

11227
20

Universidad Nacional Autónoma de México.

División de Estudios de Postgrado.

Facultad de Medicina.

Hospital Regional 1º de Octubre.
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado.

**“Eficiencia del furosemide inhalado en el manejo de la
exacerbación aguda en pacientes adultos con asma
crónica”**

Tesis de Postgrado para obtener la titulación en el curso de
especialización de Medicina Interna.

Presenta: Dr. Juan Manuel Avalos Gómez.

Asesor: Maestro en Ciencias José Vicente Rosas Barrientos.

México, Distrito Federal.

2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Dr. Octavio Curiel Hernández.
Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna.
Hospital Regional 1º de Octubre.
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Maestro en Ciencias José Vicente Rosas Barrientos.
Asesor de Tesis.
Hospital Regional 1º de Octubre.
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Dr. Enrique Núñez González.
Coordinador de Enseñanza e Investigación.
Hospital Regional 1º de Octubre.
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.



Dr. Alejandro Mondragón Sánchez.
Jefe de Investigación.
Hospital Regional 1º de Octubre.
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

I.S.S.S.T.E.
SUBDIRECCION MEDICA

02 SEP 2002

HOSP. REG. 1º DE OCT. COORDINACION
DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
UNIDAD DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**NO DESCUBRIRAS NUEVOS OCÉANOS
SI NO TIENES EL VALOR DE PERDER
DE VISTA LA PLAYA.**

El presente trabajo de tesis se realizó en el Hospital Regional 1º de Octubre, del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, en México, D.F.; en los departamentos de Medicina Interna, Inmunoalergia y Urgencias Adultos; bajo la dirección y asesoría de la Dra. Norma Martínez y el Maestro en Ciencias Vicente Rosas Barrientos.

DEDICATORIA

Al eterno recuerdo de mi **MADRE**; sin tus enseñanzas, amor y valor sembrados en mi no sería la persona que he llegado a ser.

A mi **PADRE**; por todo su apoyo y amor; de ti he aprendido la bondad y honestidad.

A mi **HERMANO**; por todo tu apoyo, sabes que sin el no hubiera alcanzado mis metas. Gracias.

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado:

Institución de gran labor asistencial, lugar que me permitió realizar estudios de postgrado; agradecimiento especial para el H.R. 1º de Octubre.

A los Drs. Norma Martínez y José Vicente Rosas:

Por su paciencia y su tiempo, sin ustedes este trabajo no hubiera sido realizado.

A mis maestros:

Dr. Arturo Serrano, Dr. Vicente Rosas, Dr. José Antonio Bautista, Dr. Gustavo Tehuitzil, Dra. María Luisa Osnaya, Dr. Alfredo Reyes, por todas sus enseñanzas no solo en el ámbito de mi formación académica sino también personal.

A mi familia:

A mis tíos: Kika, Rosa, Sóstenes, Fina y Alejandro; a mis primos: Dulce, May, Manolo, por todo su apoyo y todos los buenos momentos vividos.

A mis amigos:

Lupita Valencia, Ricardo Hernández, Carlos Pliego, Vicente López, Luis Amezcua, Francisco Carrillo, Alejandro Ibarra, Iliana Valdivia, Roberto Medécigo, Elidé Vera, Mariana González.

ÍNDICE.

I.-	Título.....	1
II.-	Resumen.....	2
III.-	Summary.....	3
IV.-	Antecedentes.....	4
	• Tabla 1. Clasificación de la severidad del asma.....	12
	• Tabla 2. Clasificación de la severidad de exacerbaciones.....	13
V.-	Problema.....	20
VI.-	Justificación.....	21
VII.-	Objetivo.....	23
VIII.-	Hipótesis.....	24
IX.-	Material y método.....	25
	• Diseño general del estudio.....	25
	• Tipo de investigación.....	26
	• Grupos de estudio.....	26
	• Tamaño de la muestra.....	26
	• Criterios de inclusión.....	26
	• Criterios de exclusión.....	27
	• Criterios de eliminación.....	27
	• Análisis de datos.....	27
	• Registro de datos.....	28
X.-	Resultados.....	29
	• Tabla 3. Características basales de los grupos.....	31
	• Tabla 4. Resultados espirométricos basales.....	32
	• Tabla 5. Resultados espirométricos postratamiento.....	33
XI.-	Discusión.....	34
XII.-	Conclusión.....	36

XIII.- Anexos..... 38

- Apéndice A..... 38
- Apéndice B..... 42

XIII.- Abreviaturas..... 45

XIV.- Referencias..... 46

TÍTULO

**Eficiencia del furosemide inhalado en el manejo de la
exacerbación aguda en pacientes adultos con asma crónica.**

RESUMEN.

ANTECEDENTES.

Diferentes estudios clínicos y de laboratorio se han desarrollado en las últimas década sobre la utilidad del furosemide inhalado en el asma. El reporte de O'Donell y el estudio de Karpel demostraron un incremento estadísticamente significativo en el FEV₁ de pacientes con exacerbación aguda asmática. Independientemente del mecanismo de acción, parece ser que la inhalación del furosemide puede alterar la respuesta antiasmática aguda.

MATERIAL Y MÉTODO.

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, aleatorizado por dados, doble ciego, que incluyó a 30 pacientes que cumplieron criterios de asma crónica con exacerbación aguda que acudieron al servicio de urgencias de Hospital Regional 1° de Octubre en el período Enero-Julio de 2002. Se asignó a los pacientes en forma aleatoria en uno de los siguientes grupos: testigo (salbutamol inhalado) y experimental (salbutamol + furosemide inhalado). Se realizó espirometría inmediatamente antes y 30 minutos posteriores al tratamiento con medición de FVC, FEV₁ y PEF. El análisis estadístico se realizó mediante estadística no paramétrica para grupos independientes.

RESULTADOS.

La mejoría postratamiento del porcentaje con respecto al basal para el grupo testigo y el experimental fue: para la FVC de 15% y 20% ($p=0.280$), para el FEV₁ de 16% y 23% ($p=0.113$) y para el PEF de 19% y 27.5% ($p=0.546$), respectivamente.

CONCLUSIÓN.

Aunque hubo diferencias mínimas en los resultados espirométricos postratamiento entre ambos grupos estas no mostraron significancia estadística.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SUMMARY.

INTRODUCTION

During the last decade have of clinical researches about inhaled furosemide as asthma treatment have been developed. A statistically significant FEV₁ increase in patients with acute asthma attack was shown by O'Donnell and Karpel. Inhaled furosemide modifies the antiasthmatic response in acute attack, independently of its action mechanism.

MATERIAL AND METHOD.

A prospective, randomized, double blind study including 30 patients with chronic asthma criteria treated in the emergency room because of acute exacerbation at the Hospital Regional 1° de Octubre from January to July 2002. Patients were a study randomized to the following groups: a control group (salbutamol) and a study group (salbutamol + furosemide). Spirometry with FVC, FEV₁ and PEF measurement was done before and 30 minutes after treatment. Non parametric analysis for independent groups was used as statistical analysis.

RESULTS.

The percentage of improvement after treatment when compared to the basal 15% and 20% ($p=0.280$) in FVC; 16% and 23% ($p=0.113$) in FEV₁ and 19% and 27.5% ($p=0.546$) in PEF in the control and experimental group respectively.

CONCLUSION.

There were minimal differences in the findings of spirometry between the two groups, and had not a statistical significance.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES

El asma es una enfermedad de las vías respiratorias que se caracteriza por un incremento en la respuesta del árbol traqueobronquial a múltiples estímulos; se manifiesta por un estrechamiento generalizado de las vías respiratorias con la repercusión clínica de paroxismos de disnea, tos y sibilancias y que puede sanar de manera espontánea o con tratamiento específico.

Es una enfermedad episódica, en la que las exacerbaciones agudas se intercalan con periodos asintomáticos; típicamente las crisis son de corta duración (minutos a horas), después de las cuales el paciente se recupera completamente desde el punto de vista clínico¹.

Más recientemente, los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica (*United States National Institutes of Health*) la definen como "un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias en el cual desempeñan una función muchas células, en particular mastocitos o células cebadas, eosinófilos y linfocitos T; en los individuos susceptibles esta inflamación produce crisis recurrentes de sibilancias, falta de aliento, sensación de opresión en el tórax y tos, en particular en la noche ó al principio de la mañana; estos síntomas suelen acompañarse de limitación generalizada pero variable al flujo de aire que es reversible, al menos en parte, ya sea de manera espontánea o con tratamiento". La inflamación produce también un incremento acompañante de la reactividad de las vías respiratorias a diversos estímulos².

Se estima que el asma afecta al 4 a 5% de la población general; cada año, aproximadamente 470,000 admisiones hospitalarias y 5000 muertes en los Estados Unidos de Norteamérica son atribuidas directamente al asma³.

Puede afectar en cualquier edad, pero muestra importante predominancia en la infancia; el rango de afección durante la infancia es 2:1 con preferencia en varones, a partir de los 30 años esta relación se iguala⁴. El impacto económico del asma es alto, estimando que en Estados Unidos durante 1990 los gastos relacionados al asma erogados fueron de 6.2 billones de dólares⁵.

Para fines prácticos, el asma se le ha clasificado según el estímulo principal que incita los episodios agudos, se pueden distinguir dos grandes grupos: extrínseca e intrínseca. Sin embargo, esta diferencia es artificial y la respuesta a una determinada subclasificación a menudo se inicia por mas de un tipo de estímulo.

El asma extrínseca se asocia a una historia personal o familiar de enfermedades alérgicas como rinitis, urticaria y eccema. Se encuentran reacciones cutáneas positivas de pápula y eritema a la aplicación de extractos alérgicos, incremento en los niveles séricos de inmunoglobulina E (IgE) total y específica y reacción positiva a las pruebas de estimulación mediante la inhalación del antígeno específico (reto alérgico). A diferencia, una proporción significativa de pacientes tiene una historia familiar y personal negativa de atopia, pruebas cutáneas negativas y concentraciones plasmáticas normales de IgE, por lo que no pueden clasificarse según mecanismos inmunológicos y se denominan asmáticos intrínsecos. En términos generales, el asma extrínseca es mas frecuente en aquellos sujetos que inician con síntomas durante la infancia, mientras que los que inician mas tarde son intrínsecos o mixtos⁶. Sin embargo, el denominador común del proceso asmático es la hiperreactividad inespecífica del árbol traqueobronquial; tanto en sujetos sanos como en asmáticos la reactividad de las vías aéreas aumenta con las infecciones virales del aparato respiratorio y posterior a la exposición a oxidantes ambientales como el ozono o el dióxido de nitrógeno, generalmente después de la exposición, la reactividad permanece incrementada por días a semanas y se pueden presentar episodios agudos de obstrucción de

manera diaria durante un tiempo prolongado después de una sola exposición (situación similar se ha comprobado con múltiples alérgenos)⁴.

Del aumento de la reactividad de las vías aéreas la hipótesis más aceptada es la de la inflamación de las vías respiratorias. Donde se sugiere que determinadas partículas antigénicas ingresadas principalmente por el aire son captadas por células presentadoras de antígenos (APC) donde son procesadas y presentadas a linfocitos para su reconocimiento, por alguna razón no bien esclarecida se produce una proliferación clonal de linfocitos T CD4+ (con perfil linfocitario TH2) y producción de interleucinas (IL) 4, 5, 6, 10 y 13 y bloqueo de la proliferación del perfil TH1 (productores de IL-2, interferón γ y factor de necrosis tumoral α)^{7,8} con activación y diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas productoras de IgE, la cual es segregada al plasma y unida por su fracción cristalizante en forma pareada a la superficie de las células cebadas que se encuentran entrelazadas con el epitelio de la superficie luminal de las vías respiratorias centrales; cuando el mismo antígeno es nuevamente ingresado al organismo por las vías respiratorias, atraviesa las defensas pulmonares y entra en contacto con las células cebadas del epitelio luminal (aun no hay un modelo propuesto de cómo el antígeno entra en contacto con las células cebadas de la submucosa); una vez que se lleva a cabo la interacción antígeno-anticuerpo sobre la superficie de la célula cebada, esta es activada y libera mediadores preformados como histamina, tripsina y serotonina y activa vías metabólicas para la degradación de ácido araquidónico por vías de ciclo y lipooxigenasa con la consiguiente producción de prostaglandinas (PG) PGE₂, PGF₂, PGD₂ y tromboxano (Tx) TxA₂, leucotrienos (LT) LTC₄, LTD₄ y LTE₄, así como producción de bradicininas y factor activador plaquetario (PAF), todos los cuales producen una intensa reacción inflamatoria con broncoconstricción, congestión vascular, aumento de la permeabilidad capilar, formación de edema peribronquial, incremento en la producción de moco y alteración de los mecanismos de transporte mucociliar; de manera paralela, son sintetizados factores quimiotácticos

para eosinófilos y neutrófilos (el LTB₄ es quimiotáctico *per se*), los que reclutan eosinófilos, plaquetas y polimorfonucleares al lugar de la reacción. Una vez instalada la reacción inflamatoria, los eosinófilos activados producen LTC₄, PAF, proteína básica mayor, proteína catiónica de eosinófilos, neurotoxina y peroxidasas derivadas de eosinófilos, contribuyendo al edema y estrechamiento de las vías respiratorias, asimismo, inducen la secreción de histamina y nuevos factores quimiotácticos por parte de las células cebadas, con lo que se instaura un circuito cerrado autoalimentado en el que son atraídas al sitio de reacción células efectoras secundarias, incluyendo un mayor número de eosinófilos. De igual importancia, en la degranulación de los eosinófilos se libera proteína básica principal y proteína catiónica eosinófila, produciendo detención en la motilidad ciliar y la interrupción de la integridad de la mucosa, con exfoliación de células a la luz bronquial en forma de cuerpos de Creola. Por último, se piensa que los efectos agudos y crónicos de la secreción de mediadores y de la infiltración celular causan lesiones epiteliales con afectación de las terminaciones nerviosas de las vías respiratorias y activación de diferentes reflejos axónicos colinérgicos, con descarga de neuropéptidos potentes como sustancia P, neurocinina A y proteína relacionada con el gen de la calcitonina, los cuales desencadenan broncoconstricción, fuga microvascular e hipersecreción de moco, de esta forma, un fenómeno esencialmente local es amplificado y produce efectos generales en todo el árbol traqueobronquial^{9,10}.

De manera análoga a la patogenia inmunológica, existen varios factores mas que han sido implicados de manera fehaciente en el desarrollo del asma:

Los *estímulos farmacológicos* asociados con mas frecuencia son la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos con una mayor frecuencia en adultos, iniciando con rinitis vasomotora persistente, rinitis hiperplásica, formación de pólipos nasales y desarrollo gradual de asma, con sensibilidad a la aspirina entre los asmáticos del 10%; la tartracina y otros colorantes contenidos generalmente en alimentos; los bloqueadores β -adrenérgicos utilizados para el manejo de la

hipertensión, aun aquellos con alta selectividad β_1 utilizados en dosis altas; y los agentes azufrados ampliamente utilizados en la industria farmacéutica o como desinfectantes y conservadores. Los *contaminantes ambientales* como el ozono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre, característicos de áreas densamente pobladas y asociadas a condiciones climáticas que causan inversión térmica y estancamiento de masas aéreas. La *exposición laboral* puede condicionar obstrucción aguda y crónica de vías respiratorias, principalmente por sales metálicas (platino, cromo y níquel), polvos de madera y vegetales (roble, cedro, cereales, harinas, café, ricino y tragacanto), agentes farmacológicos (antibióticos, piperacina y cimetidina), químicos industriales y plásticos (diisocianato de tolueno, anhídrido trimetílico, persulfatos, etilendiamina y colorantes), enzimas biológicas (detergentes y enzimas pancreáticas) así como polvos, sueros y secreciones de origen animal o de insectos. El *ejercicio* es uno de los desencadenantes más frecuentes de la crisis asmática, la diferencia es que no está mediada por broncoconstricción, no deja secuelas a largo plazo ni modifica la reactividad de la vía respiratoria; parece estar condicionado por la interacción entre la ventilación que exige el ejercicio, la temperatura y el contenido de agua del aire inspirado. Los *factores psicológicos* juegan un papel importante en incrementar o disminuir la diátesis asmática hasta en la mitad de los pacientes, los cambios en el calibre de las vías respiratorias parecen estar mediados por actividad vagal aferente, aunque las endorfinas pueden jugar también un papel como broncodilatadoras. Por último, las *infecciones respiratorias* son los estímulos que con mas frecuencia provocan exacerbaciones asmáticas; los principales factores etiológicos son los virus respiratorios y no las bacterias, en niños los más frecuentes son el virus sincitial respiratorio y el virus de la parainfluenza, mientras que en adultos predominan los rinovirus y el virus de la gripe; aunque no se conoce el mecanismo preciso, se cree que los cambios inflamatorios de la mucosa alteren las defensas del huésped y hagan al árbol traqueobronquial mas susceptible a los estímulos exógenos, durando el incremento de la reactividad bronquial desde dos a ocho semanas después de la infección^{11,12}.

La estimulación crónica y repetitiva de hiperrespuesta e inflamación de las vías aéreas produce una modificación de la estructura de las mismas a causa del depósito de colágena tipo III y V así como de fibronectina por debajo de la membrana basal; la remodelación de las vías respiratorias puede producir cambios permanentes y obstrucción fija al flujo de aire, condicionando neumopatía obstructiva crónica¹⁰.

Acorde a cualquier reacción de hipersensibilidad inmediata (tipo I o atópica) que cursa con dos fases bien definidas, en la exacerbación asmática aguda se encuentra una reacción broncoespástica inmediata que produce síntomas en el plazo de minutos después de la exposición desencadenante y está mediada básicamente por histamina, PGD₂, leucotrienos, TNF- α , IL-4, IL-5, IL-8, GM-CSF (factor estimulador de colonias granulocíticas-monocíticas), RANTES (acrónimo del inglés *regulated upon activation, novel T cell expressed, and presumably secreted*), MIP-1 α , MCP-3, eotaxina, PAF, ICAM-1, VCAM-1 y selectina E; seguida de una reacción retardada que se produce a las cuatro a seis horas del estímulo y se mantiene hasta las 48 horas aproximadamente, mediado por citocinas de síntesis *de novo* como TNF- α , IL-1 β , IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, GM-CSF, IL-6, IL-13, RANTES, MIP-1 α , VCAM-1, MCP-4, eotaxina y PAF¹³.

Ya que la manifestación cardinal del asma es la obstrucción al flujo en la vía aérea, los clínicos pueden ser capaces de determinar la existencia de un defecto obstructivo ventilatorio en la exploración física, sin embargo, no es posible determinar de esta manera el grado de obstrucción al flujo aéreo ni el predecir si esta obstrucción es reversible. Por lo tanto, la evaluación del asma debe incluir pruebas de función respiratoria (PFR) antes y después de la utilización de un broncodilatador de acción corta; de los parámetros existentes, los que han demostrado mayor utilidad clínica en asma son la capacidad vital forzada o FVC (el volumen de gas que puede ser expelido de manera forzada de los pulmones después de una inspiración máxima), el volumen espiratorio forzado en el primer

segundo o FEV₁ (el volumen de gas expelido en el primer segundo en la maniobra de la FVC) y la relación FEV₁/FVC. Estas mediciones ayudan a determinar si hay obstrucción al flujo de aire y si esta es reversible. La obstrucción al flujo aéreo está indicado por una relación FEV₁/FVC disminuida (criterio <75%); asimismo, la reversibilidad significativa de la obstrucción en el flujo aéreo es definida por un incremento de ≥12% y 200 mL en el FEV₁ o ≥15% y 200 mL en el FVC después de inhalar un broncodilatador de corta acción; la ausencia de mejoría en el flujo aéreo posterior a la administración de un broncodilatador no es garantía de obstrucción irreversible. En casos de obstrucción severa con atrapamiento significativo de aire, la FVC también puede estar reducida, resultando en un patrón que sugiere un defecto ventilatorio restrictivo^{14,3}. La medición del flujo espiratorio pico (PEF) por medio de flujómetros son herramientas útiles para su uso casero, sin embargo, su utilidad es limitada y contradictoria por la amplia variedad en los parámetros de referencia y la falta de normatividad para valores de referencia específicos de cada marca; una variación mayor del 20% en los valores del PEF de la mañana a la tarde sugiere asma; los valores esperados varían con el sexo, la edad y la altura¹⁵.

La parte complementaria a las pruebas de funcionamiento pulmonar la constituye la medición de gases sanguíneos arteriales, los cuales pueden ser normales durante exacerbaciones de asma leve, aunque la alcalosis respiratoria y un incremento en la diferencia de oxígeno alveolo-arterial (A-a DO₂) son comunes. Durante las exacerbaciones severas, la hipoxemia se desarrolla y la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) regresa a lo normal; la combinación de una PaCO₂ incrementada y acidosis respiratoria es un dato de alarma sobre falla respiratoria y puede indicar la necesidad de ventilación mecánica asistida¹⁵.

Con fines de uniformidad para inclusión de estudios clínicos y para facilitar el manejo del asma para los clínicos, en 1997 el Panel de Expertos del Programa Nacional para la Educación y Prevención del Asma en conjunto con la

Organización de las Naciones Unidas publicó sus guías, en donde destacan los criterios de clasificación para la severidad del asma así como aquellos para valorar la severidad de las exacerbaciones asmáticas (Tablas 1 y 2).

Las metas de la terapia antiasmática son el minimizar los síntomas crónicos que alteran la actividad diaria normal, el prevenir las exacerbaciones recurrentes, minimizar la necesidad de acudir a servicios de urgencias y hospitalizaciones y el mantener la función pulmonar lo mas cerca de lo normal.

Los medicamentos para el asma pueden ser divididos en aquellos para control a corto y largo plazo. Los medicamentos de alivio rápido son administrados para promover una pronta reversión de la obstrucción aguda de las vías respiratorias y alcanzar el alivio de los síntomas acompañantes por relajación directa del músculo liso bronquial, mientras que los medicamentos para control a largo plazo son tomados diario para alcanzar y mantener el control del asma persistente y actúan primariamente en disminuir la inflamación de las vías aéreas.

Los fármacos para alivio rápido comprenden principalmente agentes selectivos β_2 adrenérgicos de acción corta, los cuales son claramente los más efectivos broncodilatadores durante las exacerbaciones y deben ser utilizados en todos los pacientes para tratar los síntomas agudos, estos agentes relajan el músculo liso bronquial y producen un rápido incremento en el flujo aéreo y reducción de los síntomas; la terapia inhalatoria ofrece ventajas sobre la oral o la sistémica en un rápido inicio de acción (5 minutos) y menos efectos adversos sistémicos, conservando la misma efectividad en mejorar el asma aguda, en adición, la administración repetitiva produce broncodilatación incrementada; la administración de cualquiera de estos agentes previene de manera efectiva el broncoespasmo inducido por ejercicio.

Tabla 1. Clasificación de la severidad del asma³.

	Síntomas	Síntomas nocturnos	Función pulmonar
Leve intermitente	Síntomas ≤ 2 veces por semana. Asintomático y con PFR normales entre exacerbaciones. Exacerbaciones leves (pocas horas a pocos días), la intensidad puede variar.	≤ 2 veces en un mes.	FEV ₁ o PEF $\geq 80\%$ del esperado. Variabilidad de $\leq 20\%$ del PEF.
Leve persistente	Síntomas > 2 veces por semana pero < 1 vez por día. Las exacerbaciones pueden afectar la actividad.	> 2 veces en un mes.	FEV ₁ o PEF $> 80\%$ del esperado. Variabilidad entre 20-30% del PEF.
Moderada persistente	Síntomas diarios. Uso diario de un β_2 agonista de corta acción inhalado. Las exacerbaciones afectan la actividad. Exacerbaciones > 2 veces por semana, pueden durar varios días.	> 1 vez por semana.	FEV ₁ o PEF del 60 al 80% del esperado. Variabilidad $> 30\%$ del PEF.
Severa persistente	Síntomas continuos. Actividad física limitada. Exacerbaciones frecuentes.	Frecuentes	FEV ₁ o PEF $\leq 60\%$ del esperado. Variabilidad $> 30\%$ del PEF.

Tabla 2. Clasificación de la severidad de las exacerbaciones asmáticas³.

	Leve	Moderada	Severa	Falla respiratoria
Síntomas				
Falta de aire	Con actividad	Al hablar	En reposo	En reposo
Lenguaje	Oraciones	Frases	Palabras	Mudo
Signos				
Posición corporal	Capaz de reclinarse	Prefiere sentado	Incapaz de reclinarse	Incapaz de reclinarse
Frecuencia respiratoria	Incrementada	Incrementada	> 30/minuto	> 30/minuto
Uso de musculatura accesoria	No	Común	Frecuente	Movimientos paradójicos
Ruidos respiratorios	Sibilancias moderadas al final de la espiración	Sibilancias intensas en la toda la espiración	Sibilancias intensas a la inspiración y espiración	Poco movimiento de aire sin sibilancias
Frecuencia cardiaca	< 100	100-120	> 120	Bradicardia relativa
Pulso paradójico (mm Hg)	< 10	10-25	> 25	Frecuentemente ausente
Estado mental	Puede estar agitado	Agitado	Agitado	Somnoliento o confuso
Valoración funcional	> 80	50-80	< 50	< 50
PEF (% del esperado)				
SaO2 (% aire ambiente)	> 95	91-95	< 91	< 91
PaO2 (mm Hg, aire ambiente)	Normal	> 60	< 60	< 60
PaCO2 (mm Hg)	< 42	< 42	≥ 42	≥ 42

Los agentes anticolinérgicos revierten el broncoespasmo mediado por efectos vagales, pero no el inducido por ejercicio o alérgenos, aunque pueden disminuir la hipersecreción glandular de moco observada en el asma; estos fármacos son una alternativa para pacientes con intolerancia a los agonistas beta, asimismo, son útiles en conjunto con betamiméticos de acción corta en exacerbaciones moderadas a severas. Los inhibidores de fosfodiesterasas no son recomendados en el manejo de las exacerbaciones agudas de asma, ya que han mostrado mucho menor efectividad que los agonistas beta y adicionan muchos efectos colaterales. Los esteroides sistémicos son un tratamiento primario efectivo para pacientes con exacerbaciones moderadas a severas o para pacientes quienes no han respondido de manera rápida a los beta agonistas, asimismo, aceleran la resolución de la obstrucción al flujo aéreo y disminuyen el rango de recaída; generalmente son administrados en dosis decrecientes durante varios días después de la exacerbación aguda¹⁵.

Los medicamentos para control a largo plazo son los corticosteroides, los cuales son los agentes antiinflamatorios más potentes y consistentemente efectivos actualmente accesibles, sus amplios efectos reducen tanto la inflamación aguda como la crónica, resultando en menos síntomas de asma, mejoramiento del flujo aéreo, disminución de la hiperrespuesta de las vías aéreas, prevención de las exacerbaciones y menor remodelamiento de las vías aéreas; pueden ser administrados de manera sistémica o tópica (por medio de inhaladores), desgraciadamente la presencia de efectos adversos sistémicos (supresión adrenal, osteoporosis, fragilidad capilar, adelgazamiento cutáneo y cataratas) y locales (tos, disfonía y candidiasis orofaríngea) limitan su uso extendido. Los estabilizadores de membrana de los mastocitos como el nedocromil y el cromoglicato disódico pueden ser usados para prevenir los síntomas de asma y mejorar la función pulmonar en pacientes con asma leve persistente y asma inducida por ejercicio; estos agentes modulan la liberación de mediadores por los mastocitos y el reclutamiento de eosinófilos e inhiben tanto las respuestas

temprana como tardía del broncoespasmo inducido por alérgenos y ejercicio; tienen poca potencia clínica pero un excelente perfil de seguridad, generalmente se utilizan como terapia adjunta. Los agentes β_2 adrenérgicos de acción prolongada proveen broncodilatación por 12 horas o más posterior a su administración, sin embargo, por su inicio de acción retardado no son efectivos en el tratamiento de la broncoconstricción aguda; tienen una potencia intermedia y son muy útiles en el tratamiento conjunto con esteroides inhalados, disminuyendo el requerimiento de uso de los mismos; generalmente son bien tolerados. Los inhibidores de fosfodiesterasas como la teofilina proveen broncodilatación leve en asmáticos, aunque también tienen importante acción antiinflamatoria, mejoran el aclaramiento mucociliar e incrementan la contractilidad diafragmática; generalmente son usados como terapia conjunta en pacientes con asma persistente moderada a severa; los niveles de teofilina deben ser monitorizados de manera acuciosa por su estrecho margen terapéutico-tóxico que incluye insomnio, dispepsia, reflujo gastroesofágico, prostatismo, náusea, vómito, taquiarritmias, cefalea, convulsiones, hiperglucemia e hipocaliemia. Los modificadores de leucotrienos actúan al bloquear esta vía de degradación del ácido araquidónico, la cual está implicada en incrementar la obstrucción del flujo de aire y los síntomas de asma por contraer el músculo liso bronquial, incrementar la permeabilidad vascular y la secreción de moco así como atraer y activar células inflamatorias en las vías aéreas; estos agentes son considerados alternativos a los esteroides inhalados en bajas dosis en pacientes con asma leve persistente y para disminuir el requerimiento de agonistas β_2 de rescate; generalmente son bien tolerados aunque pueden inducir incremento en aminotransferasas séricas y cefalea¹⁵.

Una minoría de pacientes presenta poca respuesta al manejo convencional, generalmente siendo dependientes de grandes dosis de esteroides para mantener un regular control del asma; debido a la ocurrencia de severos efectos adversos relacionados a las dosis de esteroides, se han implementado manejos alternos que actualmente siguen siendo experimentales y no incluidos en guías de manejo,

a considerarse dentro de estos se encuentran el metotrexate a dosis bajas, la troleandomicina, la ciclosporina, el oro, la inmunoglobulina humana, la hidroxiclороquina, la dapsona, el sulfato de magnesio y el furosemide inhalado¹⁶.

De especial interés ha resultado el efecto del furosemide y quizá otros diuréticos inhalados en el manejo de las exacerbaciones agudas de asma, así como su efecto protector al inhibir las respuestas broncoconstrictoras a una variedad de estímulos como ejercicio, agua destilada, solución salina hipertónica, aire, alérgenos, metabisulfito, lisina-aspirina y adenosina^{17,18}, aunque no a metacolina ni a histamina¹⁹. El furosemide es un compuesto con residuos sulfonamida el cual tiene la capacidad de bloquear el simportador $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ principalmente a nivel de la rama ascendente del asa de Henle, por lo cual actúa como diurético inhibiendo este cotransporte; los simportadores $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ son una importante familia de moléculas de membrana encontradas tanto en epitelios absorbentes como secretores, están compuestos de 1099 aminoácidos estructurados en doce hélices transmembrana conteniendo grandes regiones citoplasmáticas N- y C-terminales, con 3 sitios potenciales para fosforilación por proteínquinasa A en su terminal carboxilo; han sido descritas tres variantes del simportador, una expresada solo en la corteza renal, otra solo en la médula renal y una más expresada en ambas regiones y en otros epitelios, las tres siendo potencialmente bloqueables por el furosemide. Debido al bloqueo del simportador $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$, los diuréticos de asa producen un gran incremento en la excreción urinaria de Na^+ y Cl^- con abolición de la diferencia de potencial transepitelial, resultando en un marcado incremento en la excreción de Ca^{2+} y Mg^{2+} ; asimismo, bloquean la actividad de la anhidrasa carbónica por un mecanismo aun no descrito, incrementando la excreción de HCO_3^- y fosfatos. Todos los inhibidores del simportador $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ incrementan la excreción de K^+ y ácidos orgánicos, debido en parte a la liberación incrementada de Na^+ al túbulo distal. Otro efecto del furosemide aun no bien determinado es la promoción en la producción de prostaglandinas, probablemente mediado por activación de la fosfolipasa A_2 ²⁰, esto

se ha comprobado por el aumento agudo de la capacitancia venosa sistémica posterior a la administración de furosemide y antes de que se inicie su efecto diurético²¹, asimismo, estudios sobre el flujo sanguíneo renal incrementado que produce el furosemide parecen ser mediados por un aumento *in situ* de producción de prostaglandinas, efecto que se encuentra minimizado si previamente se administra un fármaco antiinflamatorio no esteroideo bloqueador de ciclooxigenasa^{22,23}. Por último, el furosemide ha demostrado inhibir la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPasa, la glucólisis, la respiración mitocondrial, la bomba de Ca^{2+} microsomal, la adenilil ciclasa, las fosfodiesterasas y la prostaglandin deshidrogenasa; *in vitro*, altas dosis de inhibidores del simportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ pueden bloquear el transporte electrolítico en múltiples tejidos²⁴.

Aún no se define de manera fehaciente el mecanismo de acción del furosemide sobre las vías aéreas. En estudios controlados se ha demostrado que furosemide inhibe la secreción de Cl^- a la luz bronquial al bloquear un proceso de cotransporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ eléctricamente neutro en la membrana basolateral de las células epiteliales; estos cambios osmóticos e iónicos en el microambiente epitelial probablemente alteren la respuesta de receptores sensoriales epiteliales y entonces inhiban el componente mediado por reflejos vagales de la reacción asmática o reduzcan la liberación local de mediadores^{25,26}; llama la atención que otros diuréticos de asa más potentes que furosemide en bloquear el simportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ como bumetanida (10 a 100 veces) han mostrado un mínimo efecto en la prevención del broncoespasmo provocado por múltiples disparadores de asma²⁷, mas aun, en comparativos de furosemide con diuréticos sin actividad en el simportador como acetazolamida (inhibidor de anhidrasa carbónica), el efecto antiasmático ha sido similar, poniendo en duda que el mecanismo único de broncoprotección del furosemide sea su actividad sobre el simportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, se ha hipotetizado que pudiera estar mediado por el bloqueo compartido de ambos diuréticos sobre la anhidrasa carbónica, sin embargo, la acetazolamida es 10 a 110 veces mas potente en bloquear la anhidrasa en comparación con

furosemide y las dosis utilizadas comparativas a las de furosemide son mucho mayores, sin lograr mayor efecto antiasmático que con furosemide²⁸; otros datos que van en contra del simportador como sitio de acción del furosemide es que el cotransportador, localizado sobre la membrana basolateral de las células epiteliales es inhibido por furosemide aplicado por el lado seroso, pero no por el lado luminal²⁹, mientras que el furosemide tiene actividad para el tratamiento del asma solo cuando es liberado al lado luminal por inhalación, pero no es efectivo cuando se administra de manera intravenosa³⁰ u oral³¹. Otro mecanismo propuesto de acción ha sido la inhibición no específica de otros sistemas de transporte de electrolitos, pero inhibidores mucho mas potentes y específicos para la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ (ouabaína) o el antiportador $\text{Na}^+\text{-H}^+$ (amiloride) han sido ineficaces en asma experimental³². Otros mecanismos de acción como la inhibición de la liberación de mediadores pudiera ser responsable de la eficacia de este fármaco, ya que la liberación de mediadores inflamatorios es una ruta de acción común de muchos estímulos generadores de asma, y se ha mostrado que furosemide puede inhibir la liberación de leucotrienos e histamina *in vitro*³³ así como la liberación de factor quimiotáctico de neutrófilos *in vivo*³⁴. A nivel renal se ha demostrado un efecto mediado a través de la estimulación de la síntesis de PGE_2 , siendo posible que el furosemide inhalado promueva la síntesis de esta sustancia en la vía aérea, la cual es un potente broncodilatador, aunque esto aun no ha sido probado³⁵; sin embargo, en otros protocolos el furosemide ha demostrado disminuir de manera importante la actividad de la fosfolipasa A_2 ³⁶ con la consiguiente disminución en la actividad de la vía de ciclooxigenasa (aunque también de lipooxigenasa).

Diferentes estudios clínicos y de laboratorio desarrollados en las últimas dos décadas sobre la utilidad de furosemide inhalado en el asma han mostrado su utilidad en prevenir o aminorar la respuesta asmática broncoconstrictora temprana e inclusive tardía inducida por un número variado de retos alérgicos como ejercicio, alergenos, hiperventilación con aire frío, metabisulfito, agua destilada,

adenosina 5'-monofosfato, aspirina, lisina y cloruro de sodio^{37,38,39,40,41,42,43}, en contraste, el furosemide no ha demostrado un efecto protector directo sobre la broncoconstricción inducida por histamina, metacolina o prostaglandina F2-alfa^{44,45,46,47}. De interés han sido los resultados clínicos evaluando el FEV₁, ya que el reporte de O'Donnell muestra incremento estadísticamente significativo en el FEV₁ de pacientes asmáticos posterior a reto provocador con hiperventilación de aire frío⁴⁸, mientras que en el estudio de Karpel evaluando pacientes con exacerbación asmática aguda manejados con metaproterenol y/o furosemide no encontró mejoría significativa del FEV₁ en el grupo de furosemide solo en comparación con metaproterenol ni efecto antiasmático aditivo en el grupo combinado⁴⁹.

Independientemente del mecanismo de acción, parece ser que la inhalación de furosemide puede alterar la respuesta asmática aguda a diversos tipos de desencadenantes de las vías aéreas. Tomando en consideración que muchos pacientes asmáticos no responden de manera consistente a la terapia convencional con agonistas β adrenérgicos o anticolinérgicos y que estos son los fármacos de elección en el tratamiento de las exacerbaciones agudas, se deben buscar nuevas alternativas terapéuticas para este tipo de pacientes^{50,51}.

PROBLEMA

¿La combinación de furosemide y salbutamol inhalados será superior a salbutamol inhalado en mejorar los parámetros espirométricos de capacidad vital forzada (FVC), volumen expiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y flujo expiratorio pico (PEF) en el manejo de la exacerbación asmática aguda en pacientes adultos con asma crónica?

JUSTIFICACIÓN.

El asma es una enfermedad crónica y progresiva que presenta una alta frecuencia mundial, con un gran impacto económico y social, afectando a grupos poblacionales académica y económicamente activos^{3,4}.

Dentro del asma, las exacerbaciones agudas son las que conllevan mayor morbi-mortalidad así como ausentismo laboral y escolar⁵; en el manejo de las mismas, prácticamente solo se encuentran los agonistas β de acción corta, ya que el resto del arsenal terapéutico está más encaminado al control crónico de sostén así como a la fase tardía de la exacerbación asmática aguda, y muchos pacientes asmáticos presentan una respuesta broncodilatadora poco satisfactoria al manejo de los beta-adrenérgicos, por lo que se encuentran en ensayo diferentes fármacos que coadyuven al manejo de la fase temprana de la crisis asmática¹⁵.

Desde hace dos décadas, ha venido tomando auge el manejo de inhibidores de transportadores iónicos en nebulización para el manejo de la crisis asmática, de los cuales el furosemide ha sido el que ha demostrado de manera más consistente utilidad en el manejo de la crisis asmática, aunque aun no se define el mecanismo de acción preciso por medio del cual este inhibidor del simportador $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ previene las exacerbaciones asmáticas secundarias a retos alérgicos en pacientes atópicos ni el probable efecto broncodilatador directo en pacientes con crisis asmáticas espontáneas¹⁶.

Los reportes en pacientes atópicos seleccionados y previamente medicados con furosemide inhalado y posteriormente expuestos a diferentes retos alérgicos, muestran de manera promisorio utilidad de este fármaco como manejo abortivo de la crisis asmática aguda y no solo preventiva^{37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47}.

Existen pocos reportes en la literatura donde se valore la eficiencia clínica y paraclínica del furosemide en pacientes que ingresen a una sala de urgencias con una exacerbación asmática aguda, por esta razón consideramos que se requiere de estudios que demuestren la utilidad del furosemide en este tipo de pacientes^{48,49}.

OBJETIVO.

Evaluar la eficiencia del furosemide más salbutamol inhalado comparado con el uso de salbumatol inhalado como monoterapia por medio de espirometría en incrementar el FEV₁, la FVC y el PEF en el manejo de la exacerbación asmática aguda de pacientes adultos con asma crónica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPÓTESIS.

El uso de una combinación de furosemide y salbutamol inhalados será superior en mejorar los perfiles espirométricos FEV₁ ($\geq 12\%$), FVC ($\geq 15\%$) y PEF en comparación con salbutamol inhalado en pacientes adultos con asma crónica que se presenten con una exacerbación asmática aguda, 30 minutos posterior a la inhalación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y MÉTODO.

DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO.

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, aleatorizado por datos, doble ciego, que incluyó a todos los pacientes adultos con asma crónica conocida que se presentaron con una exacerbación asmática aguda y que acudieron al servicio de urgencias del Hospital Regional 1° de Octubre del I.S.S.S.T.E. (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado) en el período comprendido del 1° de Enero al 31 de Julio de 2002.

La asignación de los pacientes se realizó en forma aleatoria con tratamiento como se describe a continuación:

- Grupo experimental al cual se le administró una combinación de furosemide 40 mg. (2 cc) más salbutamol 500 µg. (1 cc) diluidos en 1 cc de solución salina al 0.9% por medio de nebulización continua en 20 minutos.
- Grupo control al cual se le administró salbutamol 500 µg. (1 cc) diluido en 3 cc de solución salina al 0.9% en nebulización continua en 20 minutos.

La nebulización de los fármacos se realizó por medio de un nebulizador aeromezclador con dispositivo de máscara tipo *Allied 64085* (Allied Healthcare Products, 1720 Sublette Ave., St. Louis, MO 63110, USA).

En ambos grupos se determinó el FEV₁, la FVC y la flujometría inmediatamente antes de la administración de la nebulización y posteriormente a los 30 minutos del inicio de la nebulización, la cual se tomó como punto de desenlace, por medio de un espirómetro *Vitalograph 2120 Spirotrac Lite* (Vitalograph Ireland Ltd., Ennis Industrial Estate, Gort Road, Ennis, Co. Clare, Eire).

TIPO DE INVESTIGACIÓN.

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, aleatorizado por datos, doble ciego, que incluyó a todos los pacientes adultos con asma crónica conocida que se presentaron con una exacerbación asmática aguda y que acudieron al servicio de urgencias del Hospital Regional 1° de Octubre" del I.S.S.S.T.E. en el período comprendido del 1° de Enero al 31 de Julio de 2002.

GRUPOS DE ESTUDIO.

Grupo problema:

- Grupo experimental al cual se le administró una combinación de furosemide 40 mg. (2 cc) más salbutamol 500 µg. (1 cc) diluidos en 1 cc de solución salina al 0.9% por medio de nebulización continua en 20 minutos.

Grupo testigo:

- Grupo control al cual se le administró salbutamol 500 µg. (1 cc) diluido en 3 cc de solución salina al 0.9% en nebulización continua en 20 minutos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

30 pacientes cumplieron criterios de inclusión al estudio. 14 pacientes para el grupo experimental y 16 pacientes para el grupo control.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Exacerbación asmática aguda leve a moderada.
- Antecedente conocido de asma crónico.
- Mayores de 14 años.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Embarazo y lactancia.
- Enfermedades intercurrentes importantes: insuficiencia renal, hepática, cardíaca o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Estar siendo tratados con bloqueadores β adrenérgicos o furosemide.
- Neumonía asociada a la exacerbación asmática aguda.
- Contraindicación para el uso de los fármacos en estudio.
- Estar catalogado como asma potencialmente mortal.
- Enfermedad psiquiátrica.
- Incapacidad para efectuar las pruebas espirométricas.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Efectos adversos importantes relacionados al tratamiento. Tomándose como efectos adversos cualquier reacción secundaria conocida a cualesquiera de los fármacos utilizados en el estudio
- Solicitar abandonar el protocolo de estudio.
- Progresión del asma y requerimiento de intubación orotraqueal y soporte mecánico ventilatorio.
- Pérdida de resultados de espirometría.

VARIABLE DESENLACE.

Para efectos de nuestro estudio se tomó como variable desenlace la un incremento en la medición espirométrica del FEV₁ mayor al 15% como criterio de éxito en el tratamiento.

ANÁLISIS DE DATOS.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de distribución de frecuencias, con cálculo de: modas, medianas, mínimo y máximo.

Para el análisis de las variables ordinales se utilizó prueba de chi cuadrada y prueba exacta de Fisher (características basales). La mejoría postratamiento en FVC, FEV₁, y PEF fue expresada como porcentaje de mejoría en comparación con el tiempo 0, mediante pruebas no paramétricas para variables independientes, siendo evaluada por prueba de U de Mann-Whitney de dos colas. Un valor de p menor de 0.05 fue considerado a indicar significancia estadística. Los resultados fueron procesados por un investigador cegado a los grupos de estudio.

REGISTRO DE DATOS.

Se anexa una copia de la forma que se empleó en la recopilación de datos (Apéndice A).

Se anexa una copia de la forma que se empleo como hoja de consentimiento informado, autorizada por el comité de Ética del Hospital Regional 1º de Octubre. I.S.S.S.T.E. (Apéndice B).

RESULTADOS.

De un período comprendido entre el 1 de enero del 2002 al 31 de Julio del 2002, 30 pacientes cumplieron criterios de inclusión para el estudio. De estos 16 fueron incluidos en el grupo testigo y 14 en el grupo experimental. La tabla 3 muestra las características basales de las variables estudiadas para ambos grupos de estudio en donde se observa que posterior al análisis estadístico no había diferencias significativas por lo cual se logró la representatividad. En la variable de medición de frecuencia respiratoria se observa que la diferencia estadística se encuentra limítrofe para evidenciar significancia, esto probablemente debido a falla en la aleatorización del estudio.

En la tabla 4 se observan los resultados espirométricos basales para ambos grupos de estudio, en donde se observa que posterior al análisis estadístico se observaron diferencias mínimas que no fueron estadísticamente significativas para los valores de FVC y FEV₁, lográndose la representatividad. Sin embargo para la comparación basal de los valores de PEF se mostró diferencia estadísticamente significativa, probablemente debido a falla en la aleatorización del estudio, sin embargo al no ser esta tomada como variable desenlace no afectó en la representatividad del estudio.

La tabla 5 muestra los resultados espirométricos interpretados en porcentaje de mejoría del esperado y del basal postratamiento para ambos grupos de estudio, en donde se observa que no hay diferencias significativas. Sin embargo en ambos grupos de estudio la variable desenlace (FEV₁) mostro mejoría mayor o igual al 15% por lo cual se interpretó como éxito de tratamiento con reversibilidad significativa. También se muestra los volúmenes espirométricos medidos postratamiento donde se observa mayores volúmenes en el grupo testigo, aunque

estas diferencias no mostraron significancia estadística. El objetivo de esta comparación era demostrar si existía diferencia significativa entre los valores espirométricos postratamiento entre los grupos de estudio, para demostrar que el uso de furosemide en la exacerbación aguda de los pacientes con asma crónica es mejor que el uso de salbutamol únicamente, demostrando que no hay diferencias entre los grupos.

Durante el tiempo de estudio ninguno de los pacientes mostró ninguna reacción secundaria conocida para algunos de los fármacos utilizados, siendo vigilado por parte del personal de urgencias y el investigador responsable intencionadamente la presencia de lesiones cutáneas, palpitaciones, náusea, vómito, parestesias, mareo, etc; para ninguno de los dos grupos, ni hubo necesidad de suspensión de tratamiento por deseos de abandono del paciente, agravamiento del mismo, falta de personal, etc.

Tabla 3. Características basales de los grupos de estudio.

	Salbutamol (n=16)	Salbutamol/Furosemide (n=14)	Valor p [¶]
Edad*	31.5 (21-58)	37.5 (18-68)	0.617
Sexo (M/F)	7/5	9/9	0.654
Evolución del asma*	10 (1-20)	10 (1-20)	0.475
Talla†	152 (130-170)	152.5 (144-169)	0.860
Presión arterial sistólica‡	120 (100-130)	130 (100-130)	0.078
Presión arterial diastólica‡	80 (60-80)	80 (60-80)	0.84
Frecuencia cardíaca§	78 (68-94)	80 (70-90)	0.592
Frecuencia respiratoria	14 (12-28)	16 (14-26)	0.054

* Años

† Centímetros

‡ milímetros de mercurio

§ Latidos por minuto

|| Respiraciones por minuto

¶ Determinada por la prueba U de Mann-Whitney

Tabla 4. Resultados espirométricos basales.

	Salbutamol n=16	Salbutamol/Furosemide n=14	Valor p‡
FVC basal*	2.09 (1.4-3.8)	1.985 (0.8-2.9)	0.382
FEV ₁ basal*	1.82 (0.9-2.6)	1.575 (0.6-2.5)	0.134
PEF basal†	210.5 (122- 391)	184.5 (54-310)	0.084
FVC basal (porcentaje del esperado)	61.5 (39-82)	56.5 (28-91)	0.519
FEV ₁ basal (porcentaje del esperado)	56 (26-76)	52.5 (25-73)	0.338
PEF basal (porcentaje del esperado)	57.5 (32-77)	40.5 (19-73)	0.029

* litros

† mililitros

‡ Determinada por la prueba U de Mann-Whitney

Tabla 5. Resultados espirométricos postratamiento.

	Salbutamol n=16	Salbutamol/Furosemide n=14	Valor p [‡]
Mejoría de la FVC (porcentaje del esperado)	10 (6-30)	12 (2-28)	0.532
Mejoría del FEV ₁ (porcentaje del esperado)	10.5 (5-26)	12 (1-46)	0.478
Mejoría del PEF (porcentaje del esperado)	11 (1-30)	13 (4-31)	0.560
Mejoría de la FVC (porcentaje del basal)	15 (7-75)	20 (2-96)	0.280
Mejoría del FEV ₁ (porcentaje del basal)	16 (8-92)	23 (8-63)	0.113
Mejoría del PEF (porcentaje del basal)	19 (8-86)	27.5 (1-67)	0.546
FVC*	2.685 (1.7-3.8)	2.430 (1-3.8)	0.289
FEV1*	2.08 (1-2.9)	1.860 (0.7-2.9)	0.289
PEF [†]	201.5 (2.5-466)	264.5 (130-450)	0.071

* litros

† mililitros

‡ Determinada por la prueba U de Mann-Whitney

DISCUSIÓN

Este trabajo tiene la finalidad de demostrar la eficiencia del uso del furosemide inhalado en el tratamiento de la exacerbación aguda en los pacientes con asma crónica. En estudios previos como en el reporte de O'Donnell y el estudio de Karpel se ha demostrado un incremento estadísticamente significativo en el FEV₁ de pacientes asmáticos con el uso de furosemide inhalado.

Se realizó una comparación entre las variables basales de ambos grupos de estudio (testigo y experimental), y se observaron diferencias mínimas en algunas de estas variables. Por lo cual se realizaron pruebas estadísticas sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos, por tanto se logró la representatividad. Para los resultados espirométricos basales se realizó comparación entre ambos grupos de estudio, tomando en cuenta de FVC, el FEV₁ y el PEF basales, encontrándose diferencias mínimas. Por lo cual se realizó análisis estadístico sin encontrarse diferencias estadísticas, por lo tanto se comprobó que la gravedad de la exacerbación aguda asmática era representativa para ambos grupos de estudio. Así mismo se realizó comparación del porcentaje del esperado para talla, sexo, edad, raza y temperatura ambiente de la FVC, FEV₁ y PEF basales, encontrándose diferencias mínimas, realizándole análisis estadístico, sin encontrarse diferencias significativas para los porcentajes del esperado para la FVC y FEV₁ basales, sin embargo se encontró diferencia estadística para el porcentaje del esperado de la PEF basal al comparar ambos grupos, esto interpretado por el daño pulmonar crónico causado por padecer asma crónico y probablemente debido a falla en la aleatorización del estudio; sin embargo al considerar el objetivo del estudio que es valorar la respuesta al tratamiento de la exacerbación asmática aguda y no el daño pulmonar crónico no significó alteración en la representatividad de los grupos para efectos del estudio.

Uno de los objetivos más importantes del estudio fue demostrar mayor mejoría en la respuesta aguda al tratamiento experimental de la exacerbación asmática. Al comparar los resultados espirométricos postratamiento la mejoría de ambos grupos de porcentaje con respecto al esperado no fue la aceptada por organizaciones internacionales como reversibilidad significativa, es decir no se cumplió el criterio de variable desenlace, para ambos grupos de estudio, además sin diferencias estadísticamente significativas al realizar comparación entre los mismos; esto se explica debido a la cronicidad del padecimiento en los pacientes estudiados así como a la severidad de la exacerbación aguda. Sin embargo los porcentajes de mejoría con respecto a las mediciones basales de la FVC, el FEV₁ y el PEF mostraron diferencias aceptadas internacionalmente como reversibilidad significativa, y aunque el grupo experimental mostró mayor diferencia de porcentajes de mejoría con respecto al grupo testigo, al efectuar análisis estadístico esta no demostró significancia estadística. Con respecto a la medición de volúmenes espirométricos postratamiento de la FVC, el FEV₁ y el PEF, aunque fueron mas altos para el grupo testigo, al realizar prueba estadística para la comparación de ambos grupos esta no mostró significancia estadística.

Por lo anterior, no se demostró mejoría de el uso de furosemide inhalado mas salbutamol en comparación de salbutamol como monoterapia en el tratamiento de la exacerbación aguda asmática, sin embargo debe de proponerse la realización de estudios de furosemide inhalado como monoterapia (la cual no se pudo realizar en este trabajo debido a no ser aceptado por el comité de ética), para el tratamiento de pacientes (cardiopatías, hipertensión, sensibilidad a fármacos, etc.) en quienes exista una contraindicación parcial o absoluta del uso de terapias convencionales (agonistas beta adrenérgicos, anticolinérgicos, inhibidores de fosfodiesterasa, etc.) para el tratamiento de la exacerbación asmática aguda.

CONCLUSIÓN.

En nuestro estudio se encontró que las características basales de las variables estudiadas, así como los resultados espirométricos basales mostraron diferencias mínimas, que al aplicarles análisis estadístico no mostró diferencias estadísticamente significativas, a excepción del porcentaje del esperado del PEF basal, esto probablemente por diferencias en cuanto a severidad de daño pulmonar crónico entre ambos grupos de estudio así como probablemente debido a falla en la aleatorización, sin embargo al comparar los resultados espirométricos postratamiento se demuestra que la reversibilidad significativa o mejoría de la exacerbación aguda asmática no tiene diferencias entre ambos grupos. Con esto podemos concluir que el grado de daño pulmonar crónico no influye en la capacidad de respuesta al manejo con fármacos para alivio rápido y que deben efectuarse otros métodos de aleatorización con mayor confiabilidad.

Además se demostró que aunque hay mínimas diferencias con mejor respuesta al manejo con salbutamol y furosemide inhalado en comparación con salbutamol como monoterapia estas no son estadísticamente significativas, sin embargo esto puede plantearse como base para estudios subsecuentes donde se utilice furosemide inhalado como monoterapia en la exacerbación aguda asmática, sobretodo en pacientes en quienes exista contraindicación parcial o absoluta de manejo con fármacos convencionales, o incluso al comparar el coste económico de los mismos contra furosemide. Debe proponerse a los comités de ética hospitalarios la aceptación de protocolos con furosemide inhalado como monoterapia para pacientes en quienes exista algún tipo de contraindicación para el uso de terapia convencional. Nosotros no pudimos realizar grupo experimental de este tipo debido a no haber sido aceptado por el comité de ética de nuestra unidad hospitalaria.

Así mismo es recomendable la realización de metanálisis debido a que los estudios publicados a la fecha cuentan con un número bajo de pacientes lo cual le resta poder a las conclusiones.

ANEXOS.

Apéndice A

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EFICACIA DEL FUROSEMIDE INHALADO EN LA EXACERBACIÓN AGUDA EN
PACIENTES CON ASMA CRÓNICA

Nombre: _____
Edad: _____ años
Sexo: (Masc) (Fem)
Talla: _____ cm.
Fecha: D()/M()/A().

Tiempo de evolución del asma: _____ años

Tratamiento actual de base del asma:

- a. _____
- b. _____
- c. _____

Marque solo un cuadro según corresponda:

	Sí	No
¿Tiene el antecedente conocido de asma?		
¿La exacerbación asmática actual tiene menos de 48 horas de evolución?		
¿Es usted mayor de 14 años?		

En caso de respuestas afirmativas, el paciente es candidato a ingresar al protocolo.

ESTA TESIS NO SALIÓ
DE LA BIBLIOTECA

Marque solo un cuadro según corresponda:

	Sí	No
¿Está usted embarazada o lactando?		
¿Padece usted insuficiencia renal?		
¿Padece usted insuficiencia hepática?		
¿Padece usted insuficiencia cardíaca?		
¿Padece usted enfermedad pulmonar crónica?		
¿Está usted bajo tratamiento con betabloqueadores?		
¿Se conoce con alergia a los fármacos en estudio?		
¿Padece alguna enfermedad psiquiátrica importante?		

En caso de una sola respuesta afirmativa, el paciente no es candidato a ingresar al protocolo.

Llene los cuadros según se le solicita:

¿Ha recibido algún betamimético inhalado en las últimas 6 horas?	Sí	No
En caso afirmativo, ¿cuántas inhalaciones ha recibido?		
¿Hace cuanto tiempo fue la última inhalación?		

Adjunte los signos vitales al ingreso:

TA	FC	FR	Temp.
(/)	latidos/min.	resp./min	° Centígrados

Marque solo un cuadro según corresponda:

	Sí	No
¿La frecuencia respiratoria es mayor a 30 por minuto?		
¿Se encuentra bradicardia relativa (<60 LPM)?		
¿Están abolidos o ausentes los ruidos respiratorios?		
¿El estado mental es somnoliento, soporoso o comatoso?		
¿Hay movimientos respiratorios paradójicos?		

En caso de una sola respuesta afirmativa, el paciente no es candidato a ingresar al protocolo.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

- Realice la espirometría según ha sido adiestrado y vacíe los datos basales de la pantalla del espirómetro:

	Teórico	Medido	Porcentaje
FVC			
FEV ₁			
PEF			

- Realice la aleatorización según las tablas e instaure el tratamiento indicado durante 20 minutos.

- Realice la espirometría posterior al tratamiento y reporte los datos del espirómetro:

	Teórico	Medido	Porcentaje
FVC			
FEV ₁			
PEF			

- Informe al paciente que el estudio ha terminado.

Nombre del médico: _____

Nota: Gracias por haber colaborado dentro de este protocolo de investigación

Apéndice B

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

EFICACIA DEL FUROSEMIDE INHALADO EN LA EXACERBACIÓN AGUDA EN PACIENTES CON ASMA CRÓNICA

1. Invitación:

Usted está siendo invitado a participar en una investigación médica en la cual estamos valorando el efecto extra que pueda tener el furosemide adicionado al tratamiento estándar con salbutamol (uno de los tratamientos estándar de la crisis asmática aguda).

2. ¿Cuál es el propósito del estudio?

Poder demostrar que el furosemide junto con salbutamol es más efectivo que salbutamol solo en romper la crisis asmática.

3. ¿Qué sucederá si usted decide tomar parte en este estudio?

Será asignado a uno u otro de los tratamientos al azar (la suerte lo decide):

a. Tratamiento estándar – salbutamol

b. Tratamiento en estudio – salbutamol + furosemide

Tendrá usted la misma oportunidad de recibir el tratamiento en estudio o el estándar; se le realizará una prueba donde solo tiene que soplar a través de un tubo para determinar el grado de obstrucción de sus vías aéreas, posteriormente se le administrará uno de los dos tratamientos por medio de un nebulizador (mascarilla) durante 20 minutos y al final se le realizará una nueva espirometría (para determinar cuanto se han abierto sus vías aéreas). Una vez terminado, se continuará su tratamiento completo en el servicio de Urgencias (u Hospitalización, en caso de que así lo requiera).

4. ¿Cuáles son los posibles riesgos y molestias?

Como la mayoría de los medicamentos, el furosemide puede causar efectos secundarios, estos pueden incluir aumento en la cantidad de orina, náusea, dolor de cabeza, disminución del potasio (calambres) y reacciones alérgicas.

5. ¿Cuáles son los posibles beneficios de tomar parte en el estudio?

Varios estudios realizados fuera del país, han mostrado que la combinación de furosemide y salbutamol puede ser superior a salbutamol solo en romper la crisis asmática, sin embargo, este efecto aun no ha sido totalmente probado, por lo cual es posible que usted no reciba ningún beneficio directo al tomar parte de este estudio; sin embargo, en caso de probar la efectividad del furosemide en el asma, redundará en una resolución más pronta de la crisis asmática para usted y otros pacientes asmáticos.

6. ¿Cuáles son sus derechos como paciente en un estudio clínico?

Participar en este estudio es completamente voluntario, si usted prefiere no participar, no necesita dar ninguna explicación. Si participa, usted tiene la libertad de retirarse del estudio en cualquier momento sin ninguna penalización o pérdida de los beneficios a los cuales tiene derecho y esto no afectará la disponibilidad de su atención médica presente o futura. Usted no recibirá pagos personales por estar involucrado en este estudio y no tendrá que pagar por ningún medicamento, exámenes, procedimientos y pruebas realizadas para el propósito del estudio.

7. ¿Será mantenida en forma confidencial su participación en este estudio?

La información obtenida durante el estudio será registrada en su carpeta médica personal; su nombre y cualquier otro dato personal serán tratados en forma confidencial y no serán entregados o revelados a ninguna persona sin su consentimiento escrito.

8. ¿Quién está organizando este estudio?

La finalidad del estudio es presentarlo como tesis de postgrado y está siendo organizado por un médico residente de 4° año de Medicina Interna en conjunto con el servicio de Alergia e Inmunología, Medicina Interna y Urgencias del H. R. "1° de Octubre".

9. ¿Quién ha revisado el estudio?

El comité de Ética , el departamento de Enseñanza e Investigación y los asesores de Alergia e Inmunología, Medicina Interna y Urgencias del hospital.

10. ¿Qué debe hacer si tuviera cualquier duda respecto a su participación?

Cualquier duda con respecto al estudio puede ser resuelta por el médico responsable de esta investigación, que le va a administrar el tratamiento.

Paciente:

Yo, en forma voluntaria acepto participar en este estudio de investigación habiéndome informado de manera clara y precisa en que consiste y habiéndome aclarado mis dudas a cualquier respecto. Al firmar este documento no he renunciado a ninguno de los derechos legales que de acuerdo con las leyes vigentes en México me corresponden como participante en un estudio de investigación.

_____	_____	_____
Nombre	Firma	Fecha

Testigo:

_____	_____	_____
Nombre	Firma	Fecha

Testigo:

_____	_____	_____
Nombre	Firma	Fecha

Registro: _____

ABREVIATURAS.

H.R.	Hospital Regional
I.S.S.S.T.E.	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los trabajadores del estado.
FVC	Capacidad vital forzada
FEV ₁	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
PEF	Flujo espiratorio pico
IL	Interleucina
APC	Células presentadoras de antígeno
PG	Prostaglandina
Tx	Tromboxano
LT	Leucotrieno
PAF	Factor activador plaquetario
Ig	Inmunoglobulina
GM-CSF	Factor estimulado de colonias granulocíticas-monocíticas
PFR	Prueba de función respiratoria
A-a DO ₂	Diferencia de oxígeno alveolo-arterial
Pa CO ₂	Presión parcial de dióxido de carbono
cc	Mililitro

REFERENCIAS.

- ¹ McFadden ER Jr. Asthma. En *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. Braunwald E, et al (eds). McGraw-Hill 1997.
- ² National Institutes of Health. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. March 1993. NHLBI Publication #95-3659, January 1995.
- ³ National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health, Pub No. 97-4051, Bethesda, MD, 1997.
- ⁴ Burr ML. Epidemiology of asthma. *Monogr Allergy* 1993; 31:80.
- ⁵ Castillo D. Antileucotrienos en el tratamiento del asma (tesis). Universidad Veracruzana 2000.
- ⁶ Sheffer AL, Taggart JS. The National Asthma Education Program. Expert panel report guidelines for the diagnosis and management of asthma. *Med Care* 1993; 31:MS20.
- ⁷ Mossman TR, Cherwinski HM, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. *J Immunol* 1986; 136:2348-57.
- ⁸ Cherwinski HM, Schumacher JH, Brown KD, Mossman TR. Two types of mouse helper T cell clone. Further differences in lymphokine synthesis between Th1 and Th2 clones revealed by RNA hybridization, functionally nonspecific bioassays, and monoclonal antibodies. *J Exp Med* 1987; 166(suppl 58):1229-44.
- ⁹ Holgate S. Mediator and cytokine mechanisms in asthma. *Thorax* 1993; 48:103.
- ¹⁰ Braman SS. Asma. En *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares, criterio práctico*. Khan MG y Lynch JP (eds), 1^a ed. Auroch 1998.
- ¹¹ Gilbert JA. Asthma. *N Engl J Med* 1992; 327:1928.
- ¹² Wardlaw AJ. The role of air pollution in asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:81.
- ¹³ Ebisawa M, Tachimoto H, Iikura Y, Akiyama K, Saito H. Role of cytokines and chemokines in the late phase allergic reaction. International Congress of Allergology and Clinical Immunology (16th: 1997: Cancún, México). Progress in allergy and clinical immunology, volume 4, Cancún (México): proceedings of the XVth International Congress of Allergology and Clinical Immunology, Cancún, México, October 19-24, 1997.
- ¹⁴ Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. Standardization of Spirometry. 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-1136.
- ¹⁵ Chesnutt MS, Prendergast TJ. Lung. In *Current Medical Diagnosis & Treatment*. 40th ed. Tierney LM, et al (eds). McGraw-Hill 2001.
- ¹⁶ Moss RB. Alternative Pharmacotherapies for Steroid-Dependent Asthma. *Chest* 1995; 107(3):817-25.
- ¹⁷ Chung KF, Barnes PJ. Loop diuretics and asthma. *Pulm Pharmacol* 1992; 5:1-7.
- ¹⁸ Bianco S, Pieroni MG, Refini RM, et al. Inhaled loop diuretics as potential new anti-asthmatic drugs. *Eur Respir J* 1993; 6:130-34.
- ¹⁹ Nichol GM, Alton EFWF, Nix A, Geddes DM, Chung KF, Barnes PJ. Effect of inhaled furosemide on metabisulphite and methacoline-induced bronchoconstriction and nasal potential difference in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:576-80.
- ²⁰ Lundergen CF, Fitzpatrick TM, Rose JC, Ramwell RW, Kot PA. Effect of cyclooxygenase inhibition on the pulmonary vasodilator response to furosemide. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 246:102-6.
- ²¹ Johnston GD, Hiatt WR, Nies AS. Factors modifying the early nondiuretic vascular effects of furosemide in man. A possible role of renal prostaglandins. *Circ Res* 1983; 53:630-35.
- ²² Brater D. Resistance to loop diuretics. Why it happens and what to do about it. *Drugs* 1985; 30:427-33.
- ²³ Williamson HE, Bourland WA, Marchand GR. Inhibition of ethacrinic acid induced increase in renal blood flow by indomethacin. *Prostaglandins* 1974; 8:297-301.
- ²⁴ Jackson KE. Diuretics. In *Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. Hardman GJ, Goodman GA, Limbird EL, et al (eds). McGraw-Hill 1996.

- ²⁵ Welsh MJ. Intracellular chloride activities in canine tracheal epithelium: direct evidence for sodium coupled intracellular chloride accumulation in chloride secreting epithelium. *J Clin Invest* 1983; 2:252-5.
- ²⁶ Sheppard D. What does exercise have to do with "exercise-induced asthma"? *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:592-4.
- ²⁷ O'Connor BJ, Chung KF, Chen-Worsdell YM, Fuller RW, Barnes PJ. Effect of inhaled furosemide and bumetanide on adenosine 5'-monophosphate and sodium metabisulfite-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1329-33.
- ²⁸ O'Donnell WJ, Rosenberg M, Niven RW, Drazen JM, Israel E. Acetazolamide and furosemide attenuate asthma induced by hyperventilation of cold, dry air. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1518-23.
- ²⁹ Welsh MJ. Inhibition of chloride secretion by furosemide in canine tracheal epithelium. *J Membr Biol* 1983; 71:219-26.
- ³⁰ Robuschi M, Pieroni M, Refini M. 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; 85:10-6.
- ³¹ Bianco S, Vaghi A, Robuschi M, Pasargiklian M. Prevention of exercise-induced bronchoconstriction by inhaled frusemide. *Lancet* 1988; 2:252-5.
- ³² Knox AJ, Britton JR, Tattersfield AE. Effect of sodium-transport inhibitors on bronchial reactivity *in vivo*. *Clin Sci* 1990; 79:325-30.
- ³³ Anderson SD, He W, Temple DM. Inhibition by furosemide of inflammatory mediators from lung fragments. *N Engl J Med* 1991; 324:131.
- ³⁴ 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 asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:561-6.
- ³⁵ Kirchner KA, Martin CJ, Bower JD. Prostaglandin E₂ but not I₂ restores furosemide response in indomethacin-treated rats. *Am J Physiol* 1986; 250:F980-5.
- ³⁶ Ielfrich U, Petroiano G, Ruefer R. In vitro effects of theophylline and furosemide on PLA₂. *Anesth Analg* 1998; 86(suppl 2):543S.
- ³⁷ Bianco S, Pieroni MG, Refini RM, Rottoli L, Sestini P. Protective effect of inhaled furosemide on allergen-induced early and late asthmatic reactions. *N Engl J Med* 1989; 321:1069-73.
- ³⁸ Verdiani P, DiCarlo S, Baronti A, Bianco S. Effect of inhaled frusemide on the early response to antigen and subsequent change in airway reactivity in atopic patients. *Thorax* 1990; 45:377-81.
- ³⁹ Robuschi M, Gambaro G, Spagnotto S, Vaghi A, Bianco S. Inhaled frusemide is highly effective in preventing ultrasonically nebulized water bronchoconstriction. *Pulmon Pharmacol* 1989; 1:187-91.
- ⁴⁰ Robuschi M, Vaghi A, Gambaro G, Spagnotto S, Bianco S. Inhaled frusemide (F) is effective in preventing ultrasonically nebulized 5.8% NaCl bronchoconstriction. *Eur Respir J* 1988;1(suppl 2):194s.
- ⁴¹ Polosa R, Lau LCK, Holgate ST. Inhibition of adenosine 5'-monophosphate and methacholine-induced bronchoconstriction in asthma by inhaled frusemide. *Eur Respir J* 1990; 3:665-72.
- ⁴² Pavord ID, Wishiewski A, Tattersfield AE. Inhaled frusemide and exercise induced asthma. evidence of a role for inhibitory prostanoids. *Thorax* 1992; 47:797-800.
- ⁴³ 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 asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:364-68.
- ⁴⁴ Grubbe RE, Hopp R, Dave NK, Brennan B, Bewtra A, Townley R. Effect of inhaled furosemide on bronchial response to methacholine and cold-air hyperventilation challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:881-84.
- ⁴⁵ Nichol GM, Alton EFWF, Nix A, Geddes DM, Chung KF, Barnes PJ. 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.

-
- ⁴⁶ Polsa R, Lau LCK, Holgate ST. Inhibition of adenosine 5'-monophosphate- and methacholine-induced bronchoconstriction in asthma by inhaled frusemide. *Eur Respir J* 1990; 3:665-72.
- ⁴⁷ Ventresca P, Nichoil GM, Barnes PJ, Chung KF. Effects of frusemide on the induction and potentiation of cough induced by prostaglandin F_{2a}. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33:514-16.
- ⁴⁸ O'Donnell WJ, Rosenberg M, Niven RW, Drazen JM, Israel E. Acetazolamide and furosemide attenuate asthma induced by hyperventilation of cold, dry air. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1518-23.
- ⁴⁹ Karpel JP, Dworkin F, Hager D. Inhaled furosemide is not effective in acute asthma. *Chest* 1994; 106(suppl 5):1396-1400.
- ⁵⁰ Karpel JP, Appel D, Breidbart D, Fusco MJ. A comparison of atropine sulfate and metaproterenol sulfate in the emergency treatment of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:727-29.
- ⁵¹ Appel D, Karpel JP, Sherman M. Epinephrine improves expiratory flow rates in patients with asthma who do not respond to inhaled metaproterenol sulfate. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:90-98.