

Empleo de pseudoefedrina en los niños estadounidenses, 1999-2006: resultados de la Slone Survey

Louis Vernacchio, MD, MSc, Judith P. Kelly, MS, David W. Kaufman, ScD, y Allen A. Mitchell, MD

OBJETIVO: La pseudoefedrina, un anticongestivo que forma parte de numerosos medicamentos anti-alérgicos, antitusígenos y contra el resfriado, se ha asociado con acontecimientos adversos e incluso la muerte en los niños pequeños; sin embargo, es difícil evaluar el riesgo absoluto de la pseudoefedrina en pediatría porque se desconoce el número de niños expuestos en la población y los patrones típicos de empleo. Además, el empleo puede estar cambiando a causa de la Combat Methamphetamine Epidemic Act de 2005, que limitó la disponibilidad de la pseudoefedrina. Tratamos de describir la prevalencia y los patrones de empleo de la pseudoefedrina en los niños estadounidenses y valorar los cambios desde la entrada en vigor de la ley de 2005.

MÉTODOS: Analizamos los datos del empleo de pseudoefedrina en 4.267 niños de 0 a 17 años de edad incluidos entre 1999 y 2006 en la Slone Survey, una revisión telefónica nacional mediante llamada a números escogidos al azar sobre el consumo de medicamentos por la población estadounidense.

RESULTADOS: En conjunto, 214 niños recibieron pseudoefedrina en una semana cualquiera. El consumo fue máximo entre los niños menores de 2 años de edad. Dieciséis niños (7,5% de los consumidores) tomaron > 1 producto que contenía pseudoefedrina en la misma semana, entre ellos 6 menores de 2 años de edad. Respecto a los productos con pseudoefedrina consumidos, la mayoría correspondía a líquidos con numerosos ingredientes (58,9%) y a comprimidos con numerosos ingredientes (24,7%). Cincuenta y dos niños (25,0% de los consumidores) tomaron pseudoefedrina durante > 1 semana, entre ellos 7 menores de 2 años de edad. El consumo en 2006 (2,9%) fue significativamente menor que el de 1999-2005 (5,2%).

CONCLUSIONES: La exposición a pseudoefedrina, especialmente en productos con varios ingredientes,

es habitual entre los niños estadounidenses, especialmente en los menores de 2 años de edad, quienes corren el máximo riesgo de toxicidad y para los que se carece de recomendaciones para la seguridad en la administración. Los patrones de consumo preocupantes incluyen la toma coetánea de > 1 producto que contenga pseudoefedrina y el consumo de pseudoefedrina durante un período prolongado. El consumo pediátrico de pseudoefedrina parece ir disminuyendo tras la promulgación de la 2005 Combat Methamphetamine Epidemic Act.

La pseudoefedrina es un anticongestivo simpaticomimético que forma parte de numerosos medicamentos anti-alérgicos, antitusígenos y contra el resfriado. Los conocidos efectos adversos de la pseudoefedrina son la agitación, los temblores, los vómitos y la taquicardia^{1,2}. Un reciente informe de los Centers for Disease Control and Prevention relacionó la sobredosis de pseudoefedrina con la muerte de 3 lactantes en 2005³, y se ha informado de otras muertes de niños pequeños asociadas con la pseudoefedrina^{2,4-6}. Es difícil determinar la cantidad de acontecimientos adversos no letales asociados con el consumo de pseudoefedrina por los niños, pero los medicamentos antitusígenos y contra el resfriado provocaron, en conjunto, casi 90.000 llamadas a los centros de Toxicología en 2004⁷ y > 1.500 visitas a los servicios de urgencias de niños menores de 2 años de edad en 2004-2005³; aunque para conseguir la adecuada perspectiva de estos informes de acontecimientos adversos es necesario conocer la magnitud de la población de niños expuestos (es decir, el denominador), un dato del que se carecía hasta ahora.

Además, los patrones del consumo pediátrico de pseudoefedrina pueden haber cambiado como consecuencia de la Combat Methamphetamine Epidemic Act de 2005, una ley federal diseñada para disminuir la producción ilícita de metanfetamina a partir de la pseudoefedrina al obligar a las farmacias a despachar con receta, y en cantidades limitadas, todos los productos que contengan pseudoefedrina⁸. Aunque la ley entró en vigor en septiembre de 2006, muchas grandes cadenas de farmacias empezaron a despachar con receta los productos que contienen pseudoefedrina a mediados de 2005. Se desconoce el efecto, si lo tuvo, de esta ley sobre los patrones de empleo de pseudoefedrina en los niños. Anali-

Slone Epidemiology Center, Boston University, Boston, Massachusetts, Estados Unidos.

Correspondencia: Louis Vernacchio, MD, MSc, Slone Epidemiology Center at Boston University, 1010 Commonwealth Ave, Boston, MA 02115, Estados Unidos.

Correo electrónico: lvernacchio@slone.bu.edu

zamos los datos de la Slone Survey, una revisión telefónica sobre números marcados al azar acerca del consumo de medicamentos por la población estadounidense, para definir la prevalencia y los patrones de empleo de pseudoefedrina en los niños estadounidenses y para investigar si la Combat Methamphetamine Epidemic Act ejerció algún efecto sobre la exposición pediátrica a la pseudoefedrina.

MÉTODOS

Los métodos de la Slone Survey han sido publicados con detalle⁹. En pocas palabras, la revisión consistió en una encuesta telefónica sobre números marcados al azar acerca del consumo de medicamentos, dirigida a domicilios de los 48 estados contiguos y del District of Columbia y realizada de forma ininterrumpida entre febrero de 1998 y abril de 2007. Tras conseguir la comunicación con un domicilio se seleccionó aleatoriamente a una persona para la entrevista y se obtuvo el consentimiento informado. Mediante la entrevista estructurada se determinó el consumo durante los 7 días anteriores de medicamentos de venta con y sin receta, preparados vitamínicos/minerales y suplementos/productos de herboristería. Los medicamentos se relacionaron con sus principios activos mediante el Slone Epidemiology Center's Drug Dictionary¹⁰. Se determinaron los detalles del empleo, como la presentación (comprimido, líquido) y la duración y la frecuencia de empleo. Para los niños menores de 14 años de edad se entrevistó a uno de los progenitores/tutores; cuando los niños tenían de 14 a 17 años de edad se entrevistó al niño o a uno de los progenitores/tutores (el 82,2% de las entrevistas de este grupo de edad fue contestado por uno de los progenitores/tutores). El estudio no fue diseñado para detectar el consumo de drogas ilícitas ni el abuso intencionado. El Boston University Medical Campus Institutional Review Board aprobó el estudio.

Este análisis utilizó los datos obtenidos de todos los individuos menores de 18 años de edad tomados entre el 1 de enero de 1999 y el 31 de diciembre de 2006. Las estimaciones de la prevalencia semanal de empleo se ponderaron según el número de personas que vivían en el domicilio para ajustar respecto a la probabilidad de selección. Las comparaciones de la prevalencia del empleo según el grupo de edad y el momento fueron realizadas mediante 2 análisis. Todos los análisis estadísticos se realizaron con SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTADOS

La tasa de respuesta a la revisión durante el período 1999-2006 fue del 61,9%. Durante este período incluimos a 4.267 niños menores de 18 años de edad. La mediana de edad de los niños fue de 9 años (percentiles 25.º, 75.º: 4, 13), y el 48,9% eran niñas (ambos valores son similares a los del censo estadounidense de 2000)¹¹. Por regiones, el 19,4% eran del noreste (censo 18,0%), el 25,9% del sur (censo 35,4%), el 25,0% del medio oeste (censo 23,1%) y el 29,8% del oeste (censo 23,5%). Respecto a la raza/etnia, el 65,2% era de raza blanca no latinoamericana (censo 69,1%); el 14,3% eran latinoamericanos (censo 12,5%); el 11,7% eran de raza negra no latinoamericanos (censo 12,1%); el 1,9% eran asiáticos no latinoamericanos (censo 3,6%) y el 7,0% eran de otras razas/etnias, mezcla o desconocida (censo 2,7%).

En conjunto, 214 niños (prevalencia ponderada: 4,9% [intervalo de confianza -IC- del 95%: 4,2%-5,6%]) habían tomado pseudoefedrina en la semana anterior. De los 231 productos con pseudoefedrina utilizados por estos niños 136 (58,9%) eran presentaciones líquidas con numerosos ingredientes, 57 (24,7%) eran comprimidos

con numerosos ingredientes, 20 (8,7%) eran comprimidos con un solo ingrediente, 15 (6,5%) eran presentaciones líquidas con un solo ingrediente y 3 (1,3%) tenían numerosos ingredientes pero se desconocía la presentación (tabla 1). De los 214 niños expuestos a pseudoefedrina 198 (92,5%) emplearon 1 producto con pseudoefedrina, 15 (7,0%) utilizaron 2 y 1 (0,5%) consumió 3. La tabla 2 muestra las características de los niños que emplearon varios productos que contenían pseudoefedrina en la misma semana, así como los productos utilizados.

El empleo de pseudoefedrina disminuyó al aumentar la edad, desde un máximo del 8,1% (IC 95%: 5,5-10,7) en los niños menores de 2 años de edad hasta un mínimo del 3,6% (IC 95%: 2,7-4,5) en los niños de 12 a 17 años de edad ($p < 0,0001$; fig. 1).

La mayoría de los niños tomó pseudoefedrina durante ≤ 1 semana (156 [75,0%] niños), pero 52 (25,0%) la consumieron durante > 1 semana (fig. 2; los 6 niños que utilizaron pseudoefedrina durante un período de tiempo desconocido fueron excluidos de este análisis). De los 52 casos de consumo durante > 1 semana, 17 (32,7%) eran de consumo diario, 34 (65,4%) inferior a diario y 1 (1,9%) de frecuencia desconocida; 8 (15,4%) correspondían a pseudoefedrina aislada, 17 (32,7%) a una combinación antihistamínico de segunda generación/pseudoefedrina y 27 (51,9%) a otros productos antitusígenos y contra el resfriado que contienen pseudoefedrina. Siete de los niños que utilizaron pseudoefedrina durante > 1 semana tenían menos de 2 años de edad (4 durante 1-2 semanas, 2 durante 2-3 semanas y 1 durante 4-5 semanas).

Como muestra la figura 3, antes de la promulgación de la Combat Methamphetamine Epidemic Act (1999-2005), la prevalencia del empleo de pseudoefedrina no varió significativamente de un año a otro y osciló entre un máximo del 6,2% (IC 95%: 3,8-8,6) en 2001 y un mínimo del 3,9% (IC 95%: 2,2-5,5) en 2000 ($P = 0,6$), con una prevalencia global de empleo del 5,2% (IC 95%: 4,5-5,9). Según los datos del único año de vigencia de la ley (2006), la prevalencia del empleo fue del 2,9% (IC 95%: 1,4-4,4). La prevalencia de empleo en 2006 fue significativamente menor que la global para los años 1999-2005 ($P = 0,03$).

ANÁLISIS

Nuestra revisión demuestra que el empleo de pseudoefedrina es relativamente habitual entre los niños estadounidenses; durante el período 1999-2006, 1 de cada 20 niños ($\sim 3,5$ millones) tomó pseudoefedrina en una semana cualquiera. Los menores de 2 años de edad mostraron la máxima prevalencia de empleo (1 de cada 12, o ~ 650.000 niños). Esta cifra es preocupante dada la falta de pruebas de la eficacia de la pseudoefedrina en este grupo de edad, la ausencia de recomendaciones de la posología de los productos que contienen pseudoefedrina para los niños menores de 2 años de edad y que los lactantes parecen correr el máximo riesgo de toxicidad por sobredosis de pseudoefedrina²⁻⁶. El riesgo puede aumentar por la falta de recomendaciones de posología, lo que obliga a los padres a adivinar la dosis adecuada para un niño menor de 2 años de edad, y porque es muy habitual que la pseudoefedrina sea administrada a los niños pequeños en productos antitusígenos y contra el res-

TABLA 1. Los 231 productos que contienen pseudoefedrina, aislada o combinada, utilizados por 214 sujetos del estudio

Productos utilizados, n (%)	Descongestivo	Antihistamínico	Antitusígeno	Expectorante	Analgésico
35 (15,2)	Pseudoefedrina	—	—	—	—
25 (10,8)	Pseudoefedrina	Clorfeniramina	Dextrometorfano	—	—
22 (9,5)	Pseudoefedrina	Clorfeniramina	Dextrometorfano	—	Paracetamol
19 (8,2)	Pseudoefedrina	Bromfeniramina	—	—	—
17 (7,4)	Pseudoefedrina	—	—	—	Paracetamol
16 (6,9)	Pseudoefedrina	—	Dextrometorfano	—	—
13 (5,6)	Pseudoefedrina	Loratidina	—	—	—
11 (4,8)	Pseudoefedrina	Clorfeniramina	—	—	Paracetamol
11 (4,8)	Pseudoefedrina	Doxilamina	Dextrometorfano	—	Paracetamol
8 (3,5)	Pseudoefedrina	—	Dextrometorfano	—	Paracetamol
6 (2,6)	Pseudoefedrina	Bromfeniramina	Dextrometorfano	—	—
6 (2,6)	Pseudoefedrina	Clorfeniramina	—	—	—
5 (2,2)	Pseudoefedrina	Carbinoxamina	Dextrometorfano	—	—
5 (2,2)	Pseudoefedrina	Fexofenadina	—	—	—
5 (2,2)	Pseudoefedrina	—	Dextrometorfano	Guayafenesina	—
5 (2,2)	Pseudoefedrina	—	—	—	Ibuprofeno
3 (1,3)	Pseudoefedrina	Difenhidramina	—	—	Paracetamol
2 (0,9)	Pseudoefedrina	Carbinoxamina	—	—	—
2 (0,9)	Pseudoefedrina	Cetirizina	—	—	—
2 (0,9)	Pseudoefedrina	Difenhidramina	—	—	—
2 (0,9)	Pseudoefedrina	Triprolidina	—	—	—
2 (0,9)	Pseudoefedrina	—	Dextrometorfano	Guayafenesina	Paracetamol
2 (0,9)	Pseudoefedrina	—	—	—	Naproxeno
1 (0,4)	Pseudoefedrina	Bromfeniramina	Dextrometorfano	Guayafenesina	—
1 (0,4)	Pseudoefedrina	Bromfeniramina	Dextrometorfano	—	Paracetamol
1 (0,4)	Pseudoefedrina	Clorfeniramina	Hidrocodona	—	—
1 (0,4)	Pseudoefedrina	Dexbromfeniramina	—	—	—
1 (0,4)	Pseudoefedrina	Doxilamina	Dextrometorfano	—	Paracetamol
1 (0,4)	Pseudoefedrina	Pirilamina	Dextrometorfano	—	Paracetamol
1 (0,4)	Pseudoefedrina	—	—	Guayafenesina	—

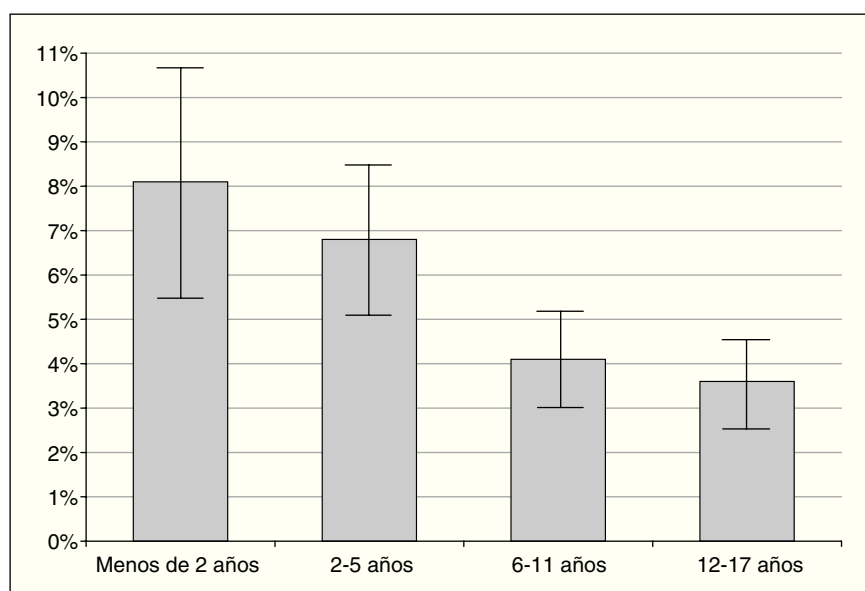


Fig. 1. Consumo de pseudoefedrina durante la semana anterior, distribuido por grupo de edad. Las barras indican el IC 95%.

friado de numerosos ingredientes, lo que conduce a posibles confusiones entre los cuidadores. Además, en nuestra población de estudio identificamos a 16 niños

(7,5% de los consumidores totales) que recibieron > 1 producto que contenía pseudoefedrina en la misma semana, entre ellos 6 menores de 2 años de edad. Aunque

TABLA 2. Sujetos que utilizaron > 1 producto que contenía pseudoefedrina en una misma semana

Edad/sexo	Marca del producto 1 (ingredientes)	Marca del producto 2 (ingredientes)	Marca del producto 3 (ingredientes)
2 meses/M	PediaCare Infant Drops Descongestant and Cough (pseudoefedrina, dextrometorfano)	Bromhist Pediatric Drops (pseudoefedrina, bromfeniramina)	—
6 meses/F	Infants' Tylenol Cold (pseudoefedrina, paracetamol)	Tanafed (pseudoefedrina, clorfeniramina)	—
6 meses/F	Infants Dimetapp Descongestant Plus Cough (pseudoefedrina, dextrometorfano)	Infants' Tylenol Cold (pseudoefedrina, paracetamol)	—
1 año/M	Infants' Tylenol Cold (pseudoefedrina, paracetamol)	Tanafed (pseudoefedrina, clorfeniramina)	—
1 año/F	Carbofed DM (pseudoefedrina, carbinoxamina, dextrometorfano)	Triaminic AM Cough and Decongestant Formula (pseudoefedrina, dextrometorfano)	—
1 año/M	PediaCare Cough and Cold Liquid (pseudoefedrina, clorfeniramina, dextrometorfano)	Triaminic Nighttime Liquid (pseudoefedrina, clorfeniramina, dextrometorfano)	—
3 años/F	Triaminic Cold and Allergy Liquid (pseudoefedrina, clorfeniramina)	PediaCare Multisymptom Cold Liquid (pseudoefedrina, clorfeniramina, dextrometorfano)	—
5 años/M	Children's Tylenol Chewable Tablet (pseudoefedrina, paracetamol, clorfeniramina)	Triaminic Cold and Nighttime Cough Liquid (pseudoefedrina, clorfeniramina, dextrometorfano)	Triaminic Cold and Cough Liquid (pseudoefedrina, clorfeniramina, dextrometorfano)
9 años/F	Children's Sudafed Chewable Tablet (pseudoefedrina)	Children's Tylenol Cold Plus Cough Tablet (pseudoefedrina, paracetamol, clorfeniramina, dextrometorfano)	—
9 años/M	Robitussin Honey Flu Syrup (pseudoefedrina, paracetamol, dextrometorfano)	HomeBest Children's Cold Plus Cough (pseudoefedrina, paracetamol, clorfeniramina, dextrometorfano)	—
12 años/M	Dimetapp Cold and Allergy Elixir (pseudoefedrina, bromfeniramina)	Dimetapp DM Elixir (pseudoefedrina, bromfeniramina, dextrometorfano)	—
12 años/F	Tylenol Allergy Complete Multisymptom (pseudoefedrina, paracetamol, clorfeniramina)	Tylenol Allergy Complete Nighttime (pseudoefedrina, paracetamol, difenhidramina)	—
13 años/M	Sudafed (pseudoefedrina)	Tylenol Flu (pseudoefedrina, paracetamol, dextrometorfano)	—
15 años/M	Tylenol Cold Day Non-drowsy (pseudoefedrina, paracetamol, dextrometorfano)	Tylenol Cold Nighttime Complete Formula (pseudoefedrina, paracetamol, clorfeniramina, dextrometorfano)	—
16 años/F	Sudafed (pseudoefedrina)	Aleve Cold and Sinus (pseudoefedrina, naproxeno)	—
17 años/M	Tylenol Cold Multi-symptom (pseudoefedrina, paracetamol, clorfeniramina, dextrometorfano)	Tylenol Allergy Sinus (pseudoefedrina, paracetamol, clorfeniramina)	—

F: femenino; M: masculino.

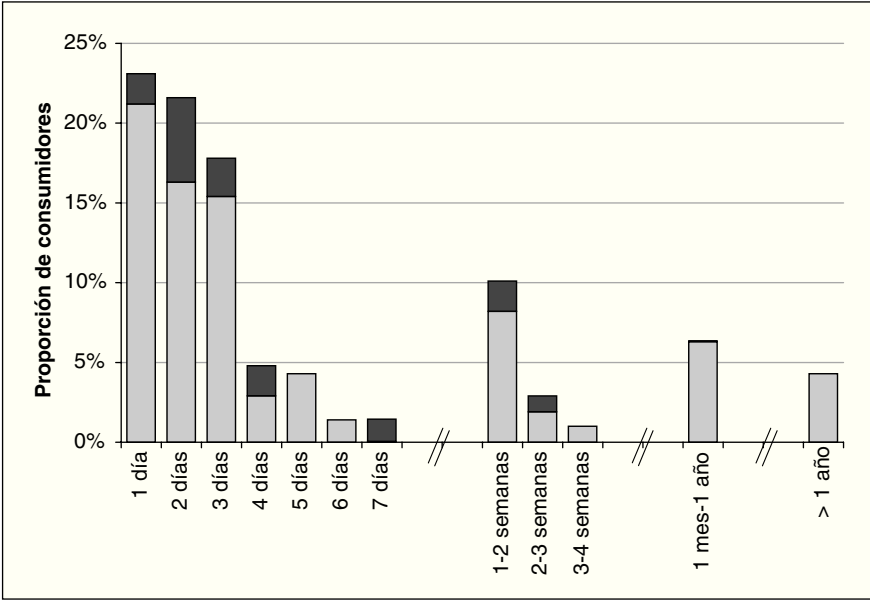


Fig. 2. Duración del consumo de pseudoefedrina (al menos 1 día/semana) entre los sujetos del estudio. ■, niños de 2 a 17 años de edad; ■, niños menores de 2 años de edad.

no pudimos determinar si estos productos se tomaron de forma coetánea, es probable que así fuera en algunos niños, lo que les puso en mayor riesgo de sobredosis.

Observamos que casi la cuarta parte de los productos que contienen pseudoefedrina fueron utilizados durante > 1 semana, y cerca de la décima parte durante > 1 mes.

Casi todo el consumo a largo plazo se produjo en los niños mayores, pero algunos lactantes recibieron pseudoefedrina durante períodos de 2 a 5 semanas. Se desconoce la capacidad de inducir consecuencias adversas de este empleo durante semanas en los lactantes, incluso a los que se puede considerar una dosis terapéutica.

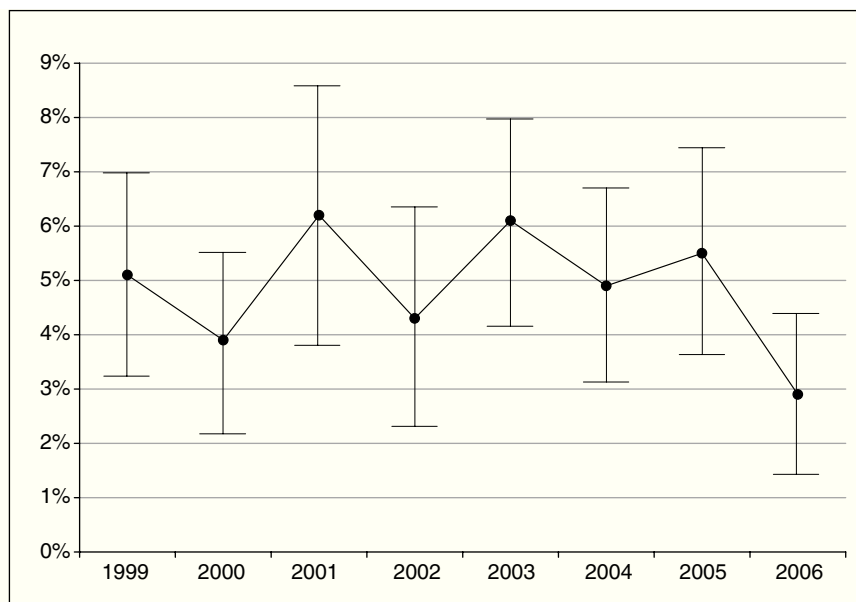


Fig. 3. Tendencia secular del consumo pediátrico de pseudoefedrina, 1999-2006. Las barras indican el IC 95%.

Aunque la prevalencia del empleo de pseudoefedrina se mantuvo bastante constante entre 1999 y 2005, en 2006 se produjo una declinación que coincidió con la promulgación de la Combat Methamphetamine Epidemic Act de 2005⁸. Este cambio indica que la promulgación de esta ley pudo tener el beneficio involuntario de disminuir la exposición de los niños a la pseudoefedrina y, por ello, a la posible toxicidad relacionada con la pseudoefedrina, aunque para confirmar esta tendencia será necesario contar con datos adicionales. Las compañías farmacéuticas han sustituido principalmente la pseudoefedrina por fenilefrina en los productos pediátricos antitusígenos y contra el resfriado; queda por ver si la fenilefrina impone riesgos a los niños pequeños, pero el control de este punto será importante en los próximos años.

Es probable que, en un futuro próximo, se establezcan más cambios normativos generales sobre los medicamentos pediátricos antitusígenos y contra el resfriado, que pueden modificar los patrones de empleo de la pseudoefedrina. Como respuesta a la pregunta de un ciudadano sobre la eficacia y la seguridad de los medicamentos pediátricos contra la tos y el resfriado¹², la US Food and Drug Administration está revisando la comercialización y el etiquetado de estos medicamentos. Mientras tanto, las compañías farmacéuticas han dejado voluntariamente de comercializar todos los medicamentos contra la tos y el resfriado para los niños menores de 2 años de edad, incluyendo los que contienen pseudoefedrina¹³.

Nuestro estudio tiene varias posibles limitaciones. En primer lugar, existe la posibilidad de un sesgo de respuesta. Nuestra tasa de respuesta fue relativamente elevada para una revisión telefónica aleatoria, y la edad, el sexo y la distribución racial/étnica de nuestros sujetos son bastante similares a los datos del censo estadounidense de 2000, aunque en nuestra muestra hubo cierto exceso de representación de los niños del oeste y una falta de representación de los del sur. Las revisiones telefónicas como la nuestra no pueden llegar a domicilios sin teléfono, por lo que tienden a infrarrepresentar a los

individuos de menor nivel socioeconómico. Las diferencias del empleo de pseudoefedrina en poblaciones que no respondieron o infrarrepresentadas podrían alterar la validez de nuestras estimaciones. Otra posible limitación es la exactitud de los informes de quienes respondieron. Para disminuir al mínimo los errores de recuerdo sólo tomamos datos del empleo durante los 7 días anteriores y se pidió a los participantes que juntaran todos los envases pertinentes y leyeran directamente de la etiqueta el nombre del medicamento. Luego se determinaron los principios activos específicos mediante el Slone Epidemiology Center Drug Dictionary, un compendio electrónico de medicamentos de venta con receta, sin receta, vitaminas y productos de herboristería/suplementos¹⁰. La validez de nuestras estimaciones de exposición en los adolescentes también pudo verse alterada por la infranotificación por los padres del empleo de pseudoefedrina por los adolescentes, que pudieron obtenerla y utilizarla sin conocimiento de los padres. Finalmente, nuestra revisión no estuvo diseñada para captar el consumo de drogas ilícitas ni el abuso intencionado.

CONCLUSIONES

Este estudio observó que el empleo de pseudoefedrina es bastante habitual entre los niños estadounidenses, y la máxima prevalencia de exposición corresponde a los niños menores de 2 años de edad. Nuestros datos indican que más de medio millón de niños estadounidenses menores de 2 años de edad han estado expuestos semanalmente a la pseudoefedrina durante los últimos años, pese a la ausencia de pruebas de eficacia y a la carencia de recomendaciones de posología segura para este grupo de edad. No obstante, el empleo pediátrico de pseudoefedrina parece ir en disminución probablemente como consecuencia de la Combat Methamphetamine Epidemic Act de 2005. Los cambios actuales en la comercialización y la normativa de los medicamentos pediátricos contra la tos y el resfriado pueden provocar

nuevas disminuciones. Mientras tanto, es necesario intensificar los esfuerzos de formación de los profesionales de la atención sanitaria y de los padres sobre el empleo adecuado de la pseudoefedrina y no aconsejar su empleo en los niños menores de 2 años de edad para disminuir el empleo incorrecto, y posiblemente peligroso, de este medicamento.

AGRADECIMIENTOS

Los análisis presentados en este artículo fueron financiados internamente por el Slone Epidemiology Center de la Boston University; el Center recibió financiación de McNeil Consumer Healthcare para otros análisis relacionados con el consumo pediátrico de medicamentos contra la tos y el resfriado.

Agradecemos en gran medida la contribución de Theresa Anderson, coordinadora del estudio; Marie Berarducci y Marilyn Wasti, supervisoras del estudio; Gene Sun, sistemas de información y del personal de entrevistas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gadowski A, Horton L. The need for rational therapeutics in the use of cough and cold medicine in infants. *Pediatrics*. 1992;89(4 Pt 2):774-6.
2. Gunn VL, Taha SH, Liebelt EL, Serwint JR. Toxicity of over-the-counter cough and cold medications. *Pediatrics*. 2001;108(3). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/3/e52
3. Infant deaths associated with cough and cold medications: two states, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007; 56(1):1-4.
4. Boland DM, Rein J, Lew EO, Hearn WL. Fatal cold medication intoxication in an infant. *J Anal Toxicol*. 2003;27(7): 523-6.
5. Marinetti L, Lehman L, Casto B, Harshbarger K, Kubiczek P, Davis J. Over-the-counter cold medications: postmortem findings in infants and the relationship to cause of death. *J Anal Toxicol*. 2005;29(7):738-43.
6. Wingert WE, Mundy LA, Collins GL, Chmara ES. Possible role of pseudoephedrine and other over-the-counter cold medications in the deaths of very young children. *J Forensic Sci*. 2007;52(2):487-90.
7. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr., et al. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med*. 2005; 23(5):589-666.
8. Drug Enforcement Administration (DEA), Justice. Retail sales of scheduled listed chemical products: self-certification of regulated sellers of scheduled listed chemical products – interim final rule with request for comment. *Fed Regist*. 2006;71(186):56008-27.
9. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA*. 2002;287(3):337-44.
10. Kelley KE, Kelley TP, Kaufman DW, Mitchell AA. The Slone Drug Dictionary: a research driven pharmacoepidemiology tool [resumen]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2003;12(S1): S168-9.
11. Census 2000 Gateway [consultado 30/11/2007]. Disponible en: www.census.gov/main/www/cen2000.html
12. Public Health Advisory: nonprescription cough and cold medicine use in children [consultado 23/10/2007]. Disponible en: www.fda.gov/cder/drug/advisory/cough_cold.htm
13. Consumer Healthcare Products Association. Makers of OTC cough and cold medicines announce voluntary withdrawal of oral infant medicines [consultado 25/10/2007]. Disponible en: www.chpa-nfo.org/ChpaPortal/PressRoom/NewsReleases/2007/10_11_07_CCMedicines.htm