

11237
21
115

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

SECRETARIA DE SALUD

**ESTUDIO COMPARATIVO DOBLE CIEGO ENTRE CLENBUTEROL Y
TERBUTALINA JARABE EN NIÑOS ASMATICOS.**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRIA

PRESENTA:

DR. JAVIER MEDINA LOPEZ

ASESOR:

DR. JUAN VALENTE MERIDA PALACIO

MEXICALI, BAJA CALIFORNIA

FEBRERO DE 1987

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

INDICE.-

<u>CONTENIDO.</u>	<u>PAGINA.</u>
1.- INTRODUCCION	1
2.- ANTECEDENTES	1
3.- OBJETIVO Y JUSTIFICACION	3
4.- DEFINICION DE ASMA BRONQUIAL	4
5.- EPIDEMIOLOGIA DEL ASMA BRONQUIAL	4
6.- ETIOLOGIA DEL ASMA BRONQUIAL	5
7.- FISIOPATOLOGIA DEL ASMA	6
8.- DIAGNOSTICO (MANIFESTACIONES CLINICAS)	8
9.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	10
10.- COMPLICACIONES	11
11.- TRATAMIENTO	11
12.- PRONOSTICO	12
13.- ESPIROMETRIAS	12
14.- INDICACIONES DE ESTUDIOS DE FUNCION PULMONAR EN NIÑOS	13
15.- CLENBUTEROL FARMACOLOGIA	15
16.- TERBUTALINA FARMACOLOGIA	16
17.- MATERIAL Y METODOS	18
18.- METODO ESTADISTICO	21
19.- RESULTADOS	21
20.- DISCUSION	27
21.- CONCLUSIONES	29
22.- BIBLIOGRAFIA	30

INTRODUCCION.

El ASMA es un padecimiento tan antiguo como el hombre mismo. Y a desde el siglo II D.C. Se hablaba "Si por correr-realizar ejercicios de gimnasia, o algun otro trabajo resulta dificultad respiratoria, esto se llama ASMA". (ARATEUS).

Dadas las dimensiones del problema del niño asmático -- en nuestros días se han creado nuevos fármacos con la finalidad de hacerlos más selectivos; es decir tratar el asma con los menores efectos indeseables posibles.

El presente trabajo se enfoca hacia la terapeutica de esta entidad, haciendo una breve descripción con relación--- a la fisiopatología y cuadro clínico de la misma.

ANTECEDENTES.

Hasta hace unas décadas los medicamentos adrenérgicos-- tenían un papel relativamente poco importante en el tratamiento del asma bronquial, debido a su rápido metabolismo solamente se utilizaban para la fase aguda de la enfermedad Vgr. adrenalina e isoproterenol, sin embargo sus propiedades cronotrópicas e inotrópicas en la función cardiaca provocaron dudas con respecto a su uso en lo que respecta a la seguridad del tratamiento; ello motivó a que se efectuaran diversos experimentos para modificar la estructura adrenalínica - y así aumentar unas acciones y disminuir otras, obteniéndose como resultado valiosos conocimientos sobre los cuales descansa la nueva fase de la terapéutica para el paciente asmático.

tico.

En 1948 Alquist descubre 2 sistemas de receptores en -- donde los fármacos adrenérgicos ejercían su acción y que e-- llos a su vez eran antagonistas en sus funciones, denominan-- dos ALFA cuya función era primordialmente excitatoria y -- los BETA con acción principalmente inhibitoria.

En 1967 Lands y colaboradores lograron hacer una dife -- renciación adicional a los efectos BETA adrenérgicos, deno -- minado BETA 1 a los que causan lipólisis y estímulo cardíaco y los BETA 2 que provocan broncodilatación y vasopresión en -- tre otros.

El estímulo BETA 2 adrenérgico provoca una activación -- del complejo receptor beta adenilciclase y ello cataliza la -- producción de 3,5 AMP Cíclico a partir de ATP, produciendo -- la llamada respuesta "fisiológica"(efecto broncodilatador -- e inhibición de la degranulación de las células cebadas).

El isoproterenol llegó a alcanzar gran auge en el tra -- tamiento del asma bronquial debido al rápido comienzo de su -- acción por inhalación y su fácil disponibilidad ; sin embar -- go suele activar los 2 tipos de receptores BETA provocando -- efectos cardiovasculares importantes, siendo la duración de -- su acción breve; ya que es inactivado rápidamente por la en -- zima catecol-o-metiltransferasa (COMT).

Posterior a una serie de experimentos se comprobó que -- la actividad de los agentes adrenérgicos guardaba relación -- con la estructura catecolamina, poseen un anillo bencénico -- con 2 radicales hidroxil adyacentes y una cadena lateral ami -- na; al modificar la estructura original se obtienen cambios --

en su actividad siendo de esta manera como se han originado una serie de medicamentos con mayor selectividad para estimular los receptores BETA 2 y producir broncodilatación, con menor actividad cardiovascular y mayor duración de su efecto.

Dichos cambios estructurales dieron origen inicialmente a 3 grupos de broncodilatadores: las CATECOLAMINAS representadas por la adrenalina e isoproterenol, los RESORCINOLES como el metaproterenol, la terbutalina y el fenoterol y las SALIGENINAS a quien pertenece el salbutamol y a medida que -- avanzan las investigaciones se obtienen nuevos derivados de la estructura original como es el caso de las FENILETANOLAMINAS como el clenbuterol.

OBJETIVO Y JUSTIFICACION.

El objetivo del estudio es comparar el efecto broncodilatador de CLENBUTEROL, fármaco de reciente aparición con otro medicamento BETA 2 ampliamente conocido como es la TERBUTALINA, en pacientes asmáticos de edad pediátrica (5-14 años) y comprobar los efectos benéficos que se atribuyen a -- clenbuterol como son mayor efecto broncodilatador a un mayor intervalo de dosis, dichos efectos aún no están bien estudiados en edad pediátrica.

DEFINICION.-

Es una enfermedad caracterizada por una hiperreactividad de traque y bronquios a varios estímulos y manifestada como una disminución en el calibre de la vía aérea, que cambia de severidad ya sea espontáneamente o como resultado de terapia (1).

EPIDEMIOLOGIA.-

Puede iniciar a cualquier edad, se ha estimado que el 5-10% de los niños tengan en algún momento signos y síntomas compatibles con asma.

Antes de la pubertad hay cierto predominio por el sexo masculino, durante la misma se iguala y posteriormente hay predominio del sexo femenino. (2).

El 80-90% de los niños asmáticos tienen sus primeros síntomas antes de los 4-5 años, la mayoría de los niños tienen ataques ocasionales. Hay una idea falsa de que el asma no empieza antes del año de edad; por el contrario incluso la mitad de los casos de asma en niños empiezan en el primer año de vida (1).

Aunque la muerte por asma es rara se ha visto que ocurre en una forma inesperada, como para ameritar atención y cuidado especial sobre todo para prevención, llegando a reportarse cifras de 1.3 por 100,000 habitantes en EUA y en algunos países industrializados es la cuarta causa de muerte entre los 10-14 años de edad (3).

El asma en un inicio fue catalogada como un trastorno nerviosos, posteriormente como un padecimiento inmunológico-- actualmente se habla de una enfermedad con etiología MULTIFACTORIAL, las causas son complicadas y varían de paciente en paciente (4).

Se han involucrado muchos factores desencadenantes incluyendo factores bioquímicos, autonómicos, inmunológicos, infecciosos, endocrinológicos y factores psicológicos en varios grados en diferentes individuos (2,4,5).

Algunos de los factores precipitantes son padecimientos infecciosos de vías respiratorias como resfriado común, sinusitis, bronquiolitis o bronquitis, inhalación de pólenes de pastos, árboles y hierbas, polvo casero, epitelios de animales, esporas de hongos, irritantes químicos como humos de pintura, gasolina, cigarro, productos industriales, aire frío, cambios de clima, el ejercicio físico y la administración de algunos fármacos como la penicilina, aspirina, agentes anestésicos y algunas vacunas (6,7). Se ha visto así mismo la asociación con alergia alimentaria, sobre todo con leche, huevos, cacahuates, chocolates, pescado, mariscos, tomates, fresas (6,7), encontrándose pruebas cutáneas positivas en cerca del 15% de los niños con asma y estas parecen ser de relevancia clínica en el 25% de los casos (8).

Etiológicamente se pueden distinguir dos grandes subgrupos de asma: la tipo extrínseca o atópica la cual está asociada con historia de atopia personal o familiar, incluyendo eccema del cual podemos decir que cerca del 50% de los niños que lo presentan pueden tener un episodio de broncoes-

pasmo antes de los 6 años de edad. Se pueden desarrollar anticuerpos reagínicos contra antígenos extrínsecos y existe una relación causa efecto clínicamente, pudiendo ser detectada posterior a la exposición de polenes, mohos, polvo casero, -- epitelios de animales y algunos alimentos.

Por otra parte se encuentra la forma intrínseca, la cual se ha encontrado relación con algunos haplotipos de HLA, la historia familiar es coincidencia, los polipos nasales -- y la reacción anafilóide a la aspirina y compuestos relacionados (9).

El tipo extrínseco es cerca de 2.5 veces más frecuente en niños que en niñas. El asma intrínseca empieza a tener -- importancia en la segunda década (9). La mayoría de los niños asmáticos parecen tener una forma mixta (7).

FISIOPATOLOGIA.

La hiperreactividad en la vía aérea es casi una característica universal del asma sintomática. El término reactividad en la vía aérea se utiliza para referirse a la facilidad con la que ocurre espasmo en la vía aérea en respuesta a diferentes estímulos no alérgicos o no sensibilizante. Los pacientes con o sin asma difieren en la facilidad con la cual se produce espasmo en la vía aérea por inhalación de histamina o metacolina y su capacidad para demostrar una respuesta máxima a estos agentes. La hiperreactividad parece ser adquirida más que congénita (11).

Los eventos asociados con la broncoconstricción ocurren en 3 estadios: A) Fase rápida espasmogénica. B) Fase tardía -

sostenida y C) Fase más persistente o inflaatoria crónica. - Se han relacionado 2 tipos de mediadores. Su origen primario parecen ser los mastocitos, los cuales pueden encontrarse en la luz bronquial (posiblemente los iniciadores en la respuesta alérgica), el epitelio bronquial y la submucosa. La histamina en conjunto con el Factor Quimiotáctico para Eosinófilos de anafilaxia (ECF-A) son los mediadores asociados a los gránulos preformados por los mastocitos. Otro tipo de mediadores son las sustancias nuevas derivadas de la membrana, de los más importantes de estos los LEUCOTRIENOS. La liberación de estos puede seguir una reacción antígeno anticuerpo en la superficie del mastocito sensibilizado o puede dar lugar a un mecanismo no inmunológico. El resultado son la BRONCOCONSTRICION; EL EDEMA DE LA MUCOSA Y LA HIPERSECRECION DE MOCO. Los cuales son los mecanismos fisiopatológicos clásicos asociados con el asma activa. (9).

Colectivamente se considera al nervio VAGO, al nervio ESPLÁCNICO y a los BETA RECEPTORES como un sistema balanceado en el que cada cual ejerce una fuerza igual en sentido opuesto. Una disfunción en los beta receptores o de la inervación esplácnica o funcionamiento elevado del nervio vago resultarán en distorsión de este balance de fuerzas y el resultado final sera asma.

Los receptores adrenérgicos se clasifican en ALFA y BETA siendo estos últimos los de mayor importancia en la fisiopatología del asma, en el cual se sugiere una hiporrespuesta (12).

Los receptores B adrenérgicos se subdividen en B1 los -

cuales están predominantemente localizados en músculo cardíaco y son responsables de la taquicardia encontrada en la epinefrina (13). Además los B2 los cuales están localizados en el músculo liso de la vía aérea y a los cuales se les atribuye el efecto de broncorelajación obtenido en el tratamiento del asma (13). Se ha visto que además de reducir la broncoconstricción por efecto directo sobre el músculo liso puede ser en forma indirecta por efecto inhibitorio de la liberación de los mediadores de mastocitos (14,15).

Clinicamente como resultado de la broncoconstricción, el incremento de la resistencia al flujo aéreo y la disminución de la distensibilidad pulmonar aumentan el trabajo respiratorio con la consecuente utilización de los músculos accesorios. Existe una ventilación no uniforme debido a la obstrucción aérea y la alteración entre la ventilación perfusión que incrementa el espacio muerto contribuye a la hipoventilación alveolar.

La hipoxia causa acidosis metabólica, mientras que la hipercapnia causa acidosis respiratoria, esto puede originar vasoconstricción pulmonar dañando los neumocitos tipo II, disminuyendo la producción del surfactante que normalmente estabiliza al alveolo, tendiendo a prevenir atelectasia, así puede venir la insuficiencia respiratoria. (7).

DIAGNOSTICO: (MANIFESTACIONES CLINICAS).

La presentación de un ataque de asma puede ser aguda o insidiosa. Los signos y síntomas de asma incluyen TOS, la cual en un inicio es gruesa y no productiva, SIBILANCIAS, -

TAQUIPNEA Y DISNEA con espiración prolongada y la utilización de los músculos accesorios de la respiración. Puede también encontrarse de acuerdo a la severidad cianosis hiperinflación del torax, taquicardia y dolor abdominal.

Cuando la crisis de broncoespasmo es severa se puede -- llegar al extremo de no escucharse a la auscultación ventilación pulmonar (torax silencioso) lo que habla de un estado avanzado de la enfermedad. Otros datos que pueden acompañar -- son fiebre, diaforesis, fatiga.

El niño entre los ataques puede encontrarse libre de -- síntomas y no se le encuentra a la exploración física evidencia de patología pulmonar.

Los episodios recurrentes de tos y broncoespasmo particularmente acentuados por el ejercicio son tan característicos del asma que el diagnóstico es hecho facilmente en la -- mayoría de los casos. (2).

Las pruebas de función pulmonar y las pruebas de provocation hacen el diagnóstico en forma simple y rápida. (1,2,9).

A la exploración física podemos encontrar deformidad -- torácica (torax en tonel) con incremento en los diámetros -- anteroposterior, y se han descrito además dedos en palillo -- de tambor (dedos hipocráticos) aunque en forma excepcional -- la percusión de torax se encuentra con hiperresonancia y a -- la auscultación pueden encontrarse sibilancias espiratorias -- o inspiratorias y espiratorias. Puede presentarse en casos -- avanzados cianosis. Además puede presentarse pulso paradójico el cual es un decremento exagerado de la presión arterial sistólica con la inspiración.

En los hallazgos de laboratorio puede encontrarse Eosinofilia en sangre periférica o esputo, además de elevación de IgE (2,7). La Rx de torax muestra evidencia de atrapamiento de aire que incluye hiperlucidez, depresión del diafragma aumento del diámetro anteroposterior del torax e incremento de la lucidez retroesternal vista en la proyección lateral. El corazón se puede encontrar pequeño.

Otros estudios como la gasometría arterial son de indudable valor sobre todo en el Status Asmático, pero cuando el FEV1 se encuentra por arriba de 1.0 l o 40% del predicho no brindan información adicional para el diagnóstico a tratamiento (14). Las pruebas de función pulmonar son diagnósticas (1). Las pruebas cutaneas son de utilidad.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Son muchas las condiciones que deben diferenciarse de asma a saber: Cuerpo extraño en vías aéreas, CONDICIONES SUPRAGLOTICAS (absceso retrofaringeo, o tumor, absceso periamigdalina, epiglotitis). CONDICIONES LARINGEAS (croup, angioedema, estenosis laringea, laringomalacia, parálisis de cuerdas vocales neoplasias, tetanias. CONDICIONES DE TRAQUEA como traqueomalacia, traqueitis, anillos vasculares, nódulos linfáticos crecidos o neoplasias. CONDICIONES BRONQUIALES como bronquiolititis, bronquitis, bronquiectasias. CONDICIONES PULMONARES como neumonía, fibrosis quística, tuberculosis histoplasmosis, síndrome coqueluchoide, atelectasia, --- enfisema lobar congénito, pneumotorax, aspergilosis, síndrome Loeffler, hem siderosis. OTRAS: Insuficiencia cardíaca -

ca congestiva, deficiencia de alfa 1 antitripsina, reflujo - gastroesofágico, tetania, hiperventilación.

COMPLICACIONES.-

Puede presentarse Pneumomediastino y neumotorax, atelectasia, infección y Status asmático (2,7).

TRATAMIENTO.-

Se han utilizado en el tratamiento del asma bronquial varios fármacos broncodilatadores. El tratamiento es diferente para el asma estable que para la fase aguda, pero se basa en una buena hidratación, oxigenoterapia, medicamentos, terapia física e inmunoterapia, este manejo debe realizarse en forma integral y debe de individualizarse cada caso.

Dentro de los fármacos más comunmente utilizados encontramos los simpaticomiméticos, las metilxantinas, esteroides antihistamínicos (asma alérgica) (2,7,9,16,17,18).

Dentro de los simpaticomiméticos de los más comunmente utilizados se encuentra el salbutamol, la terbutalina, el fenoterol, el metaproterenol, recordando que el broncodilatador eficaz debe ser bien tolerado, de preferencia de acción prolongada y su efecto debe ser consistente (19).

Dentro de las metilxantinas la más utilizada es la teofilina las cuales como sabemos actuan al inhibir la fosfodiesterasa. En el grupo de los esteroides encontramos a la hidrocortisona, la betametasona, la dexametasona y la metilprednisolona. Otros fármacos utilizados como el cromglicato y anticolinérgicos como el bromuro de Ipratopio.

La terapia física sin duda alguna es fundamental en el manejo y control de niño asmático. Una vez que se ha identificado el factor desencadenante este debe retirarse.

PRONOSTICO.-

Aproximadamente la mitad de los niños asmáticos dejan de tener episodios de broncoespasmo de 10-20 años después de haberse realizado el diagnóstico y cerca del 68% dejan de serlo a la edad de 10 años. Solo el 15% de los niños continúan con broncoespasmo por 10-20 años. Entre más temprano se presente el asma menos favorable es el pronóstico.

ESPIROMETRIAS.

La demostración de la reducción del volumen y flujo espiratorio en las pruebas de función pulmonar o una mejoría significativa después del tratamiento son prerequisites para el diagnóstico de asma.

Los estudios espirométricos incluyen medición de la capacidad vital forzada, Volumen de espiración forzada en 1 segundo, otros segmentos de la curva del flujo espiratorio en el 25-75%, FEF 75% y el pico Máximo de Flujo (PF). Estas medidas pueden ser expresadas en litros o litros por minuto, porcentaje del predicho (normal) o porcentaje de cambio sobre la línea basal (9).

En 1846 Hutchinson describió un espirómetro de agua similar en sus características al instrumento utilizado en nuestros días, utilizando lo para analizar sus datos en la ca-

pacidad vital de más de 2000 gentes (31). La espirometría se volvió de más utilidad para el diagnóstico de la enfermedad obstructiva bronquial con Tiffeneu y Pinelli al introducir una medida de tiempo para la capacidad vital espiratoria forzada en 1947. En los últimos 25 años la espirometría ha sido tan ampliamente utilizada que casi forma parte de una exploración física completa.

Un espirómetro es un aparato que mide volumen de aire espirado y graba tiempo sobre el cual esos cambios de volumen ocurren. Las 2 características básicas de información en cuanto a las pruebas espirométricas son el volumen medido, la capacidad vital y la medición del flujo respiratorio. Las anomalías espirométricas pueden ser ampliamente divididas en aquellas manifestadas por decremento de la capacidad vital (pérdida del volumen de ventilación pulmonar) o por la disminución del flujo (enfermedad obstructiva).

La capacidad vital forzada es el Máximo de aire espirado, el VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADA EN 1 SEGUNDO es el volumen de aire espirado durante el primer segundo de esfuerzo espiratorio máximo y PICO MAXIMO DE FLUJO (PF) es el pico máximo instantáneo (31,32,33).

USOS DE ESTUDIOS DE FUNCION PULMONAR EN NIÑOS

CLINICOS: Manejo del paciente.

Para seguir el curso de la enfermedad pulmonar.

Para evaluar respuesta al tratamiento

Para regular la función o duración de la terapia.

Diagnóstico.

Diagnóstico.

Para caracterizar fisiológicamente las enfermedades pulmonares.

Para cuantificar la severidad de la enfermedad.

Para evaluar el riesgo de procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

Para sugerir la etiología de la enfermedad.

Para indicar tratamiento específico.

INVESTIGACION:

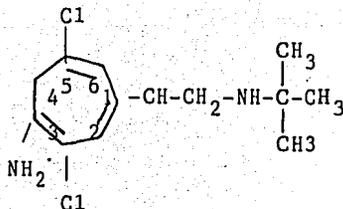
Para estudiar cambios en la función pulmonar con la edad.

Para investigar los efectos a largo plazo de factores agudos o crónicos en el crecimiento pulmonar.

Hay 2 consideraciones especiales para realizar espirometrías y pruebas de función pulmonar en niños y su interpretación. Primero el nivel de cooperación de un niño puede variar significativamente y así influenciar grandemente los datos de función pulmonar. En segundo los pulmones del niño se encuentran en crecimiento y desarrollo, así los datos obtenidos deben ser ajustados a talla para corregir las interpretaciones.

El FEV1 representa pues una medida de función pulmonar que se encuentra alterada en proceso obstructivo, en los cuales la resistencia se encuentra aumentada en la vía aérea--- (31,32,33).

CLENBUTEROL. (FARMACOLOGIA).



FORMULA QUIMICA.

Es un fármaco B₂ selectivo siendo su descripción química de 4 amino alfa [(terbutilamino) metil] 3,5 diclorobencil hidrocloreto. (20,21,22).

Fue sintetizado por Keck y colaboradores en 1972, difiere químicamente de otros B₂ simpaticomiméticos como el salbutamol, fenoterol, orciprenalina y sustancias similares, las cuales tienen su estructura básica de feniletanolaminas; por el hecho de que en el anillo benzénico en las posiciones 3 - 5 son halogenadas con cloro por el ejemplo en el caso de salbutamol esta posición es ocupada por metanol (22).

Los estudios farmacológicos en humanos han demostrado rápida y casi completa absorción tras la administración oral. Alcanza su máxima concentración plasmática a las 2 h, la excreción es predominantemente por vía renal y la vida media se ha calculado en humanos que es de 34h. Más de las 2/3 partes se excreta inalterado por la orina en 48h. (21).

Después de una dosis equipotente con salbutamol, el clenbuterol exhibe mayor efecto B₂ selectivo, así como mayor

efecto broncodilatador con una duración de hasta 10 horas, mientras que el salbutamol tiene 8 horas.

Clenbuterol es pues un broncodilatador potente muy selectivo que es grandemente libre de efectos colaterales (22).

Su larga duración se puede explicar a que no es susceptible a la acción de la catecol metil transferasa, además parece ser que gracias a la modificación química en las posiciones 3,5 hay mejor adherencia a los receptores beta.

Puede compartir como es bien sabido los efectos colaterales para los beta 2 adrenérgicos como es el temblor periférico debido a la estimulación de los beta receptores en las unidades motoras de contracción lenta, que en el hombre son del tipo B2, otro efecto colateral es la estimulación de los receptores B2 de los vasos periféricos causando vasodilatación seguida de disminución de la presión diastólica. La frecuencia cardiaca es incrementada seguida por un mecanismo reflejo mediado a través del sistema nervioso parasimpático (23)

Se ha demostrado su utilidad en el asma inducida por ejercicio aunque sus resultados son variables.

TERBUTALINA (FARMACOLOGIA) :

Es un medicamento que difiere del metaproterenol por la adición de un grupo metil N alquilo, un cambio que confiere a la terbutalina gran selectividad a los receptores B adrenérgicos, incluso mayor duración reportada posterior a la inhalación, inyección subcutánea, o administración oral. Su

acción prolongada ha sido atribuida a la disminución de la susceptibilidad de la acción de la enzima catecol metiltransferasa. (7).

Los agonistas selectivos B2 adrenérgicos como la terbutalina han sido utilizados en la década pasada en el tratamiento del asma en niños (27).

Después de la administración oral de terbutalina un promedio de la mitad de la dosis es absorbida y el primer paso de su metabolismo disminuye aún más su biodisponibilidad, este primer paso es predominantemente la conjugación detectada en la recolección urinaria total (27,28).

La vida media promedio de la terbutalina es de 3.4h, su efecto broncodilatador se demuestra 20 minutos posteriores a la ingesta, pero su efecto máximo es registrado hasta 90--120 minutos posteriores a la ingesta (27). El aclaramiento de terbutalina es similar a la inulina lo que sugiere que es excretada principalmente por filtración glomerular (27,29,30) Aproximadamente 30% de la dosis es excretada por orina en las primeras 12h y el 40% en las 72h. Habiendose detectado 3 metabolitos: Terbutalina inalterada, conjugada con sulfato su principal metabolito o glucoronido (28).

Algunos efectos colaterales incluyen alzas en la frecuencia cardiaca y presión arterial sistólica aunque en algunos estudios no se han demostrado cambios. También pueden presentarse cefalea, nervicosismo, nausea, mareos, temblor fino -- siendo este ultimo el que en algunos casos limita su uso.

MATERIAL Y METODOS.

El estudio fue dividido en 2 fases, en la primera fase se participaron 30 pacientes y en la segunda 20.

La primera fase se formaron 3 grupos (CLENBUTEROL, PLACEBO Y TERBUTALINA) constando de 10 pacientes cada uno, mientras que en la segunda Fase se formaron solamente 2 grupos-- CLENBUTEROL-PLACEBO y TERBUTALINA..

Los criterios de inclusión fueron:

- 1.- PACIENTES ASMATICOS COMPROBADOS CON CRITERIO CLINICO
- 2.- NO MENORES DE 5 AÑOS NI MAYORES DE 15 AÑOS.
- 3.- SEXO: IGUAL.
- 4.- SIN TRATAMIENTO CON BRONCODILADORES O ESTEROIDES-- POR LO MENOS 7 DIAS PREVIOS AL ESTUDIO.
- 5.- SIN OTRA PATOLOGIA PULMONAR O SISTEMICA AGREGADA.
- 6.- PACIENTES ESTABLES EN BASE A SCORE CLINICO (7,36).
- 7.- PACIENTES CONTROLADOS EN EL DEPARTAMENTO DE ALERGOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI-- B.C.N. DE LA SECRETARIA DE SALUD.

Los criterios de exclusión fueron:

- 1.- AGRAVACION DEL CUADRO DURANTE EL ESTUDIO.
- 2.- QUE ABANDONE EL TRATAMIENTO O NO ACUDA A VALORA -- CION CLINICA Y ESPIROMETRIA.
- 3.- QUE NO REUNA LOS CRITERIOS DE INCLUSION.

Se instauró un esquema de calificación clínica para expresar de manera gráfica la severidad del padecimiento, utili

zando para ello el score clínico (7,36).

A todos los pacientes se le hizo registro de signos vitales (tensión arterial, temperatura, frecuencia cardiaca y respiratoria, además de peso y talla) efectuándose además espirometría registrándose capacidad vital, volúmen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1), y pico máximo de flujo. Todos los registros se efectuaron al inicio, durante el tratamiento (3er día) y al finalizar el estudio (7mo día).

Se utilizó la técnica doble ciego para la administración del medicamento realizándose este al azar.

MEDICAMENTOS UTILIZADOS

CLENBUTEROL JARABE: 0.002 mg/ml.

DOSIFICACION: 0.001mg/ml = 0.5ml/kg/día < 35kg.

INTERVALO: Cada 8h. 45mcg >35kg.

PERIODO: 7 días.

TERBUTALINA JARABE: 0.3mg/ml = 0.5ml/kg en <35kg

DOSIFICACION: 0.15mg/kg = 0.5ml/kg en <35kg y =

7.5mg /24h en >35kg.

PERIODO: 7 días.

INTERVALO: cada 8h.

PLACEBO: Solución glucosada al 10% mismo periodo e intervalo

INSTRUMENTOS.-

ESPIROMETRO: Pneumoscan S-300 (k-L Enggineering Co. Sylmar califronia).

FASE B.-

En esta fase se formaron 2 grupos de 10 pacientes cada uno, utilizando los mismos criterios de inclusión que para la fase A solo que aprovechando la vida media del clenbuterol se amplio el intervalo administrando solamente 2 dosis al día intercalado con placebo (C-P-C) mientras que la terbutalina se administró sin cambios. NO se comparó con placebo.

Para continuar con la misma técnica doble ciego se repartieron 2 frascos idénticos al paciente siendo en el caso de clenbuterol (frasco 1 y 2) se daba dos dosis de clenbuterol intercalándose con placebo, en el caso de terbutalina se administraron también 2 frascos ambos conteniendo terbutalina (3,4) administrándose las 3 dosis sin cambios.

Se llevó a cabo el mismo procedimiento ya descrito, y en ambas fases se llevó una hoja de registro de efectos colaterales y sintomatología referida por el paciente.

Se tomaron los mismos criterios espirométricos. todas las espirometrías fueron hechas de 2-3 horas posteriores a la ingesta del medicamento.

METODO ESTADISTICO.

Se utilizó el método estadístico de Analisis de Varianza de 1 sola vía A Nova 1, con la prueba F, para analizar los 3 grupos de la fase A y los 2 grupos de la fase B .Y para - comparar los 3 grupos entre sí en cuanto al FEV1 de la fase A se utilizó la X^2 (chi cuadrada)..

RESULTADOS.

S estudió un total de 50 pacientes (30 para la fase A - y 20 para la B). En la fase A se formaron 3 grupos de 10 pacientes cada uno con una edad promedio de 8.2 años, 19 del - sexo masculino y 11 del femenino, con una media de peso de - 29.1Kg y talla de 1.3M.

La calificación clínica obtenida fue de 0 en 23 pacien- tes y de 1 en 7 (ver tabla 1). Los datos clínicos más fre- cuentes reportados fueron tos 14/30 (45%), sibilancias 6/30- (20%) expectoración 7/30 (23%) (ver tabla 2). Rinorrea (20%).

NO hubo cambios significativos en cuanto al registro--- de los signos vitales en los 3 tiempos que se tomaron.

La distribución del medicamento quedó de la siguiente - forma el grupo 1 o CLENBUTEROL que constó de 10 pacientes, 5 del sexo masculino y 5 del femenino, con un promedio de peso de 26Kg, talla de 1.27M. y una eda promedio de 8 años. En - el grupo 2 o grupo TERBUTALINA fueron 10 pacientes, 9 del - sexo masculino y del femenino; el promedio de edad fue de - 7.9 años con un peso promedio de 29.2Kg y talla de 1.33M -

y para el grupo 3 o grupo PLACEBO también con 10 pacientes—
siendo 5 del sexo masculino y 5 del femenino, con un promedio
de edad de 8.7 años, peso de 32.1Kg y talla de 1.3M.

FASE A. GRUPO CLENBUTEROL.-

En las pruebas espirométricas al comparar los 3 registros para el grupo 1 se observó mejoría en los 3 parámetros (CV, PF, FEV1).

FEV1 (VOLUMEN DE ESPIRACION FORZADA EN 1 SEGUNDO).

El FEV1 inicial fue de 69.8% del predicho (normal) el --
trans-tratamiento fue de 81.6 y el final de 80.3%. Hubo mejo-
ría en 6 pacientes mayor del 10% y al finali zar el estudio-
mejoraron un total de 7 pacientes.

CAPACIDAD VITAL.-

Hubo meujoría mayor del 10% en 6 pacientes mejorando un
total de 7 pacientes. Los registros iniciales fueron de 70.2
trans de 77.0 y al finalizar de 78.8% del normal (incremento
global de 8.6%).

PICO MAXIMO DE FLUJO.

Hubo mejoría en 7 pacientes pero solo 6 de ellos alcan-
zaron más del 10%.

FASE A GRUPO TERBUTALINA.

FEV1 .--

Los registros obtenidos pre , trans y post tratamiento -
fueron de 77.7, 80.1 y 77.3% del valor normal respectivamente

Aunque el FEV1 mejoró en 2 pacientes en solo 1 mejoró más del 10%.

CAPACIDAD VITAL.-

Los registros obtenidos fueron de 69.4, 69.6 y 68% del predicho pre, trans y postratamiento respectivamente hubo mejora de 3 pacientes pero solo en 2 mayor del 10%.

PICO MAXIMO DE FLUJO (PF).-

Los registros obtenidos pre, trans y postratamiento fueron de 67.3, 70.8, y 73.4% del valor predicho, aunque hubo mejora en 7 pacientes solo en 2 fue mayor del 10%.

FASE A GRUPO PLACEBO.

FEV1.-

Los registros obtenidos fueron de 76.9, 71.4 y 67.2% -- del predicho encontrándose mejora en 1 solo paciente y esta no fue mayor del 10%.

CAPACIDAD VITAL.-

Los registros obtenidos fueron de 76.2, 69.3 y 76.8% del predicho, hubo mejora en 3 pacientes y solo 2 mayor del 10%.

PICO MAXIMO DE FLUJO.-

Los registros obtenidos en las 3 ocasiones fueron 65.2-58.5 y 57.9 del valor normal predicho, mejornado 2 pacientes pero solo 1 mayor del 10%

EFFECTOS COLATERALES.

Solo se encontró cefalea en 3 pacientes y taquicardia-

en 1 solo paciente (37).

SINTOMATOLOGIA.-

El clenbuterol eliminó las sibilancias en 2 de los 4 pacientes que iniciaron el estudio con sibilancias del grupo 1, sin modificar el resto de la sintomatología, en laterbutalian no hubo cambios y en el grupo placebo aparecieron sibilancias en 2 pacientes y tos en otros 2 pacientes.

RESULTADOS FASE B.-

En la fase B se incluyeron 20 pacientes inicialmente de los cuales se excluyeron 2 por no acudir a la valoración clínica y espirométrica en 1 de las 3 ocasiones (GRUPO TERBUTALINA). Fue dividido en 2 grupos uno de CLENBUTEROL PLACEBO y el otro de TERBUTALINA (el primero con 10 pacientes y el segundo con 8). El promedio de edad fue de 8.8 años, 12 del sexo masculino y 8 del femenino con un promedio de talla de 1.33M. y peso de 33.4Kg.

La calificación clínica inicial fue de 0 en 12 pacientes y 8 de 1. Los datos clínicos más sobresalientes fueron tos en 10/20 (50%), expectoración en 4/20 (20%), sibilancias en 7/20 (35%), rinorrea en 5/20 (25%). NO hubo cambios significativos en el registro de signos vitales hecho en los 3 tiempos. La distribución del medicamento quedó CLENBUTEROL PLACEBO con 10 pacientes 7 masculinos y 3 femeninos con talla promedio de 1.33M y peso de 32.5Kg y el grupo TERBUTALINA-

con 8 pacientes 4 masculinos y 4 femeninos con talla promedio de 1.34M. y peso de 31.3Kg.

Grupo Clenbuterol Placebo.-

FEV1.-

Hubo mejoría de los 3 parámetros en forma global PF, CV Y FEV1. Los registros obtenidos para FEV1 fueron de 65.8, -- 76 y 72.4% de lo predicho, encontrándose mejoría en 5 pacientes pero solo en 3 más del 10%.

CAPACIDAD VITAL.-

Los registros obtenidos promedio fueron de 64.8, 67 y -- 73% del predicho en las 3 evaluaciones encontrándose mejoría en 6 pacientes pero con más del 10% solo en 5.

PICO MAXIMO DE FLUJO.-

Los registros promedios del valor predicho fueron de -- 64.9, 68.5, 71.5 observándose mejoría en 6 pacientes, con -- mayor del 10% en 5.

GRUPO TERBUTALINA FASE B.-

Hubo mejoría de los 3 parámetros pero solo en la fase de -- transtramainto ya que tanto el FEV1 como la CV al finalizar el tratamiento cayeron a cifras inferiores al basal.

FEV1.-

Los registros promedios fueron de 75.1, 76 y 71.2 con -- mejoría en 2 pacientes pero mayor del 10%.

CAPACIDAD VITAL.-

Los registros espirométricos muestran 77, 79.6 y 73.3% del predicho como normal, mejorando en 2 pacientes, pero solo uno mayor del 10%.

PICO MAXIMO DE FLUJO.-

Los valores promedios fueron de 74.4, 78 y 76.3% con---mejoría en 7 pacientes pero mayor del 10% solo en 2.

EFECTOS COLATERALES.-

Se encontró solamente cefalea en 2 pacientes del grupo clenbuterol placebo.

SINTOMATOLOGIA.-

Con el grupo 1 apareció sibilancia en 1 paciente y la -terbutalina solo eliminó las sibilancias en 1 de los 4 pa --cientes que iniciaron el estudio.

NOTA: Todos los valores espirométricos fueron expresados en porcentaje del normal o predicho es la razón por lo que no se dan unidades. Se realizó un promedio de los 10 = pacientes de cada grupo:

DISCUSION.-

Indudablemente que el mejor parámetro espirométrico para valorar la respuesta de un broncodilatador en un paciente asmático es la medición del volumen espiratorio forzado en 1 segundo, siendo la espirometría de bastante utilidad en el control del paciente como es el caso de nuestros pacientes.

En la Fase A el único que mostró significancia estadística en la mejoría del FEV1 fue el CLENBUTEROL con una $p < 0.01$ al comparar el inicio contra el final del estudio. Hubo mejoría en el FEV1 en 7 pacientes contra 2 de terbutalina y uno para placebo al comparar el grupo clenbuterol y si observamos incremento mayor del 10% se encontró 6 pacientes para clenbuterol 1 para terbutalina y 0 para placebo.

Al igual que con el FEV1 el clenbuterol mostró mejoría en la capacidad vital en 7 pacientes contra 3 de terbutalina y 3 de placebo, aunque la diferencia mayor del 10% del basal fue 4 pacientes para clenbuterol y 2 para terbutalina y placebo, no resultando esto con significancia estadística.

Al analizar el pico máximo hubo mejoría en 7 pacientes al igual que con terbutalina contra 2 de placebo, pero mayor del 10% fueron 6 pacientes para clenbuterol, 2 para terbutalina y 1 para placebo.

Vemos pues que el clenbuterol mejoró todos los parámetros espirométricos. Existe sin embargo una consideración importante al caso. La muestra del FEV1 no fue homogenizada

en cuanto al FEV1, refiriendose en la literatura mayor respuesta broncodilatadora cuando el FEV1 se encuentra entre 30-60% del predicho (9); recordando que el FEV1 inicial para clenbuterol fue menor de 69.8% todo esto en la fase A.

En la fase B se redujo la dosis de clenbuterol al incrementarse el intervalo, aún así encontramos mejoría de los 3-parámetros espirométricos analizados al contrario con la terbutalina la cual solo mostró leve mejoría en el pico máximo.

Analizando aisladamente el FEV1 encontramos mejoría en 5 pacientes contra 1 de terbutalina la cual no se encontraba mayor del 10% contra 3 para el clenbuterol.

En cuanto a la capacidad vital mientras que en el clenbuterol hubo mejoría en 6 pacientes y de estos 5 tuvieron más del 10% en terbutalina solamente 2 mejoraron y solamente 1 con más del 10%. El pico máximo hubo mejoría en un mayor número de pacientes en laterbutalina (7) contra 6 del clenbuterol placebo, pero en este ultimo grupo fue mayor del 10% en 5 pacientes contra 2 de terbutalina.

Vemos pues una tendencia del clenbuterol a mejorar los parámetros espirométricos sobre la terbutalina y el placebo sin poderse demostrar esto estadísticamente. Solamente detectamos diferencias estadísticas en el grupo del clenbuterol al analizar aisladamente la mejoría del FEV1 y el pico máximo resultando para este una $p < 0.5$.

En cuanto al grupo placebo observamos que fue en deterioro en cuanto al FEV1 y el PICO MAXIMO, encontrando discreta mejoría en la capacidad vital de 0.6%.....

Los signos vitales registrados en las valoraciones pre-trans y post tratamiento no tuvieron variaciones significativas.

Los efectos colaterales que en la fase A fueron nulos - para el clenbuterol se presentaron en la fase B.

CONCLUSIONES.-

- 1.- El clenbuterol es un broncodilatador util en el tratamiento del asma en pacientes estables.
- 2.- El clenbuterol es un medicamento alterno en el tratamiento del asma estable en niños.
- 3.- El clenbuterol comparte los efectos colaterales con los β_2 adrenérgicos.
- 4.- Al igual que en la literatura mundial se encontró - en los 50 pacientes estudiados predominio del sexo-masculino (62%).
- 5.- No se encontraron diferencias significativas al comparar su efecto sobre las pruebas de función pulmonar con la terbutalina, pero si contra placebo.
- 6.- La mejor forma de controlar la respuesta de un broncodilatador y la mejoría del niño asmático es por - espirometría.....

SCORE CLINICO DE ASMA.-

	0	1	2
<u>PO₂</u>	70-110	< 70	< 70
6	en aire	en aire	en 40% oxígeno.
<u>CIANOSIS</u>	NO	EN AIRE	EN 40% OXIGENO.
<u>RUIDOS INSPIRATORIOS:</u>	NORMAL	DESIGUAL	DISMINUIDOS.
<u>USO DE MUSCULOS</u>			
<u>ACCESORIOS.</u>	NO	MODERADO	MAXIMO
<u>SIBILANCIA</u>			
<u>ESPIRATORIA.</u>	NO	MODERADA	EXTREMA
<u>FUNCION CEREBRAL.</u>	NORMAL	DEPRIMIDA	COMA

SCORE DE 5 SUGIERE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA.

CALIFICACION CLINICA.-

	0	1	
FASE A	23	7	
FASE B	12	8	PACIENTES.

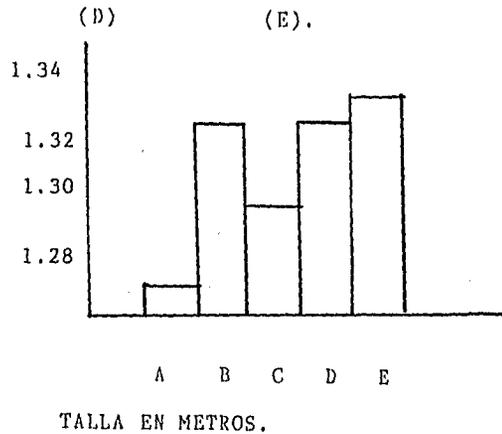
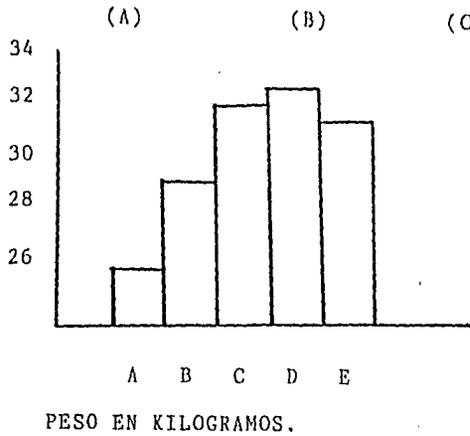
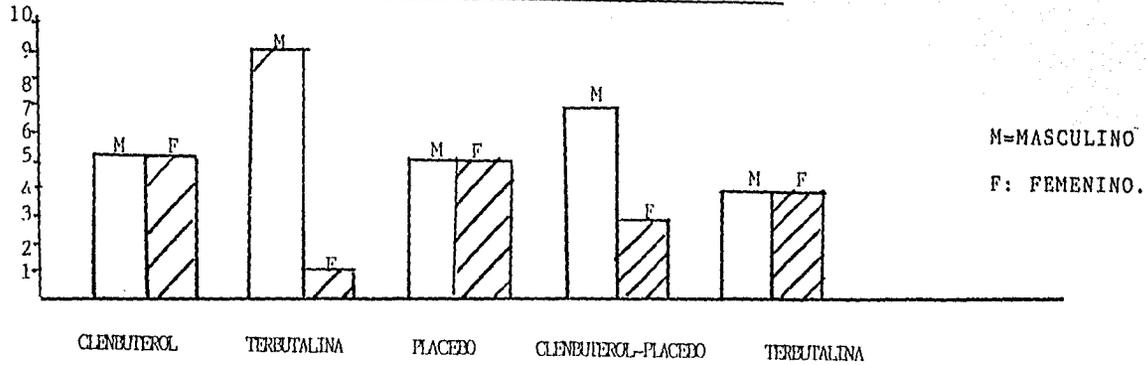
DATOS CLINICOS Y PORCENTAJE .-

TOS	45	50
EXPECTORACION	23	20
SIBILANCIAS	20	35
RINORREA	20	25

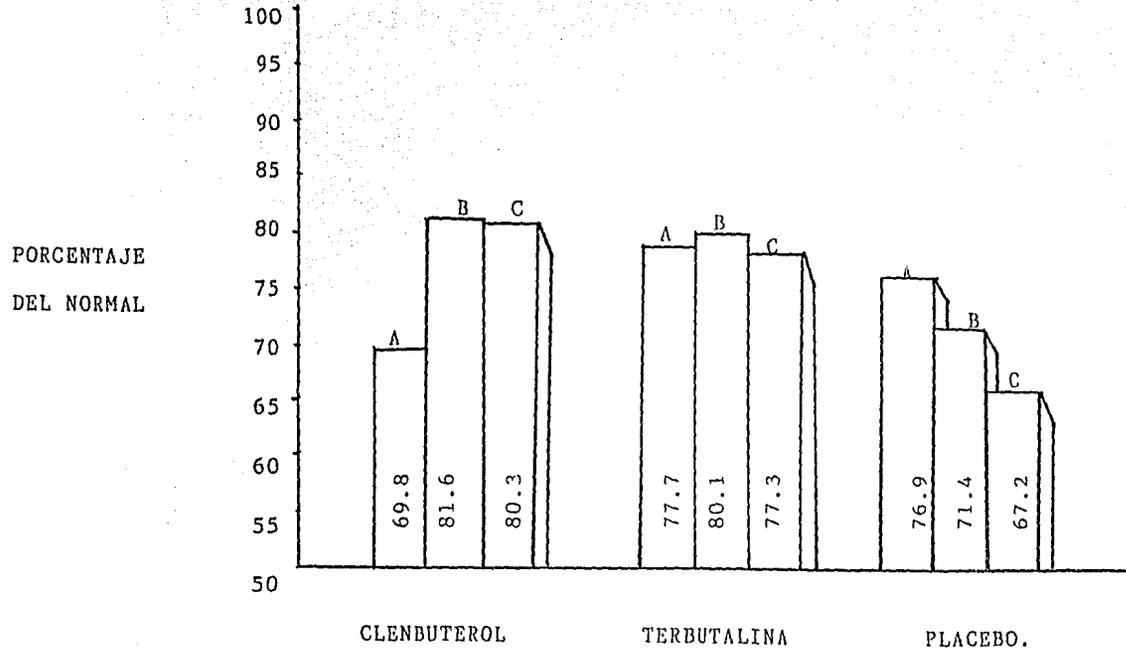
FASE A

FASE B.

ANALISIS DE SEXO, PESO Y TALLA.



ANALISIS DE FEVI FASE A.

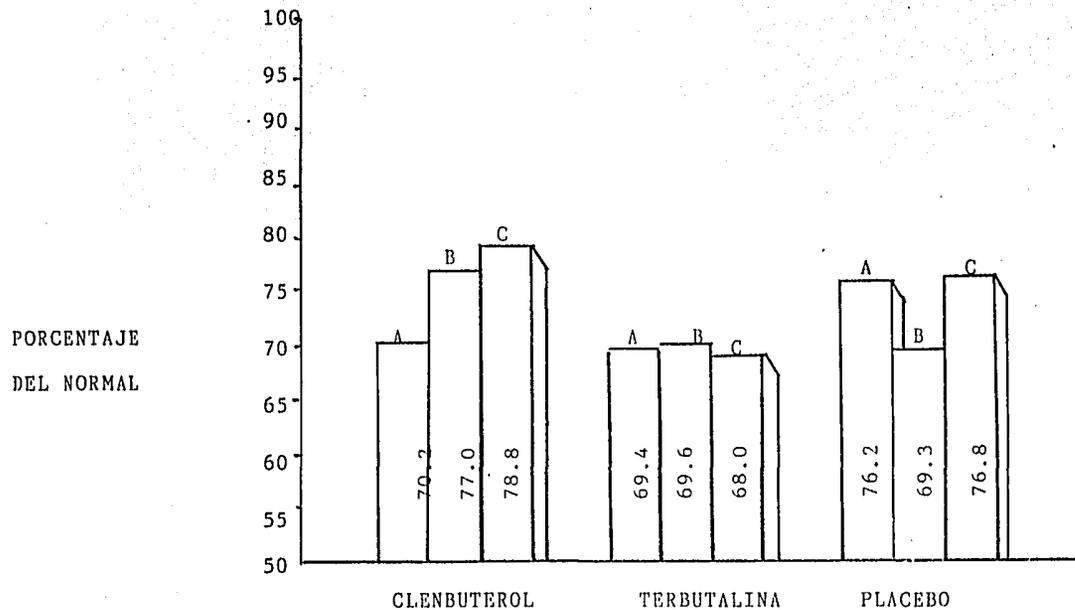


A: PRETRATAMIENTO

B: TRANSTRAMIENTO

C: POST- TRAMIENTO.

ANALISIS DE CAPACIDAD VITAL.- FASE A.

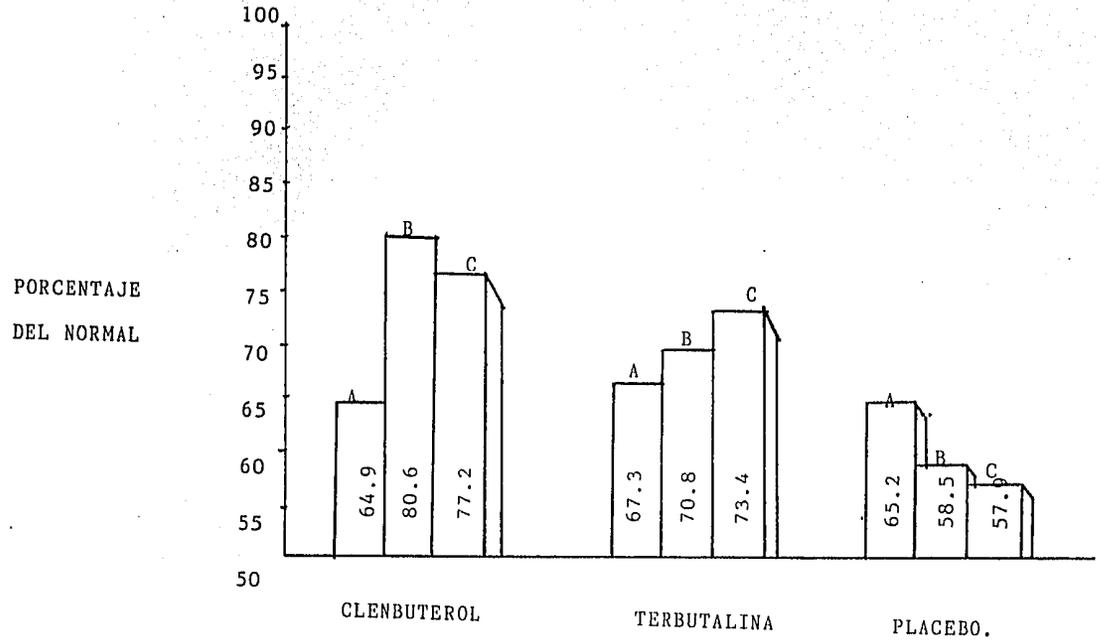


A: PRETRATAMIENTO

B: TRANSTRATAMIENTO

C: POSTTRATAMIENTO.

ANALISIS DE PICO MAXIMO DE FLUJO FASE A.

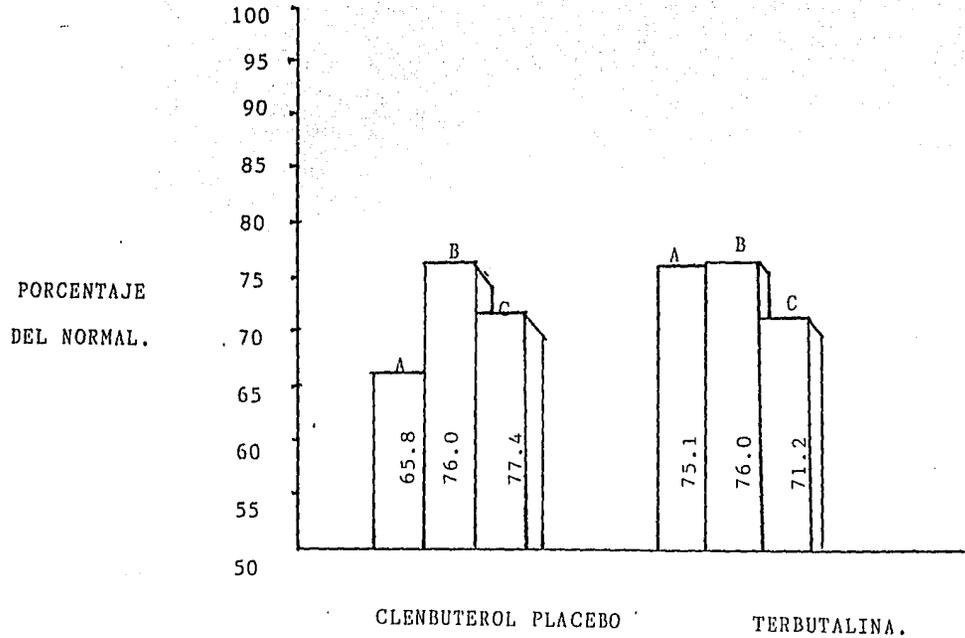


A: PRETRATAMIENTO

B: TRANSTRATAMIENTO

C: POST-TRATAMIENTO.

ANALISIS DE FEV1 . FASE B.

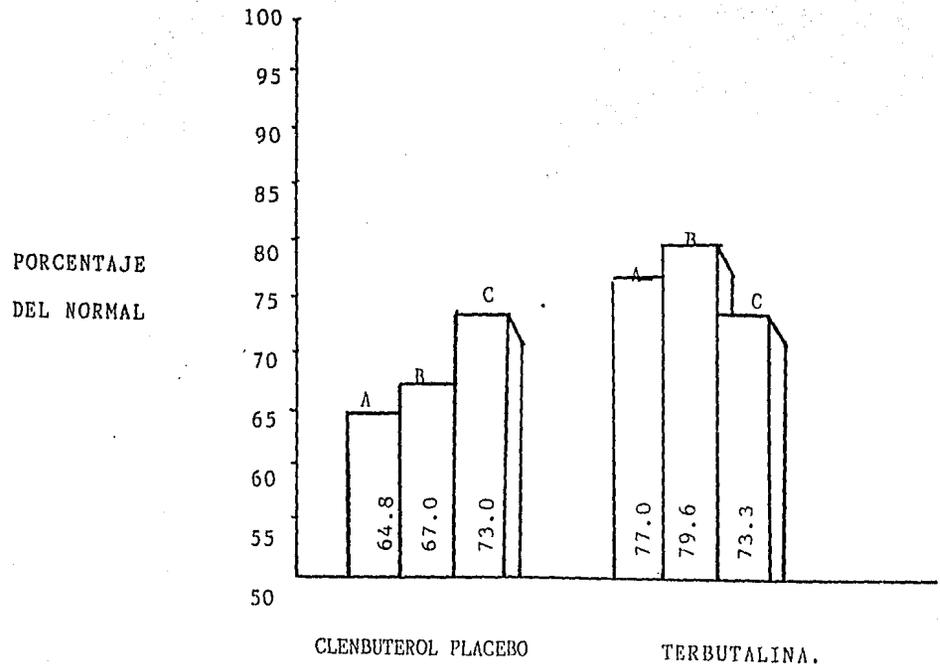


A: PRETRATAMIENTO

B: TRANSTRAMIENTO

C: POSTTRATAMIENTO.

ANALISIS DE CAPACIDAD VITAL FASE B.

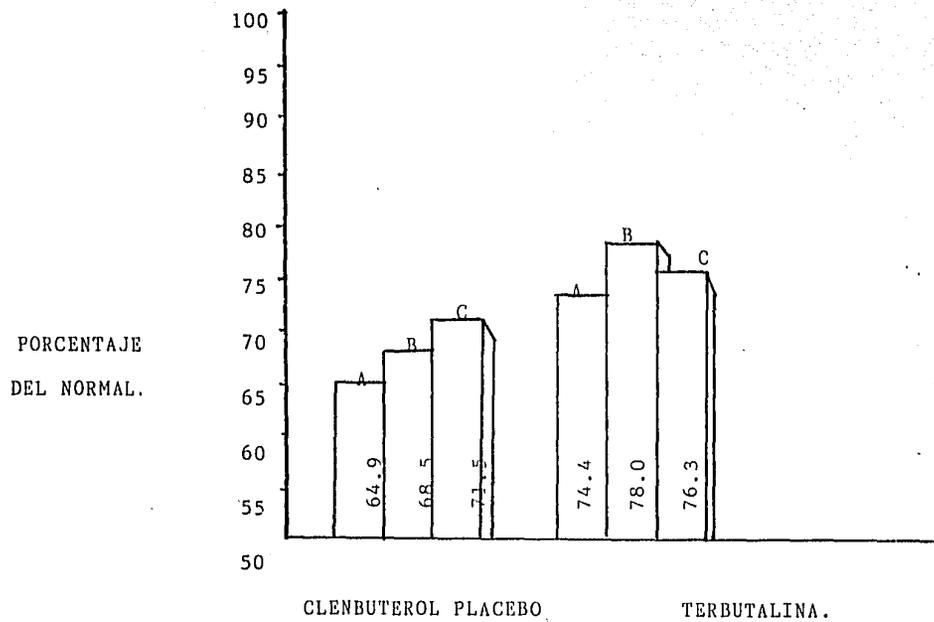


A: PRETRATAMIENTO

B: TRANSTRATAMIENTO

C: POST-TRATAMIENTO

ANALISIS DE PICO MAXIMO DE FLUJO. FASE B.

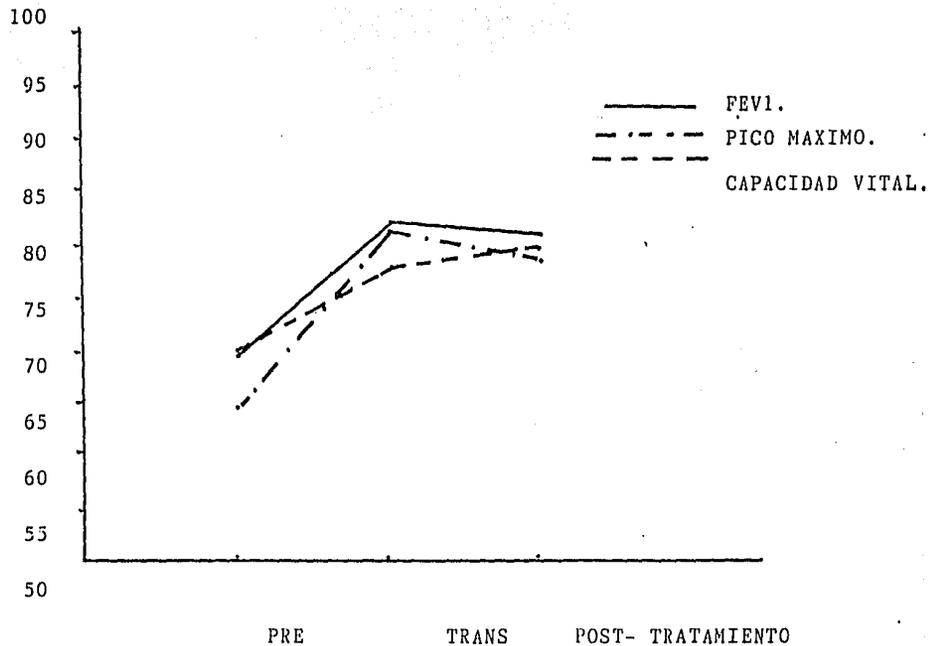


A: PRETRATAMIENTO

B: TRANSTRAMIENTO

C: POST-TRATAMIENTO

ANALISIS DE CLENBUTEROL.-



BIBLIOGRAFIA

- 1.- PETER KÖNIG, MD, PhD: DIAGNOSTIC PROBLEMS IN ASTHMA,--
ANNALS OF ALLERGY 55:93, 1985.
- 2.- NELSON LW, VAUGHAN VC., RICHARD E. BEHRMAN, MD. TEXTBOOK----
OF PEDIATRICS, TWELFTH EDITION, W.B.SAUNDERS COMPANY 1983--
539-547.
- 3.- SOLOMON R, BENATAR, M.B., Ch.B., FFA.: FATAL ASTHMA, N Engl--
J Med 314: 423, 1986.
- 4,- ULF BENGTTSSON: EMOTIONS AND ASTHMA I, EUROP J RESPIR. ----
DIS. SUPPL:136:65,123-129,1984.
- 5.- ALF TUNSÄTER: EMOTIONS AND ASTHMA II, EUROP J RESPIR.-----
DIS. SUPPL 136:65,131-137,1984.
- 6.- FRANK H. NETTER M.D.: RESPIRATORY SYSTEM? SECOND EDITION--
THE CIBA COLLECTION OF MEDICAL ILLUSTRATIONS, 119, 1980.
- 7.- R. MICHAEL SLY, MD.: PEDIATRIC ALLERGY, SECOND EDITION, ME --
DICAL EXAMINATION PUBLISHING CO. INC. 49-184, 1981.
- 8.- ANDERS DANNAEUS: DIET AND ASTHMA IN INFANCY AND CHILDHOOD-
EUROP.J RESPIR. DIS. SUPPL 136:65, 165-167, 1984.
- 9.- CONSTANTINE J. FALLIERS, MD. : ASTHMA, OR VARIABLE OBSTRUC--
TIVE INTRABRONCHIAL DISEASE (VOID): AN IN DEPTH REVIEW.---
ANNALS OF ALLERGY 53: 113, 1984.
- 10.- DAVID M. ORENSTEIN: EXERCISE CONDITIONING IN CHILDREN ---
WITH ASTHMA, J PEDIATR 106:556, 1985.

- 11.- FREDERICK E. HARGREAVE, MD.: THE ORIGIN OF AIRWAY HYPER -- RESPONSIVENESS J ALLERGY CLIN IMMUNOL 78:825-32,1986.
- 12.- H.MEURS: DYNAMICS OF THE LYMPHOCYTE B-ADRENOCEPTOR SYSTEM IN PATIENTS WITH ALLERGIC BRONCHIAL ASTHMA.EUROP J. RESP. DIS. SUPPL. 136:47,1984.
- 13.- ROBERT T. SCANLON, MD.: ASTHMA : A PANORAMIC VIEW AND A - HYPOTHESIS. ANNALS OF ALLERGY 53:203,1984.
- 14.- P.J. BARNES: ADRENERGIC RECEPTORS OF NORMAL AND ASTHMATIC AIRWAYS, EUOP. J RESPIR. DIS. 136:72,1984.
- 15.- J.ZAAGSMA,P.J.C.M.: DIFFERENTIATION OF FUNCTIONAL ADRENO-CEPTORS IN HUMAN AND GUINEA PIG AIRWAYS, EURP.J RESP. DIS SUPPL 136:17,1984.
- 16.- JAMES EASTON MD. : MANAGMENT OF ASTHMA, PEDIATRICS 68: -- 874,1981.
- 17.- HERBERT C. MANSMANN, JR. MD. THE EVALUATION, CONTROL, AND-- MODIFICATION OF CONTINUING ASTHMA, CLINICS IN CHEST MEDI- CINE,VOL 1,3:339,1980.
- 18.- JOHN PRICE: ABC OF ASTHMA, ASTHMA IN CHILDREN:TREATMENT-- BRITISH MEDICAL JOURNAL 288,1895, 1984.
- 19.- T. SALORINE, B. STENIUS,P. TUKIAINEN,AND POPPIUS: DOUBLE- BLIND CROSS-OVER COMPARASION OF CLENBUTEROL AND SALBUTA-- MOL TABLETS IN ASTHMATIC OUT-PATIENTS, EUROP.J. CLIN. --- PHARMACOL.:8,189,1975.
- 20.- P.L. KAMBROFF, F.J. PRIMS: THE BRONCHODILATOR EFFECT OF-- CLENBUTEROL(NAB365). BR.J. CLIN. PHARMAC.:4,67,1977.

- 21.- M.TSCHAN, A. PERRUCHOD, AND H. HERZOG: DOSE RESPONSE RELATIONSHIP OF CLENBUTEROL (NAB365) AS A SOLUTION FOR INHALATION. EUROP. J. CLIN. PHARMACOL. 15:159, 1979.
- 22.- G. ANDERSON AND E. WILKINS: A TRIAL OF CLENBUTEROL IN BRONCHIAL ASTHMA. THORAX 32, 717, 1977.
- 23.- V. BRUSASCO MD., E. CRIMI MD., C. VIBELLI: A CLINICAL TRIAL OF ORAL CLENBUTEROL (NAB365) IN CHRONIC AIRWAYS OBSTRUCTION. CURR. MED. RES. OPIN.: 6, 449, 1980.
- 24.- GABRIEL JAFFE AND JACK J. GRIMSHAW: CLENBUTEROL AND SALBUTAMOL IN THE SYMPTOMATIC TREATMENT OF PATIENTS WITH REVERSIBLE AIRWAY OBSTRUCTION. PHARMATHERAPEUTICA: 3:492 (1983).
- 25.- COLIN F. ROBERTSON, M.B.: RESPONSE TO FREQUENT LOW DOSES OF NEBULIZED SALBUTAMOL IN ACUTE ASTHMA. J. PEDIATR 106: 672, 1985.
- 26.- M. AGOSTINI, G. BARLOCCO, G. MASTELLA: PROTECTIVE EFFECT OF FENOTEROL SPRAY, IPRATROPIUM BROMIDE PLUS FENOTEROL SPRAY, AND ORAL CLENBUTEROL, ON EXERCISE-INDUCED ASTHMA IN CHILDREN. DOUBLE BLIND CONTROLLED AND RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. EUR J. RESPIR DIS 64(suppl128):529, 1983.
- 28.- E. RIPE, Y. HÖRNSBLAD & K. TEGNER: ORAL ADMINISTRATION OF TERBUTALINE IN ASTHMATIC PATIENTS. EUR J RESP DIS. 65suppl 134:134, 171, 1984.

- 29.- DIRKJE S. POSTMA?MD.: THE EFFECTS OF ORAL SLOW-RELEASE---
TERBUTALINE ON THE CIRCADIAN VARIATION IN SPIROMETRY AND-
ARTERIAL BLOOD GAS LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC AIR---
FLOW OBSTRUCTION. CHEST 87: 653, 1985.
- 30.- B BENGSTON: PLASMA CONCENTRATION AND SIDE -EFFECTS OF ---
TERBUTALINE. EUR J RESP DIS 65suppl 134:231,1984.
- 27.- C. HULTQUIST: KINETICS OF TERBUTALINE IN ASTHMATIC CHIL-
DREN. EUR J RESP DIS 65suppl 134:195,1984.
- 31.- ARCHIE F. WILSON,MD.ARTHUR DAWSON: PULMONARY FUNCTION ---
TESTING INDICATIONS AND INTERPRETATIONS. SPIROMETRY.GRUNE
& STRATON, INC:2,9-31, 1985.
- 32.- RONALD A HARRISON MD.: PULMONARY FUNCTION TEST:WHAT DO---
THEY TELL YOU? THE AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGIST-
127,1983.
- 33.- KENDIG E CHERNICK: DISORDERS OF THE RESPIRATORY TRACT IN
CHILDREN. W.B. SAUNDERS COMPANY 6;125,1983.
- 34.- CONSTANTINE J. FALLIERS,MD.: INTERPRETATION OF BRONCHODI-
LATOR RESPONSES. ANNALS OF ALLERGY 55:93,1985.
- 35.- POLGAR/PROMADHAT: PULMONARY FUNCTION TESTING IN CHILDREN
TECHNICS AND STANDARS. W.B. SAUNDER 208, 1971.
- 36.- ALLAN B. BECKER,MD. THE PULMONARY INDEX. AJDC 138:574, --
1984.