. Frecuencia de estornudos A. Al tercer día. B. Al quinto día. C. Al séptimo día. * Diferencias significativas ($p < 0.05$). ** Diferencias muy significativas ($p < 0.01$). De lo contrario, diferencias no significativas. Prueba χ^2 .

En el presente estudio, 87% de los pacientes incluidos reportaron rinorrea al momento de ingresar al estudio y 72% congestión nasal, lo que es superior a la sintomatología reportada por Pappas, *et al.*, quizá debido a que el grupo de niños incluido en el presente estudio fue de menores de 24 meses, en quienes la sintomatología puede ser más intensa, o bien, sobrerreportada por los padres del niño.

Considerando las cifras previamente reportadas y el consecuente deterioro agudo en la calidad de vida de estos pacientes –debido a la dificultad para respirar, molestia de la sintomatología, incapacidad para asistir a la escuela o guardería y, por consiguiente, un porcentaje significativo de ausentismo laboral de al menos uno de los padres– es imperante la necesidad de contar con fármacos que reduzcan el curso clínico de la enfermedad y mejoren la sintomatología observada.

De esta forma, se han intentado utilizar descongestionantes, antihistamínicos, antiinflamatorios y otros. Económicamente, el valor en el mercado de los remedios contra la congestión nasal es inmenso; sólo en Estados Unidos (1995) se gastaron \$2 mil millones de dólares en fármacos para el resfriado.¹⁵

En 2007 se actualizó una revisión sistemática de la evidencia, a través de la biblioteca Cochrane, con la finalidad de evaluar la seguridad y eficacia de los descongestionantes para el tratamiento de la sintomatología presente en el resfriado común, sin que se identificaran ensayos clínicos controlados de suficiente evidencia para establecer recomendaciones acerca del uso de estos medicamentos.⁴

El presente estudio sería el primer ensayo clínico en su tipo realizado en menores de dos años con resfriado común que demuestra la seguridad y eficacia del Flumil® para el control de los síntomas asociados. Se redujo drásticamente y significativamente la rino-rrea moderada a abundante de 70% en el primer día en el grupo tratado con Flumil®, 43% en el tercer día, 11% para el quinto y desapareciendo, prácticamente, para el séptimo día de tratamiento.

Si se compara el reporte de Pappas, *et al.*, quienes señalan la persistencia de la sintomatología después del décimo día de tratamiento, se aprecia el impacto positivo de la administración de este fármaco, lo que refleja una recuperación más rápida del niño y, por ende, de la calidad de vida y la incorporación del paciente y sus familiares a sus actividades regulares. Lo anterior también puede observarse cuando se analiza el comportamiento de los episodios de estornudos, presentes al inicio del estudio en 57% y con la consecuente reducción en el grupo tratado con Flumil® a 28% en el tercer día, 9% al quinto día y prácticamente ausentes en el séptimo día.

Finalmente, cabe señalar que en 2009 se efectuó una nueva revisión sistemática Cochrane con la finalidad de evaluar terapéuticas alternativas en el tratamiento del catarro común, como son analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Se identificaron un total de nueve ECC (seis comparando AINEs vs. placebo y tres de AINEs vs. AINEs), con un total de 1,064 pacientes. En relación con los resultados se identificó que los AINEs no redujeron el puntaje de síntomas totales o la duración de la sintomatología, concluyéndose la eficacia limitada para el control de síntomas.¹⁶

Uno de los problemas prácticos del uso de descongestivos nasales durante los cuadros de resfriado común en los niños es la omisión de la dosis nocturna de los mismos. Por lo anterior, en este estudio se

propuso y utilizó un régimen de administración de Flumil® cada 8 h observándose que la eficacia descongestiva se conservó.

CONCLUSIONES

Con la evidencia referida se concluye que la administración temprana de Flumil®, en niños de seis a 24 meses con resfriado común, produce una mejoría significativa de la sintomatología asociada, con reducción de la duración de los síntomas y, por ende, una mejoría en las condiciones generales del niño, así como en su calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Simasek M, Blandino DA. Treatment of the common cold. *Am Fam Phys* 2007; 75: 515-20.
2. Kogan MD, Pappas G, Yu SM, Kotelchuck M. Over-the-counter medication use among US preschool-age children. *JAMA* 1994; 272: 1025-30.
3. Taverner D, Latte J, Draper M. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD001953.
4. Taverner D, Latte J. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD001953.
5. Coutts SM, Khandwala A, Weinryb I. Antiallergic activity of nylidrin hydrochloride (RHC 3432-A). A lack of correlation between inhibition of mediator release and levels of cyclic AMP. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1983; 70(4): 303-10.
6. Nachtigall HB. Efficacy and safety of diphenyl-piramine for the treatment of patients with allergic rhinitis, allergic conjunctivitis or bronchial asthma. *J Allerg* 1956; 75: 123-45.
7. Maxwell MJ, et al. Effectiveness of diphenyl piramine in cases of chronic allergic rhinitis. *Lancet* 1951: 828-31.
8. Masson R. On a new principle in the management of the common cold in pediatric practice. *Deutsches Medizinisches J* 1964; 21: 734-6.
9. Betlejewski St. Clinical efficacy of ARBDI in acute & allergic rhinitis. *Der Landarzt* 1964; 5: 210-11.
10. Schneidt W. The treatment of rhinopharyngitis in infants and young children. *Arztliche Praxis* 1965; 2: 55-66.
11. Tammara AE, Corvi G, Madeddu A, Brembilla E. Vascular aspects of the common cold and results of treatment with a new antirhinitic. *Gazz Med Ital* 1965; 124: 301-3.
12. Isensee G. Oral therapeutics in premature pediatric children with rhinitis. *Kinderarztliche Praxis* 1967; 35: 42-5.
13. Criscione S, Porro E. Infectious agent-induced rhinitis. In: Raeburn D, Giembycz MA (eds.). *Rhinitis: Immunopathology and Pharmacotherapy* Basel. Birkhauser Verlag; 1997, p. 147-60.
14. Pappas DE, Hendley O, Hayden FG, Winther B. Symptom Profile of Common Colds in School-Aged Children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 8-11.
15. Ho FN, Mursch JD, Ong BS, Perttula B. Consumer satisfaction with OTC drugs: an analysis using the confirmation/disconfirmation model. *Health Marketing Quarterly* 1997; 15(1): 103-1.
16. Kim Sy, Chang Y-J, Cho HM, Hwang Y-W, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD006362. DOI: 10.1002/14651858.CD006362.pub2

17. Shefrin AE, Goldman RD. Use of over-the-counter cough and cold medications in children. *Can Fam Phys* 2009; 55: 1081-3.

Reimpresos:

Pedro Gutiérrez-Castrellón
Insurgentes Sur 3700-C

Cuicuilco, Del. Coyoacán
04530, México, D.F.
Tel.: (5255) 1084-0906.
Fax: (5255) 1084-3883.
Correo electrónico: pedrogtzca@prodigy.net.mx

Recibido el 5 de julio de 2010.
Aceptado el 25 de febrero de 2011.