

11237
2ej
57



Universidad Nacional Autónoma de México

División de Estudios Superiores
Facultad de Medicina
Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional IMSS

Tutor
M. Rangel

**RESPUESTA COMPARATIVA ENTRE
AMINOFILINA Y SALBUTAMOL
INTRAVENOSOS**

Profesor Titular
[Signature]

I. M. S. S. C. M. N.
HOSPITAL DE PEDIATRIA
MAYO 1985
[Signature]
DEPTO. DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:

**PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A**

Dr. Gerardo Flores Nava



México, D. F. 1985

FALLA DE ORIGEN

Vo Bo.



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.

I N D I C E

	pagina
INTRODUCCION.....	1
MATERIAL Y METODOS.....	3
RESULTADOS.....	6
DISCUSION.....	8
RESUMEN.....	11
CUADROS Y GRAFICAS.....	13
BIBLIOGRAFIA.....	17

RESPUESTA COMPARATIVA ENTRE

AMINOFILINA Y SALBUTANOL

INTRAVENOSUS

EN LA CRISIS ASMÁTICA

INTRODUCCION:

La aminofilina es un broncodilatador efectivo a base de un compuesto activo con teofilina al 85% y de etilendiamina al 15%. La acción de la teofilina es atravez, de su efecto inhibitor de la enzima fosfodiesterasa, ésta degrada el 3'5'AMP cíclico en los tejidos y de éste precisamente depende la relajación del músculo liso bronquiolar (6, 17, 18, 34, 35). Los efectos farmacológicos de la teofilina son: vasodilatación generalizada y coronaria, estimulación cardíaca, del sistema nervioso central y del centro respiratorio, relajación de los músculos liso y esquelético, así como aumento de secreción gástrica y de la uresis (19). El nivel terapéutico es de 10 a 20 microgramos por mililitro de sangre y el margen de seguridad con los niveles tóxicos es estrecho (10, 11, 12).

En el manual de la Clínica de asma del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del IMSS la dosis recomendada es de 5mg/kg/dosis diluida en solución glucosada al 5% para pasar en 30 min. cada 6 h. La aminofilina como otros medicamentos tiene efectos indeseables, los cuales pueden variar desde ligeros hasta letales y su intensidad depende de los siguientes factores:

de la vía de administración, de la velocidad con que se ad-
ministre, de la capacidad individual para eliminarla, de -
su efecto acumulativo y de los niveles séricos que se al-
cancen (12,13,18).

El salbutamol es también un broncodilatador efectivo -
que actúa como estimulante selectivo de los receptores --
Beta 2 adrenérgicos los cuales liberan adenil ciclasa in-
crementando la producción de 3'5'AMP cíclico. Por sus espe-
cificidad hacia esos receptores relaja el músculo liso bron-
quiolar con poco efecto estimulante de los receptores Alfa
y Beta 1 (efectos hipertensivo y taquicárdiaco respectiva-
mente). Se le han descrito como efectos colaterales los -
siguientes; nerviosismo, temblores, taquicardia, hipoten-
sión e hipocalcemia (4,18,23,32). Las vías de administra-
ción más comunmente usadas son la oral y la inhalada, mien-
tras que los artículos en la literatura sobre administra-
ción intravenosa son muy pocos, la efectividad de este me-
dicamento en cualquiera de sus (fórm)as se ha comprobado an-
pliamente (2,3,22,24,26,27,29,30). Recientemente el salbu-
tamol se encuentra disponible en ampollitas para administra-
ción intravenosa pero la experiencia de su uso en niños es
escasa.

Siempre es deseable contar en el arsenal terapéutico -

con más de un medicamento equivalente al conocido (aminofilina), para poder usarlo en caso de que el paciente hubiera recibido aminofilina previamente y hubiera riesgo de rebasar los niveles de seguridad, de intolerancia personal o cualquier otra circunstancia. Los autores propusieron el salbutamol intravenoso como el medicamento ideal en alternativa con la aminofilina intravenosa.

Hasta ahora, en la literatura médica, son pocos los estudios comparativos entre los dos medicamentos, especialmente en la población pediátrica, por lo tanto no tenemos seguridad en su uso como "sustituto" de la aminofilina en la crisis asmática, (3,5,6,22,24,28,29).

El objetivo de este trabajo es comparar el efecto broncodilatador de la aminofilina contra el del salbutamol en niños con crisis asmática para conocer; a) si uno es más efectivo que el otro y b) cual de los dos tiene menos efectos indeseables. Los autores proponen que ambos medicamentos son igualmente efectivos por los antecedentes mencionados.

MATERIAL Y METODOS:

Se estudiaron 32 pacientes que ingresaron a la sala de

Urgencias del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del IMSS por crisis asmática en edades comprendidas entre los 5 y 15 años, todos eran asmáticos conocidos. Se dividieron en dos grupos de 16 pacientes cada uno los cuales se eligieron al azar mediante una tabla de números aleatorios. El grupo I recibió aminofilina a la dosis de 5mg/kg/dosis cada 6h. diluida en 50 mililitros de solución glucosada al 5% para pasar en 30 min. El grupo II recibió salbutamol a la dosis de 5 microgramos kg/dosis cada 6h diluido en 50 mililitros de solución glucosada al 5% para pasar en 30 min.

Todos los pacientes se manejaron de la siguiente manera:

Se les realizó estudio de biometría hemática y radiografía de tórax a su ingreso con el fin de descartar infección y/o patología pulmonar agregada.

Se les administró oxigenoterapia con un nebulizador marca "Puritan" y oxígeno al 40% a temperatura 28°C.

Se tomaron los siguientes signos vitales; frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR) y tensión arterial (TA) mediante los métodos convencionales en cuatro ocasiones a saber; inmediatamente antes de iniciar el tratamiento (0 min) y después de administrat el medicamento (a los 30,60 y 240 min). Se considero que tenían taquicardia, taquipnea e hipo/hipertensión cuando los valores obtenidos sobrepasaron un 5% del normal para su edad. (36)

Se les observó estrechamente por si presentaban intolerancia al medicamento mediante los siguientes síntomas; náusea, vomitos, convulsiones y temblores en cada uno de los tiempos programados, el grado se reportó en ligero, moderado e intenso con + a +++.

Se realizó un trazo electrocardiográfico de una derivación periférica (DII) con el objeto de determinar alteraciones en el ritmo y/o frecuencia cardiaca.

Se les practicó espirometría, con un espirómetro electrónico marca Pneumoscan R-301; se obtuvieron los valores de los siguientes factores: Flujo espiratorio máximo (FEM), volumen espiratorio forzado en 1 seg. (FEV1) y capacidad vital (CV). Cada prueba se realizó tres veces y se obtuvo el promedio de las tres lecturas. Las mediciones de cada uno de estos factores se llevó a cabo en los cuatro tiempos programados. No se les administró ningún medicamento mientras se llevó a cabo el estudio.

El análisis estadístico comparativo de los valores obtenidos de los signos clínicos se realizó mediante la prueba de χ^2 con un grado de libertad, y el análisis de los valores obtenidos en la espirometría mediante la prueba de "U" de Mann Whitney.

No hubo necesidad de realizar análisis estadístico de los datos obtenidos de los efectos indeseables por el escaso número de estos.

RESULTADOS:

Todos los pacientes cooperaron con el estudio espirométrico. Ninguno presentó datos sugestivos de infección por examen físico ni por el estudio de biometría hemática. Radiológicamente todos presentaron datos compatibles con crisis asmática (atrapamiento de aire y retención de secreciones de diversos grados de intensidad) sin otra patología pulmonar aguda y/o crónica agregada. Ninguno había recibido algún broncodilatador durante cuatro horas antes del estudio; en ninguno de los pacientes hubo necesidad de suspender el medicamento por efectos indeseables durante el estudio.

La incidencia de alteraciones en los signos vitales se encuentra concentrada en la tabla I. Al comparar los resultados entre los dos medicamentos por la prueba de χ^2 la p fue mayor de 0.95, en casi todos los tiempos, la cual no es significativa estadísticamente.

Los hallazgos electrocardiográficos fueron.

En el grupo I antes de iniciar el tratamiento; 4 pacientes

(25%) tuvieron taquicardia sinusal y tres (18%) onda S profunda sugestiva de crecimiento de ventrículo derecho o sobrecarga del mismo; a los 30 min. tres (18%) presentaron taquicardia sinusal y onda S profunda; a los 60 min. solo (6%) onda S profunda; a los 240 min. tres (18%) tuvieron taquicardia sinusal y solo uno de ellos (6%) onda S profunda.

En el grupo II antes del tratamiento; tres pacientes (18%) mostraron taquicardia sinusal; a los 30 min. cuatro (25%) y a los 60 y 240 min. tres (18%) respectivamente. Solo un paciente mostró onda T aplanaada (6%) y otro (6%) mostró segmento ST prolongado sugestivos de hipocalcemia, ambos del grupo II.

Los efectos indeseables fueron: nauseas en un paciente (6%) del grupo I contra tres (18%) del grupo II, vómitos en uno (6%) del grupo I contra cinco (31%) del grupo II; temblores en tres del grupo I contra cuatro (25%) del grupo II, siempre de intensidad leve (+). Ningun paciente presentó convulsiones.

Los resultados de la espirometría de cada grupo I y II comparativamente se concentraron en la tabla II y por la prueba de "U" de Mann-Whiney la "p" no fué significativa ($p > 0.1$).

Se analizó también el porcentaje de incremento o decremento en cada fenómeno de la espirometría a partir del valor previo al tratamiento y posteriormente a los 30, 60 y 240 min; comparando estos resultados del grupo I con los del grupo II

el valor de la "p" tampoco fué significativa ($p > 0.1$), véase fi
fura I y tabla III.

DISCUSION:

El estudio se llevó a cabo en dos grupos de pacientes, ambos con características semejantes antes de iniciar el tratamiento.

La frecuencia cardiaca y la respiratoria estaban en cifras por encima de lo normal antes y después del tratamiento, lo -- cual indica que éstos fenómenos deben atribuirse mas bien a la crisis asmática que al medicamento. Pero no hubo diferencia - significativa ($p > 0.95$) en lo que respecta a las frecuencias - cardiaca y respiratoria, al comparar el grupo tratado con amino
filina contra el del salbutamol.

El electrocardiograma corroboró la taquicardia descrita arri
ba y otros cambios discretos observados en los casos del grupo II que podríamos atribuirlos al efecto hipocalémico del salbuta
mol como se ha reportado en la literatura (4,7).

Los fenómenos de intolerancia fueron leves a las dosis admi
nistradas y evidentemente no hubo diferencias significativas-
entre el grupo I y II.

La espirometría (CV, FEV1, FEM) expresada en porcentaje de in-
cremento sobre la cifra inicial fué como sigue:

La CV mejoró en su porcentaje después de la administración del medicamento, especialmente por efecto de la aminofilina a los 60 min. en un 43% y por el salbutamol en un 25%, pero lo importante fué que no hubo diferencia significativa entre uno y otro medicamento administrados a lo largo del experimento - (0,30,60 y 240 min). Lo cual apoya la hipótesis de que su efecto es semejante. Otros autores (22 y 24) han encontrado resultados muy semejantes a los de éste trabajo durante las primeras cuatro horas de administrado el medicamento.

Autos
El FEV1 no mostró evidente mejoría después del tratamiento no tenemos una explicación para ésta pobre respuesta a ambos medicamentos, excepto que éste fenómeno no es especialmente útil para valorar el grado de broncoespasmo pues la obstrucción periférica bronquiolar se manifiesta por disminución del FEM. Además no hay estudios en la literatura sobre éste fenómeno espirométrico en niños; solo en adultos (3) se compararon ambos medicamentos y también encontraron un descenso del FEV1 en la primera hora después de la administración, elevándose gradualmente a las cuatro horas. Como se supuso no hubo en el FEV1 diferencia significativa entre la respuesta a la aminofilina contra salbutamol intravenosos.

El FEM que es una prueba considerada como útil para valorar el grado de broncoespasmo también mostró poca evidencia de mejoría a los medicamentos. Sus valores no tuvieron diferencia significativa de los obtenidos con los del salbutamol-

intravenosos durante las cuatro horas del estudio. Nuestros resultados coinciden con los de Johnson (3) en adultos en que no hay diferencia significativa en la respuesta de estos dos medicamentos. También coincide en que la mejoría no es evidente en las primeras cuatro horas de administrado el medicamento.

El objetivo de este trabajo no fué el de analizar la respuesta terapéutica a diferentes intervalos de tiempo post-administración del medicamento sino el de investigar si existía o no diferencia significativa en la respuesta espirométrica por su efecto broncodilatador de estos dos medicamentos. La conclusión es que en este estudio no hubo diferencia significativa en la respuesta a la administración de uno u otro medicamento a la dosis terapéuticas especificadas, por tanto pueden usarse indistintamente.

Con los resultados de este trabajo, los autores proponen:

- a) Que se realice un estudio similar al presente pero por un tiempo más prolongado, por ejemplo 24h, con el fin de demostrar más objetivamente la mejoría espirométrica al medicamento y si hay o no diferencia significativa entre los dos medicamentos en periodos de tiempo mayores de cuatro horas; pues todo parece indicar que el broncoespasmo no cede fácilmente a los broncodilatadores estudiados.

- b) Que se determinen los niveles séricos de ambos broncodilatadores, y comprobar sus niveles terapéuticos; para que - la evaluación de la respuesta nos permita concluir si la efectividad de un medicamento es mayor que la del otro.

RESUMEN:

Con el objeto de conocer cuál broncodilatador intravenoso (Aminofilina o salbutamol) es mejor para el tratamiento de la crisis asmática. Se estudiaron con espirometría 32 niños (16 para cada medicamento) elegido por números aleatorios.

Se midió CV, FEV1 y FEM en diferentes momentos: 0.30,60 y 240 min. Clínicamente se registraron: FC, FR y TA; así como signos de intolerancia; náusea, vómitos, temblores y convulsiones.

Los resultados demostraron que no hubo diferencia significativa en la respuesta espirométrica, clínica ni en los fenómenos de intolerancia entre uno y otro medicamento.

El porcentaje de incremento tampoco fué diferente para los dos medicamentos y además no fué muy positivo en las primeras cuatro horas después de la aplicación del medicamento.

Los autores proponen que estudios semejantes deben prolongarse cuando menos por 24h. Y que es conveniente complementar

este tipo de estudios con la determinacion de sus niveles en sangre para poder afirmar que un medicamento es más efectivo que otro; por ahora todo parece indicar que su efectividad es semejante.

TABLA I

TIEMPO	0 min		30 min		60 min		240 min	
GRUPO MEDICAMENTO	I Amf	II Sal	I Amf	II Sal	I Amf	II Sal	I Amf	II Sal
F.C. latidos x'	116-160 131	87-180 125	116-160 133	88-180 129	116-160 132	100-168 130	112-156 130	100-160 123
	p > 0.25		p > 0.95		p > 0.95		p > 0.95	
F.R. respiraciones x'	24-80 40	24-64 37	24-72 41	16-64 35	20-80 41	16-60 33	20-92 38	20-56 33
	p > 0.95		p > 0.95		p > 0.95		p > 0.95	
TA diastólica mmHg	50-80 65	40-80 65	40-85 65	40-80 65	40-85 65	35-80 64	40-80 65	45-80 64
	p > 0.95		p > 0.95		p > 0.95		p > 0.95	
TA sistólica mmHg	80-140 102	80-120 100	70-130 101	80-120 101	60-130 102	80-120 103	60-130 101	90-120 103
	p > 0.25		p > 0.95		p > 0.95		p > 0.95	

Variación, promedio y resultado comparativo estadístico de los valores obtenidos en los signos vitales entre ambos grupos.
 Amf=aminofilina. Sal=salbutamol. FC=frecuencia cardíaca. FR=frecuencia respiratoria.
 TA=tensión arterial.

TABLA II

TIEMPO	0 min		30 min		60 min		240 min	
	I	II	I	II	I	II	I	II
MEDICAMENTO	Amf	Sal	Amf	Sal	Amf	Sal	Amf	Sal
C.V. % predicto	17-25 60 U=125 (p > 0.1)	21-102 58 U=125 (p > 0.1)	17-162 70 U=128 (p > 0.1)	24-153 70 U=128 (p > 0.1)	28-206 86 U=103 (p > 0.1)	24-171 73 U=103 (p > 0.1)	17-163 73 U=119 (p > 0.1)	31-144 73 U=119 (p > 0.1)
FEV1 % predicto	28-77 52 U=125 (p > 0.1)	13-110 55 U=125 (p > 0.1)	8-100 52 U=127 (p > 0.1)	16-88 51 U=127 (p > 0.1)	11-100 40 U=107 (p > 0.1)	14-100 48 U=107 (p > 0.1)	9-100 44 U=115 (p > 0.1)	18-82 47 U=115 (p > 0.1)
F.E.M. % predicto	14-57 30 U=108 (p > 0.1)	7-60 25 U=108 (p > 0.1)	14-73 32 U=116 (p > 0.1)	11-56 29 U=116 (p > 0.1)	12-55 30 U=125 (p > 0.1)	9-56 30 U=125 (p > 0.1)	14-59 28 U=122 (p > 0.1)	7-50 29 U=122 (p > 0.1)

Variación, promedio y resultado comparativo estadístico de los valores en la espirometría en ambos grupos.

Amf=aminofilina. Sal=salbutamol. C.V.=capacidad vital. FEV1=volumen espiratorio forzado en 1 segundo. F.E.M.=flujo espiratorio máximo.

T A B L A III

TIEMPO	30 min		60 min		240 min	
GRUPO	I	II	I	II	I	II
MEDICAMENTO	Ami	Sal	Ami	Sal	Ami	Sal
C.V. % incremento	16 U=115 p>0.1	20	43 U=103 p>0.1	25	21 U=110 p>0.1	25
F.E.M. % incremento	6 U=95.5 p>0.1	16	0 U=97 p>0.1	20	-7 U=90.5 p>0.1	16
FEV1 % incremento	0 U=126 p>0.1	-7	-23 U=112 p>0.1	-12	-15 U=122 p>0.1	-14

Valores y análisis comparativo estadístico en el incremento y/o decremento de la respuesta en los factores de la espirimetría entre ambos grupos.

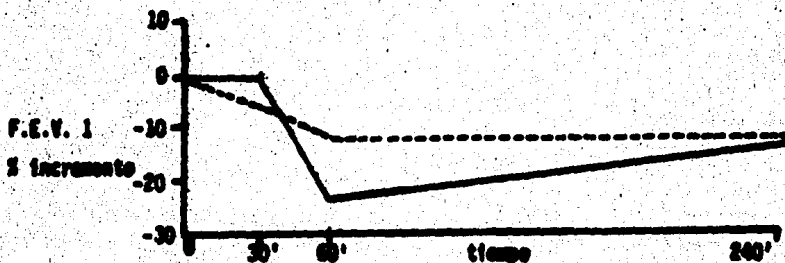
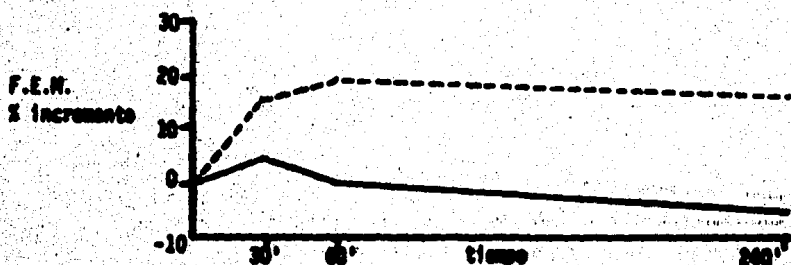
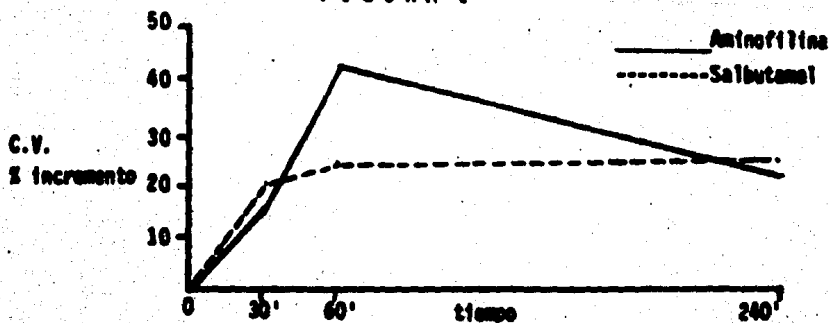
C.V.=capacidad vital. F.E.M.=flujo espiratorio máximo.

FEV1=flujo espiratorio forzado en 1 segundo.

AMI=aminofilina

SAL=salbutamol

FIGURA I.



Gráficas del porcentaje de incremento y/o decremento en cada fenómeno de la espirometría como respuesta al tratamiento a diferentes tiempos entre ambos grupos.
C.V.=capacidad vital. F.E.M.=flujo espiratorio máximo.
F.E.V.1=volumen espiratorio forzado en 1 segundo.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Mckenzie SA, Edmunds AT, Godfrey S. Status asthmaticus in children. A one year study. Arch Dis Child 1979, 54:581-6.
- 2.- Lawford P, Jones RJM, Millegde JS. Comparison of intravenous and nebulized salbutamol in initial treatment of severe asthma. Br Med J 1977, 1:84.
- 3.- Johnsons AJ, Spiro SG, Pidgeon J, et al. Intravenous infusion of Salbutamol in severe acute asthma Br Med J 1978, 1:1013-5
- 4.- O'brien IAD, Fitzgerald-Fraser J, Lewin IG, Corral RJM. - Hipokalemia due to salbutamol overdosage. Br. Med. J. 1981 282:1515-6.
- 5.- Blumentahal I, Torney WP. Comparison of IV salbutamol with aminophylline in severe acute asthma Arch Dis Child 1979: 54:983.
- 6.- Handslip PDJ, Dart AM, Davis BH. Intravenous salbutamol and aminophylline in asthma; a search for synergy. Thorax 1981, 36:741-4

- 7.- Connel JMC, Cook GM, McInnes GT. Metabolic consequences of Salbutamol poisoning reversed by propranolol. Br Med J 1982, 285:779.
- 8.- Jones P. Acute severe asthma. Lancet 1981, 7:313-4.
- 9.- Rossing TH, Fanta CH, Goldstein DH, et al. Emergency therapy of asthma; comparison of the acute effects of parenteral and inhaled sympathomimetics and infused aminophylline. Am Rev Resp Dis 1980, 122:365-71
- 10.- Goldberg P, Leffert F, Gonzalez M, et al. Intravenous aminophylline therapy for asthma. Am J Dis Child 1980, 134:596-9.
- 11.- Canavan JW, Ellerstein WS, Sullivan ID. Intravenous administration of aminophylline in asthmatic children taking theophylline orally. J pediatr 1980, 301-2
- 12.- Buckley EM, Braithwaite RA, Vale JA. Theophylline poisoning Lancet 1983, 10:618.
- 13.- Kenneth FW, George JA. Toxicity of salbutamol and theophylline together. Lancet 1983, 10:618-9

- 14.- Williams SJ, Winner S, Clark THJ, Comparison on inhaled and intravenous terbutaline in acute severe asthma. Thorax 1981, 36:629-31.
- 15.- Pierce RJ, Rayne CR, Williams SJ, et al. Comparison of intravenous and inhaled terbutaline in the treatment of asthma. Chest 1981, 79:506-11.
- 16.- Pat RM, Miles MV, Rutland RO. Effects of intravenous -- isoproterenol on theophylline kinetics. J Allergy Clin Immunol 1982, 69:360-4.
- 17.- Fanta CH, Rossing TH and McFadden. Emergency room treatment of asthma. Am J. Med 1982, 72:416-22.
- 18.- Murdoch RJ, Estimulantes del sistema nervioso central -- en; Goodman y Gillman LS; bases farmacológicas de la terapéutica. México. Ed. Interamericana 1978:309-423.
- 19.- Bottenfield G. Terapéutica en la sala de urgencias pediátricas. Clin Pediatr Nort. Am. 1979, 4:867-80.
- 20.- Abramowics M, Aaron H, Rizack A, et al. Albuterol. Medd lett 1981, 23:81-2.

- 20.- Abramowics M, Aaron H, Rizack A, et al. Albuterol. Medd lett 1981, 23:81-2.
- 21.- Thompson P, Friedman M. Intramuscular salbutamol in Treat ment of acute exacerbations of childhood asthma. Arch - Dis Child 1977, 52:551-4.
- 22.- Beswick K, Davey AJ and Davies J. A comparison of intra- venous aminophylline and salbutamol in the treatment of severe bronchoespm. Practitioner 1975, 214:561-6.
- 23.- Tickner TR, Cramp DG, Foo AY, et al. Metabolic response- to intravenous salbutamol therapy in acute asthma. Thorax 1977, 32:182-4
- 24.- Collins JV, Williams SJ, Parrish RN, et al. Comparison - of intravenous aminophylline and salbutamol in severe as thma. Br. Med J 1975, 20-685.
- 25.- Kennedy MCS, Simpson WT. Human pharmacological and clini cal studies on salbutamol: Br J Dis Chest 1969:71-5.
- 26.- Palmer KNW and Diamant ML. Effect of salbutamol on spiro metry and blood gas tensions in bronchial asthma. Br.Med J, 1969, 1:111-3.

27. - Lonnerholm G, Foucard T and Lindstrom B. Combined treatment with sustained-release theophylline and beta 2adrenoreceptor-stimulating agents in chronic childhood asthma. *Br Med J* 1981, 282:1029-31.
28. - Femi-pearse D, George NO, Ilechukwu ST, et al. Comparison on intravenous aminophylline and salbutamol in severe asthma. *Br Med J* 1977, 19:491.
29. - Hambleton G and Stone NJ. Comparison of IV salbutamol with aminophylline IV in the treatment of severe acute asthma in childhood. *Arch Dis Child* 1979, 54:391-2.
30. - Nogrady SG, Hartley JPR and Seaton A. Metabolic effects of intravenous salbutamol in the course of acute severe asthma. *Thorax* 1977, 32:559-62.
31. - Sly RM, Badiel B and Faciane J. Comparison of subcutaneous terbutaline with epinephrine in the treatment of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1977, 59:128-35.
32. - Van Arsdel PP, and Glennon HP. Drug therapy in the management of asthma *Ann Int Med* 1977, 87:67-74.
33. - Hodkin JE, Balchum OJ, Kass I, et al. Chronic obstructive airway diseases. *JAMA* 1975, 232:1243-60.

- 34.- Weinberg MW, Matthay RA, Ginchasky AJ, et al. Intravenous aminophylline measurement for guidance. JAMA 1976, 235:2110-3.
- 35.- Gibaldi M, and Leavey G. Pharmacokinetics in clinical practice applications. JAMA 1976, 235:1987-92
- 36.- Rangel CL. Insuficiencia respiratoria en pediatria. México Ed la Prensa Medica Mexicana. 1981 107-13.