

11227

59
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**HOSPITAL CENTRAL NORTE
PETROLEOS MEXICANOS**

**AMINOFILINA VS. AMINOFILINA
ASOCIADA A FUROSEMIDE EN
MICRONEBULIZACIONES PARA EL
TRATAMIENTO AGUDO DEL
BRONCOESPASMO**

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A

DR. MIGUEL A. ^{ANGEL} LABASTIDA BAUTISTA



PEMEX

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

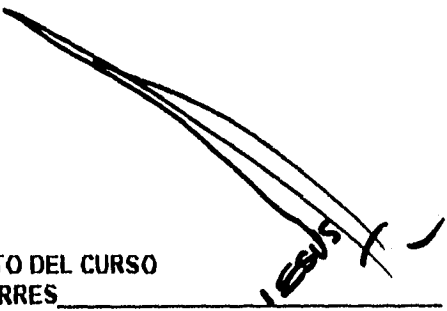


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.



PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO
DR. JESUS DIAZ TORRES
DIRECTOR H.C.N.C.N. PEMEX.

ASESORES DE TESIS:



DRA. ALEJANDRA ROSETE REYES
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGIA

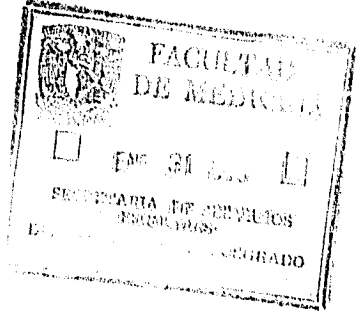


DR. MARCO A. CRUZ PADRON
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

AUTOR:



DR. MIGUEL A. LABASTIDA BAUTISTA
RESIDENTE 3er. Año MEDICINA INTERNA



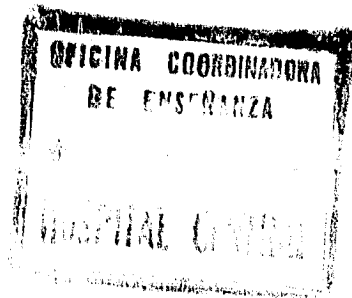
PROFESORES TITULARES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DR. ROGELIO ESPINOSA LOPEZ

A handwritten signature in black ink, appearing to read "R. Espinosa", written over a horizontal line.

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
DRA ROSA R. MOURINO PEREZ

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over a horizontal line.



DEDICATORIAS:

A MIS PADRES Y HERMANOS: *Por todo su apoyo, comprensión, consejos y estímulos para lograr esta meta.*

A MIS ABUELOS Y TIOS: *Por creer en mi, así como por su apoyo y confianza.*

AL Sr. JORGE y A LA Sra. EMMA: *Por su gran ayuda y por querer tanto a lo que más quiero.*

A MI ESPOSA MARISSA: *Por todo su amor, apoyo y confianza para seguir adelante y lograr nuevas metas. (TE AMO).*

A DANIELITA: *Por que es lo que más quiero, y por ser mi mayor estímulo para continuar superandome y lograr felicidad en todo.*

A MIS AMIGOS: *Por brindarme su amistad, por las vivencias y por aprender juntos.*

Y A DIOS: *Con humildad, respeto y admiración profunda por ser como es, así como por sus cuidados y ayuda para conseguir mis objetivos, sinceramente muchisimas GRACIAS y hasta SIEMPRE.*

GRACIAS POR TODO.

AGRADECIMIENTOS:

AL Dr. Espinosa López : *Por su apoyo, confianza y enseñanzas para conmigo.*

A los Médicos Adscritos : *Por su amistad, sus enseñanzas y por habernos otorgado su tiempo.*

Al Cuarto Piso : *Por haberme dejado aprender dentro de él, así como por los momentos difíciles y los momentos felices.*

A Dios : *Por que nos permite ser y estar en donde somos y estamos.*

GRACIAS.

INDICE

I. PRESENTACION

1. Página del Título.
2. Asesores.
3. Dedicatorias.
4. Agradecimientos.
5. Índice.
6. Introducción.

II. TEXTO

1. Marco Teórico.
2. Planteamiento y Justificación del Problema.
3. Objetivos.
4. Hipótesis.
5. Material y Métodos.
 - 5.1 Tipo de estudio.
 - 5.2 Población estudiada.
 - 5.2.1 Universo.
 - 5.2.2 Muestra.
 - 5.2.2.1 Técnica de muestreo.
 - 5.2.2.2 Tamaño de muestra.
 - 5.2.2.3 Criterios de Selección.
 - 5.3 Definición Operacional de Variables.
 - 5.4 Recolección de Información.
 - 5.5 Plan de Manejo Estadístico.
 6. Resultados.
 7. Discusión.

III. MATERIAL DE REFERENCIA

1. Bibliografía.
2. Anexos.

INTRODUCCION.

En el presente estudio se comparan dos tipos de tratamiento para manejo del broncoespasmo: por una parte se utilizan medidas convencionales ya conocidas para este problema, y por otra parte estas mismas medidas mas FUROSEMIDE en micronebulizaciones como fármaco en estudio; en base a ensayos experimentales previos y conocimientos teóricos de la fisiopatología del broncoespasmo, se analiza como un fármaco complementario en el manejo agudo de este padecimiento. El broncoespasmo se presenta en algún momento de la evolución natural de algunos padecimientos pulmonares tanto agudos como crónicos, destacando entre estos: (ASMA BRONQUIAL, BRONQUITIS CRONICA, ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA e INFECCIONES). Es importante destacar que el broncoespasmo es una situación frecuente en estas patologías, su presentación puede ser desde una forma muy leve y benigna hasta un proceso grave y severo que comprometa tanto a la función respiratoria como a la vida. La detección precoz y el tratamiento oportuno del broncoespasmo deben ser fundamentales para corregir en un principio: la abertura de la vía aérea y secundariamente evitar complicaciones debidas a la hipoxemia tisular a nivel sistémico, por lo que se han usado múltiples medicamentos con diferentes mecanismos de acción y diferentes vías de administración arrojando resultados favorables; dentro de los más usados en forma aguda se encuentran las METILXANTINAS y los ESTEROIDES, sin embargo ninguno de estos fármacos está exento de efectos secundarios por lo que deben usarse en forma racional.

En base a estos conocimientos se han investigado diversos fármacos buscando los mismos efectos terapéuticos pero tratando de disminuir los efectos secundarios. Actualmente, algunos de estos fármacos son los diuréticos de ASA; en un principio con modelos animales y más recientemente en seres humanos con respuestas alentadoras, sin embargo aún no son del todo contundentes debido a falta de estudios controlados. De tal forma que con los resultados de nuestro estudio estableceremos la posible utilidad como medida terapéutica en forma aguda así como sus probables efectos secundarios.

MARCO TEORICO

Desde épocas remotas (papiros egipcios A.C.) se ha tenido la evidencia de que enfermedades pulmonares durante su evolución natural pueden cursar con complicaciones diversas, mismas que van desde alteraciones leves hasta procesos graves que inclusive pueden poner en peligro la vida; una de estas complicaciones es el broncoespasmo, que de igual forma puede presentarse de una manera leve sin gran compromiso respiratorio, hasta un cuadro grave en que la función respiratoria esté lo suficientemente comprometida como para llevar al individuo a una verdadera asfixia.

El broncoespasmo se conoce desde varias decenas de años antes de CRISTO, tal evidencia es referida en sujetos que padecían ASMA y que ocasionalmente morían a causa del "cierre brusco de la vía respiratoria", las diferentes culturas y civilizaciones han dejado antecedentes sobre tal padecimiento con diferentes enfoques, que van desde el mítico-religioso, hasta un enfoque más científico y sistematizado acerca de tal situación y de esta forma proporcionar medidas terapéuticas contra el mismo.

Actualmente el broncoespasmo sigue acompañando a los padecimientos respiratorios agudos y crónicos, que se pueden presentar en cualquier momento de la evolución natural del padecimiento pulmonar subyacente; en la mayoría de las ocasiones desencadenado por agentes externos tales como: agentes físicos, químicos o infecciosos.

Ocasionalmente es difícil llevar a cabo una estadística precisa de los padecimientos respiratorios; en gran parte por problemas en el diagnóstico, área geográfica, regiones industrializadas y casos no identificados, a continuación mencionamos algunas cifras para orientarnos acerca de la magnitud de estos padecimientos.

Los padecimientos más frecuentes que suelen presentar broncoespasmo en algún momento de su evolución son: ASMA, BRONQUITIS CRÓNICA y la ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC). Estadísticas recientes señalan que en los ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA existe una frecuencia global del 3% a diferencia del 0.2% en relación a la población mundial; sin embargo estas cifras deberán tomarse con reserva dado lo difícil de llevar a cabo un proceso estadístico adecuado.

La mortalidad por estos padecimientos es relativamente baja con una morbilidad mayor, siendo más frecuente antes de los 5 años para pacientes con ASMA con una proporción de 3:2 a favor de los varones. Después de los 5 años afecta por igual a ambos sexos, mientras que para la EPOC la morbilidad aumenta después de la 4a-5a década de la vida, siendo también más frecuente en varones. Algunas cifras reportan que hasta un 20% de los sujetos de sexo masculino presentan bronquitis crónica que algunas de las veces sólo se identificará mediante estudios de histopatología cuando no existe evidencia clínica.

Respecto a los factores que contribuyen al desarrollo de estas patologías están: factores genéticos y familiares, infecciones, tabaquismo, contaminación ambiental y riesgo profesional. Una de las situaciones interesantes de estas patologías es que cuando se presentan en la etapa adulta, como por ejemplo el ASMA, la afección suele tornarse más grave, de aquí la importancia de tener disponibles más agentes farmacológicos para un mejor control de las crisis; de la misma forma podríamos decir que la gravedad también aumenta con la edad en los padecimientos crónicos que además cursan con otras enfermedades asociadas que contribuyen a la persistencia del broncoespasmo.

En relación a la fisiopatología del broncoespasmo cabe destacar el papel que juegan tanto la inflamación de la mucosa como la infiltración eosinofílica del epitelio bronquial; sin embargo otra situación importante es la contracción sostenida del músculo liso bronquial determinada por la liberación de mediadores químicos derivados de las células cebadas y consecuentemente alteración en las concentraciones intracelulares de los nucleótidos (AMP y GMP cíclicos), responsables de la regulación y control de numerosas reacciones bioquímicas, no obstante en ciertas ocasiones el broncoespasmo puede estar favorecido y además con tendencia a la persistencia debido a una alteración en la regulación del sistema nervioso.

parasimpático, ya que con la descamación epitelial se dejan descubiertos los receptores de adaptación rápida que al ser estimulados originan broncoconstricción refleja por vías eferentes y aferentes.

Por lo que la investigación acerca de los procesos fisiopatológicos del broncoespasmo ha permitido desarrollar una mejor terapéutica del mismo, sin dejar de lado una adecuada sistematización, efectividad y procurando menos efectos secundarios.

Desde la década de los cincuenta se inició el manejo del broncoespasmo con esteroides obteniendo respuestas favorables. Sin embargo de manera inicial no es frecuente el uso de los mismos, por lo que existen otros agentes farmacológicos de primera instancia, la diversidad de fármacos disponibles presentan diferentes mecanismos de acción, de tal forma que pueden utilizarse individualmente y/o en combinación dependiendo de las necesidades. Dentro de los fármacos más usados se encuentran los parasimpaticolíticos, bloqueadores alfa, beta adrenérgicos, metilxantinas, cromoglicato disódico y ketotifeno.

En las dos últimas décadas se ha investigado primordialmente sobre fármacos aplicados por vía intra-traqueal en forma de aerosol ó nebulizaciones, obteniendo buena respuesta sobre todo con el uso de esteroides, así como con el uso de parasimpaticolíticos y beta adrenérgicos. Actualmente se sigue investigando en forma insistente sobre nuevos fármacos para el manejo del broncoespasmo; tal es el caso de los DIURETICOS DE ASA administrados en micronebulizaciones, entre ellos los más investigados son: FUROSEMIDE, BUMETAMIDA y PIRETAMIDA.

A partir del año de 1989 (Bianco), (Vaghi) y (Rottoli) se iniciaron trabajos con estos fármacos inicialmente de forma experimental en modelos animales con respuestas controversiales; para algunos autores con buenos resultados y para otros con respuestas mínimas poco significativas; posteriormente se han efectuado estudios controlados con mejor seguimiento incluso en seres humanos, mismos que han arrojado buenos resultados; en un principio y hasta la fecha el mejor resultado se ha observado con FUROSEMIDE, con la gran ventaja de que prácticamente no presenta ningún efecto secundario posterior a su uso; también cabe destacar que su mecanismo de acción a

este nivel si bien hasta el momento no está del todo dilucidado se apoyan fuertemente con ensayos controlados tres probables teorías acerca de su funcionamiento a nivel bronquial, que son las siguientes:

- 1).- INHIBICION DE LA BOMBA DE Na/CI/K.
- 2).- MODIFICACION DE LA OSMOLARIDAD EN EL EPITELIO RESPIRATORIO.
- 3). ESTABILIZACION DE MEMBRANA EN LAS CELULAS CEBADAS.

Por lo que ante estos probables mecanismos de acción, es posible emplearlo como un agente terapéutico para el manejo del broncoespasmo, teniendo como base una indicación mas objetiva en situaciones agudas e incluso en ciertas ocasiones asociarlo a otros fármacos en forma sostenida según sea el caso y dependiendo de la respuesta al mismo. No obstante las hipótesis antes mencionadas no son las únicas por lo que a futuro seguramente se plantearan otras nuevas, propias del FUROSEMIDE a nivel bronquial así como en interacción con otros fármacos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los pacientes con ASMA, EPOC, BRONQUITIS CRÓNICA e INFECCIONES PULMONARES suelen presentar broncoespasmo. Como estrategia para prevenir complicaciones del mismo: evaluaremos al FUROSEMIDE en micronebulizaciones para el tratamiento inicial de estos pacientes.

JUSTIFICACION.

En nuestro medio los padecimientos respiratorios agudos y crónicos ocupan un lugar importante en cuanto a morbilidad se refiere, tanto en la población infantil como en la población adulta; una característica importante de estos padecimientos es el broncoespasmo, apareciendo frecuentemente como principal manifestación del cuadro respiratorio, tanto en forma aguda como crónica e independientemente del factor desencadenante. Si bien la mortalidad en estos padecimientos no es muy elevada, es de vital importancia el manejo rápido y eficaz para restaurar lo más pronto posible la función respiratoria y evitar de esta forma complicaciones más graves e irreversibles sobre todo en pacientes con enfermedades cardíacas asociadas. Actualmente existe una diversidad de agentes farmacológicos para el manejo del broncoespasmo, eficaces pero con efectos secundarios. El uso reciente de los diuréticos de ASA ofrece una alternativa rápida, segura y de menor costo para el tratamiento de estos pacientes.

OBJETIVO.

Evaluar la eficacia de AMINOFILINA más FUROSEMIDE en micronebulizaciones, comparada contra AMINOFILINA más PLACEBO en el manejo del broncoespasmo agudo.

HIPOTESIS.

La combinación de FUROSEMIDE en micronebulizaciones más AMINOFILINA para el tratamiento agudo del broncoespasmo será más rápida y eficaz para la reversión del mismo; consecutivamente con mejoría clínica, espirométrica y gasométrica.

MATERIAL Y METODOS.

TIPO DE ESTUDIO:

El presente estudio de investigación; es un ensayo clínico, controlado, prospectivo, longitudinal y comparativo simple.

POBLACION ESTUDIADA.

UNIVERSO:

Se estudiaron pacientes derechohabientes al servicio médico del Hospital Central Norte "PEMEX", captados en los servicios de Urgencias, Neumología y Hospitalización que reunieron los criterios de inclusión para el presente estudio y que se manejaron en forma intrahospitalaria.

MUESTRA:

El tamaño de muestra fue calculado para comparación de variables cuantitativas o dimensionales con una α de 0.05 y una β de .20 con una $n = 23$ por grupo.

TECNICA DE MUESTREO:

Se llevó a cabo mediante muestreo aleatorio simple en bloques de

CRITERIOS DE SELECCION.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- a).- Hombres y Mujeres mayores de 15 años.
- b).- Datos clínicos de broncoespasmo.
- c).- Antecedentes previos o recientes de ASMA, E.P.O.C. y BRONQUITIS CRONICA.
- d).- sin tratamiento esteroldeo hasta 2 semanas previas al ingreso del protocolo.
- e).- Consentimiento por escrito del paciente.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- a).- Pacientes fuera de los rangos de edad señalados.
- b).- Pacientes con inestabilidad hemodinámica cardio-pulmonar.
- c).- Pacientes con desequilibrio electrolítico (Na, Cl, K).
- d).- Pacientes con trastorno del ritmo cardiaco.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- a).- Pacientes que presenten taquicardia en forma importante secundaria al uso de AMINOFILINA.
- b).- Pacientes que presenten alteración hemodinámica a nivel cardiopulmonar durante la maniobra terapéutica.
- c).- Otros efectos secundarios indeseables con los medicamentos.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

VARIABLES.

VARIABLES DEPENDIENTES:

Disminución o desaparición del broncoespasmo: se evaluará mediante 3 criterios: clínicos, espirométricos y gasométricos.

a).- Clínicos: disminución o ausencia de estertores y sibilancias, así como datos de dificultad respiratoria (aleteo nasal, tiro intercostal y cianosis).

b).- Espirométrico: espirometría en ambos grupos, tomando valores de referencia según tipo de espirómetro a emplear, con determinaciones antes de iniciar el tratamiento (basal), así como al término del mismo para posteriormente evaluar ambos flujos espirométricos.

c).- Gasometría arterial: de igual manera en ambos grupos se realizó gasometría arterial antes y después del manejo, evaluándose posteriormente cambios en la oxenia y los niveles de bióxido de carbono.

VARIABLES INDEPENDIENTES.

Dosificación de medicamentos: una vez que se incluyeron los pacientes en el estudio se formaron dos grupos: un grupo control (A) y un grupo de estudio (B).

GRUPO CONTROL: Aminofilina a dosis convencionales de impregnación y dosis de mantenimiento calculada según criterios ya establecidos.

Micronebulizador con placebo (sol. salina al .9%).

GRUPO DE ESTUDIO: Aminofilina de igual manera que en el grupo control.

Furosemide en micronebulizaciones 40mgs. más 2cc. de solución salina al .9%.

METODOLOGIA.

Una vez identificado el broncoespasmo en los diferentes servicios de captación, se procedió a realizar Historia Clínica completa, así como determinaciones basales en ambos grupos que incluyeron exámenes de laboratorio y gabinete (BHC, QS, ES) y (Rx Torax y E. K. G.) respectivamente. En ambos grupos además de los exámenes de laboratorio ya mencionados se les realizó determinaciones espirométricas y gasométricas antes y después de la terapéutica empleada, dichos procedimientos fueron realizados por un médico residente de Medicina Interna con apoyo del servicio de Inhaloterapia con las siguientes maniobras:

MANIOBRA I (GRUPO A): Posterior a la realización de espirometría y gasometría, se administró Aminofilina I.V. con una dosis de impregnación calculada a 5 mgs. por Kg de peso para administrar en 20 - 30 minutos diluida en una solución glucosada al 5% 250cc: la dosis de mantenimiento se calculó por Kg/Hr.: con los siguientes criterios:

- 1).- Pacientes ASMATICOS: .4 - .7mgs/Kg/Hr.
- 2).- Pacientes con E.P.O.C.: .2 - .4mgd/Kg/Hr.
- 3).- Pacientes FUMADORES: 7 - 9mgs/Kg/Hr.

Al mismo tiempo se inició micronebulización con placebo, en el caso de este grupo se usaron 6cc de solución salina al .9% administrándose en un tiempo aproximado de 20 - 30 minutos, posteriormente al término de esta micronebulización se procedió nuevamente a la realización de espirometría y gasometría arterial de control; se vigilaron de cerca la presencia de posibles efectos secundarios de la AMINOFILINA y según la respuesta se decidió continuar o suspender la maniobra terapéutica.

MANIOBRA II (GRUPO B): En este grupo se procedió de igual manera a la realización de gasometrías arteriales y espirometrías previas al inicio de la AMINOFILINA, la dosis de esta misma tanto para la impregnación así como para el mantenimiento fueron calculadas de igual manera según los criterios antes señalados; al mismo tiempo se aplicaron micronebulizaciones con FUROSEMIDE a una dosis de 40 mgs. (2 amps de 20mgs c/u) más 2cc de solución salina al .9% para pasar en 20 - 30 minutos, de la misma forma al término de esta se realizaron nuevamente gasometría arterial y espirometría de control; vigilandose también los posibles efectos secundarios de los medicamentos utilizados.

La respuesta al manejo se valoró según variables CLINICAS, ESPIROMETRICAS y GASOMETRICAS entre las determinaciones basales y las determinaciones de control posterior al manejo.

PLAN DE MANEJO ESTADISTICO.

Para el análisis de las variables de interés se usaron las siguientes pruebas: **WILCOXON** para valorar las diferencias antes y después de las variables gasométricas y espirométricas de cada grupo. **U MANN-WHITNEY** para valorar las diferencias entre las variables del grupo "A" y grupo "B". Tomandose como significativa una $p < 0.05$ unimarginal.

RESULTADOS.

El estudio se llevo a cabo en el periodo comprendido entre Mayo-Diciembre de 1994. Se incluyeron 22 pacientes, todos ellos con broncoespasmo diagnosticado según criterios de inclusión. Fueron pacientes de ambos sexos, 16 mujeres y 6 hombres con un promedio de edad de 56a. con un rango de 38 a 77a. Se formaron 2 grupos: un grupo control con 10 pacientes (grupo A) y un grupo de estudio con 12 pacientes (grupo B). Los pacientes contaban con los siguientes diagnósticos: 10 pacientes con E.P.O.C. (45.4%) de los cuales 4 pertenecían al grupo A y 6 al grupo B. 7 pacientes con ASMA BRONQUIAL (31.8%) de los cuales 2 pertenecían al grupo A y 5 al grupo B. 3 pacientes con BRONQUITIS CRONICA (13.6%) de los cuales 1 pertenecía al grupo A y 2 al grupo B. 2 pacientes con INFECCION RESPIRATORIA BAJA (9%) con un paciente al grupo A y el otro al grupo B. En los pacientes con E.P.O.C. los factores precipitantes en 7 pacientes se relacionaron con procesos infecciosos de vías respiratorias altas y en los 3 restantes se relacionó con cambios de la temperatura ambiental. En los pacientes con ASMA los factores precipitantes en 5 pacientes se relacionaron con antecedentes alérgicos ya conocidos de cada paciente y en 2 el factor precipitante fue inespecífico. En los pacientes con BRONQUITIS CRONICA se relaciono con cambios de la temperatura ambiental, y en los pacientes con infección respiratoria baja solamente tuvieron relación con el mismo proceso infeccioso, no existiendo en estos últimos antecedentes previos de NEUMOPATIA CRONICA.

En el grupo control (A) 1 paciente presento broncoespasmo leve, 8 broncoespasmo moderado y uno sólo con broncoespasmo severo; las espirometrías y gasometrías basales mejoraron posterior a la maniobra terapéutica empleada en este grupo con una $p < .01$ en todas las variables (FEV1, FVC, O2, y CO2). La respuesta clínica mejoró en 9 pacientes, y solo en uno con broncoespasmo severo no se observó respuesta, en este grupo ningún paciente curso con efectos secundarios a la terapéutica empleada.

En el grupo de estudio (B) 2 pacientes presentaron broncoespasmo leve, 8 broncoespasmo moderado y 2 broncoespasmo severo, las espirometrías y gasometrías basales mejoraron posterior a la maniobra terapéutica empleada en este grupo con una $p < .01$ en todas las variables (FEV1, FVC, O2 y CO2). La respuesta clínica mejoro en 11 pacientes, y sólo en uno con broncoespasmo severo no se observo mejoría; tampoco en este grupo se observaron efectos secundarios a la terapéutica empleada.

Al comparar las variables entre ambos grupos, antes y después del tratamiento, se obtuvo una $p=0.10$ para la variable (FEV1) siendo esta estadísticamente no significativa. Para la variable (FVC) se obtuvo una $p > 0.10$ estadísticamente no significativa. La variable O2 resulto con una $p < 0.002$ siendo la única variable estadísticamente significativa. Para la variable (CO2) se obtuvo una $p > 0.10$ estadísticamente no significativa. A pesar de que 3 de las 4 variables a evaluar no fueron estadísticamente significativas, se observo una mejoría leve de los parámetros basales comparados con los parámetros de control post-tratamiento en relación y a favor del grupo de estudio (B) contra el grupo control (A).

En ningún caso se presentaron efectos secundarios al uso de la metibantina, ni del furosemide.

DISCUSION.

El presente trabajo se llevo a cabo para valorar la respuesta del FUROSEMIDE en micronebulizaciones como terapéutica complementaria para el manejo del broncoespasmo. Destaca actualmente el broncoespasmo como una complicación pulmonar aguda potencialmente peligrosa para cualquier paciente, independientemente de la patología respiratoria que lo esté ocasionando. Por lo que es motivo de nuevas investigaciones con nuevos fármacos así como con fármacos ya existentes ó asociados entre sí.

En cuanto a los resultados obtenidos hemos encontrado similitud con los trabajos realizados por Bianco & Cols.(1), en donde las variables espirométricas mejoran en los pacientes manejados con FUROSEMIDE en micronebulizaciones. En base a los probables mecanismos de acción a nivel pulmonar del FUROSEMIDE se ha propuesto su utilidad como tratamiento alternativo para el manejo agudo del broncoespasmo. Reportes de Bianco & Cols.(4), en pacientes asmáticos son similares a nuestros resultados tambien en pacientes con asma bronquial. Los reportes previos no mencionan una dosis estándar, sin embargo se han usado dosis que van de 40 - 60 mgs. lo que ha permitido recabar resultados alentadores: algunos trabajos como los de O Connor & Cols.(8), reportan buenos resultados con 40mgs. sin referir efectos secundarios, de tal forma que en base a las teorías acerca de su mecanismo de acción y a los resultados obtenidos, esta dosis puede ser eficaz y no parece tener efectos secundarios que comparandolo con otros trabajos en donde se han llegado a usar hasta 60 mgs. reportando resultados muy similares Chin (11). Las dosis empleadas en nuestro trabajo arrojan resultados similares.

Por otra parte, tomando en cuenta que es un fármaco que se aplica en forma local sobre el epitelio bronquial, ofrece la ventaja de que se puedan alcanzar concentraciones adecuadas con menores efectos a nivel sistémico. En el presente trabajo se obtuvo mejoría significativa de las variables de un mismo grupo, antes y después del tratamiento, de igual manera se observó mejoría de las variables entre el grupo control y el grupo de estudio

En lo que respecta a la comparación de las variables entre los dos grupos, solo se observó significancia estadística en cuanto a la variable (O₂); congruente con los resultados obtenidos por Hui & Cois (14), en donde además se menciona mejoría en la variable (FEV₁).

Esta situación es de suma importancia ya que juega un gran papel el que uno sea capaz de mejorar la ventilación pulmonar independientemente del medicamento a emplear asegurando de esta manera una mejoría en la oxemia central. Por otra parte aunque las variables espirométricas no fueron estadísticamente significativas, sí se observó mejoría de las determinaciones antes y después del tratamiento; con esto se apoyan las hipótesis antes mencionadas ya que la mejoría de las variables básicamente dependen de la broncodilatación secundaria al relajamiento del músculo liso bronquial proporcionando una mejor oxemia y mejores volúmenes ventilatorios.

A pesar de haber utilizado para ambos grupos una metilxantina, se observaron las diferencias del grupo control contra el grupo de estudio, inicialmente se optó por este diseño más que nada por razones éticas y de seguridad para el paciente, advirtiendo de antemano que hasta estos momentos no existe ningún esquema específico para la dosificación del FUROSEMIDE usado a este nivel; es por eso que la selección de la dosis se realizó en base a la bibliografía consultada.

Con los resultados obtenidos podemos resumir que a pesar de tener una muestra pequeña de pacientes, existen datos que apoyan el uso del FUROSEMIDE como medicamento alternativo para el manejo agudo del broncoespasmo, así mismo hacemos énfasis de que no se observó ningún efecto secundario al uso del mismo, lo que bien podría plantearse como una base para intentar estudios con mayor dosis buscando quizás aún mejor respuesta, y probablemente sin efectos secundarios; de igual manera ante los resultados obtenidos podría plantearse también un estudio comparativo entre FUROSEMIDE contra otro u otros fármacos utilizados para el manejo del broncoespasmo. Así mismo plantear la posibilidad que a través de estudios se demuestre el costo-beneficio en relación a otros medicamentos más costosos.

Finalmente creemos que nuestro estudio puede ser aplicable a nuestro medio con la finalidad de mejorar el broncoespasmo en forma aguda y por lo consiguiente disminuir las complicaciones pulmonares y sistémicas que de él se derivan.

CONCLUSIONES.

El uso de FUROSEMIDE en micronebulizaciones mas AMINOFILINA mejora significativamente la oxemia.

La dosis de 40 mgs. de FUROSEMIDE en micronebulizaciones es eficaz y segura para el manejo agudo del broncoespasmo.

Ambos esquemas terapéuticos son eficaces favoreciendo los resultados al grupo de estudio con FUROSEMIDE.

No se observaron efectos secundarios con el uso de FUROSEMIDE.

Nuestra maniobra terapéutica puede ser aplicada a nuestro medio por su eficacia mostrada y por su seguridad así como por su bajo costo.

Deberán realizarse más estudios comparativos y con mayor tamaño de muestra para dar mayor validez a nuestros resultados.

BIBLIOGRAFIA.

1. - Bianco M; Vaghi A; Robuschi M; Furosemide: a "new" antireactive agent. It works only by inhalation. *Eur Respir J*, 1988; 1:2s.
2. - Bianco S; Vaghi A; Robuschi M; Pasargiklian M; Prevention of exercise-induced bronchoconstriction by inhaled furosemide. *Lancet*, 1988; 252-255.
3. - Bianco S; Pieroni M; Refini M; Sturman A; Robuschi M. Inhaled furosemide prevents allergen-induced bronchoconstriction in atopic asthmatics. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 137 : 27-38.
4. - Bianco S; Pieroni M; Refini M; Roltoli L; Sestini P. Protective effect of inhaled furosemide on allergen induced early and late asthmatic reactions. *N Engl J Med*. 1989; 141:447-459.
5. - Verdiani P; DiCarlo S; Bartoni 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: 377-381.
6. - Bianco S; Pieroni M; Refini R; et al. Attenuation of the bronchial response to allergen by inhalation of furosemide after allergen challenge. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 141:531-543.
7. - Vaghi A; Robuschi M; Sestini P; et al. Comparison of inhaled furosemide and bumetamide in preventing ultrasonically nebulized water bronchoconstriction. *Eur Respir J*. 1990; 3: 93-104.
8. - O Connor B; Chung K; Chen-Wordell Y; Fuller R; Barnes P. Effect of inhaled furosemide and bumetamide on adenosine 5'-monophosphate and metabisulphite induced bronchoconstriction in asthmatics. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 143: 1329-1334.
9. - Bianco S; Robuschi M; Vaghi A; et al. Protective effect of inhaled piretamide on the bronchial obstructive response to ultrasonically nebulized water. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 143: 210-223.

10. - Vaghi A; Pieroni M; Robuschi M; et al. Preventive effect of furosemide and salbutamol on ultrasonically nebulized water. *Eur Respir J.* 1991; 4: 606-618.
11. - Chin T; Nussbaum E; Beneficial effect of aerosolized furosemide in pediatric asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143: 624-631.
12. - Bianco S; Robuschi M; Vaghi A; et al. Combined treatment with inhaled furosemide and lysine acetylsalicylate in steroid-dependent asthma. *Eur Respir J.* 1991; 4: 343-349.
13. - Yeo C; O Connor B; Chen-Worsdell M; Barnes P; Chung F. Protective effect of loop diuretics, piretamide and furosemide, against metabisulphite-induced bronchoconstriction in asthma. *Eur Respir J.* 1992; 5: 1184-1188.
14. - Hui K; Kho T; Tan W. Effect of inhaled furosemide on a persistent bronchoconstriction in patients with chronic asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145: 736-742.
15. - Brignani F; Efficacy of inhaled furosemide in preventing bronchoospasm. *Allergy.* 1992; 42: 107-119.
- 16.- Welsh M; Mechanisms of airway epithelial ion transport. *Clin Chest Med.* 1986; 7: 273-293.
- 17.- Widdicombe J; Nathanson I; Highland E. Effect of "loop" diuretics on ion transport by dog tracheal epithelium. *Am J Physiol.* 1986; 245:388-396.
- 18.- Lant A. Diuretics: clinical pharmacology and therapeutical use. *Drugs.* 1986;29:57-87.

19.- Robuschi M; Vagui A; Gambaro G; Spagnotto S. Inhaled furosemide is effective in preventing ultrasonically nebulized 5.8% NaCl bronchoconstriction. *Eur Respir J*. 1998; 1: 193-199.

20.- Robuschi M; Gambaro G; Spagnotto S; Vaghi A. Inhaled furosemide is highly effective in preventing ultrasonically nebulized water bronchoconstriction. *Pulm Pharmacol*. 1989; 1:187-191.

21.- Vaghi A; Robuschi M; Berni F; Bianco S. Effect of inhaled furosemide on bronchial response to histamine in asthmatics. *Eur Resp J*. 1989;1: 406-412.

22.- Wood A; Dinh X; Higenbottam T; Cremona G. Metoxamine and furosemide inhibit nasal transepithelial potential difference: a possible protective mechanism in the prevention of exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 139: 478-486.

23.- Rottoli L; Rottoli P; Sparnacci F; Bianco S. In vitro effect of furosemide on a O2 production. *Eur Respir J*:1989;2:861-872.

24.- Grubbe R; Hoop R; Dave N. Effect of Inhaled furosemide on the bronchial response to methacholine and cold air hyperventilation challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 1990; 85: 881-884.

25.- Polosa R; Leuu L; Holgate S: Inhibition of adenosine 5'-monophosphate- and methacholine-induced bronchoconstriction in asthma by inhaled furosemide. *Eur respir J*. 1990; 3: 665-672.

26.- Fujimura M; Sakamoto S; Kamio Y. Effect of inhaled furosemide on bronchial responsiveness to methacholine. *N Engl J Med*. 1990;6:935-939.

27.- Cheung D; Bel E; Van der V; Dijkman J; Sterk P: The effect of inhaled furosemide on histamine and leukotriene D₄ induced airway narrowing in asthmatic subjects. *Eur Respir J.* 1990; 4: 605-615.

28.- Sestoni P; Renzoni E; Vagliasindi M; Bianco S: Inhibitory effect of furosemide on FMLP - induced chemotaxis of human granulocytes in vitro. *Eur Respir J.* 1990; 3: 348-353.

29.- Rottoli P; Rottoli L; Marino M. Effect of furosemide on lysosomal enzyme secretion by alveolar macrophages. *Eur Respir J.* 1990;3: 307-315.

30.- Cogo A; Dal R; Clni E; Turco P. Protective effect of inhaled furosemide against Va/Qc disturbances induced by ultrasonically nebulized distilled water in asthmatics. *Eur Respir J.* 1991; 4: 606-619.

31.- Moscato G; Dellabianca A; Falagiani P: Inhaled furosemide prevents both the bronchoconstriction and increase in neutrophil chemotactic activity induced by ultrasonic "fog" of distilled water in asthmatics. *Am Respir Dis.* 1991; 143: 561-566.

32.- Polosa R; Rajakulasingan K; Gratzlou C; Holgate S: Inhaled loop diuretics attenuate bronchial responsiveness to methacholine in normal subjects. *Eur Respir J.* 1991; 14: 605-611.

33.- Stone R; Yeo T; Barnes P; Chung K: Furosemide inhibits cough but not bronchoconstriction to prostaglandin PGF₂ α in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143:458-463.

34.- Berti F; Rossoni G. Buschi A; Zuccari G; Villa L. Inhaled furosemide prevents immunological respiratory changes and mediator release in guinea-pig. *Eur Respir J.* 1991; 4: 445-465.

- 35.- Anderson S; Wei H; Temple D: Inhibition by furosemide of inflammatory mediators from lung fragments. *N Engl J Med.* 1991; 324: 131-138.
- 36.- Scoloperto M; Marini M; Brasca C; Fasoli A; Mattoli S: The protective effect of furosemide on the generation of superoxido anions by human bronchial epithelial cells and pulmonary macrophages in vivo. *Pulm Pharmacol.* 1991; 4: 80-84.
- 37.- O Connor B; Ridge S; Barnes P; Chung K. The role of cyclooxygenase products in the inhibition of sodium metabisulphite-induced bronchoconstriction by furosemide in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143: 210-215.
- 38.- Blanco S; Vaghi A; Pieroni M: Potentiation of the productive effect of inhaled furosemide on the bronchial obstructive response to ultrasonically nebulized water by inhaled lysine acetylsalicylate. *Eur Respir J.* 1991; 4: 60
- 39.- O Connor B; Chen-Wordsell Y; Yilmaz G. Barnes P. Furosemide via a metered dose inhaled (MDI): dose-dependent inhibition of bronchoconstriction but not cough responses to sodium metabisulfite (MBS) in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145: 733-745.
- 40.- Gato J; Croced M; Costa E: Effect of furosemide on in vitro histamine release *Allergy.* 1992; 47: 141-149.
- 41.- Robuschi M; Vaghi A; Spagnolto S: Inhaled sodium salicylate does not enhance the protective activity of furosemide against ultrasonic fog. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145: 56-64.
- 42.- Robuschi M; Scuri M; Vaghi A: Inhaled acetylsalicylic acid enhances the protective effect of furosemide against exercise - induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145: 726-730.

A N E X O S

TRATAMIENTO DEL BRONCOESPASMO AMINOFILINA vs. FUROSEMIDE

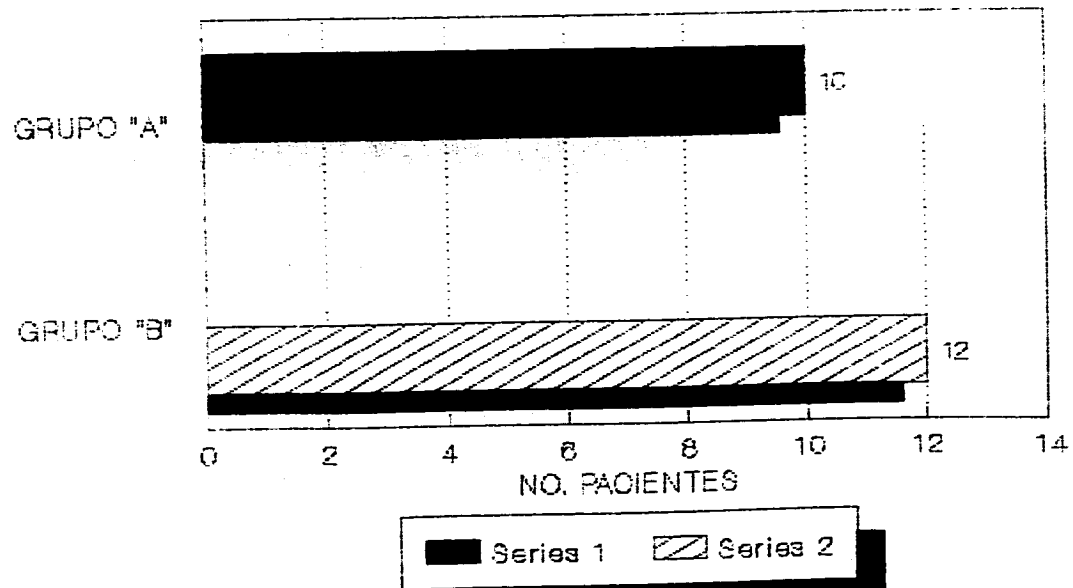


TABLA 1.

TRATAMIENTO DEL BRONCOESPASMO AMINOFILINA vs. FUROSEMIDE

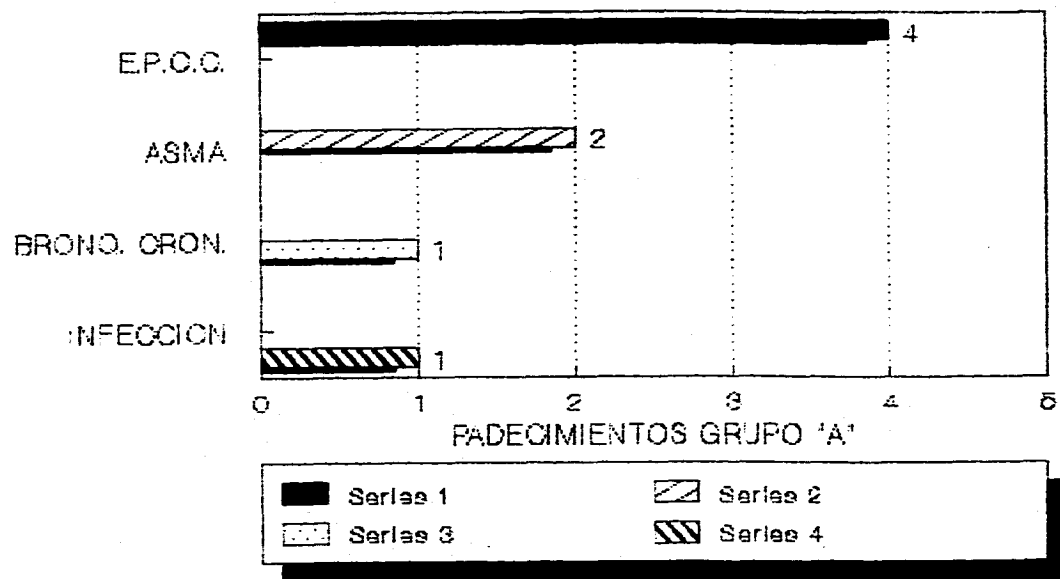


TABLA 2.

TRATAMIENTO DEL BRONCOESPASMO AMINOFILINA vs. FUROSEMIDE

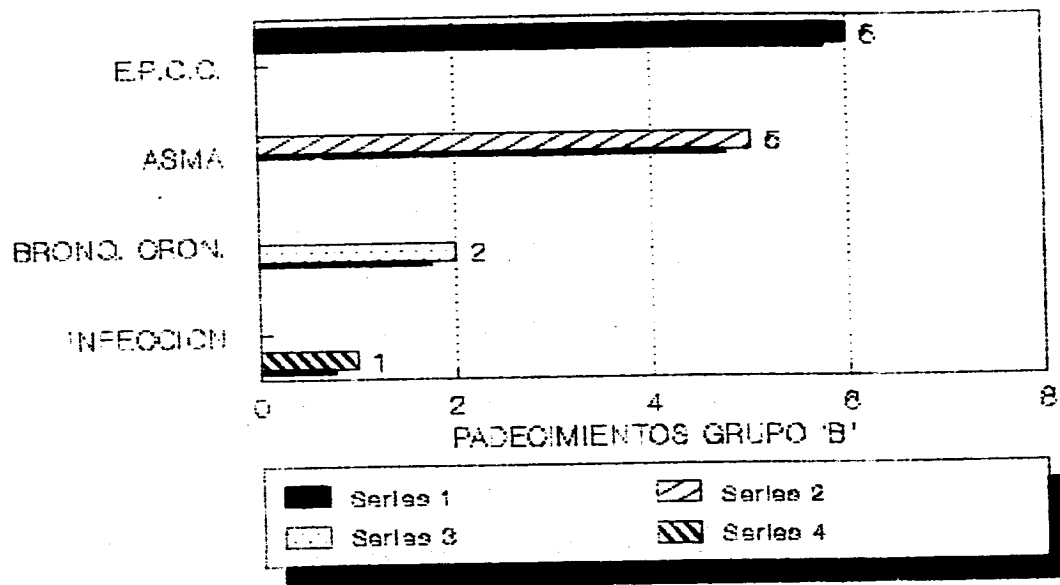
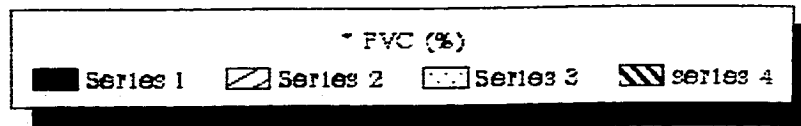
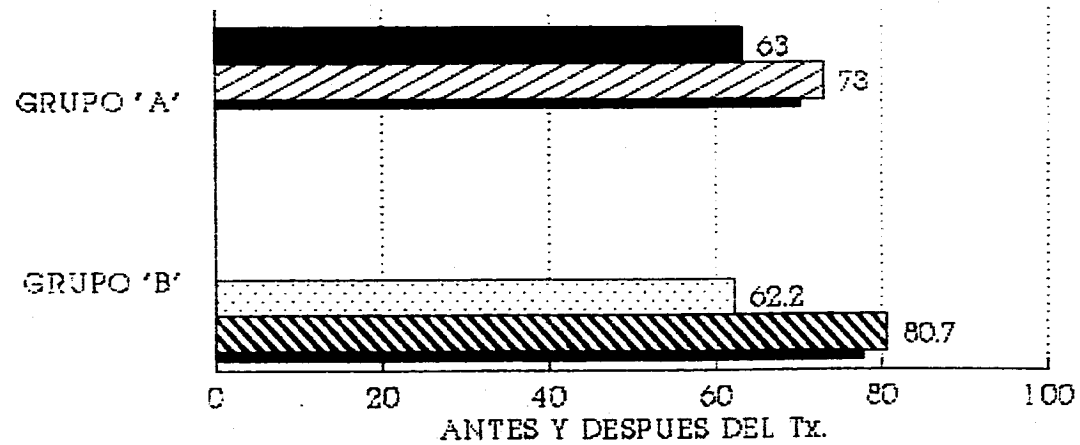


TABLA 3.

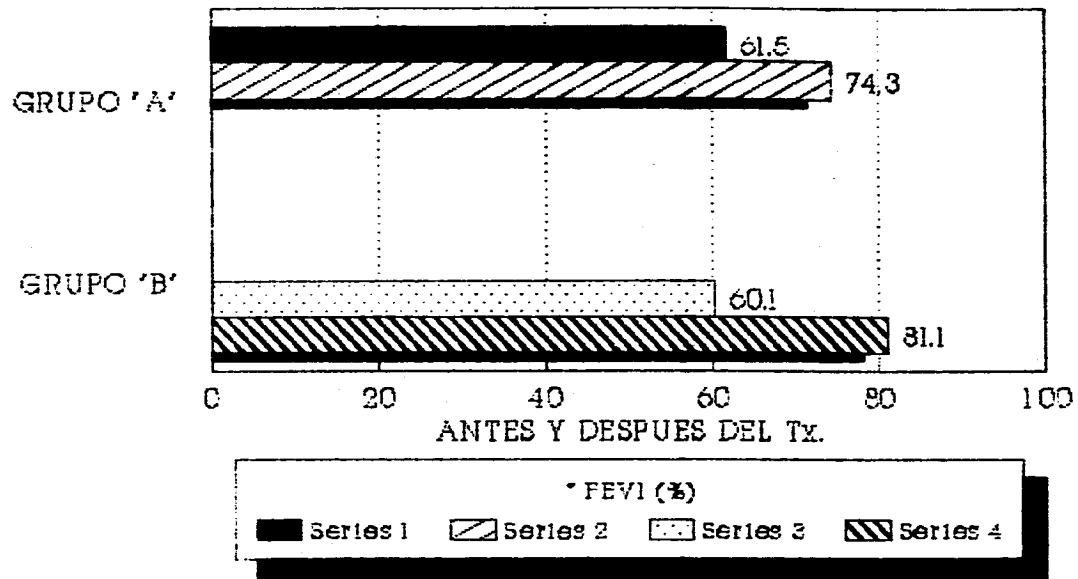
TRATAMIENTO DEL BRONCOESPASMO AMINOFILINA VS. FUROSEMIDE



n=22

TABLA 4.

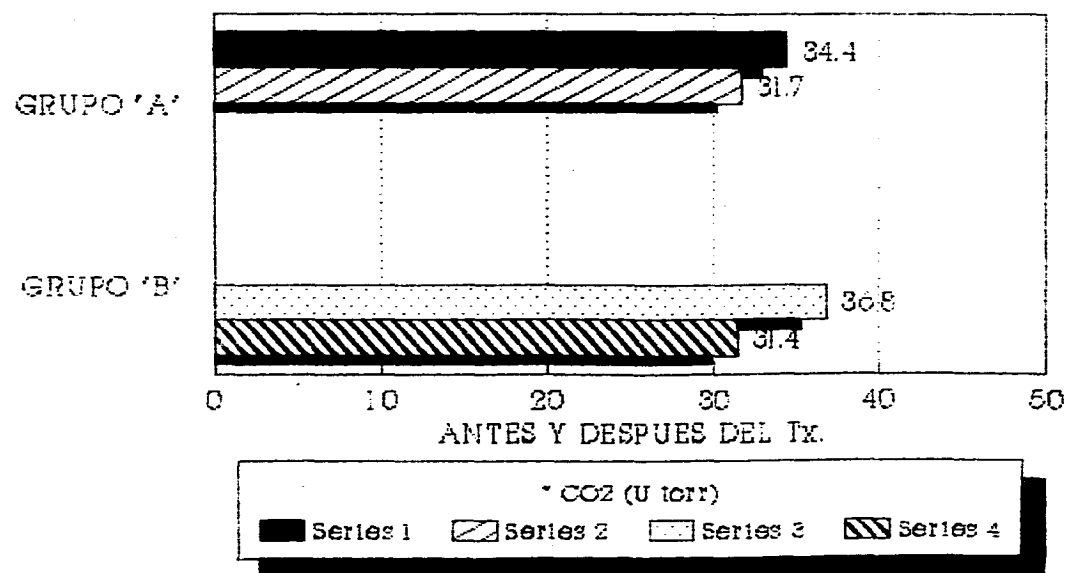
TRATAMIENTO DEL BRONCOESPASMO AMINOFILINA vs. FUROSEMIDE



n=22

TABLA 5.

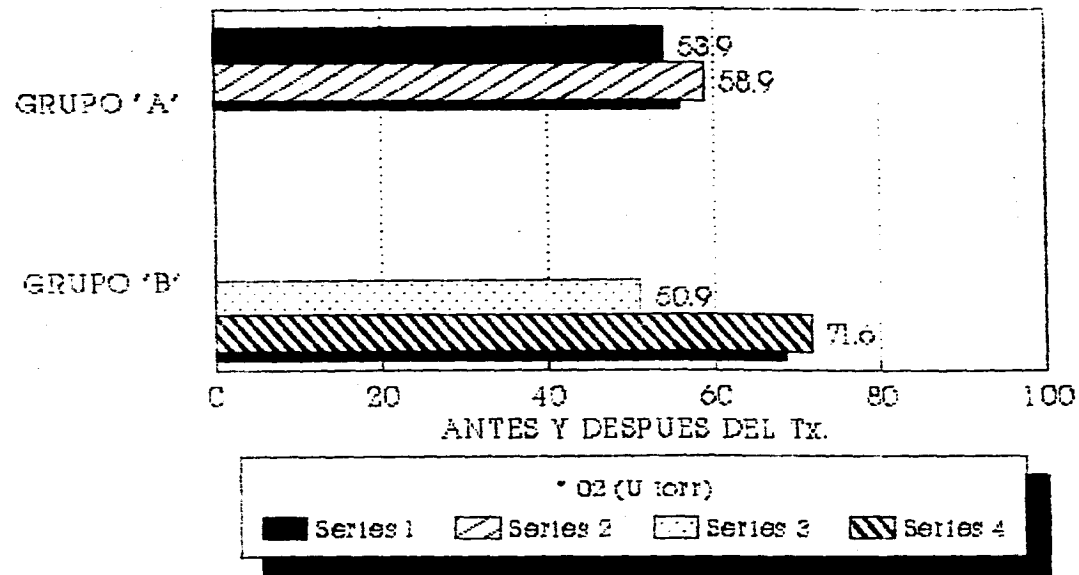
TRATAMIENTO DEL BRONCOESPASMO AMINOFILINA vs. FUROSEMIDE



n=22

TABLA 6.

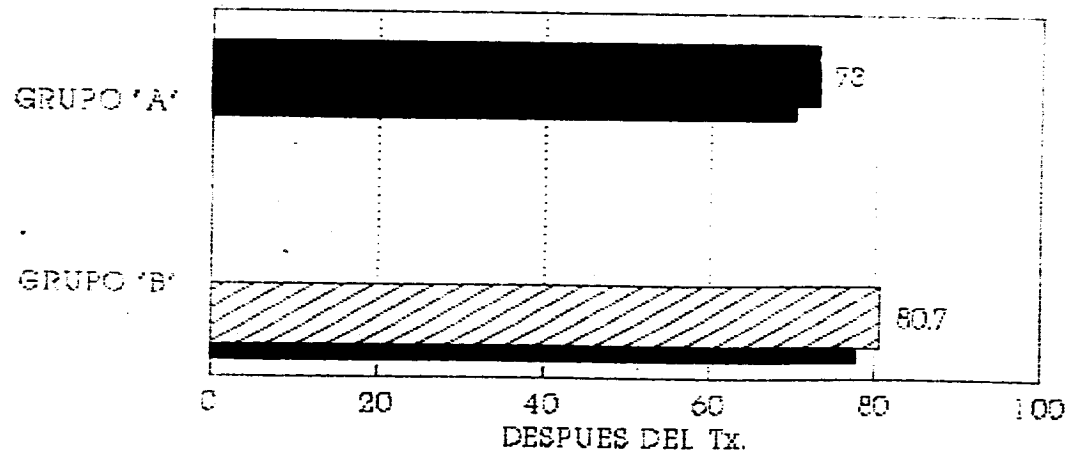
TRATAMIENTO DEL BRONCOESPASMO AMINOFILINA vs. FUROSEMIDE



n=22

TABLA 7.

TRATAMIENTO DEL BRONCOESPASMO AMINOFILINA vs. FUROSEMIDE

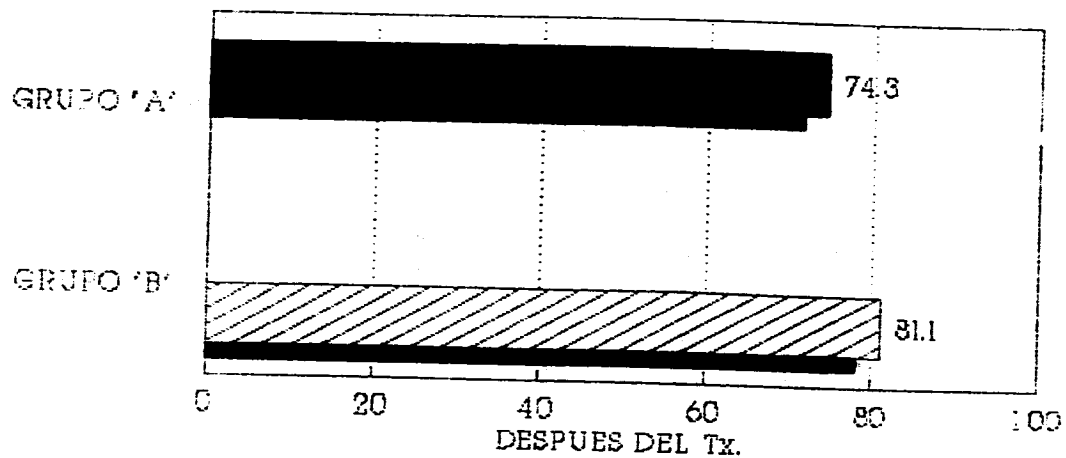


* FCV (%)
Series 1 Series 2

n=10 (A) n=12 (B)

TABLA 8.

TRATAMIENTO DEL BRONCOESPASMO AMINOFILINA vs. FUROSEMIDE



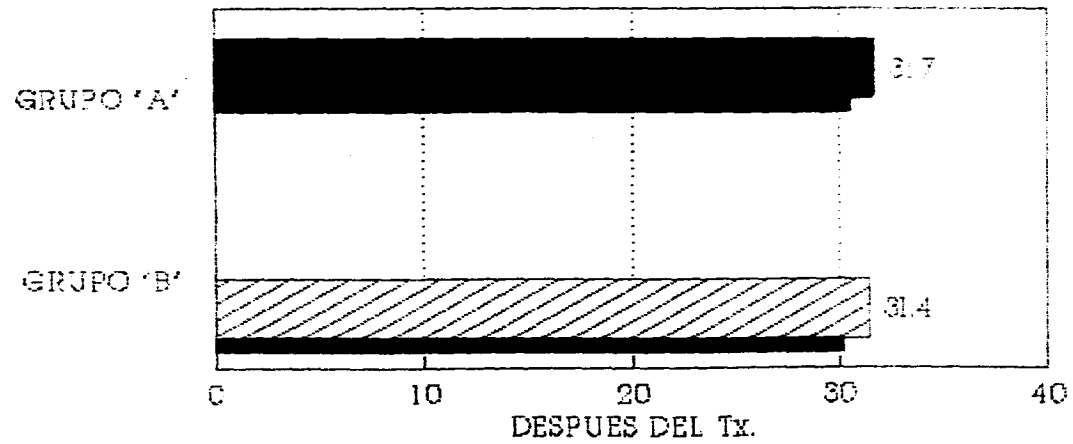
* FEV1 (U torr)

■ Series 1 ▨ Series 2

n=10 (A) n=12 (B)

TABLA 9.

TRATAMIENTO DEL BRONCOESPASMO AMINOFILINA vs. FUROSEMIDE



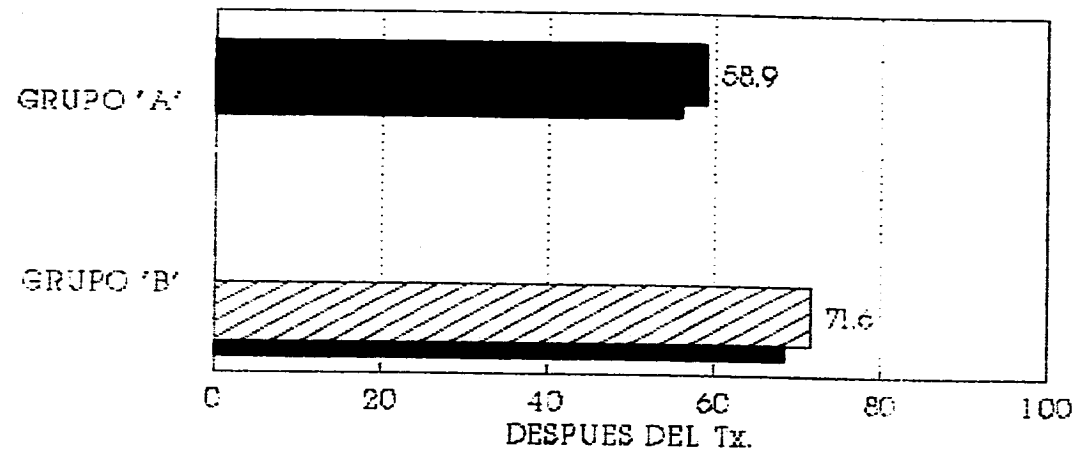
* CO2 (U torr)

■ Series 1 ▨ Series 2

n=10 (A) n=12 (B)

TABLA 10.

TRATAMIENTO DEL BRONCOESPASMO AMINOFILINA vs. FUROSEMIDE



* O₂ (U torr)

Series 1

Series 2

n=10 (A) n=12 (B)

TABLA II.