

11237124
24/12

Universidad Nacional Autónoma de México



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**USO DE FUROSEMIDE INHALADO EN PACIENTES
CON CRISIS ASMATICA**

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA:
DR. ADOLFO PERALTA BUSTAMANTE

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRIA MEDICA



INP

MEXICO, D.F.

1994

**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.

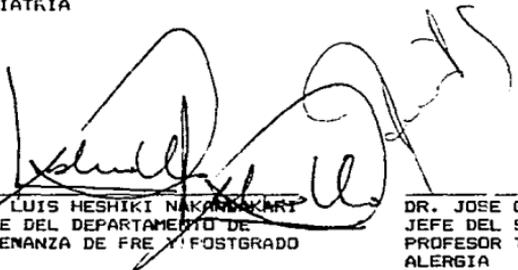
FIRMAS DE CONFORMIDAD



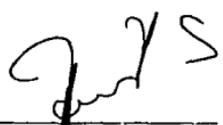
DR. HECTOR FERNANDEZ VARELA MEJIA
DIRECTOR GENERAL
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
PEDIATRIA



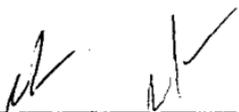
DR. RIGOBERTO MARTINEZ BENAVIDES
SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION



DR. LUIS HESHIKI NAKAMUKAMI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSTGRADO



DR. JOSE G. HUERTA LOPEZ
JEFE DEL SERVICIO DE ALERGIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ALERGIA



DR. RODOLFO GARCIA CABALLERO
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGIA
ASESOR DE TESIS



AGRADECIMIENTOS:

DR. JORGE LUIS RAMIREZ FIGUEROA
JEFE DEL SERVICIO DE FISILOGIA RESPIRATORIA:

POR SU COLABORACION PARA PODER LLEVAR A CABO ESTE TRABAJO DE INVESTIGACION.

TTR. FRANCISCO MENDIOLA GARCIA
ADSCRITO AL SERVICIO DE FISILOGIA RESPIRATORIA:

POR SU PARTICIPACION EN LA REALIZACION DE LOS PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA.

DR. LUIS CASTILLA SERNA
INVESTIGADOR TITULAR DE LA UNIDAD DE INVESTIGACION EN SALUD INFANTIL,
INP:

POR SU VALIOSA AYUDA PARA REALIZAR EL ANALISIS ESTADISTICO DE ESTE TRABAJO.

INDICE

	PAGINAS
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCION	3
OBJETIVO	6
HIPOTESIS	6
POBLACION OBJETIVO	6
MATERIAL Y METODOS	8
RESULTADOS	10
GRAFICAS	11
ANALISIS ESTADISTICO	19
DISCUSION	20
CONCLUSIONES	22
APENDICE	23
REFERENCIAS	24

RESUMEN

Estudio prospectivo de 53 pacientes de ambos sexos, en edades entre 6 y 17 años, con crisis asmática leve ó moderada, durante los meses de junio de 1993 a febrero de 1994. Se separaron en grupo "A" de 33 pacientes que recibió furosemide inhalado, y el grupo "B" control con 20 pacientes que recibió salbutamol inhalado. Todos los pacientes fueron sometidos a valoración clínica y pruebas de función respiratoria pre y posterior a la inhalación de uno u otro medicamento.

En el grupo "A", 4 pacientes incrementaron el 20% o más posterior a la inhalación en el FVC, 7 en el FEV1, 21 en el VEF 25/75% y 8 en PEF.

En el grupo "B", dos pacientes incrementaron el 20% o más posterior a la inhalación en el FVC, 4 en el FEV1, 17 en el VEF 25/75% y 6 en el PEF. El VEF 25/75% es el indicador que con mayor frecuencia se incrementó en los dos grupos. De acuerdo a las PFR, el furosemide tiene efectos similares al salbutamol.

ABSTRACT

Prospective study of 53 subjects both sexes with ages between 6 and 17 years old, with diagnosis of mild to moderate Acute Asthma, during June 1993 through February 1994. Group "A" (33 subjects) received inhaled furosemide and Group "B" (20 subjects) control. received inhaled salbutamol. All the subjects were clinical and RFT evaluated pre and post the administration of salbutamol and furosemide. Results: Group "A" 4 subjects increased 20% or more in FVC, 7 in FEV₁, 21 in FMEF, 8 in PEF. FMEF was increased more frequently in both groups. The results in RFT suggest that furosemide inhaled has similar effects to salbutamol in the treatment of Acute Asthma.

INTRODUCCION

El asma bronquial es definida por la Sociedad Americana de Tórax, como una enfermedad caracterizada por una respuesta aumentada de las vías aéreas a diferentes estímulos y manifestada por disminución de las pruebas de espiración forzada que cambian de intensidad ya sea espontáneamente o con tratamiento (1).

Desde el punto de vista patológico se manifiesta como una obstrucción de las vías aéreas, secundaria a la contracción del músculo liso, hiperproducción de moco, edema e inflamación de la mucosa (2,3,4).

El asma se caracteriza por lo que se denomina hiperreactividad de vías aéreas, y los factores involucrados incluyen la contracción del músculo liso bronquial: el daño epitelial secundario a infección viral con exposición de receptores colinérgicos, pérdida del factor de relajación bronquial derivado del epitelio y de la enzima degradadora de la sustancia P; congestión vascular y edema secundario al efecto de mediadores preformados (histamina, factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos, bradicininas) y mediadores neoformados (derivados del ácido araquidónico: ecosanoides, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos) que se liberan en la respuesta asmática inmediata; elementos celulares que aparecen en la respuesta asmática tardía y que incluyen al eosinófilo, neutrófilo y basófilo, con los productos derivados de los mismos (anión superóxido, cloruros, proteína básica mayor, neurotoxina derivada del eosinófilo, etc.); y por último la intervención del sistema nervioso central encontrado

sobreestimulación colinérgica, bloqueo beta-adrenérgico y sistema noradrenérgico-no-colinérgico y los neuropeptidos derivados de este (5,6,7,8,9).

Recientemente se ha descrito que los cambios en la osmolaridad y en la composición iónica del líquido periciliar de los bronquios actúa como un factor importante en la respuesta de broncoconstricción a estímulos físicos e indirectos (10,11,29), estos incluyen soluciones no isoosmolares como agua destilada nebulizada en forma ultrasónica, exposición a alérgenos en individuos asmáticos sensibilizados (24,26) sometidos a ejercicio, aire frío, diversos antígenos y metabisulfito demostrando un efecto protector tanto en la respuesta temprana como en la tardía (12,13,14,24,27,28,31). El furosemide inhalado previene la broncoconstricción inducida por estos estímulos en sujetos con asma alérgica ó inducida por ejercicio. La causa del efecto protector puede ser debida a la inhibición del sistema de cotransporte de los iones de sodio, cloro y potasio del epitelio bronquial (30).

Estudios en sujetos asmáticos atópicos con broncoconstricción inducida previamente por alérgenos, el furosemide inhalado no es capaz de demostrar un efecto directo broncodilatador, pero si una disminución marcada de la broncoconstricción inducida si es administrado previo al reto (25).

Estudios en pacientes asmáticos, el furosemide ha mostrado un efecto preventivo tanto para la broncoconstricción como en el incremento en la actividad quimiotáctica de los neutrófilos inducida por nebulización ultrasónica de agua destilada (32).

Diferentes hipótesis han sido sugeridas para explicar el efecto antiasmático de este diurético. A causa de que el furosemide aumenta la producción de prostaglandina E2 (PGE2) en los riñones, y a causa de que la PGE2 es un potente inmunomodulador y un moderado broncodilatador, se ha propuesto que el furosemide puede prevenir la broncoconstricción por incremento en la síntesis de PGE2. La inhibición del transporte de iones en las células epiteliales y la prevención de broncoespasmo por acción sobre los nervios sensorios de la vía aérea, también han sido sugeridos como mecanismo para explicar el efecto antiasmático del furosemide (23).

Se ha fundamentado que el furosemide nebulizado tiene un efecto a nivel bronquial local, lo cual no se ha observado cuando es administrado por vía oral (19,20,21). Se ha comparado el efecto del furosemide aplicado en forma inhalada y por vía oral, sin encontrarse efectos sistémicos ni alteraciones en la tensión arterial ó pulso cuando este es inhalado, contrario a lo observado al administrarse por vía oral (12). sin embargo, estudios reportan que el furosemide inhalado puede provocar un incremento en la diuresis (28).

Este estudio pretende valorar el efecto del furosemide inhalado en niños con crisis asmática como una alternativa terapéutica para pacientes que presentan reacciones de intolerancia y/o serios efectos colaterales al tratamiento con medicamentos beta-2-adrenergicos, tales como taquicardia, inquietud, temblores, etc.

OBJETIVOS

Determinar la respuesta clínica al furosemide inhalado en los pacientes con crisis asmática, mediante una valoración clínica y pruebas de función respiratoria pre y posterior a la inhalación.

HIPOTESIS:

El furosemide inhalado mejora el estado clínico y las pruebas de función respiratoria en los pacientes con crisis asmática de manera similar a los beta-2-adrenérgicos y sin efectos colaterales.

POBLACION OBJETIVO

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con edades entre 6 a 18 años de ambos sexos que acuden al Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría que presentan crisis asmática.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1.- Pacientes que recibieron medicamentos beta-2-adrenérgicos y/o anticolinérgicos al menos 6 horas, y derivados de xantinas 12 horas previos al ensayo terapéutico.

2.- Pacientes en crisis asmática grave y/o estado asmático, ó con una calificación inicial mayor de 8 puntos segun la escala de valoración de crisis, estos pacientes seran trasladados al servicio de urgencias para su manejo.

TABLA DE VALORACION DE INTENSIDAD DE CRISIS ASMATICA

SIGNOS	LEVE	MODERADA	GRAVE
	0 - 1	2	3
RUIDOS INSPIRATORIOS	NORMAL O HIPOVENTILACION LEVE	HIPOVENTILACION MODERADA	HIPOVENTILACION GRAVE O RUIDOS AUSENTES
SIBILANCIAS	NO O ESCASAS	MODERADAS	MUY AUMENTADAS, ESPIRACION MUY PROLONGADO
USD MUSCULOS ACCESORIOS Y TIRAJE	AUSENTE O LEVE	MODERADO	INTENSO
SENSORIO	NORMAL	INQUIETUD Y/O AGITACION	DEPRESION Y/O SOMNOLENCIA

CRISIS LEVE: hasta 4 pts., MODERADA: de 5-8 pts., GRAVE: más de 8 pts.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron 53 pacientes con edades comprendidas entre los 6 a 17 años 11 meses, sin predilección de sexo, con diagnóstico de crisis asmática leve ó moderada que acuden al Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría.

Se dividieron en Grupo "A" cuyos pacientes recibieron inhalación de 40 mg de furosemide (LASIX MR, LAB. HOECHST, 1 ML = 20 mg) Preparado en solución con 0.7 ml de NaCl 0.9% más 1 ml de agua, más hidróxido de sodio, llevando a un pH de 9 y una osmolaridad de 290 mOsm/lit (12,13,14), y un Grupo control "B" el cual recibió inhalado una solución con 0.5 ml de salbutamol (VENTOLIN MR SOLUCION PARA RESPIRADORES, LAB. GLAXO 1 ML = 0.5 mg) más 5.2 ml de solución de NaCl 0.9%. La inhalación de ambos medicamentos se efectuó mediante nebulizador ultrasónico marca Fisonex (TM) (Lab. Fisons).

A cada paciente se le realizó una valoración clínica de la intensidad de la crisis asmática de acuerdo a la tabla señalada, antes de iniciar el tratamiento e inmediatamente después de finalizar el mismo.

Se aplicó la nebulización con la solución de furosemide ó de salbutamol durante 10 minutos, siendo el volumen total de la solución aplicada de 5.7 ml.

Se realizaron pruebas de función pulmonar con espirómetro (SPIROMETRICS, INC FLOWMATE MOD 2500 SERIE L 0164) previas al tratamiento e inmediatamente al concluir el mismo, realizándose dos espirometrías y tomándose la mejor de estas. Posterior al estudio, los pacientes recibieron su tratamiento habitual.

Las pruebas de función respiratoria (FFR) incluyeron: FVC, FEV1, VEF 25/75% y PEF. Previo a la realización de estas, se calibró el espirometro de acuerdo a los estándares indicados por el fabricante.

No se comparó la gravedad de la crisis entre los grupos, sino únicamente la evolución clínica y espirométrica antes y después del tratamiento para valorar la efectividad del furosemide.

Se consideró como criterio de éxito el incremento del 20% o más en las PFR, y en la disminución del puntaje de la calificación inicial en la valoración de crisis asmática después del tratamiento.

Los valores de las PFR, se compararon antes y después del tratamiento con los valores predichos de referencia para los pacientes.

UBICACION ESPACIO TEMPORAL:

Se estudiaron 53 pacientes de ambos sexos, con edades entre 6 a 17 años, los cuales acudieron al Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de junio de 1993 a febrero de 1994 por presentar crisis asmática leve ó moderada.

CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO

DISEÑO OBSERVACIONAL, PROSPECTIVO, TRANSVERSAL, DESCRIPTIVO Y CLINICO

RESULTADOS:

El estudio incluyó 53 pacientes de ambos sexos con edades entre 6 a 17 años, que acudieron al Instituto Nacional de Pediatría con crisis asmática leve ó moderada y fueron separados en dos grupos: Grupo "A" de 33 pacientes tratados con furosemide inhalado. Grupo "B" ó control con 20 pacientes, tratados con salbutamol inhalado.

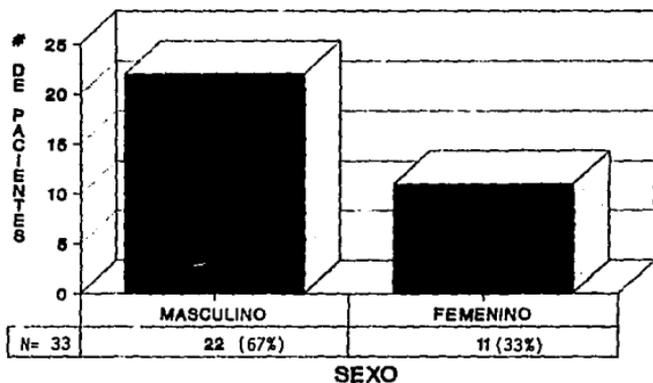
En el grupo "A", 11 pacientes fueron del sexo femenino y 22 del sexo masculino (Fig.1). El grupo de edad de 6 a 9 años incluyó 12 pacientes, el de 10 a 13 años 14 y el de 14 a 17 años 7 pacientes (Fig.2).

4 pacientes incrementaron un 20% ó más posterior a la nebulización la FVC, 7 lo hicieron en el FEV₁, 21 en el VEF 25/75% y 8 en el PEF (Fig.3); de este grupo, 2 pacientes tuvieron un incremento en los cuatro indicadores de PFR, 3 en tres, 4 en dos y 15 en un solo indicador, siendo 9 los que no presentaron incremento en ninguno de ellos (Fig.4).

En el grupo "B" ó control, 8 pacientes fueron del sexo femenino y 12 del masculino (Fig.5). El grupo de edad de 6 a 9 años, incluyó 6 pacientes, el de 10 a 13 años 7 y el de 14 a 17 años 7 pacientes (Fig.6).

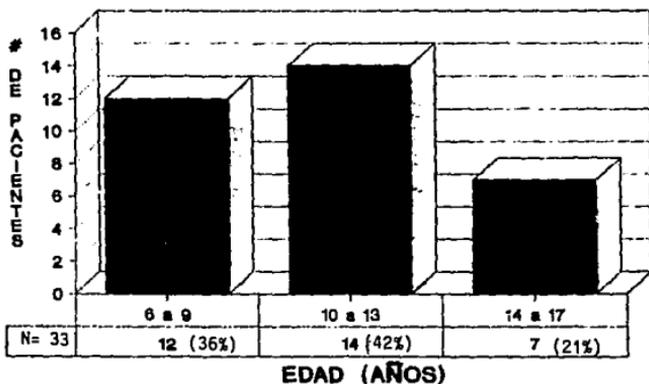
2 pacientes incrementaron el 20% ó más en el FVC, 4 lo hicieron en el FEV₁, 17 en el VEF 25/75% y 6 en el PEF (Fig.7); de este grupo, 2 pacientes incrementaron en los 4 indicadores de PFR, 5 en 2 y 10 en un indicador, de este grupo 3 pacientes no incrementaron en ninguno de ellos (Fig.8). El VEF 25/75% se incrementó más frecuentemente en ambos grupos.

FUROSEMIDE INHALADO EN CRISIS ASMATICA
FIG. 1. DISTRIBUCION POR SEXO, GPO "A"



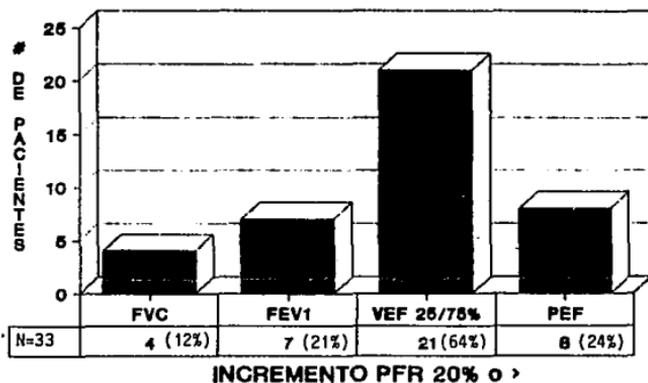
ALERGIA/INP

FUROSEMIDE INHALADO EN CRISIS ASMÁTICA
FIG. 2. DISTRIBUCIÓN POR EDAD, GPO "A"



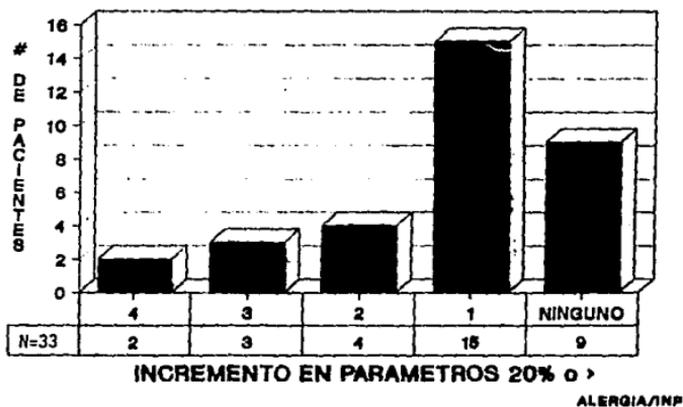
ALERGIA/INP

FUROSEMIDE INHALADO EN CRISIS ASMÁTICA
FIG. 3. INCREMENTO EN PFR GPO "A"

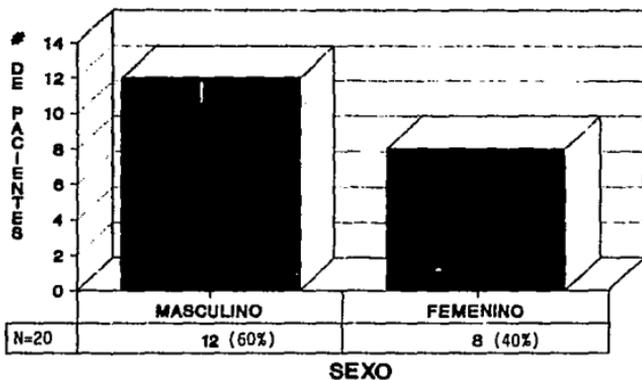


ALERGIA/INP

FUROSEMIDE INHALADO EN CRISIS ASMÁTICA
FIG. 4. INCREMENTO EN PFR GPO "A"

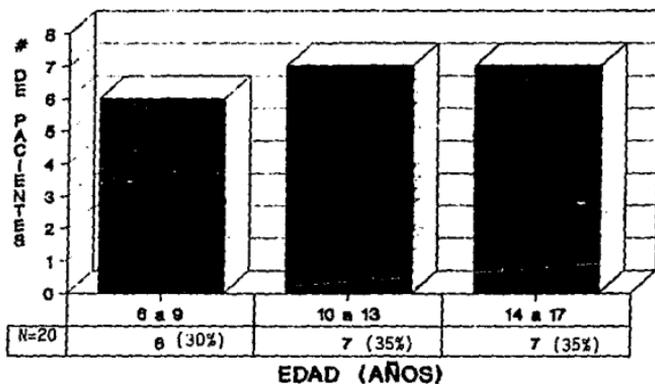


FUROSEMIDE INHALADO EN CRISIS ASMATICA
FIG. 5. DISTRIBUCION POR SEXO, GPO "B"



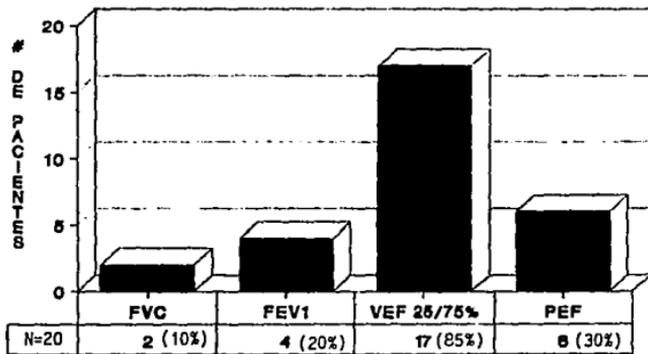
ALERGIA/INP

FUROSEMIDE INHALADO EN CRISIS ASMÁTICA.
FIG. 8. DISTRIBUCION POR EDAD, GPO "B"



ALERGIA/INP

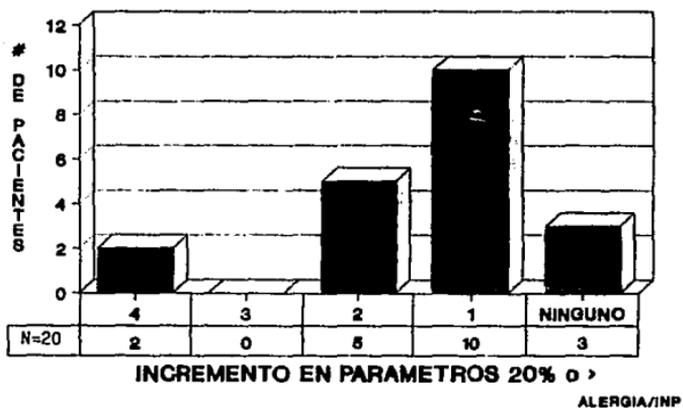
FUROSEMIDE INHALADO EN CRISIS ASMÁTICA
FIG. 7. INCREMENTO EN PFR GPO "B"



INCREMENTO PFR 20% ◊ >

ALERGIA/INP

FUROSEMIDE INHALADO EN CRISIS ASMÁTICA
FIG. 8. INCREMENTO EN PFR GPO 'B'



ANALISIS ESTADISTICO

Se practicó inicialmente el tipo de distribución y homogeneidad de las varianzas en los datos con mediciones en escala de intervalos: FVC, FEV1, VEF 25/75% y PEF. Debido a que no poseen una distribución normal y heterogeneidad de las varianzas, se procedió a obtener valores de la mediana y valores mínimo y máximo para fines descriptivos mediante representaciones numéricas y construcción de tablas de contingencia.

A partir de las tablas de contingencia, se procedió a evaluar contrastes como muestras independientes, en función de los grupos de tratamiento (furosemide y salbutamol) a través de las pruebas estadísticas de Ji cuadrada de Pearson y Ji cuadrada de proporciones. En las mediciones clinicas en las cuales se obtuvo medición previa y posterior al tratamiento, se trataron como muestras dependientes y se utilizó la prueba de McNemar. El nivel de significancia para aceptar y rechazar hipótesis fue de $p = 0.05$. (Castilla-Serna L y Crávicto J: Estadística simplificada para la investigación en ciencias de la salud. Editorial Trillas, Mexico, DF. 1991).

Los cálculos estadísticos fueron ejecutados mediante programa computarizado Paquest (Rodríguez-Pérez RA, Barragan-Mejia GM y Castilla-Serna L: Manual del usuario del sistema de computación Paquest. Editor Biosod S de R.L. de C.V. Mexico, DF. 1992).

DISCUSION

En este estudio de pacientes con crisis asmática tratados con furosemide inhalado, observamos cambios importantes tanto clínicos como en las PFR posterior a su inhalación. Algunos autores refieren que el furosemide inhalado previo a una prueba de reto con alérgenos, no muestra un efecto directo broncodilatador pero si una marcada disminución de la broncoconstricción inducida por el alérgeno (25,28). En otros estudios si se reporta que el furosemide inhalado previene significativamente la caída de las PFR, sobre todo en el FEV1 (24,25,28) y en el PEF (28).

De acuerdo a los resultados de este estudio al administrar furosemide inhalado en los pacientes con crisis asmática, el indicador que con mayor frecuencia se incremento en las pruebas de función respiratoria fue el VEF 25/75%, aunque tambien se observaron con menor frecuencia incrementos en el PEF y en el FEV1.

De acuerdo al análisis estadístico respecto a la comparación de resultados de los valores de espirometria posterior a la inhalación de furosemide vs salbutamol, no hubo diferencias significativas en el FVC, en el FEV1 ni en el PEF, contrario al VEF 25/75% donde si hubo una diferencia significativa ($p < 0.025$) a favor del salbutamol; Esta diferencia es debido a que los pacientes que recibieron salbutamol tienen altas frecuencias en los valores superiores a la mediana en VEF 25/75%, sin embargo no se puede saber con alta consistencia si esto es debido al salbutamol ó, a los tratamientos previamente administrados al ensayo terapéutico (antihistamínicos y anticolinérgicos), ya que existe diferencia altamente significativa

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

entre pacientes que recibieron furosemide y salbutamol, en relación a los antecedentes de haber recibido medicamentos previamente al ensayo experimental. Los pacientes que recibieron salbutamol presentaron muy alta frecuencia de haber recibido antihistamínicos (14 pacientes, $p < 0.005$), y anticolinérgicos (4 pacientes, $p < 0.05$). Del grupo de pacientes con furosemide, ninguno recibió antihistamínicos y solo uno recibió anticolinérgicos.

Para mejorar la metodología, se excluyó a los pacientes que les fué administrado tanto antihistamínicos como anticolinérgicos en los dos grupos de ensayo para hacerlos más homogéneos, sin embargo la muestra se redujo a 32 niños del grupo de furosemide y a 12 del grupo de salbutamol, obteniéndose diferencias significativas ($p < 0.05$) en el FVC a favor del furosemide, contrario a lo observado con los grupos completos; en el VEF 25/75% ($p < 0.025$) a expensas del salbutamol, lo cual coincide en los grupos completos. Esta diferencia es debida a que los pacientes que recibieron salbutamol, tienen altas frecuencias en valores superiores a la mediana en VEF 25/75%. En el FEV1 y en el PEF, no se observaron diferencias significativas coincidiendo en la comparación con los grupos completos.

La forma en que el furosemide podría mejorar las PFR en pacientes con crisis asmática, quizás sea estabilizando ó mejorando las condiciones osmolares y la composición iónica del líquido periciliar en el epitelio bronquial, y así, bloquear el proceso de broncoconstricción que estas alteraciones provocan.

CONCLUSION

Existen cambios importantes en las PFR posterior a la inhalación de furosemide en pacientes con crisis asmática. Estos cambios son similares a los que se encuentran posterior a la inhalación de salbutamol. Por lo anterior consideramos que a pesar de no ser mejor que el salbutamol, el furosemide se podría utilizar como una alternativa terapéutica en aquellos pacientes que presenten alguna patología que no permita el uso de salbutamol, o bien aquellos que presenten intolerancia al medicamento y/o serios efectos adversos colaterales.

Consideramos este trabajo como un estudio piloto, por lo que se deberan tomar con cautela los resultados antes descritos, ya que es necesario realizar más estudios doble ciego siguiendo las normas metodológicas adecuadas para poder establecer con certeza si el furosemide inhalado puede mejorar el estado clínico y las pruebas de función respiratoria en los pacientes que presenten crisis asmática.

APENDICE

DEFINICIONES OPERACIONALES:

ASMA: Enfermedad crónica manifestada por episodios recurrentes de sibilancias, tos y/o disnea, que alternan con periodos asintomáticos (15), que se caracteriza por obstrucción reversible de la vía aérea ya se espontáneamente o con tratamiento (no completamente en algunos pacientes), inflamación e hiperrespuesta de las vías aéreas a una variedad de estímulos tanto inmunológicos como no inmunológicos (33).

ESTADO ASMÁTICO: Es definido como una forma grave de asma en la cual la obstrucción de la vía aérea no responde a las drogas terapéuticas convencionales (16). La valoración gasométrica muestra pCO_2 mayor de 65 mmHg y pO_2 menor de 70 mmHg (17).

CRISIS DE ASMA: Evento caracterizado por la aparición de disnea, precedida de síntomas respiratorios altos ó en ocasiones la disnea se presenta en forma brusca (18), y se acompaña de tos y sibilancias.

REFERENCIAS

- 1.- American Thoracic Society. Definition and classification of chronic bronchitis, Asthma and Pulmonary Emphisea. Am Rev Respir Dis 1962;85:762-8.
- 2.- Cardell ES. Pathological findings in deaths from asthma. Int Arch Allergy 1956;9:189.
- 3.- Houston JC, De Navasquez S, Tounce JR. A clinical and pathologic study cases of status asthmaticus. Thorax 1953;8:207.
- 4.- Laitinen LA, Heinom, Laitinen A. Damage to the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. Am Rev Respir Dis 1965;131:559.
- 5.- Nsouli TM, Nsouli SM, Bellanti JA. Neuroimmunallergic inflammation: New pathogenic concepts and future perspectives immediate and late allergic reactions: part 1. Ann Allergy 1988;60:379-90.
- 6.- Herrod HG. Interleukins in immunologic and allergic diseases. Ann Allergy 1989;63:269-74.
- 7.- Kirpatrick CH. Biological response modifiers interferons, interleukins, and transfer factor. Ann Allergy 1989;62:170-6.
- 8.- Barnes PJ. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. J Allergy Clin Immunol 1989;63:1913-26
- 9.- Barnes PJ. Endogenous catecholamines and asthma. J Allergy Clin Immunol 1986;77:791-5.
- 10.- Allegra L, Bianco S. Non-specific bronchic-reactivity obtained with and ultrasonic aerosol distilled water. Eur J Dis Suppl 1988;106:41-9.

- 11.- Eschenbacher WL, Boushey HA, Sheppard D. Alterations in osmolarity of inhaled aerosols cause bronchoconstriction and cough but absence of a permanent causes cough alone. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:211-5.
- 12.-Bianco S Vaghi A, Robuschi M, Pasargikliana M. Prevention of exercise induced bronchoconstriction by inhaled furosemide. *Lancet* 1988;2:252-5.
- 13.- Robuschi M, Viaghi A, Gambaro G, Spagnotto S, Bianco S. Inhaled furosemide (F) in highly effective preventing ultrasonically nebulized water (UNH20) bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:412 abstract.
- 14.- Bianco S. Pieroni MG, Refini M, Sturman A, Robuschi M. Inhaled furosemide (F) prevents allergen induced bronchoconstriction in atopic asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:27 abstract.
- 15.- Godfrey S. What is asthma. *Arch Dis Child* 1985;60:997-1000.
- 16.- Ellis EF. Asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:526.
- 17.- McFadden ER, Lyons HA. Arterial blood gas tension in asthma. *N Engl J Med* 1968:1027.
- 18.- Muñoz LF. *Alergia Respiratoria en la infancia y adolescencia.* Doyna Ed. Barcelona 1989;289.
- 19.- Grubbe RE, Horp R, Dave NK, Brennan B, Bewtra A, Townley R. Effect of inhaled furosemide on the tracheal response to methacholine and cold air hyperventilation challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:381-4.
- 20.- Nichol GM, Alston WF, Nix A, Geddes DM, Chung KF, Barnes FJ. Effect of inhaled furosemide on metabisulfite and methacholine

- induced bronchoconstriction and nasal potential difference in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:576-80.
- 21.- Grubbe RE. Inhaled furosemide and asthma. *Lancet* 1990;335:944-5.
- 22.- Chung KF, Barnes PJ. Inhaled furosemide and asthma. *Lancet* 1990;335:1539.
- 23.- Prat J, Mullol J, Ramis I, Rosello J, Xaubet A, Nerin I, Gelpi E, Picado C. Release of chemical mediators and inflammatory cell influx during early allergic reaction in the nose: Effect of furosemide. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(2):248-54.
- 24.- Verdian P, Di Carlo S, Baronti A, Bianco S. Effect of inhaled furosemide on the early response to antigen and subsequent change in airway reactivity in atopic patients. *Thorax* 1990;45(5):377-81.
- 25.- Robuschi M, Pieroni M, Refini M, Bianco S, Rossoni S, Magni F, Berti F. Prevention of antigen-induced early obstructive reaction by inhaled furosemide in (atopic) subjects with asthma and (actively sensitized) guinea pigs. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85(1 pt 1):10-6.
- 26.- Polosa R, Lau LC, Holgate ST. Inhibition of adenosine 5-monophosphate-and methacholine-induced bronchoconstriction in asthma by inhaled furosemide. *Eur Respir J* 1990;3(6):665-72.
- 27.- Bianco S, Pieroni M, Refini R, Rottoli L, Sestini P. Protective effect of inhaled furosemide on allergen-induced early and late asthmatic reactions. *New Engl J Med* 1989;321(16):1069-73.
- 28.- Seidentberg J, Dehning J, von der Hardt H. Inhaled furosemide against cold air induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Arch Dis Child* 1992;67(2):214-7.

29.- Anderson SD, Smith CM. Osmotic challenges in the assessment of bronchial hyperresponsiveness. *Ann Rev Respir Dis* 1991;143(3 pt 2): 43-6.

30.- Foresi A, Felucchi A, Mastropasqua B, Caviglioli G, Carlesi RN, Marazzini L. Effect of inhaled furosemide and torasemide on bronchial response to ultrasonically nebulized distilled water in asthmatic subjects. *Am Respir Dis* 1992;142(2):364-8.

31.- Vargas SF, Croce M, Teixeira LR, Terra-Filho M, Cukier A, Light RW. Effect of inhaled furosemide on the bronchial response to lysine-aspirin inhalation in asthmatic subjects. *Chest* 1992;102(2):408-11.

32.- Moscato G, Dellabianca A, Falagiani P, Mistrello G, Rossi G, Rampulla C. Inhaled furosemide prevents both the bronchoconstriction and the increase in neutrophil chemotactic activity induced by ultrasonic "fog" of distilled water in asthmatic. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(3):561-6.

33.- Sheffer AL. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88(3)pt 2.