

11227

9

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Postgrado

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales
de los Trabajadores del Estado
Hospital Regional "1° de Octubre"

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

Tesis de postgrado que para obtener el título en la
especialidad de Medicina Interna

Presenta

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra

Ciudad de México, Septiembre de 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



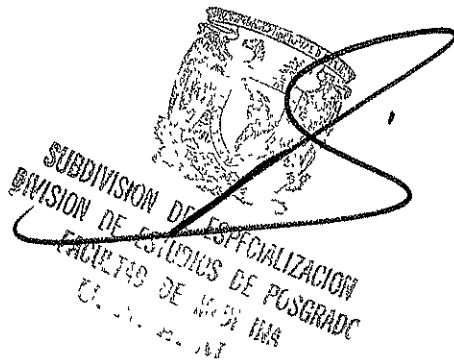
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

[Handwritten signature]



M. en C. José Vicente Rosas Barrientos
Asesor de tesis
Hospital Regional "1° de Octubre"

[Handwritten signature]

Dr. Octavio Curiel Hernández
Profesor titular del curso de Medicina Interna
Hospital Regional "1° de Octubre"



[Handwritten signature]

U.S.S.T.E.
SUBDIRECCION MEDICA

14 SEP 2001

Dr. Horacio Olvera Hernández
Coordinador de Enseñanza e Investigación
Hospital Regional "1° de Octubre"

COORDINACION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Mi más grande reconocimiento

A Dios, por ser mi luz y guía en la oscuridad, por ser Él quien me lo ha dado todo.

A Luis Manuel, por ser mi inspiración, mi luz, mi mundo, mi vida.

A Diana, por ser el pilar de nuestro matrimonio y mi báculo en todo momento, por ser mi otro yo.

A mis padres, por su apoyo irrestricto y su tesón para hacer de mí un hombre.

A Martha, por su amor incondicional y su confianza hacia mí.

A mis abuelos, por todo lo que me han brindado tan generosamente.

A mis maestros, que me han enseñado lo que es ser médico.

A mi Universidad, por forjar en mí a un médico.

A mi Patria, por darme el orgullo de ser mexicano.

“El mérito es de todos ustedes”

Dios los bendiga



Índice

Sección	Tema	Página
I	Marco teórico	1
II	Justificación	10
III	Planteamiento del problema	11
IV	Objetivos	11
V	Hipótesis verdadera	11
VI	Hipótesis nula	12
VII	Diseño del estudio	12
VIII	Definición de variables	12
IX	Criterios	13
X	Análisis de datos	14
XI	Resultados	14
XII	Discusión	16
XIII	Conclusiones	17
XIV	Referencias	17
Apéndice A	Flujograma de actividades y recolección de datos	
Apéndice B	Hoja de consentimiento informado del paciente	
Apéndice C	Tabla 3. Características basales de los grupos de estudio	
Apéndice D	Tabla 4. Resultados espirométricos postratamiento	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EFICACIA DEL FUROSEMIDE INHALADO EN EL MANEJO DE LA EXACERBACIÓN AGUDA EN PACIENTES ADULTOS CON ASMA CRÓNICA

I. Marco teórico

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 *U. S. National Institutes of Health* (NIH) 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, al principio de la mañana o ambas; 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.

El asma es un trastorno muy común, estimando que el 4 a 5% de la población general se encuentra afectada; cada año, aproximadamente 470,000 admisiones hospitalarias y 5000 muertes en los Estados Unidos 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 ha clasificado según el estímulo principal que incita los episodios agudos, sin embargo, esta diferencia es artificial y la respuesta a una determinada subclasificación a menudo se inicia por más de un tipo de estímulo. Así, se pueden distinguir dos grandes grupos: extrínseca e intrínseca.

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

alergénicos, 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 más frecuente en aquellos sujetos que inician con síntomas durante la infancia, mientras que los que inician más tarde son intrínsecos o mixtos⁶.

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).

El mecanismo básico del aumento de la reactividad de las vías aéreas es desconocido aunque actualmente la hipótesis más aceptada es la de la inflamación de las vías respiratorias. Esta hipótesis 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 excita mediadores preformados como histamina, triptasa 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 alérgica, 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 trimetilico, 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 mas 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 $\geq 12\%$ y 200 mL en el FEV₁ o $\geq 15\%$ 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 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 estadística 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).

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. Varabilidad 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. Varabilidad 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 Varabilidad $> 30\%$ del PEF
Severa persistente	Síntomas continuos. Actividad física limitada Exacerbaciones frecuentes.	Frecuentes	FEV ₁ o PEF $\leq 60\%$ del esperado. Varabilidad $> 30\%$ del PEF

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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 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				
• PEF (% del esperado)	> 80	50-80	< 50	< 50
• SaO ₂ (% aire ambiente)	> 95	91-95	< 91	< 91
• PaO ₂ (mm Hg, aire ambiente)	Normal	> 60	< 60	< 60
• PaCO ₂ (mm Hg)	< 42	< 42	≥ 42	≥ 42

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 largo plazo y aquellos para alivio rápido. 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; mientras que 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.

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.

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. 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

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 hidroxicloquina, 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, alergenos, 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 proteína cinasa 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 mas 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 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$, 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.

Aun 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 antiasmática 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 A₂³⁶ 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 F_{2a}^{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}

II. 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 mas 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,

protocolos el furosemide ha demostrado disminuir de manera importante la actividad de la fosfolipasa A₂³⁶ 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 F_{2a}^{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}

II. 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 mas 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 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ 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 promisoría 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 eficacia 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}.

III. Planteamiento del problema

¿La combinación de furosemide y salbutamol inhalados será superior a salbutamol inhalado en mejorar los parámetros espirométricos FVC, FEV₁ y PEF en el manejo de la exacerbación asmática aguda en pacientes adultos con asma crónica?

IV. Objetivo

Evaluar la eficacia del furosemide inhalado 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.

V. Hipótesis verdadera

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.

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 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ 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 promisoría 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 eficacia 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}.

III. Planteamiento del problema

¿La combinación de furosemide y salbutamol inhalados será superior a salbutamol inhalado en mejorar los parámetros espirométricos FVC, FEV₁ y PEF en el manejo de la exacerbación asmática aguda en pacientes adultos con asma crónica?

IV. Objetivo

Evaluar la eficacia del furosemide inhalado 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.

V. Hipótesis verdadera

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.

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 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ 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 promisoría 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 eficacia 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}.

III. Planteamiento del problema

¿La combinación de furosemide y salbutamol inhalados será superior a salbutamol inhalado en mejorar los parámetros espirométricos FVC, FEV₁ y PEF en el manejo de la exacerbación asmática aguda en pacientes adultos con asma crónica?

IV. Objetivo

Evaluar la eficacia del furosemide inhalado 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.

V. Hipótesis verdadera

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.

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 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ 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 promisoría 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 eficacia 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}.

III. Planteamiento del problema

¿La combinación de furosemide y salbutamol inhalados será superior a salbutamol inhalado en mejorar los parámetros espirométricos FVC, FEV₁ y PEF en el manejo de la exacerbación asmática aguda en pacientes adultos con asma crónica?

IV. Objetivo

Evaluar la eficacia del furosemide inhalado 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.

V. Hipótesis verdadera

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.

VI. Hipótesis nula

El uso de una combinación de furosemide y salbutamol inhalados no será superior en mejorar los perfiles espirométricos FEV₁, FVC 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.

VII. Diseño del estudio

Se realizará un estudio experimental, prospectivo, aleatorizado, ciego, que incluya a todos los pacientes adultos con asma crónica conocida que se presenten con una exacerbación asmática aguda y que acudan al servicio de Urgencias del Hospital Regional "1° de Octubre" del ISSSTE en el periodo comprendido de Agosto y Septiembre de 2001.

La asignación de los pacientes se realizará en forma aleatoria por bloques de cuatro asignado por un investigador ajeno al proyecto a uno de dos grupos de tratamiento como se describe a continuación:

- Grupo experimental al cual se le administrará 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 administrará salbutamol 500 µg. (1 cc) diluido en 2 cc de solución salina al 0.9% en nebulización continua en 20 minutos.

La nebulización de los fármacos se realizará 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 determinará 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 tomará 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).

Se efectuará un análisis de intención a tratar.

VIII. Definición de variables

Variables dependientes: FEV₁, FVC y PEF.



VI. Hipótesis nula

El uso de una combinación de furosemide y salbutamol inhalados no será superior en mejorar los perfiles espirométricos FEV₁, FVC 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.

VII. Diseño del estudio

Se realizará un estudio experimental, prospectivo, aleatorizado, ciego, que incluya a todos los pacientes adultos con asma crónica conocida que se presenten con una exacerbación asmática aguda y que acudan al servicio de Urgencias del Hospital Regional "1° de Octubre" del ISSSTE en el periodo comprendido de Agosto y Septiembre de 2001.

La asignación de los pacientes se realizará en forma aleatoria por bloques de cuatro asignado por un investigador ajeno al proyecto a uno de dos grupos de tratamiento como se describe a continuación:

- Grupo experimental al cual se le administrará 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 administrará salbutamol 500 µg. (1 cc) diluido en 2 cc de solución salina al 0.9% en nebulización continua en 20 minutos.

La nebulización de los fármacos se realizará 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 determinará 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 tomará 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).

Se efectuará un análisis de intención a tratar.

VIII. Definición de variables

Variables dependientes: FEV₁, FVC y PEF.



VI. Hipótesis nula

El uso de una combinación de furosemide y salbutamol inhalados no será superior en mejorar los perfiles espirométricos FEV₁, FVC 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.

VII. Diseño del estudio

Se realizará un estudio experimental, prospectivo, aleatorizado, ciego, que incluya a todos los pacientes adultos con asma crónica conocida que se presenten con una exacerbación asmática aguda y que acudan al servicio de Urgencias del Hospital Regional "1° de Octubre" del ISSSTE en el periodo comprendido de Agosto y Septiembre de 2001.

La asignación de los pacientes se realizará en forma aleatoria por bloques de cuatro asignado por un investigador ajeno al proyecto a uno de dos grupos de tratamiento como se describe a continuación:

- Grupo experimental al cual se le administrará 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 administrará salbutamol 500 µg. (1 cc) diluido en 2 cc de solución salina al 0.9% en nebulización continua en 20 minutos.

La nebulización de los fármacos se realizará 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 determinará 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 tomará 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).

Se efectuará un análisis de intención a tratar.

VIII. Definición de variables

Variables dependientes: FEV₁, FVC y PEF.



VARIABLES INDEPENDIENTES: Asignación a uno de dos grupos de tratamiento.

Mejoría en el FEV₁: incremento $\geq 12\%$ de la toma basal a la toma posterior a la medicación.

Mejoría en la FVC: incremento $\geq 15\%$ de la toma basal a la toma posterior a la medicación.

VARIABLES CONFUSORAS: tiempo de evolución del asma, uso previo de diuréticos por alguna otra indicación, tratamiento crónico para el asma.

IX. CRITERIOS

Inclusión:

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

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.

Suspensión:

- Efectos adversos importantes relacionados al tratamiento.
- Solicitar abandonar el protocolo de estudio.
- Progresión del asma y requerimiento de intubación orotraqueal y soporte mecánico ventilatorio.

Eliminación:

- Pérdida de resultados de espirometría.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VARIABLES INDEPENDIENTES: Asignación a uno de dos grupos de tratamiento.

Mejoría en el FEV₁: incremento $\geq 12\%$ de la toma basal a la toma posterior a la medicación.

Mejoría en la FVC: incremento $\geq 15\%$ de la toma basal a la toma posterior a la medicación.

VARIABLES CONFUSORAS: tiempo de evolución del asma, uso previo de diuréticos por alguna otra indicación, tratamiento crónico para el asma.

IX. CRITERIOS

Inclusión:

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

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.

Suspensión:

- Efectos adversos importantes relacionados al tratamiento.
- Solicitar abandonar el protocolo de estudio.
- Progresión del asma y requerimiento de intubación orotraqueal y soporte mecánico ventilatorio.

Eliminación:

- Pérdida de resultados de espirometría.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

X. Análisis de datos

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, siendo evaluada con prueba U de Mann-Whitney de dos colas. Un valor de *p* de menos de 0.05 fue considerado a indicar significancia estadística. Los resultados fueron procesados por un investigador cegado a los grupos de estudio.

XI. Resultados

Diez pacientes cumplieron elegibilidad para entrar en el estudio. Cinco pacientes recibieron salbutamol y furosemide inhalado y cinco recibieron solo salbutamol inhalado.

Los datos demográficos, los antecedentes de asma, los signos vitales y los parámetros espirométricos basales de todos los pacientes son mostrados en la tabla 3. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos para los parámetros consignados; mas aún, el tratamiento crónico de base y el número de dosis de β mimético de acción corta inhalados antes de ingresar al estudio, no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos. El tiempo de uso previo de salbutamol inhalado antes de llegar a la sala de Urgencias fue de un mínimo de 1 hora a un máximo de 6 horas.

Tabla 3. Características basales de los grupos de estudio.

	Salbutamol / Furosemide (n=5)	Salbutamol (n=5)	Valor de <i>p</i>
Edad (años)	37 (24-62)	30 (19-36)	0.175
Sexo (M/F)	2/3	1/4	0.500
Evolución del asma (años)	9 (3-32)	9 (4-23)	0.832
Fármacos de base para el asma (número)	1 (1-3)	1 (1-2)	0.208
Disparos de β mimético inhalado previos al estudio	4 (0-5)	4 (3-4)	0.724
Presión arterial sistólica (mm Hg)	120 (110-120)	110 (100-130)	0.309
Presión arterial diastólica (mm Hg)	70 (70-90)	70 (70-80)	0.811
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	84 (72-110)	74 (72-110)	0.916
Frecuencia respiratoria (resp por minuto)	22 (20-29)	24 (22-28)	0.828
FVC basal (% del esperado)	52 (32-89)	77 (62-85)	0.465
FEV ₁ basal (% del esperado)	42 (22-85)	57 (43-87)	0.249
PEF (% del esperado)	51 (25-92)	48 (31-76)	0.602

X. Análisis de datos

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, siendo evaluada con prueba U de Mann-Whitney de dos colas. Un valor de *p* de menos de 0.05 fue considerado a indicar significancia estadística. Los resultados fueron procesados por un investigador cegado a los grupos de estudio.

XI. Resultados

Diez pacientes cumplieron elegibilidad para entrar en el estudio. Cinco pacientes recibieron salbutamol y furosemide inhalado y cinco recibieron solo salbutamol inhalado.

Los datos demográficos, los antecedentes de asma, los signos vitales y los parámetros espirométricos basales de todos los pacientes son mostrados en la tabla 3. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos para los parámetros consignados; mas aún, el tratamiento crónico de base y el número de dosis de β mimético de acción corta inhalados antes de ingresar al estudio, no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos. El tiempo de uso previo de salbutamol inhalado antes de llegar a la sala de Urgencias fue de un mínimo de 1 hora a un máximo de 6 horas.

Tabla 3. Características basales de los grupos de estudio.

	Salbutamol / Furosemide (n=5)	Salbutamol (n=5)	Valor de <i>p</i>
Edad (años)	37 (24-62)	30 (19-36)	0.175
Sexo (M/F)	2/3	1/4	0.500
Evolución del asma (años)	9 (3-32)	9 (4-23)	0.832
Fármacos de base para el asma (número)	1 (1-3)	1 (1-2)	0.208
Disparos de β mimético inhalado previos al estudio	4 (0-5)	4 (3-4)	0.724
Presión arterial sistólica (mm Hg)	120 (110-120)	110 (100-130)	0.309
Presión arterial diastólica (mm Hg)	70 (70-90)	70 (70-80)	0.811
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	84 (72-110)	74 (72-110)	0.916
Frecuencia respiratoria (resp por minuto)	22 (20-29)	24 (22-28)	0.828
FVC basal (% del esperado)	52 (32-89)	77 (62-85)	0.465
FEV ₁ basal (% del esperado)	42 (22-85)	57 (43-87)	0.249
PEF (% del esperado)	51 (25-92)	48 (31-76)	0.602

El porcentaje de mejoría alcanzado para la FVC postratamiento (ver Tabla 4) en el grupo de salbutamol/furosemide alcanzó una mediana de 31% (rango de 8 a 107%), mientras que el grupo tratado solo con salbutamol alcanzó una mediana de 1% (rango de -17 a 15%); la diferencia de mejoramiento postratamiento fue significativamente estadística ($p=0.036$); mas aún, llamó la atención la disminución de la FVC postratamiento en dos pacientes del grupo de salbutamol solo (empeoramiento del 5 y 17% respectivamente), mientras que todos los pacientes en el grupo de salbutamol/furosemide lograron mejoría.

Con respecto a la mejoría postratamiento del FEV₁ (ver Tabla 4), el grupo que recibió salbutamol/furosemide presentó una mejoría del 37% (rango de 8 a 63%), mientras que el grupo de salbutamol solo alcanzó una mediana de 10% (rango de -13 a 11%), la diferencia entre los grupos fue significativamente estadística ($p=0.047$). Nuevamente, en el grupo de salbutamol se presentó un paciente con empeoramiento del FEV₁ postratamiento (-13%), mientras que todos los pacientes del grupo de salbutamol/furosemide mejoraron.

En la flujometría (ver Tabla 4), la mediana del porcentaje de mejoramiento del PEF en el grupo que recibió salbutamol/furosemide fue del 28% (rango -41 a 41%) contra un 2% en el grupo que recibió salbutamol solo (rango -45 a 42%); sin embargo, no se encontró significancia estadística ($p=0.465$). En ambos grupos se reportó un paciente con empeoramiento del PEF postratamiento.

Tabla 4. Resultados espirométricos postratamiento.

	Salbutamol / Furosemide (n=5)	Salbutamol (n=5)	Valor de p
Mejoría de la FVC (% con respecto al basal)	31 (8-107)	1 (-17 a 15)	0.036
Mejoría del FEV ₁ (% con respecto al basal)	37 (8-63)	10 (-13 a 11)	0.047
Mejoría del PEF (% con respecto al basal)	28 (-41 a 41)	2 (-45 a 42)	0.465

No se reportaron efectos adversos con ninguno de los dos esquemas terapéuticos y los 10 pacientes incluidos completaron el estudio.

Todos los pacientes enrolados en el estudio presentaron mejoría sintomática, independientemente de los parámetros espirométricos; ningún paciente requirió hospitalización por mas de 12 horas ni progresó a asma severo o insuficiencia respiratoria aguda.

Una vez completado el protocolo de estudio, todos los pacientes continuaron al cuidado de los médicos del departamento de Urgencias, aunque con la posibilidad de comunicarse con los encargados del estudio en cualquier momento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

XII. Discusión

En el presente estudio, el furosemide inhalado mostró efectividad aditiva al salbutamol en mejorar los parámetros espirométricos en pacientes con exacerbaciones asmáticas agudas. Los pacientes manejados con salbutamol y furosemide inhalados mostraron una mejoría en la FVC superior al 15%, el cual es considerado por el GINA (*Global initiative for asthma. NHLBI/WHO*) como criterio de éxito en reversibilidad posterior al manejo broncodilatador, mientras que, de manera no esperada, los pacientes manejados solo con salbutamol inhalado sólo consiguieron una mejoría del 1%, lo cual se considera fracaso terapéutico. Cuando se evaluaron los resultados paciente por paciente, se encontró que 3 de los 5 pacientes asignados al grupo de terapia combinada habían alcanzado el criterio GINA para reversibilidad, mientras que sólo uno del grupo de salbutamol lo había conseguido

De manera análoga, cuando se valoró el FEV₁, nuevamente el grupo manejado con salbutamol y furosemide consiguió éxito terapéutico por criterio del GINA (mejoría \geq 12% postratamiento), mientras que el grupo manejado con salbutamol sólo consiguió un 10% de mejoría (nuevamente considerado como criterio de fracaso terapéutico). En el análisis personalizado, 4 pacientes asignados a la terapia combinada alcanzaron el criterio GINA de éxito terapéutico contra ninguno en el grupo de salbutamol.

Algo que llama la atención es el hecho de que dos pacientes manejados solo con salbutamol inhalado presentaron un empeoramiento en la FVC o en el FEV₁ (un paciente presentó empeoramiento en ambos), mientras que los que recibieron la terapia de combinación presentaron de manera consistente mejoría espirométrica; cabe mencionar que el empeoramiento en los parámetros espirométricos no tuvo correlación ni repercusión clínica y ambos pacientes presentaron un desenlace clínico favorable.

En el análisis de la flujometría (PEF), no se encontró diferencia significativa, aunque el grupo de terapia combinada logró un 28% de mejoría contra un 2% en el grupo de salbutamol solo. Es de remarcar el hecho de que un paciente de cada grupo de estudio mostró empeoramiento en el PEF, sin embargo, como ya se comentó, el PEF es una medición poco fiable para determinar reversibilidad de la exacerbación asmática.

Nuestros resultados son acordes al de diferentes investigadores que han demostrado la utilidad del furosemide en la prevención de la exacerbación asmática inducida, y apoya la evidencia cada vez mas creciente de su utilidad como fármaco abortivo en las exacerbaciones asmáticas agudas espontáneas. Cabe considerar que nuestro estudio no fue diseñado para probar la eficiencia del furosemide, sino la eficacia en terapia de combinación con un β agonista de acción corta, por lo que no se puede considerar al furosemide un tratamiento sustitutivo al de los β miméticos, sino como un aditivo al manejo con los mismos. Aparentemente, el furosemide no adiciona efectos adversos significativos en la terapia de combinación, por lo que se puede considerar un fármaco seguro en su manejo.

XIII. Conclusiones

Aunque por el número de pacientes reclutados y el diseño metodológico de este estudio no se pueden obtener conclusiones definitivas, este trabajo puede servir como un piloto para series posteriores que incluyan mayor número de pacientes y diseños metodológicos con mayor poder para demostrar que la terapia de combinación con furosemide y salbutamol es efectiva y segura en el manejo de las exacerbaciones asmáticas agudas en pacientes con asma crónica.

XIV. Referencias

- ¹ McFadden ER Jr. Asthma. In *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 VS. 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(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 XVIth 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 Chesnut 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.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

XIII. Conclusiones

Aunque por el número de pacientes reclutados y el diseño metodológico de este estudio no se pueden obtener conclusiones definitivas, este trabajo puede servir como un piloto para series posteriores que incluyan mayor número de pacientes y diseños metodológicos con mayor poder para demostrar que la terapia de combinación con furosemide y salbutamol es efectiva y segura en el manejo de las exacerbaciones asmáticas agudas en pacientes con asma crónica.

XIV. Referencias

- ¹ McFadden ER Jr. Asthma. In *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 VS. 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(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 XVIth 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 Chesnut 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.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- ²¹ Johnston GD, Hiatt WR, Nies AS, et al. 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, et al. 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 furosemide. *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 Illefrich U, Petroiano G, Ruefer R. *In vitro* effects of theophylline and furosemide on PLA₂. *Anesth Analg* 1998; 86(2S):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 furosemide 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 furosemide 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 furosemide (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 furosemide. *Eur Respir J* 1990; 3:665-72.
- ⁴² Pavord ID, Wishiewski A, Tattersfield AE. Inhaled furosemide 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, Nichol GM, Barnes PJ, Chung KF. Effects of frusemide on the induction and potentiation of cough induced by prostaglandin F2a. *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, et al. Inhaled furosemide is not effective in acute asthma. *Chest* 1994, 106(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; 84:90-8

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO PUEDE
SER PUBLICADA

Apéndices

- A. Flujograma de actividades y recolección de datos.
- B. Hoja de consentimiento informado del paciente.
- C. Tabla 3. Características basales de los grupos de estudio.
- D. Tabla 4. Resultados espirométricos postratamiento.

FLUJOGRAMA DE ACTIVIDADES Y RECOLECCIÓN DE DATOS

EFICACIA DEL FUROSEMIDE INHALADO EN EL MANEJO DE LA EXACERBACIÓN AGUDA EN PACIENTES ADULTOS CON ASMA CRÓNICA

Nombre: _____ Registro: _____
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 24 horas de evolución?		
¿Es usted mayor de 14 años?		

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

- 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.

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

	Teórico	Medido	Porcentaje
FVC			
FEV ₁			
Relación 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			
Relación 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

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

EFICACIA DEL FUROSEMIDE INHALADO EN EL MANEJO DE LA EXACERBACIÓN AGUDA EN PACIENTES ADULTOS 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. ¿Cual es el propósito del estudio?

Poder demostrar que el furosemide junto con salbutamol es mas 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 espirometría (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, cefalea, 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 mas 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.

Tabla 3. Características basales de los grupos de estudio.

	Salbutamol / Furosemide (n=5)	Salbutamol (n=5)	Valor de p
Edad (años)	37 (24-62)	30 (19-36)	0.175
Sexo (M/F)	2/3	1/4	0.500
Evolución del asma (años)	9 (3-32)	9 (4-23)	0.832
Fármacos de base para el asma (número)	1 (1-3)	1 (1-2)	0.208
Disparos de β mimético inhalado previos al estudio	4 (0-5)	4 (3-4)	0.724
Presión arterial sistólica (mm Hg)	120 (110-120)	110 (100-130)	0.309
Presión arterial diastólica (mm Hg)	70 (70-90)	70 (70-80)	0.811
Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)	84 (72-110)	74 (72-110)	0.916
Frecuencia respiratoria (resp. por minuto)	22 (20-29)	24 (22-28)	0.828
FVC basal (% del esperado)	52 (32-89)	77 (62-85)	0.465
FEV ₁ basal (% del esperado)	42 (22-85)	57 (43-87)	0.249
PEF (% del esperado)	51 (25-92)	48 (31-76)	0.602

Tabla 4. Resultados espirométricos postratamiento.

	Salbutamol / Furosemide (n=5)	Salbutamol (n=5)	Valor de p
Mejoría de la FVC (% con respecto al basal)	31 (8-107)	1 (-17 a 15)	0.036
Mejoría del FEV ₁ (% con respecto al basal)	37 (8-63)	10 (-13 a 11)	0.047
Mejoría del PEF (% con respecto al basal)	28 (-41 a 41)	2 (-45 a 42)	0.465