



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**EFFECTOS DE LA EFEDRINA Y PSEUDOE-
FEDRINA EN LA MEDICINA VETERINARIA:
ESTUDIO RECAPITULATIVO.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

LUGO MARIN JESUS

ASESORES: M.V.Z. DAVID PAEZ ESQUILANO
M.V.Z. LUIS OCAMPO CAMBEROS

MEXICO, D. F.

1993

**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.

CONTENIDO

	Paginas
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
PROCEDIMIENTO.....	3
LITERATURA CITADA.....	14

RESUMEN

Lugo Marín Jesús. Efectos de la efedrina y pseudoefedrina en la medicina veterinaria: Estudio recapitulativo. (Dirigida por M.V.Z. David Paez Esquilano y M.V.Z. Luis Ocampo Camberos).

La efedrina es un agonista alfa adrenérgico y beta adrenérgico, que cuando se aplica tiene acciones directas sobre los adrenoceptores, no es selectiva e imita a la adrenalina en su diversidad de efectos. Debido a que logra penetrar al sistema nervioso central, causa una estimulación leve de tipo anfetamínico, que no se observa con las catecolaminas. La efedrina se desamina por acción de la aminooxidasa, pero no se oxida por la catecoloxidasa como la epinefrina. Se ha utilizado en problemas respiratorios como descongestionante, en tratamiento del asma, tos bronquial, bronquitis, bronconeumonía, etc.. Así mismo, se ha utilizado en perras con problemas de incontinencia urinaria, en problemas de hipotensión, en envenenamientos con organofosforados, en tratamientos contra el envenenamiento de algunas plantas, en parasitemias, en exploraciones oftálmicas, y en tratamientos antiobesivo. La pseudoefedrina es un estereoisómero de la efedrina, es altamente hidrosoluble, su distribución en el sistema gastrointestinal es sostenida y prolongada, su absorción es insignificamente afectada por el alimento. Se ha utilizado como descongestionante, en problemas de rinitis perineal, rinitis alérgica, combinado con antihistamínico en casos de resfriado, en incontinencias urinarias en perras, en casos de hipotensión y en tratamientos contra la barotitis media. La información analizada procede de los bancos de información del BIVE (UNAM), del CICH (centro de investigación científica y humanística, UNAM) y de la hemeroteca de la F.M.V.Z. del año de 1970 a lo mas actual.

TITULO:

EFFECTOS DE LA EFEDRINA Y PSEUDOEFEDRINA EN LA MEDICINA VETERINARIA: ESTUDIO RECAPITULATIVO.

INTRODUCCION:

La efedrina es un agonista alfa adrenérgico y beta adrenérgico; que cuando se aplica aumenta la liberación de noradrenalina de las neuronas simpáticas. La efedrina contiene dos carbonos asimétricos y solo se utilizan clínicamente la *levo* efedrina y efedrina racémica. (16,22).

El arbusto chino *ma huang*, del que se obtuvo por primera vez la efedrina hace 5000 años, se ha usado durante siglos en la medicina oriental. En occidente se introduce en 1924 y se sintetiza en 1927. El uso de esta, sirvió de estímulo para la investigación química y farmacológica en busca de derivados de la efedrina y epinefrina que pudieran tener mejores cualidades. (21,32).

Debido a que es una fenilisopropalamina no derivada del catecol, su biodisponibilidad es alta y la duración de su efecto es prolongada. Al igual que con otras muchas fenilisopropilaminas, una fracción significativa del medicamento es excretada sin cambio en la orina. Como su *pka* (constante de ionización) es de 9.6 se puede acelerar su excreción acidificando la orina. (9).

Actúa principalmente a través de la liberación de las catecolaminas almacenadas; además, tiene ciertas acciones directas sobre los adrenoreceptores. No es selectiva e imita a la adrenalina en su diversidad de efectos. Debido a que logra penetrar al sistema nervioso central, causa una estimulación leve de tipo amfetaminico, que no se observa con las catecolaminas. (9).

Clínicamente, la efedrina se utiliza cuando es deseable una duración prolongada del efecto, en particular después de su administración oral. Sus principales aplicaciones son como descongestionante nasal y como agente presor. (9).

Químicamente es un alcaloide que se obtiene de varias especies de Ephedra. El alcaloide natural es levógiro, que se obtiene sintéticamente de una mezcla racémica que contiene seis isómeros. El preparado oficial es la base levo-efedrina, cuyo aspecto es de un semisólido e incoloro. Es soluble en agua y en aceite. El clorhidrato y el sulfato de efedrina son cristales blancos solubles en agua. (32,42).

La efedrina se desamina por acción de la aminooxidasa; pero no se oxida por la catecoloxidasa como la epinefrina. (32).

La efedrina no se utiliza de manera extensiva en la medicina veterinaria, ya que ejerce aproximadamente los mismos efectos que la epinefrina, de aceptación más general. (32).

PROCEDIMIENTO

RESPIRATORIO

La efedrina es un ingrediente común de muchas medicinas patentadas para el alivio de la tos bronquial, por que induce la dilatación de los bronquiolos con una acción mas prolongada que la de la epinefrina y por ser mas estable que ésta en solución. Se puede emplear tópicamente en solución salina del 1 al 1.5% para pulverización sobre las mucosas congestionadas con el fin de descongestionarlas. (32).

El fármaco también se utiliza para el tratamiento del asma, solo o en combinación con otros broncodilatadores como la tiofilina. Dado que es un excelente aerosol broncolítico, Akimov lo utilizó en una prueba, en donde se expusieron corderos de 3 a 4 meses de edad con bronconeumonía aguda a un aerosol con penicilina, estreptomocina, sulfatiazol e hidrocloreuro de efedrina mostrando una recuperación en el 86% de los animales. (2,15,22).

Asimismo Sieger administró jarabe de efedrina 3 veces al día durante 10 días, informando un notorio alivio de 33 de 40 caballos con bronquitis. (36).

También se le ha utilizado con éxito en problemas respiratorios en caballos como laringotraqueobronquitis aguda, traqueobronquitis crónica, disnea, broncoespasmo idiopático y enfisema pulmonar. (15).

GENITOURINARIO

Dado que la estimulación de receptores alfa-adrenérgicos de las células del músculo liso en la base de la vejiga puede aumentar la resistencia al flujo urinario, se empleo efedrina en 3 de 4 perras multiparas ovariectomizadas con problemas de incontinencia urinaria, y todas controlaron de manera efectiva su problema de incontinencia. (1,9).

Efedrina y/o estrógenos pueden servir en algunos casos como tratamiento para la incontinencia urinaria en perras ovariohisterectomizadas. (4).

CARDIOACTIVO PULMONAR

Por otro la efedrina aumenta la frecuencia cardiaca y el volumen minuto, aumentando en forma variable la resistencia periférica, por lo que en consecuencia la efedrina habitualmente aumenta la presión arterial. La aplicación intravenosa produce una rápida elevación de la presión sanguínea. La respuesta que sigue a la inyección intramuscular es algo mas lenta. La efedrina es mucho menos potente que la epinefrina en cuanto a acción presora; pero su efecto dura de siete a diez veces más que el de la epinefrina. (22,32).

Los efectos cardiopulmonares por la administración intravenosa de la fármaco durante dos diferentes niveles de

anestesia de Halotane (anestesia superficial) con una concentración de 1.37% y 2.1% y la administración de 0.06mg. de efedrina/kg, intravenosa, da por resultado un incremento en la presión sanguínea arterial debido a un incremento del gasto cardíaco y volumen por latidos. (24).

Diferentes experimentos indican que bajo los efectos del sulfato de efedrina definitivamente hay un incremento en el contenido de alta frecuencia durante la sístole que sugiere la presencia de turbulencia en caballo y perro. (30).

En la literatura se citan varios casos de gatos envenenados con la planta rhododendron (produce un estímulo directo sobre el músculo estriado, seguido de un periodo depresivo, además de tener una acción inhibitoria sobre el corazón) que se trataron con 10-20mg. de sulfato de atropina y 8-15mg. al 0.05% de hidroclicuro de efedrina con lo cual se obtuvieron buenos efectos curativos. (41).

Varma, informa que la administración de efedrina administrada después de dar la planta venenosa Kalanchoa integra (depresora) a borregos, reduce la severidad de los signos y prolonga el tiempo de sobrevida. (39).

En otros casos de animales intoxicados con Gutión (organofosforado que provoca contracción de la musculatura lisa, la frecuencia cardíaca disminuye, las coronarias se contraen, mientras que el resto del sistema vascular se

dilata) en ratas, conejos y borregos, se encontró que el uso de la efedrina refuerza el efecto terapéutico de las oximas C-linólicas en el tratamiento de estos animales. (17).

También se ha utilizado a la efedrina junto con la atropina para el tratamiento de ovinos envenenados con crufomate (organofosforado). (18).

En un experimento se evaluó el efecto de la efedrina en sangre de rumiantes afectados con *Tripanosoma congolense* (parásito que invade y destruye los eritrocitos provocando anemia y por lo tanto baja en la presión) en el cual, la concentración máxima de parásitos fue de 1.5 a 2 horas y mencionan que la efedrina no incrementa la parasitemia significativamente, pero aumenta la presión sanguínea. (28).

Así mismo se informa del tratamiento efectivo contra la babesiosis bovina (provoca anemia) con una combinación de Verenil plus (aceturato de diminazene)- efedrina, el cual, llevó a un rápido decremento de la parasitemia y una segura recuperación, requiriendo de unas cuantas repeticiones del tratamiento. (19).

Nekrasova, reporta que la aplicación de efedrina a dosis de 10-15mg. reduce la actividad motora y secretora de las glándulas estomacales en gallinas. (33).

HIPOTENSION

Así mismo se ha utilizado para tratar la hipotensión que puede aparecer con la anestesia espinal. (22).

En el ojo produce una activa dilatación del iris por administración local ó general. La midriasis es el resultado de la estimulación de las células del músculo radial del iris, persistiendo la acomodación óptica. El sulfato de efedrina en solución al 10% es el medicamento de elección para dilatación pupilar en las exploraciones oftálmicas de rutina para examen del fondo del ojo. (32).

Puede apoyar en el y tratamiento de reacciones alérgicas, aunque la respuesta sea un poco lenta. (32).

Se ha utilizado como un antiohesivo, ya que los agentes termogenicos selectivos pueden incrementar la perdida de peso cuando se da una dieta baja en energía asegurando evitar el decremento de la tasa del metabolismo basal inducido por la dieta. (27).

NERVIOSO

La efedrina estimula el sistema nervioso central, y en grandes dosis causa excitación nerviosa, ansiedad y temblores musculares, por ello se le suele asociar a un barbitúrico para contrarrestar su acción estimulante central. Es un estimulador menos potente que la anfetamina. (22,32).

Los centros respiratorios se estimulan directamente por grandes dosis de efedrina, efecto que puede emplearse en la clínica para combatir la excesiva depresión respiratoria. (22).

TOXICIDAD

La sobredosis de efedrina estimula los sistemas simpático y central, manifestandose por ansiedad e intranquilidad. Si la dosis es elevada pueden aparecer temblores ó convulsiones. El insomnio es un efecto colateral común, puede ocurrir taquifilaxia con la dosificación repetitiva, y puede haber hipertensión y arritmias cardiacas. (22,32).

PRESENTACION

Se encuentra disponible en fórmula parenteral para administración subcutánea, intramuscular ó intravenosa lenta, Así como para su administración oral en cápsulas o jarabe. (22).

PSEUDOEFEDRINA

INTRODUCCION.

La pseudoefedrina, es un estereoisómero de la efedrina droga simpatomimética, de las más utilizadas en preparados orales para el alivio de la congestión nasal, que se encuentra disponible en distintas formas de dosificación tanto en sólidos como en líquidos. Es un fármaco altamente hidrosoluble. Diversos resultados indican que su distribución en el sistema gastrointestinal es sostenida y prolongada, y que su absorción es insignificamente afectada por el alimento. (13,22).

RESPIRATORIO

En estudios realizados en problemas de rinitis perineal se evaluó la eficacia y tolerancia de Terfenadina-pseudoefedrina; los síntomas y signos mejoraron después de catorce días de tratamiento, mostrando una tendencia para facilitar el flujo de la mucosa nasal siendo bien tolerado el tratamiento. (26).

En tratamientos de rinitis alérgica, el uso de pseudoefedrina sola ó en combinación con Terfenadina provee un alivio de los síntomas de fiebre, incluyendo desbloqueo nasal. También se ha utilizado la combinación pseudoefedrina-acrivastina, resultando mejor esta combinación que utilizándolos de manera individual. Estos

resultados confirman los efectos sinérgicos de estos dos fármacos en este tipo de tratamientos. (6,31).

También se confirmó que la combinación de pseudoefedrina (descongestionante) y Loratadine (antihistamínico) es superior al placebo en el alivio de los síntomas comunes del resfriado. Además, esta combinación es significativamente mejor y más segura que el placebo. (10,25).

GENITOURINARIO

En una terapia de incontinencia urinaria en perras ovariectomizadas se analizó la eficacia de la pseudoefedrina, obteniendo como resultado que de 17 perras tratadas, la efectividad fue total en 14 (82.4%) y nula en 3 (17.6%) no presentando efectos colaterales. En muchas de las perras se requirió de terapia continua, aunque algunas de las perras permanecieron continentales por varios meses después del tratamiento. (34).

HIPOTENSION

La exposición a pseudoefedrina como descongestionante nasal no presentó riesgos en pacientes con hipertensión. (23).

En un estudio de dosis única de pseudoefedrina administrada por vía oral, se observaron las velocidades de flujo sanguíneo tanto uterino como fetal, las cuales no se

vieron alteradas significativamente después de la dosificación tanto en la circulación materna como fetal, tampoco hubo casos absolutamente fetales ó de aumento significativo de la velocidad de flujo sanguíneo uterino ó lapsos sistólicos - diastólicos posteriormente elevados. Concluyendo, que no ocurren alteraciones significativas en la circulación fetal ni uterina después de la ingestión de una dosis única de este fármaco. (37).

CARDIOVASCULAR

En pruebas clínicas en las que se compararon los efectos cardiovasculares de pseudoefedrina y placebo en pacientes hipertensos, hubo pequeñas diferencias en el número de efectos colaterales reportados entre los dos tratamientos, los cuales no fueron estadísticamente significativos. (14).

Esta droga puede ser implicada en la iniciación de un espasmo coronario é infarto en algunos pacientes. (40).

La combinación pseudoefedrina-acrivastina fue significativamente mejor que el placebo ó que la pseudoefedrina sola en el control de todos los coeficientes sintomáticos en un caso de rinitis alérgica, y fue superior a la acrivastina sola. Estos resultados confirman un elevado sinérgismo en esta combinación. (31).

CARDIOPULMONAR

Los efectos sostenidos de esta droga parecen seguros para la mayoría de los pacientes hipertensos medicamente controlados, sin cambios estadísticamente significativos en la presión de la sangre ó frecuencia cardiaca. (8).

Otros estudios, mencionan que produce efectos significativos en la sístole, la diástole, presión sanguínea y frecuencia cardiaca en pacientes hipertensos. (14).

Se menciona así mismo que hay una taquicardia fetal asociada con el uso materno de esta droga como descongestionante. (3).

Se ha utilizado para la prevención de barotitis media en humanos en la que se disminuyen los efectos al aplicar la pseudoefedrina. (12).

TOXICIDAD

Diferentes autores, mencionan que algunos pacientes se han llegado a intoxicar con dosis convencionales de pseudoefedrina y solo recuperan su integridad neurológica descontinuada la medicación. (35).

Tomb y colaboradores informan que un paciente con rinitis, desarrolló una dermatitis sistémica cuando comenzó con un tratamiento oral de hidrocloreuro de pseudoefedrina. (38).

PRESENTACION

El clorhidrato de pseudoefedrina, se encuentra disponible en distintas formas de presentación solidas y liquidas. El fármaco se expende en tabletas, cápsulas y jarabes. Se han utilizado microesferas formuladas en una suspensión oral, en tabletas de liberación sostenida. (11,14,22).

Este tipo de presentaciones solo se utilizan en medicina humana.

LITERATURA CITADA

- 1.- Adams, WM; DiBartola, SP: Radiographic and clinical features of pelvic bladder in the dog. Journal of the American Veterinary Medical Association. 1983, 182: 11, 1212-1217.
- 2.- Akimov, RK: Aerosol therapy for bronchopneumonia in lambs. Veterinariya, Moscow USSR. 1986, No.4, 60-61.
- 3.- Anastasio, GD; Harston, PR: Fetal tecnicol associated with maternal use of pseudoephedrine, an over-the-counter oral desconquestant. J. Am. Board Fam. Pract. 1992, 5: (5), 527-528. (USA).
- 4.- Arbeiter, K: Urinary bladder incontinence in the bitch after ovariohysterectomy. Kleintierpraxis. 1986, 31: 3, 215-222
- 5.- Arnold, S; Arnold, P; Hubler, M; Casal, M; Rusch, P: Urinary incontinence in spayed bitches: frequency and breed predisposition. Schweizer Archiv fur Tierheilkunde. 1989, 131: 3, 259-263.
- 6.- Backhouse, CI; Rosemberg, RM; Fidler, C: Treatment of seasonal allergic rhinitis: A comparison of a combination tablet of terfenadine with the individual ingredients. Br. J. Pract. 1990, 44 (7), 274-279. (Unite Kingdom).
- 7.- Banks, SE; Fleming, IR; Browning, TN: Urinary incontinence in a bitch caused by vaginoureteral fistulation. Veterinary-Record. 1991, 128: 5, 108.

- 8.- Beck, RA; Mercado, DL; Seguin, SM; Andrade, WP; Cushner, HM; Cardiovascular effects of pseudoephedrine in medically controlled hypertensive patients. Arch. Inter. Med. 1992, 152 (6), 1242-1245.
- 9.- Beltran, OK; Farmacología Basica y Clínica. Manual Moderno 4 Ed., México, D.F. 1991.
- 10.- Berkowitz, RB; Conell, JT; Diets, AJ; Greenstein, SM; Tinkelman, DG; The effectiveness of the non-sedating antihistaminic loratadine plus pseudoephedrine in the symptomatic management of the common cold. Ann. Allergy. 1989, 63 (4), 336-339. (USA).
- 11.- Bodmeier, R; Chen, H; Tyle, P; Jarosz, P; Pseudoephedrine hydrochloride microspheres formulated into an oral suspension dosage form. J. Controlled Release. 1991, 13 (1), 65-77.
- 12.- Brow, M; Jones, J; Krohmer, J; Pseudoephedrine for the prevention of otitis media. Ann. Emerg. Med. 1992, 21(7), 849-852. (USA).
- 13.- Chao, ST; Prather, D; Pinson, D; Coen, P; Pruitt, B; Knowles, M; Place, V; Effect of food bioavailability of pseudoephedrine administered from a gastrointestinal therapeutic system. J. Pharmacol. Sci. 1991, 80 (5), 432-435. (USA).
- 14.- Chua, SS; Benrimoj, SI; Gordon, RD; Williams, G; A controlled clinical trial on the cardiovascular effects of single doses of pseudoephedrine in hypertensive patients. Br. J. Clin. Pharmacol. 1989, 28 (3), 369-

372. (United Kingdom).

- 15.- Corbella, E: Clinical aspects of the therapeutic use of beta-2 mimetic drugs in respiratory diseases of the horses. Clinica Veterinaria. 1978, 101: 7, 343-366.
- 16.- Cotard, J.P.: Treatment of neurogenic urinary incontinence in dogs. Pratique Medicale and Chirurgicale de Animal de Compagnie. 1986, 21: 6, 427-432.
- 17.- Dimitrov, S: Treatment of animals intoxicated with Guthion. Veterinarna Sbirka. 1976, 74: 8, 27-30.
- 18.- Drumev, D; Georgiev, B; Kotev, G: Crufomate (Ruelene) poisoning in sheep and its treatment. Nauchni Trudove, Vysshii Veterinarno meditsinskii Institut, Sofia. 1973, 403-415.
- 19.- Dubovic, VF: Therapeutic efficacy of some preparations against bovine babesiosis. Veterinarnaya Nauka Proizvodstvu. 1983, 21, 104-107.
- 20.- Dulloo, AG; Miller, DS: Ephedrine, caffeine and aspirin: "over the counter" drugs that interact to stimulate thermogenesis in the obese. Nutrition-Burbank, 1989, 5: 1, 7-9.
- 21.- Goodman and Gilman. Pharmacology of the Therapeutic. The Mac Millan Company, 4rd. Edition, 1970, (USA).
- 22.- Goodman and Gilman: Las bases farmacológicas de la Terapeutica. Medica Panamericana Sava. Ed. México.
- 23.- Gordon, RD; Ballantine, DM; Bachman, AW: Effects of repeated doses of pseudoephedrine on blood pressure and

- plasma catecholamines in normal subjects and in patients with pheochromocytoma. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1992, 19: (5), 287-290. (Australia).
- 24.- Grandy, JI; Hodgson, DB; Chapman, PL; Heath, RB; Cardiopulmonary effects of ephedrine in halotane-anesthetized horses. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 1989, 12: 4, 389-396.
- 25.- Grossman, J; Bronsky, EA; Lanier, BQ; Linzmayer, M; Moss, BA; Schenkel, EJ; Selner, JC; Loratadine-pseudoephedrine combination versus placebo in patients with seasonal allergic rhinitis. Ann. Allergy. 1989, 63 (4), 317-321. (USA).
- 26.- Henauer, S; Seppely, M; Hugueno, C; Pecoud, A; Effects of terfenadine and pseudoephedrine, alone and in combination in a nasal provocation test and in perennial rhinitis. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1991, 41 (4), 321-324. (Germany).
- 27.- Jequier, E; Thermogenic substances. Cahiers de Nutrition et de Dietetique. 1990, 25: 3, 177-180.
- 28.- Kalu, AU; Haruna, E; Effects of vasopressor drugs on number of Trypanosoma congolense in ruminant blood. Veterinary Parasitology. 1984, 17: 287-294.
- 29.- Karput, IM; Sevryuk, IZ; Aerosols of therapeutic substances for treating and preventing bronchopneumonia in calves. Veterinariya, Moscow, USSR. No. 9, 50-53.
- 30.- McEvoy, NM; Pimmel, RL; Nerem, RM; A computer analysis of high frequency disturbances in arterial blood flow.

- Computers and Biomedical Research. 1976, 9: 1, 75-88.
- 31.- Meran, A; Morse, J; Gibbs, TG: A cross over comparison of acrivastine, pseudoephedrine and their combination in seasonal allergic rhinitis. Rhinology. 1990, 28(1), 33-40. (Netherlands).
- 32.- Meye, J: Veterinary Pharmacology and Therapeutic. 3rd. Edition, Press/ames, Iowa, (USA).
- 33.- Nekrosova, MA: Effects of sympathomimetic agents on motor and secretory function of the glandular stomach in hens. Sbornik Rabot Leningradskii Veterinary Institut. 1975, 41, 82-85.
- 34.- Nendick, PA; Clark, WT: Medical of urinary incontinence in ovariectomised bitches a comparison of the effectiveness of diethylstilboestrol and pseudoephedrine. Australian Veterinary Journal. 1987, 64: 4, 117-118.
- 35.- Sica, DA; Comstock, TJ: Pseudoephedrine accumulation in renal failure. Am. J. Med. Sci. 1989, 298(4), 261-263. (USA).
- 36.- Sieger, A: Clinical experience with "Atusin" cough syrup in horses with bronchitis. Tierarztliche-Umschau. 1991, 46. 3, 164-165.
- 37.- Smith, CV; Rayburn, WF; Anderson, JC; Duckworth, AF; Appel, LL: Effect of a single dose of oral pseudoephedrine on uterine and fetal doppler blood flow. Obstet. Gynecol. 1990, 76 (5), 803-806. (USA).
- 38.- Tomb, RR; Lepoittevin, JP; Espinassouze, F; Heid, E;

ESTA TESIS NO SE
SALIO DE LA BIBLIOTECA

- Foussereau, U: Systemic contac dermatitis from pseudoephedrine. Contac Dermatitis. 1991, 24 (2), 86-88. (Denmark).
- 39.- Varma, RK: Antidotal treatment of experimental *Kalanchoe integra* poisoning. Indian Journal of Animal Sciences. 1986, 56: 4, 411.
- 40.- Wiener, I; Tikian, AG; Palazzalo, M: Coronary artery spasm and myocardial infarction in a patient with normal coronary arteries: Temporal relationship to pseudoephedrine ingestion. Catheter. Cardiovas. Diagn. 1990, 20 (1), 51-53. (USA).
- 41.- Yi, HS; Yuan, H; Wan, YR; Fang, YC; Zhou, BR: Treatment of *Rhododendron molle* poisoning in cattle. Chinese Journal of veterinary Science Technology Zhongguo Shouyi Keji. 1983, No. 8, 32-34.
- 42.- Zhang, JS; Tian, Z; Lou, ZC: Quality evaluation of twelve species of chinese Ephedra (Ma Huang). Acta-Pharmaceutica-Sinica. 1989, 24: 11, 865-871.