



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA COBINACIÓN DE AINE, ANTIHISAMÍNICO Y DESCONGESTIVO
NASAL EN NIÑOS DE 6-24 MESES DE EDAD CON RESFRIADO COMÚN

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE :

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. MARISOL VADILLO PANIAGUA

TUTOR DE TESIS:

DR JAIME A. RAMÍREZ MAYANS



MÉXICO , D.F. ABRIL 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

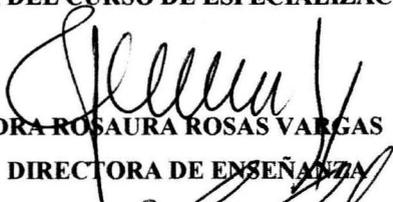
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA COMBINACION DE AINE,
ANTI-HISTAMINICO Y DESCONGESTIVO NASAL EN NIÑOS DE 6-24
MESES DE EDAD CON RESFRIADO COMÚN**



**DR ALEJANDRO SERRANO SIERRA
DIRECTOR GENERAL INP**

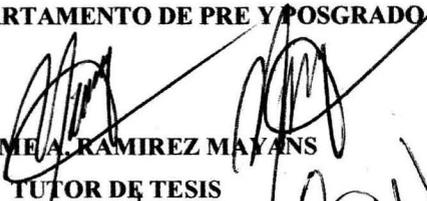
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



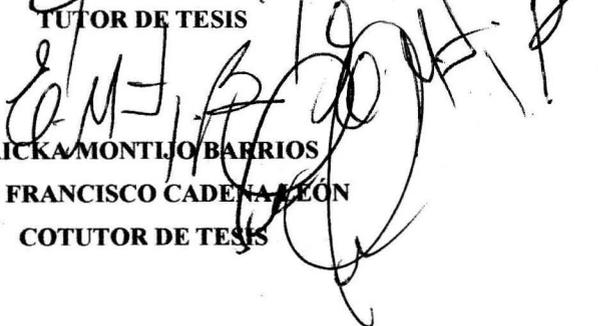
**DRA ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



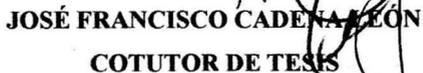
**DR LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR JAIME A. RAMIREZ MAYANS
TUTOR DE TESIS**



ERICKA MONTIJO BARRIOS



**JOSÉ FRANCISCO CADESAALÓN
COTUTOR DE TESIS**

TITULO

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA COMBINACIÓN DE AINE,
ANTIHISTAMINICO Y DESCONGESTIVO NASAL EN NIÑOS DE 6-24 MESES
DE EDAD CON RESFRIADO COMÚN**

Tesis: Dra. Marisol Vadillo Paniagua

Tutor de Tesis: Dr. Jaime A. Ramírez Mayans

Cotutores:

Ericka Montijo Barrios

José Francisco Cadena León

RESUMEN

Justificación: Las infecciones respiratorias agudas son la segunda causa de consulta y el diagnóstico más común en el servicio de urgencias. Se han utilizado diversos fármacos con eficacia y seguridad variable, intentando reducir los síntomas asociados y mejorar la calidad de vida.

Objetivo: Se evaluó la eficacia y la seguridad de la combinación de Bufenina, aminofenazona y clorhidrato de difenilpiralina, al compararla con placebo para el control de los síntomas asociados al Resfriado Común en niños de 6 a 24 meses de edad.

Material y Métodos: Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego en 100 niños de 6- 24 meses, de cualquier género, con resfriado común, quienes recibieron por 7 días el medicamento bajo estudio a dosis de 1 gota/kg. de peso/toma/cada 8 hs. vs. placebo. Ambos grupos recibieron concomitantemente acetaminofen dosis ponderal. Se evaluó la eficacia con la sintomatología y la seguridad con los eventos adversos.

Resultados: Cincuenta y tres niños fueron aleatorizados al grupo Flumil® y 47 a placebo. La edad promedio de los niños en el grupo placebo fue de 12.2 ± 5.8 (6 a 24 meses) y la del grupo flumil 12.7 ± 5.8 meses (6 a 23 meses). Al efectuar un análisis de la sintomatología en los días posteriores al ingreso al estudio, se observaron diferencias significativas a favor del grupo que recibió Flumil, las cuales fueron mayores a partir del 3er. 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 6 a 24 meses de vida.

Palabras clave: Flumil®, síndrome gripal, niños.

Abstract

Justification: Acute upper respiratory tract infection is the second most common diagnosis in physician offices and the most common diagnosis at the emergency departments. Pediatric cough and cold medications are widely used, and the treatment focuses in relieving symptoms and improving quality of life.

Objective: It was evaluated the security and efectiveness of the combination: bufenin, aminophenazone and diphenylpyraline, comparing it with placebo for relieving the symptoms of common cold in children of 6 months to 24 months of age.

Materials and Methods: Double-blind controlled clinical trial in 100 children aged 6 – 24 months, of different gender with common cold, that received 1 drop/kg of the medication every 8 hours for 7 days VS placebo. Both groups recieved acetaminophen same dose. The effectiveness of medication was evaluated with symptomatology and the security with adverse effects.

Results: 53 children were randomized to Flumil group and 47 to placebo. The average age of children in the placebo group was $12.2 \pm 5,8$ (6 -24 months) and 12.7 ± 5.8 (6-23 months) in the Flumil group. We found significant differences favouring the group receiving Flumil which were greater from the third day of treatment, and were maintained throughout the study.

Conclusions: The evidence indicates that Flumil is a safe and effective medication for controlling the symptoms in the common cold in children aged 6-24 months.

Keywords: Flumil, common cold, children.

ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

INTRODUCCION

El resfriado común es una infección de las vías aéreas superiores de etiología viral. Es una enfermedad muy común en niños, ocurriendo en promedio de 3 a 10 eventos por año. Generalmente tiene una duración de 10-13 días.¹

Se conocen más de 100 mil tipos de virus causantes del resfriado común, siendo el principal el rinovirus, sin embargo existen otros comunes como: coronavirus, virus sincicial respiratorio, parainfluenza, influenza, adenovirus, enterovirus y reovirus.¹

El resfriado común afecta anualmente al 10-20% de la población de Estados Unidos. Su frecuencia varía de acuerdo a la edad, siendo el pico de incidencia máxima en preescolares de 1-5 años de edad.

Esta enfermedad presenta una mayor prevalencia durante el invierno y su transmisión es principalmente por contaminación de manos y objetos por gotitas de flugge, además de autoinoculación de nariz y de conjuntivas. Existe una mayor concentración de virus en las secreciones nasales por lo que se transmite más fácilmente por esta vía que por secreciones orales como la saliva. El rinovirus puede sobrevivir en las manos dos horas y en los objetos por varios días.¹

FISIOPATOLOGIA

Al entrar el virus en contacto con la mucosa nasal se produce:

- ◆ Aumento de las secreciones nasales.
- ◆ Vasodilatación con lo que la mucosa se edematiza y se disminuye la función mucociliar produciéndose congestión nasal, irritación laríngea y estornudos.

Después del segundo día las secreciones nasales se vuelven más espesas. El cambio de coloración de amarillo a verde se debe a la liberación de mieloperoxidasa por los polimorfonucleares.

El periodo de incubación en el resfriado es de 1 a 5 días, hasta 7 días. Los virus se encuentran en las secreciones nasales y su excreción se presenta dos días posterior a la infección, generalmente parando en el día 7 a 10 y pudiendo durar hasta 3 semanas.¹

CUADRO CLINICO

El cuadro clínico se caracteriza por:

Rinorrea	Disfonía
Congestión nasal	Malestar general
Descarga retronasal	Cefalea
Tos	Estornudos
Hiporexia	Fiebre
Mialgias	Irritabilidad
Conjuntivitis	Faringitis y odinofagia
Coriza	Fatiga

En niños más pequeños se presenta más la fiebre al inicio de la enfermedad y la irritabilidad.

COMPLICACIONES

Algunas complicaciones del resfriado común son:

- Sobreinfección bacteriana: Generalmente posterior a 10 -14 días de la enfermedad
- Otitis media
- Infección de vías aéreas inferiores.
- Crisis asmática. En niños predispuestos.

DIAGNÓSTICO

- Historia clínica
- Cuadro clínico y exploración física
- Gabinete cuando se sospechan complicaciones.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Procesos alérgicos
- Cuerpos extraños
- Procesos vasomotores

TRATAMIENTO

El tratamiento va encaminado a disminuir los síntomas hasta la resolución de la enfermedad, además de acortar el tiempo de transmisión y disminuir las complicaciones.

En algunos casos no es necesario tratamiento farmacológico ya que existe poca evidencia que estos medicamentos sean efectivos.²

Los principales medicamentos utilizados, los cuales pueden ser utilizados en monoterapia o combinados son:

- Antihistamínicos
- Descongestionantes
- Antitusivos
- Expectorantes
- Analgésicos

No existe una evidencia de que estos medicamentos utilizados en preescolares sean efectivos.¹

Combinaciones:

La mayoría de los tratamientos para el resfriado común son combinaciones, generalmente de descongestionantes y antihistamínicos.³ Algunas de estas combinaciones como un antitusivo y un expectorante son ilógicas y existe poca evidencia para apoyar su eficacia.⁴ Como en muchas combinaciones, dosis individuales de medicamentos son inadecuadas o inapropiadas y la larga cantidad de medicamentos expone al paciente a efectos adversos innecesarios.²

Desde 1954 se ha asociado el clorhidrato de Nilidrina o Bufenina con la dimetilaminofenidil dimetilpiazolona (aminofenazona) y el clorhidrato de difenilpiralina para producir el compuesto farmacológico de nombre comercial Flumil , el cual se ha utilizado en la práctica clínica cotidiana.⁵

BUFENINA O CLORHIDRATO DE NILIDRINA

Es un vasodilatador periférico que estimula la circulación de la mucosa nasal, combate la isquemia, la éstasis y elimina las sustancias tóxicas, lo cual clínicamente se manifiesta en la disminución de la congestión nasal.

Pertenece a los beta-adrenérgicos, por lo que puede utilizarse con toda seguridad en pacientes hipertensos y en quienes presentan problemas vasculares periféricos.

Inhibidor efectivo de la liberación de histamina mediado por IgE y por IgG1.

Posee efectos inotrópicos positivos e incrementa el volumen de jugo gástrico. 5

DIFENILPIRALINA

La difenilpiralina es un antihistamínico perteneciente al grupo de las etanolaminas. Los compuestos de este grupo poseen notable actividad antimuscarínica y una tendencia intensa a inducir sedación. Compite con el sitio de los receptores H1 de histamina sobre la célula efectora.

AMINOFENAZONA

Es un derivado pirazolónico. Posee actividad antipirética, analgésica e anti-inflamatoria relativamente débil. Inhibe la ciclooxigenasa y bloquea la síntesis de pirógenos endógenos. Inhibe la síntesis periférica de prostaglandinas y la ciclooxigenasa cerebral y reduce la cantidad de prostaglandina E.

ANTECEDENTES

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 la combinación de estos de estos 3 medicamentos (Flumil®), de los cuales, en 7 se han incluido menores de 18 años. Así en 1956 Nachtigall y cols. realizaron un ensayo clínico controlado con placebo (ECC) en 121 pacientes de 5 a 64 años, con rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica o asma bronquial, identificándose en 86 casos resultados satisfactorios y observando solo en 4 pacientes la presencia de mareo o náusea.⁶ En 1951 M.J. Maxwell realizó un ensayo abierto en 43 casos de rinitis alérgica crónica, 34 pacientes experimentaron una mejoría total.⁷ En 1964 Rosalie Masson y cols. reportan los resultados de un estudio en 62 niños de 4 semanas a 16 años con rinitis, 11 casos respondieron muy bien, 34 respondieron bien, 6 casos respondieron regularmente y en 11 casos no se reportó ninguna mejoría; no se reportó ningún evento adverso.⁸ En ese mismo año S. Betlejewski realiza un estudio en 15 pacientes con rinitis aguda de 9 a 73 años y en 25 pacientes con rinitis alérgica de 8 a 63 años, 11 de los 15 pacientes con rinitis aguda presentaron mejoría total de la sintomatología, 2 presentaron disminución notable y en 2 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 3 y ausencia de mejoría en 2; no se observaron efectos secundarios moderados o graves en ninguno de los casos.⁹ En 1965 W. Schneidt realizó un estudio abierto en 60 niños de 4 semanas a 9 años con rinofaringitis viral, en todos los casos se observó mejoría casi inmediata en la congestión nasal.¹⁰ En el mismo año A. E. Tamaro y cols. realizaron un ensayo clínico controlado 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 6 (10%) nulos; de los 50 pacientes con rinitis alérgica, 23 (46%) presentaron resultados excelentes, 22 (44%) buenos y 5 (10%) nulos; de los 10 casos con rinitis, 2 (20%) presentaron resultados excelentes, 3 (30%) buenos y 5 (50%) nulos; en todos los grupos el medicamento fue tolerado excelentemente sin efectos adversos.¹¹ Finalmente, Ícense y cols. desarrollan un ensayo clínico controlado en 40 lactantes con patología respiratoria alta, identificándose una respuesta buena a muy buena en 23 niños, moderada en 13 niños y nula en cuatro niños.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 en menores de 2 años.

JUSTIFICACION

Las infecciones respiratorias agudas superiores representan la segunda causa de consulta y el diagnóstico más común en los servicios de urgencias⁴. Son las que ocurren más frecuentemente en la infancia. En promedio un niño adquiere de 3-8 episodios por año, es la razón médica más común para ausentismo cerca del 7% de todas las visitas al pediatría y médicos familiares. El costo en EU es más de 2 billones de dólares cada año en medicamentos para tratar el resfriado común. Existe un uso irracional de los medicamentos para el resfriado común. Una encuesta conducida en 1991 por el Centro para el Control y la prevención de Enfermedades (CDC), demostró que en cerca del 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.¹³

El resfriado común tiene un gran impacto médico-social por las visitas médicas que genera, el absentismo escolar en los niños, y el laboral en los familiares, el consumo de antibióticos, antitérmicos y medicación sintomática que origina. Además de que tiene una elevada morbimortalidad, por las visitas médicas, neumonías, sobre infecciones bacterianas, hospitalizaciones y muertes cada año en el mundo.

Los pacientes con enfermedad de base (enfermedades crónicas, diabetes, neuropatías, fibrosis quística, asma, enfermedades neoplásicas), personas mayores y niños menores de 2 años constituyen grupos de riesgo para la gripe en los que la morbimortalidad es especialmente frecuente y grave.

Los niños sanos son la principal fuente de difusión de la gripe en la familia, ya que eliminan una mayor carga viral y durante un tiempo más prolongado que los adultos.

A pesar de que existen un gran número de medicamentos sintomáticos la evidencia en niños es muy poca.¹⁴

Hasta el momento no se ha podido demostrar la importancia que podría implicar el tratamiento adecuado de la sintomatología de los niños con resfriado común.

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 anti-histaminicos o descongestionantes.¹⁵ En 2007 se actualizó el meta análisis referido, señalándose

nuevamente la ausencia de evidencia de calidad optima para recomendar el uso de descongestivos en menores de 12 años.¹⁶

Las evidencias disponibles son limitadas y en ocasiones contradictorias. A pesar de que el resfriado común es una entidad frecuente no existen estudios sobre esta entidad y los fármacos que se desean estudiar.¹⁴

Flumil es un medicamento compuesto por nilidrina o bufenina, dimetilaminofenidil dimetilpiazolona (aminofenazona) y clorhidrato de difenilpiralina, el cual se ha utilizado de forma extensa en la práctica clínica cotidiana para el tratamiento de los síntomas de rinitis presentes en el resfriado común.

HIPÓTESIS

Los niños de 6 a 24 meses de edad, con resfriado común que reciben tratamiento con antipirético (paracetamol) más la combinación de anihistamínico, AINE y descongestivo nasal (FLUMIL), presentarán mejoría de los síntomas asociados al resfriado común en menor tiempo que aquellos que son tratados con antipirético más placebo.

OBJETIVO

Determinar la eficacia y seguridad del tratamiento con la combinación de antihistamínico, analgésico y descongestivo nasal versus antipirético más placebo en dos grupos de niños de 6-24 meses de edad con resfriado común

MATERIAL Y MÉTODO

Ensayo clínico, aleatorizado, controlado con placebo, aprobado por los Comités de Investigación y Ética Institucionales, en el que se incluyeron un total de 100 niños de los cuales 53 fueron del sexo masculino, con una edad promedio de 12.5 ± 5.7 (edad mínima 6 meses y máxima 24 meses), con datos clínicos compatibles con resfriado común (inicio súbito, estornudos, rinorrea hialina, lagrimeo, fiebre ocasional), sin antecedente 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 horas y evaluados en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Pediatría, México, de Agosto de 2009 a Febrero de 2010. El estimado de la muestra se efectuó con la finalidad de identificar al menos un 30% de diferencia en las variables de desenlace entre los grupos de tratamiento, considerando un error alfa de 0.05, un error beta de 0.20 y un máximo de 20% de potenciales perdidas 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

nasofaringe con la finalidad de identificar a aquellos pacientes que requirieron tratamiento antimicrobiano y se brindó orientación a los padres para la administración del medicamento y el llenado del diario de reporte de síntomas y se instruyó para la notificación de cualquier evento relacionado y para acudir a sus 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 hs.) y el peso de cada paciente ingresado al estudio. Todos los pacientes recibieron en forma concomitante acetaminofen a dosis ponderal. Se programaron visitas hasta completar un total de 7 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 categorías mediante Chi cuadrada 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 $p < 0.05$.

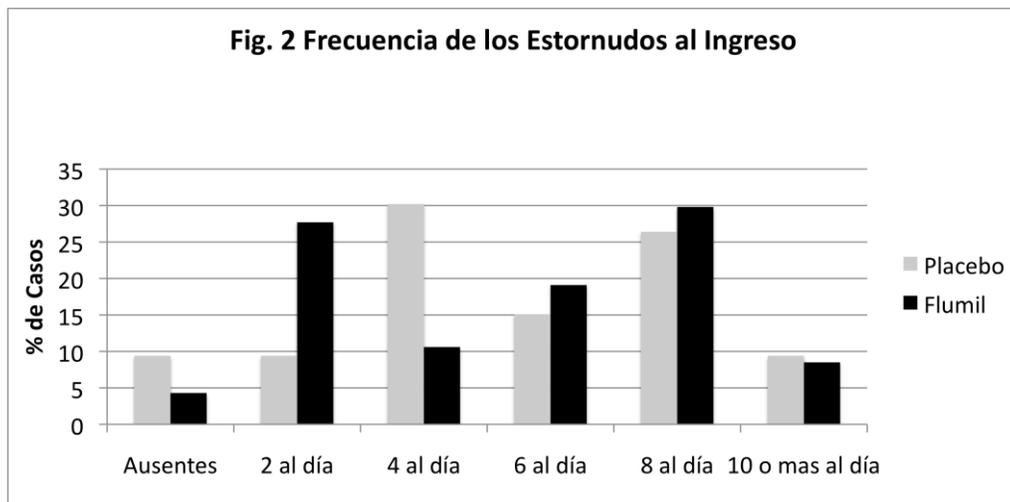
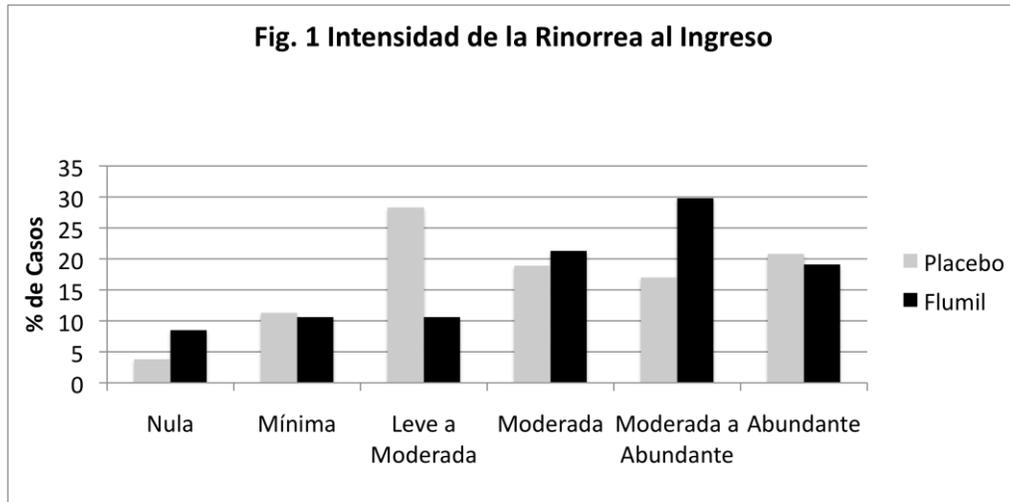
Resultados

Del total de niños incluidos en el estudio, 53 fueron aleatorizados al grupo Flumil® (grupo B) y 47 en el grupo Placebo (grupo A). La edad promedio de los niños en el grupo A fue de 12.2 ± 5.8 (6 a 24 meses) y la del grupo B 12.7 ± 5.8 meses (6 a 23 meses). 53% 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 observamos diferencias al ingreso al estudio entre los grupos en relación con los síntomas del resfriado común. (Tabla 1, Figura 1 y 2).

4 pacientes se eliminaron durante el estudio, 2 por decisión de los padres, pues los niños habían mejorado y no deseaban continuar, 1 por presencia de laringotraqueitis por lo que inicia nebulización y se retira del estudio, se encontraba en el grupo activo, 1 paciente por presencia de rash por lo que se suspendió medicamento, pertenecía al grupo placebo. A todos los pacientes se les realizó exudado faríngeo el 100% se reportó negativo.

Tabla 1. Manifestaciones basales del Resfriado Común

Manifestación Clínica	Grupo	Grupo
	Placebo (A)	Flumil® (B)
Rinorrea de Moderada a Abundante (%)	57	70
6 o mas 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
Lagrimo Significativo (%)	45	53
Presencia de episodio febril (%)	32	32
Onzas de leche al día (x ± d.s.)	19 ± 10	19 ± 12
Horas de sueño durante el día (siesta) (x ± d.s.)	3 ± 2	2 ± 2
Horas de sueño durante la noche (x ± d.s.)	9 ± 2	9 ± 2



Al efectuar un análisis del comportamiento de la sintomatología en los días posteriores al ingreso al estudio, se observaron diferencias significativas a favor del grupo que recibió Flumil (Grupo B), las cuales fueron mas ostensibles a partir del 3er. día de tratamiento (Tablas 2 a 4, Figuras 3 a 8).

Tabla 2. Manifestaciones del Resfriado Común al 3er. día de tratamiento

Manifestación Clínica	Grupo	
	Control (A)	Flumil (B)
Rinorrea de Moderada a Abundante (%)	48	43*
6 o mas 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 (x ± d.s.)	18 ± 11	18 ±
		12
Horas de sueño durante el día (siesta) (x ± d.s.)	3 ± 2	2 ± 2
Horas de sueño durante la noche (x ± d.s.)	9 ± 2	9 ± 2

* Diferencias significativas (p<0.05), ** Diferencias muy significativas (p < 0.0

Fig. 3 Intensidad de la Rinorrea al 3er. día

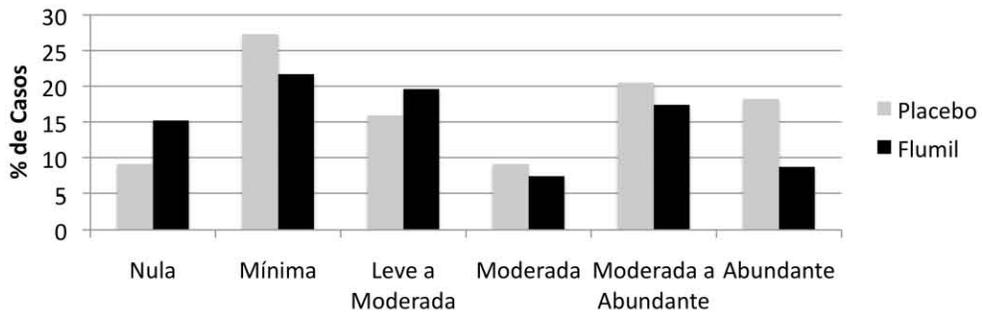


Fig. 4 Frecuencia de los Estornudos al 3er. día

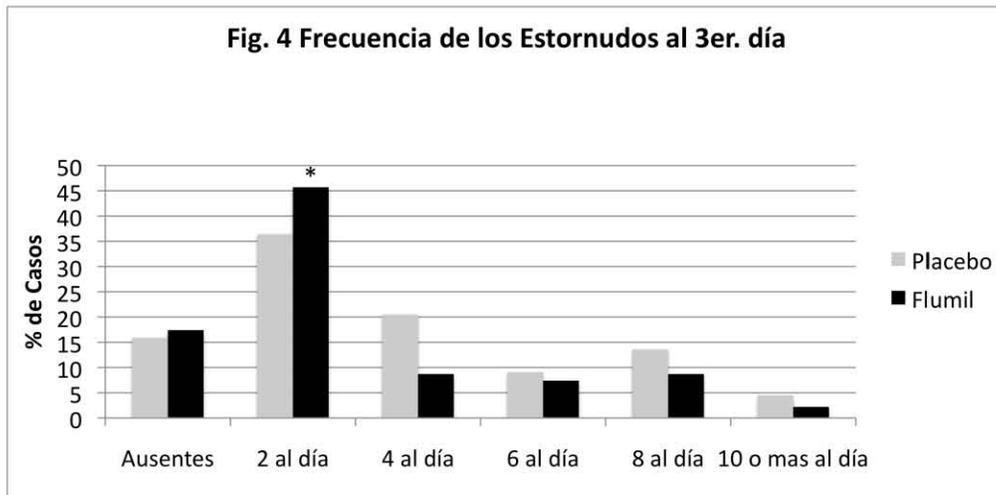


Tabla 3. Manifestaciones del Síndrome Gripal al 5o. día de tratamiento

Manifestación Clínica	Grupo	
	Control (A)	Flumil (B)
Rinorrea de Moderada a Abundante (%)	43	11**
6 o mas 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*
Lagrimeo Significativo (%)	9	2*
Presencia de episodio febril (%)	2	2
Onzas de leche al día (x ± d.s.)	18 ±	18 ±
	11	12
Horas de sueño durante el día (siesta) (x ± d.s.)	3 ± 2	2 ± 2
Horas de sueño durante la noche (x ± d.s.)	9 ± 2	9 ± 2

* Diferencias significativas (p<0.05), ** Diferencias muy significativas (p < 0.01)

Fig. 5 Intensidad de la Rinorrea al 5o. día

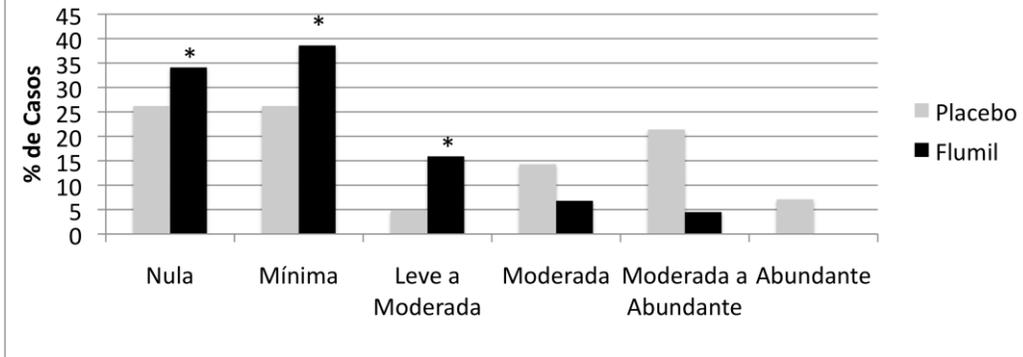


Fig. 6 Frecuencia de los Estornudos al 5o. día

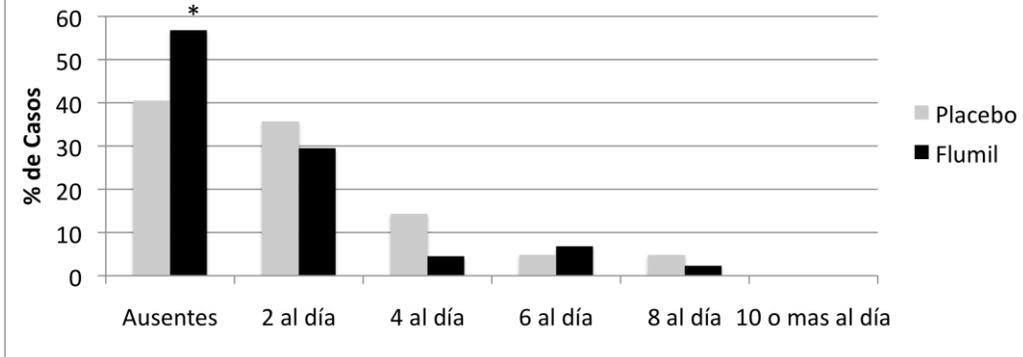


Tabla 4. Manifestaciones del Síndrome Gripal al 7o. día de tratamiento

Manifestación Clínica	Grupo Control	Grupo
	(A)	Flumil (B)
Rinorrea de Moderada a Abundante (%)	22	4**
6 o mas 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 (x ± d.s.)	18 ±	18 ±
	11	12
Horas de sueño durante el día (siesta) (x ± d.s.)	2 ± 2	2 ± 2
Horas de sueño durante la noche (x ± d.s.)	9 ± 2	9 ± 2

Diferencias significativas (p<0.05), ** Diferencias muy significativas (p < 0.01)

Fig. 7 Intensidad de la Rinorrea al 7o. día

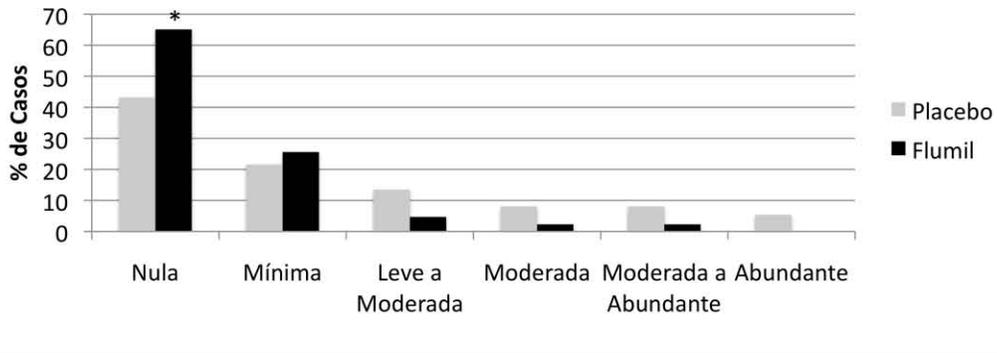
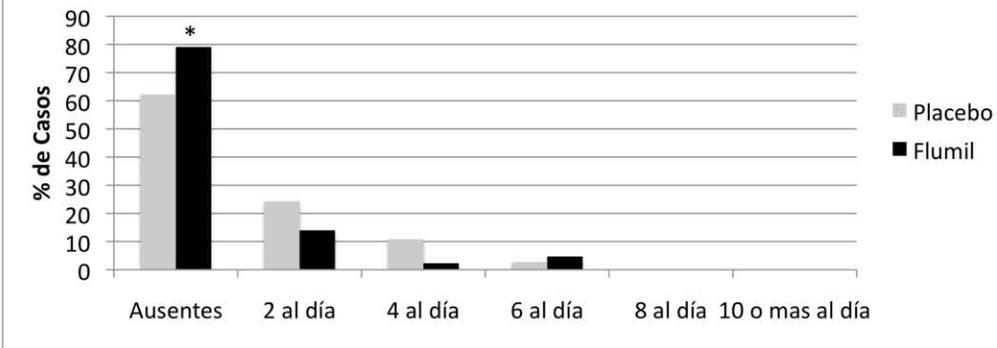


Fig. 8 Frecuencia de los Estornudos al 7o. día



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

Discusión y Conclusiones.

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 menores de seis años de edad padecen cerca de seis resfriados anualmente.¹⁷ Aunque el perfil de síntomas para este proceso se ha delineado bien en adultos, en el niño menor de 2 años la determinación segura de síntomas se vuelve 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. De esta forma en enero de 2010, Diane Pappas y cols. 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 el 59% del total de la muestra reportó congestión al inicio de los síntomas, incrementando al 88% al tercer día de evolución y manteniéndose en un 75% o más después del día siete, mientras que la congestión nasal se reportó en el 58% de los niños al inicio, alcanzando su pico máximo al 4o día con un 73% y persistiendo en un 50% después del séptimo día, llamando la atención que prácticamente el 90% de los niños permaneció sintomático después del décimo día de evolución.¹⁸ En nuestro estudio el 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 y colaboradores, quizás debido a que el grupo de niños incluido en nuestro estudio fue menores de 24 meses en quienes la sintomatología puede ser más manifiesta o bien sobre reportada por los padres del niño. Considerando las cifras previamente reportadas con el consecuente deterioro agudo en la calidad de vida de estos pacientes

debido a la dificultad para respirar, la molestia de la sintomatología, la incapacidad para asistir a la escuela o guardería y por consiguiente la necesidad en un porcentaje significativo de los casos 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 ha intentado utilizar descongestionantes, anti-histaminicos, anti-inflamatorios y otros. Económicamente, el valor del mercado de los remedios contra la congestión nasal es inmenso; sólo en los Estados Unidos se gastaron US \$2 mil millones en 1995 en fármacos para el resfriado.¹⁹ 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 hallan identificado ensayos clínicos controlados de suficiente evidencia para establecer recomendaciones acerca del uso de estos medicamentos.¹⁶ De esta forma, hasta donde tenemos conocimiento, 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, pudiéndose observar como se redujo drástica y significativamente la rinorrea moderada a abundante de un 70% en el primer día en el grupo tratado con Flumil, a un 43% en el tercer día, a un 11% para el quinto día y desapareciendo prácticamente para el séptimo día de tratamiento. Si comparamos de esta forma el reporte de Pappas y colaboradores quienes señalan la persistencia de la sintomatología después del décimo día de tratamiento, podemos notar el impacto positivo de la administración de este fármaco, lo que se reflejara en una recuperación mas rápida del niño y por ende de su calidad de vida y la incorporación del mismo y sus familiares a sus actividades regulares. Lo anterior puede igualmente observarse cuando analizamos el comportamiento de los episodios de

estornudos, presentes al inicio del estudio en un 57% y con la consecuente reducción en el grupo tratado con Flumil a un 28% en el tercer día, a un 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 los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs). Se identificaron un total de nueve ECC (6 comparando NSAIDs vs. placebo y 3 de un NSAIDs vs. otro NSAIDs), con un total de 1,064 pacientes. En relación con los resultados se identificó que los NSAIDs no redujeron el puntaje de síntomas totales o la duración de la sintomatología, concluyéndose la eficacia limitada para el control de síntomas ²⁰. Uno de los problemas prácticos que se presentan con el uso de los 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 hrs observándose que la eficacia descongestiva se conservó.

Con la evidencia referida, podemos concluir que la administración temprana de Flumil en niños de 6 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 en una mejoría en las condiciones generales del niño, así como en su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Leslee, Kelly. Pediatric Cold and Cough Preparations. *Pediatrics in Review* 2004. vol 25 No. 4, pp 115-123
- 2) Biswadeep D, Chayna S, Abhijeet M. Medication use for Pediatric Upper Respiratory Tract Infections. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2006, vol 20 pp 385-390.
- 3) Antihistamines for the Common Cold. *American Family Physician*, 2004, Aug 1; 70(3): 486
- 4) Simasek, M. Blandino, D. Treatment of the Common Cold. *American Family Physician*. 2007, 75:4, 515-520.
- 5) Khandwala, a. Coutts, SM. Weinryb, I. Antiallergic activity of nylidrin hydrochloride (RHC 3432- A) Effect on release of histamine in vitro from rat peritoneal mast cell, guinea pic lung slices and human basophils *Int Arch Allergy Appl Immunology* 1983. Aug 8, 65 (4): 333-9.
- 6) H.B. Nachtigall. *The Journal of Allergy* 1956;75:123-145
- 7) M.J. Maxwell et al. *The Lancet* 1951:828-831
- 8) Rosalie Masson. On a new principle in the management of the common cold in pediatric practice. *Deutsches Medizinisches Journal*. 1964;21:734-736
- 9) St. Betlejewski. Clinical efficacy of ARBDI in acute & allergic rhinitis. *Der Landarzt* 1964;5:210-211
- 10) W. Schneidt. The treatment of rhinopharyngitis in infants and young children. *Arztliche Praxis*. 1965;2:55-66

- 11) A.E. Tammaro, G. Corvi, A. Madeddu, E. Brembilla. Vascular aspects of the common cold and results of treatment with a new antirhinitic. *Gazzetta Medica Italiana*. 1965;124:301-303
- 12) G. Isensee. Oral therapeutics in premature pediatric children with rhinitis. *Kinderarztliche Praxis*. 1967;35:42-45
- 13) Kogan MD, Pappas G, Yu SM, Kotelchuck M. Over-the-counter medication use among US preschool-age children. *JAMA* 1994;272:1025-30.
- 14) Vernacchio, L. Kelly et al. Cough and Cold Medication Use by US Children, 1999_2006: Results From the Slone Survey. *Pediatrics* 2008;122:323-329
- 15) Taverner D, Latte J, Draper M. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD001953.
- 16) Taverner D, Latte J. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD001953.
- 17) Criscione S, Porro E. Infectious agent-induced rhinitis. In: Raeburn D, Giembycz M A, editor(s). *Rhinitis: Immunopathology and Pharmacotherapy Basel: Birkhauser Verlag*, 1997:147-60
- 18) Diane E. Pappas, MD, JD,* J. Owen Hendley, MD,† Frederick G. Hayden, MD,‡ and Birgit Winther, MD§. Symptom Profile of Common Colds in School-Aged Children. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:8-11
- 19) Ho FN, Mursch JD, Ong BS, Perttula B. Consumer satisfaction with OTC drugs: an analysis using the confirmation/disconfirmation model. *Health Marketing Quarterly* 1997; Vol. 15, issue 1:103-1

20) Kim Sy, Chang Y-J, Cho HM, Hwang Y-w, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD006362. DOI: 10.1002/14651858.CD006362.pub2