

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
CENTRO DE ESTUDIOS DE POS GRADO
HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO “HERMANOS AMEIJERAS”

**EFICACIA DE LA FUROSEMIDA INHALADA EN
PACIENTES ASMATICOS**

TESIS PRESENTADA EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

AUTOR: Dr. JUAN CARLOS RODRIGUEZ VAZQUEZ
Instructor
Especialista de Segundo Grado en Neumología

CIUDAD DE LA HABANA

2005

INTRODUCCION

El asma bronquial constituye un importante problema de salud a nivel mundial, debido a un aumento significativo de su prevalencia y mortalidad. Este fenómeno ocurre a pesar de que constantemente se aumentan los conocimientos sobre esta enfermedad, sus mecanismos, así como sus complicaciones.(1) Se han empleado diferentes estrategias terapéuticas a lo largo de muchos años y cada vez más se enfatiza en los medicamentos antiinflamatorios bronquiales. Sin embargo el impacto sobre la mortalidad hasta el momento ha sido pobre. De ahí que se imponga la necesidad de buscar nuevas opciones terapéuticas más efectivas(2,3).

El conocimiento cada vez mejor de la fisiopatología del asma bronquial ha permitido trabajar en diferentes sentidos y buscar nuevas directrices con la finalidad de aumentar el arsenal terapéutico. Diferentes experiencias como las publicadas por Gilber y Hass (4,5), sugieren que las vías aéreas de los pacientes asmáticos se adaptan pobremente a los cambios osmóticos por lo que se ha postulado que puede existir un defecto relacionado con la osmolaridad y la concentración iónica del fluido que recubre la mucosa bronquial. La hipótesis del efecto de la furosemida a nivel bronquial surgió cuando se pudo observar una estrecha relación entre la hiperreactividad bronquial y la alta osmolaridad de las secreciones bronquiales determinado por las concentraciones elevadas de los iones sodio, cloro y potasio. Partiendo de los conocimientos de la acción de la furosemida en el modelo renal y su efecto sobre el transporte de iones en las células epiteliales se comenzó a ensayar su efectividad en el aparato respiratorio en animales, con el objetivo de modificar las concentraciones de estos iones en las secreciones respiratorias(6,7).

Así, se demostró inicialmente en animales y posteriormente en humanos que cuando se realizaba una prueba de provocación bronquial y se administraba previamente 20 mg de furosemida inhalada, la broncoconstricción obtenida era notablemente menor comparado con aquellos pacientes a los cuales se le administraba placebo antes de la prueba. Desde entonces, se comenzó a hablar del efecto inhibitorio de la broncoconstricción que este fármaco produce en las vías aéreas. Estudios ulteriores demostraron que este efecto inhibitorio se producía también frente a otros estímulos como: hiperventilación, inhalación de agua destilada, aire frío, diferentes alergenos, 5 monofosfato de adenosina, metacolina y en menor grado con la histamina y la acetilcolina(8,9).

En las primeras investigaciones en animales(10) se observaron los cambios ocurridos en la tráquea de perros cuando se les administró furosemida inhalada. Se detectó que se modificaban considerablemente las concentraciones de estos iones, así se justificó el efecto broncoprotector, tomando esta hipótesis como el mecanismo de acción fundamental de la furosemida a nivel de las vías aéreas. Bianco(11), fue uno de los iniciadores de estas hipótesis. En un inicio negó que la acción de este fármaco estuviera determinada por la inhibición del flujo de iones. Partió de la idea de que la administración de furosemida por vía oral carece de efecto a nivel bronquial. Esta teoría perdió valor cuando otros estudios demostraron que los β_2 agonistas (fármacos con una amplia experiencia por su uso en el asma bronquial) administrados por vía oral a pacientes asmáticos tienen muy poco efecto ante las pruebas de provocación bronquial, mientras que administrados por vía inhalatoria produjeron notable efecto broncoprotector(12).

Se ha tratado de demostrar este mismo efecto con otros diuréticos tales como la acetazolamida, amiloride, piritenide sin que se haya evidenciado acción alguna a nivel bronquial. La bumetanide, otro medicamento del grupo de los

diuréticos, también ha mostrado tener efecto protector ante la broncoconstricción inducida, aunque en menor magnitud que la furosemida(13).

La furosemida inhalada parece también tener efecto antiinflamatorio a nivel de las vías aéreas. Ha demostrado ser eficaz ante las pruebas de provocación con alergenitos, agua destilada y 5 monofosfato de adenosina, los cuales dependen de mediadores liberados por los mastocitos. In vitro, se ha evidenciado que este fármaco inhibe la actividad quimiotáctica de los neutrófilos, reduce la producción de histamina y leucotrienos B4 y tiene acción inhibidora sobre las células cebadas(14,15).

La acción de la furosemida se ha relacionado con el metabolismo del ácido araquidónico, aunque los hechos son muy controversiales. In vitro modula la acción de éstos y sus derivados, lo cual ha sido bien demostrado en el riñón. También ejerce cierta acción sobre las prostaglandina E2, que es un potente broncodilatador bien conocido(16). Bianco y colaboradores(17,18) publicaron como el ácido acetilsalicílico inhalado potencializa la acción broncoprotectora de la furosemida ante distintas pruebas de provocación bronquial. Este mismo autor reporta una serie de pacientes que usaron furosemida inhalada combinada con ácido acetilsalicílico durante 28 semanas. Esta asociación logró una mejoría subjetiva, una considerable reducción del uso de esteroides orales, así como un aumento significativo del flujo pico. Los resultados obtenidos con la asociación de estos dos fármacos se cree que estén en relación con el efecto sobre la cascada del ácido araquidónico.

A la furosemida inhalada se le ha atribuido efecto vasodilatador lo cual se ha demostrado en el pulmón y riñón. Este efecto parece estar mediado por prostaglandinas. Se considera que esta vasodilatación podría aumentar el proceso de aclaramiento local de los mediadores de la broncoconstricción y

disminuir así el efecto de éstos. Se ha observado que la furosemida nebulizada disminuye el tamaño de las cavidades nasales (medido por reflexión acústica) lo que ha sido atribuido al efecto vasodilatador a este nivel(19).

El efecto de la furosemida inhalada parece estar relacionada con la dosis empleada, pues se ha visto que a dosis de 80 mg se obtiene mayor efecto broncoprotector ante varios estímulos, y asociada a acetilsalicilato a esta misma dosis mejora la luz bronquial. Esto ha sido observado por algunos investigadores que han llegado a la conclusión que la acción de la furosemida es dosis dependiente, pero hasta ahora no existe un mecanismo bien sustentado que justifique este efecto(20).

Conociendo todos estos datos, en el año 1996 nos motivó la inquietud de investigar y adquirir nuevas experiencias con el uso de la furosemida inhalada en pacientes asmáticos para tratar de esclarecer algunos aspectos aún no conocidos de este fármaco por vía inhalada, y por supuesto, buscando la forma de ampliar el arsenal terapéutico para contar con un tratamiento más amplio y efectivo.

CONTROL SEMANTICO

Diuresis normal:

- Volumen de orina que se produce en 24 horas en condiciones normales.
- Valor normal: 1 ml/ kg/ hora

Flujo pico (PEF): Es el máximo flujo de aire que una persona puede espirar en el curso de una espirometría forzada, partiendo de la capacidad pulmonar total.

FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo

FVC: capacidad vital forzada

FEF 25-75: flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75 % de la FVC

Variabilidad total del flujo pico:

- Se calcula por la siguiente ecuación:

$$\frac{\text{Valor más alto} - \text{Valor más bajo}}{\text{Valor más alto}} \times 100$$

Respuesta clínica:

- Comprende las modificaciones que se producen, desde el punto de vista clínico, social y/o económico, con la administración de una terapéutica específica.

Objetivos

- Demostrar nuevos efecto de la furosemida inhalada a nivel bronquial en pacientes asmáticos
- Determinar los criterios para indicar la furosemida inhalada en el asma bronquial
- Identificar efectos colaterales de este medicamento por vía inhalada

Criterios comunes utilizados en todas las investigaciones

Criterios de inclusión

- I. Edad promedio entre 15 y 55 años.
- II. Pacientes asmáticos con volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) menor de 80 % del valor predicho, lo cual es indicativo de algún grado de obstrucción bronquial.

Criterios de exclusión

- I. Uso de cualquier medicamento inhalado no contemplado en el estudio.
- II. Otras enfermedades que afecten el aparato respiratorio.
- III. Pacientes con historia de reacción al salbutamol (referido) o a la furosemida por cualquier vía de administración.
- IV. Pacientes que no pueden realizar las pruebas funcionales respiratorias (PFR) por diferentes razones.
- V. Pacientes fumadores.

Material

Este trabajo es el compendio de cuatro investigaciones independientes, realizadas en tiempos diferentes y con diseños propios. Por tanto en cada capítulo se explica las características particulares de cada investigación así como se realizó.

Los medicamentos que se usaron fueron de fabricación nacional. En el caso del salbutamol al 0.5 % es el que se destina para este uso y la furosemida es la que se prescribe para uso parenteral (50 mg en 3 ml de suero fisiológico sin preservante).

Aspectos éticos.

Se le pidió el consentimiento a cada paciente, brindándole información clara y comprensible de los propósitos de cada investigación. (**Anexo 1**)

Diseño de este trabajo

Este documento ha sido escrito en cuatro capítulos separados, desglosándose de esa forma cuatro investigaciones diferentes. Todas reúnen aspectos comunes, como es la aplicación de la furosemida inhalada en pacientes asmáticos, pero a su vez cada una tiene un diseño propio que difiere entre ellos y con objetivos diferentes.

CAPITULO I

Investigación 1: Efecto de la furosemida en aerosol en las crisis aguda de asma bronquial

Comentario:

La crisis de asma bronquial constituye un problema frecuente a enfrentar en la práctica médica y para su solución hay que administrarle al paciente fármacos con grandes efectos secundarios, tanto a corto como a largo plazo, como son las teofilinas y los esteroides, que ocasionan frecuentemente descompensación de otras enfermedades concomitantes como hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica entre otras.(21)

Conociendo la acción descrita en la literatura de la furosemida inhalada en el árbol bronquial, mas aún sobre los mecanismos inflamatorios así como los escasos efectos secundarios descritos (22), pensamos que uno de los aspectos que nos interesaría conocer es el beneficio que le puede reportar el uso de este fármaco a pacientes ingresados con crisis prolongada de asma bronquial, con el propósito de buscar en un futuro soluciones más rápidas y efectivas a las crisis y por tanto reducir el uso de otros fármacos que originan mayores afectos secundarios.

Con los criterios expuestos diseñamos esta investigación y nos propusimos los siguientes objetivos:

1- Evaluar la evolución de los pacientes asmáticos ingresados con crisis aguda de asma a través de las siguientes variables clínicas y espirométricas

a- Evolución clínica

b- FVC (capacidad vital forzada)

c- FEV1 (flujo espiratorio forzado en un segundo)

d- FEF 25-75 (flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75 %)

e- Flujo pico

2- Conocer los efectos indeseables de este tratamiento

Material y Método

Se estudiaron 50 pacientes con crisis aguda de asma bronquial de ambos sexos, ingresados en el servicio de Medicina Interna del Hospital C.Q. "Hermanos Ameijeiras" en el período comprendido entre octubre de 1994 y enero de 1996

Criterios de inclusión:

1. Pacientes asmáticos en crisis aguda
2. Edad comprendida entre los 17 y 55 años

Método

Los 50 pacientes estudiados se dividieron en dos grupos A y B según una tabla aleatoria confeccionada para este fin, (25 pacientes por grupo). El grupo A (control) recibió tratamiento de aerosol con salbutamol al 5 % cada 8 horas. Se alternó con suero fisiológico (2ml) cada 12 horas como placebo. Al grupo B se le administró salbutamol (5 %) diluido en 2ml de suero fisiológico de igual forma, alternando con furosemida (inhalaada) 50 mg cada 12 horas. Todos los pacientes recibieron además de los aerosoles, prednisona y aminofilina endovenosa en igual dosis para ambos grupos.

A todos los pacientes se le realizó una prueba funcional respiratoria antes y después de comenzar el tratamiento y se le midió el flujo pico todos los días cada 12 horas (7 am y 7 pm). Para la realización de esta medición se le entregó un medidor de flujo pico a cada paciente y se le explicó como se realiza la maniobra de espiración forzada. Siempre se realizaron tres maniobras y se tomó el mayor registro, siempre en presencia de una enfermera entrenada al respecto. Este esquema de tratamiento se realizó durante 5 días.

A todos los pacientes se les midió la diuresis diaria durante los 5 días. Para ello se le entregó un frasco de 1000 ml con un aditivo colector de orina. Este

frasco una vez lleno se le entregaba a la enfermera y esta registraba el volumen de diuresis recogida diariamente.

Materiales

Para la realización de las pruebas funcionales respiratorias se utilizó un espirómetro marca Jaegüer, modelo Pneumoscope de fabricación alemana. El flujo pico fue medido con equipos mini-wright (Clement-Clarke) de fabricación inglesa.

Método estadístico

El procesamiento estadístico se realizó a través del método de t-student para comparar promedios entre grupos con muestras independiente y t-student para muestras pareadas (antes y después).

Resultados

El análisis del sexo mostró un predominio del femenino (19 pacientes-76 %) sobre el masculino (6 pacientes-24 %).

En la tabla 1 se exponen las variaciones individuales del flujo pico en la mañana durante los cinco días que duró el estudio. El primer día el registro fue de 294.24 L/min en el grupo A y 233.80 L/min en el grupo B. Esta diferencia fue significativa entre los dos grupos. ($p < 0.05$)

Para el quinto día la medición en el grupo A fue de 308.08 L/min y 231.60 L/min para el grupo B. El análisis estadísticos mostró una diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0.05$). Esto se comportó de esta manera durante los cinco días de tratamiento

En la tabla 2 se hace un análisis similar pero teniendo en cuenta el flujo pico en la tarde. La medición obtenida en el grupo A el primer día fue de 312.40 L/min, pero al quinto día llegó a 366 L/min. Cuando se analizó el grupo B, el primer día se obtuvo un registro de 265.40 L/min y al quinto día fue de 331.60 L/min. El análisis estadístico entre estas dos variables, tanto al primer día como al quinto, no mostró diferencia significativa. ($p > 0.05$)

La tabla 3 se representan los cambios en la diuresis, en ambos grupos de pacientes durante los cinco días. El primer día la diuresis promedio diaria en el grupo A fue de 1684.80 ml y en el grupo B fue de 1441.20 ml. Existió diferencia marcada entre ambos grupos según este parámetro ($p < 0.05$)

Al quinto día la diuresis en el grupo A fue de 2025 ml y en el grupo B fue 1952 ml. El aumento de la diuresis en el grupo A fue de 340.20 ml y en el grupo B fue de 510.80ml, sin embargo este análisis no mostró diferencia entre los grupos. En la tabla 4 se muestran las diferentes variables espirométricas utilizadas en nuestro estudio, visto en cada grupo por separado. Como se puede observar la comparación de los registros obtenidos para la FVC, FEV1

y FEF 25-75 antes y al final del tratamiento mostraron diferencias significativas. En esta misma tabla se expone también como se comportó el peso promedio de los pacientes en este estudio. Al inicio el peso promedio de los pacientes del grupo A fue de 61.36 kg y al quinto día fue de 60.27 kg. El peso inicial de los pacientes del grupo B fue de 63.84 kg y al final de 62.9 kg. El análisis estadístico en cada grupo mostró diferencias evidentes. ($p < 0.05$)

En la tabla 5 se analizaron los mismos parámetros vistos en la tabla anterior pero comparando ambos grupos entre sí (antes y después). Tanto el análisis de la FVC, FEV1 así como el FEF 25-75 promedio entre los grupos A y B no mostraron diferencia importante. La comparación del peso entre ambos grupos mostró al inicio y al final del tratamiento una diferencia estadística significativa. El peso promedio en los pacientes pertenecientes al grupo A aumentó 2.24 libras y en los pacientes del grupo B descendió 1.90 libras. $p < 0.05$

DISCUSION

Analizamos el sexo en nuestro estudio de una manera muy descriptiva, debido a que la muestra fue tomada de forma aleatoria entre pacientes con crisis de asma de diferentes procedencias (cuerpo de guardia, consultas etc), es decir que no es una muestra idónea para hacer un análisis epidemiológico. No obstante, es muy frecuente que en estas investigaciones predominen pacientes del sexo femenino sobre el masculino como ocurre en nuestra muestra (Gráfico 1)(23)

El flujo pico es una medición sencilla y fiel para evaluar variaciones en la obstrucción bronquial. Normalmente, los pacientes asmáticos tienen mayor registro de flujo pico en la mañana y menor en la tarde. (24) En nuestra investigación (tabla 1) este parámetro no se comportó de esta forma pues los registros de la tarde fueron superiores a los de la mañana, para ambos grupos de pacientes estudiados. Pensamos que esto estuvo influenciado por la intensa terapéutica de rescate (prednisona y aminofilina endovenosa) a la que estuvieron sometidos los pacientes durante esos días y por eso se vio afectado el ritmo circadiano normal de la función respiratoria

Cuando analizamos el flujo pico de la mañana entre ambos grupos observamos que fue mayor en el grupo A, es decir en el grupo tratado con salbutamol y placebo. Esto mostró una diferencia importante en comparación con el otro grupo. El comportamiento fue así desde el primer día, lo que demuestra que el grupo A partió de un nivel de función pulmonar superior al grupo B. Es probable que en este hallazgo pudo haber influido el azar y la variabilidad de la muestra. Estos resultados no coinciden con lo reportado en la literatura, que aunque no publican estudios usando flujo pico si se basan en parámetros como la espirometría y encuentran superioridad en los pacientes que usan furosemida inhalada(24,25).

Al analizar los cambios en el flujo pico de la tarde (tabla 2) se aprecia que difiere de lo encontrado en la tabla anterior porque no existió diferencia entre ambos grupos, es decir no se demostró superioridad en el grupo que usó furosemida inhalada, por lo que se puede interpretar que existió una importante broncodilatación en ambos grupos de pacientes de forma similar, pero la asociación de furosemida y salbutamol no evidenció superioridad en relación a los pacientes que usaron salbutamol y placebo. Este resultado no concuerda con las observaciones de Bianco y colaboradores(26) quienes obtuvieron una superioridad en los pacientes que usaron furosemida inhalada. También pudo influir que ellos compararon la furosemida inhalada con placebo y no con salbutamol, como en nuestro caso. Cuando diseñamos nuestra investigación pensamos que no era ético en pacientes con crisis de asma privarlos del salbutamol inhalado así como prednisona y aminofilina, lo que pudiera traer en algún caso graves consecuencias, a pesar de aplicarse otros medicamentos. Analizando el comportamiento de estos resultados nos surge la duda, ¿ si este estudio se prolonga mas de cinco días estos resultados pueden ser diferentes?

No obstante no descartamos que si este estudio se hubiera prolongado por más de cinco días los resultados pudieran ser diferentes.

También consideramos que estos pacientes estaban sometidos a un régimen terapéutico fuerte, debido a que estaban usando además aminofilina y esteroides endovenosos y esto pudo enmascarar el efecto beneficioso que aportaría la furosemida inhalada. Uno de los aspectos que nos originó interrogantes es si la furosemida inhalada pudo tener efecto diurético, por esta razón se midió este parámetro en nuestro estudio. Según se observa en la tabla 3 los pacientes que usaron furosemida inhalada no tuvieron un efecto diurético superior a los que usaron salbutamol. Aunque no encontramos resultados en la

literatura que hagan alusión a este parámetro; consideramos que ello pudo estar relacionado con la dosis de furosemida aplicada, puesto que en otros estudios realizados por nuestro grupo, si se recoge la referencia de los pacientes de tener una diuresis amplia, pero con una dosis de furosemida superior a 80 mg/dosis(27). Desde el punto de vista farmacológico, esto puede ocurrir debido a que existe absorción del fármaco a nivel bucal, bronquial y en el tracto digestivo al deglutirse parte de este, pasando al torrente sanguíneo y así ejercer algún efecto diurético(27).

En la tabla 4 se analizan los cambios ocurridos en los parámetros espirométricos en ambos grupos, antes y después de terminado el tratamiento. En ambos grupos existió mejoría importante, es decir las variables espirométricas se modificaron, mostrando cambios significativos. Lo mismo ocurrió con el peso, pero de forma diferente, en los del grupo A aumentaron de peso y los del grupo B disminuyeron. Ambos cambios fueron muy importantes. No hemos encontrado en la literatura alusión al peso en estudios de pacientes tratados con furosemida inhalada. Realmente no tenemos explicación para este hallazgo pues tampoco fue evidente un efecto diurético mayor en el grupo que disminuyó de peso.

La tabla 5 es exponente de los cambios ocurridos en las variables analizadas en la tabla 4 pero comparando ambos grupos entre sí. Las diferencias entre los dos grupos no fueron significativas, es decir no se evidenció efecto adyuvante de la furosemida inhalada en los pacientes con crisis de asma. Esto no concuerda con otros trabajos en que sí encuentran superioridad en cuanto a la mejoría en los pacientes que usaron furosemida(28).

En este análisis planteamos las mismas consideraciones que hicimos en las valoraciones de la tabla 1 y 2. No podemos separar de estos resultados la dosis de furosemida aplicada, porque se ha demostrado que el efecto depende de la

dosis, es decir a mayor dosis mayor efecto, sobre todo el efecto broncodilatador.

CONCLUSIONES:

- 1- Ambos grupos de pacientes tuvieron una evolución clínica satisfactoria sin que existiera superioridad entre ellos
- 2- Las tres variables espirométricas mostraron mejoría sin evidenciar superioridad en el grupo que usó furosemida.
- 3- Los pacientes que usaron furosemida inhalada tuvieron mayores resultados en el flujo pico de la tarde, no así en el de la mañana.
- 4- No existió superioridad en cuanto al efecto broncodilatador entre ambos grupos
- 5- No se identificó ningún efecto adverso de la furosemida inhalada

CAPITULO II

Investigación 2

Efecto broncodilatador de la furosemida inhalada en pacientes asmáticos.

Estudio comparativo

Comentario:

Las primeras publicaciones relacionadas con la furosemida inhalada en pacientes asmáticos estaban dirigidos a evidenciar el efecto broncoprotector que este fármaco ejerce a este nivel ante diferentes sustancias bien conocidas por su efecto broncoconstrictor. Desde un principio quedó evidenciado que la furosemida inhalada es efectiva ante pruebas de provocación bronquial como histamina, metacolina, hiperventilación, así como alergenitos inhalados, ejerciendo un evidente efecto broncoprotector.(8,9)

En investigaciones sucesivas, tanto en animales como posteriormente en humanos, se observó que los efectos variaban según la dosis, es decir a medida que se aumentaba la dosis del medicamento se obtenían nuevos y mejores resultados.(10) De esta forma se demostró que a dosis superiores a 50 mg se inducía mayor efecto broncoprotector que no aparecía en dosis mas bajas, e incluso asociado a ácido acetilsalicílico mejoraba el calibre de la luz bronquial.(20)

Partiendo de estos hallazgos y teniendo en cuenta la inocuidad de la furosemida por vía inhalatoria consideramos útil evaluar si a una dosis mayor de 50 mg obteníamos algún efecto broncodilatador, comparándolo con algún fármaco que ejerciera este efecto y que existiera una amplia experiencia con su uso. Para eso decidimos usar el salbutamol.

De esta manera buscamos nuevas opciones de tratamiento para los pacientes asmáticos severos y rebeldes a tratamiento, por lo que diseñamos y realizamos a cabo esta investigación.

Objetivos:

1. Evaluar los cambios ocurridos a nivel bronquial a los 10 y 30 minutos después de aplicado el medicamento según las siguientes variables espirométricas:

Capacidad Vital Forzada (FVC)

Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (FEV1)

Flujo Espiratorio Forzado entre el 25 y el 75% (FEV25-75)

2. Determinar cambios en la frecuencia cardíaca y presión arterial después de aplicado el medicamento.

3. Observar y describir efectos secundarios.

Material y Método

Se estudiaron 140 pacientes que acudieron al Departamento de Pruebas Funcionales Respiratorias, en el Servicio de Fisiología Aplicada del H.C.Q. “Hermanos Ameijeiras” para realizar estudios de función pulmonar indicadas por sus respectivos médicos en consultas y que cumplían con los requisitos establecidos para esta investigación.

El total de pacientes estudiados se dividió en dos grupos: un grupo de 70 pacientes recibieron furosemida inhalada (100 mg – 6 ml) y a los 70 restantes se le administro 1ml de salbutamol (0.1 % diluido en 1ml de suero fisiológico). Los pacientes fueron asignados a cada grupo acorde a una tabla de números aleatorios, mediante una elección al azar.

A todos los pacientes se le realizó una primera pruebas funcional respiratoria (prueba control) y se les aplicó el medicamento correspondiente. Posteriormente se repitió otra prueba a los 10 minutos de aplicado el medicamento y una última a los 30 minutos.

Todos los pacientes recibieron la información necesaria y se le solicitó el consentimiento para someterse al tratamiento.

Equipo

Para la realización de las pruebas funcionales respiratorias se utilizó el espirómetro marca Jaeger, pneumoscope de fabricación alemana.

Método estadístico

Para el procesamiento estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows. Mediante el mismo fue analizada la distribución a través de la prueba de Kolmogorov – Smirnov para bondad de ajuste.

Resultados

El análisis de la distribución de la edad y sexo (tabla 6) mostró una edad promedio en los pacientes tratados con salbutamol fue de 33.75 años y 35.8 años entre los que recibieron furosemida. El sexo femenino predominó en ambos grupos de pacientes.

En la tabla 7 se exponen las variaciones de la FVC en ambos grupos a los 10 y 30 minutos de aplicados los medicamentos. Los pacientes que usaron salbutamol mostraron una mejoría de 3.11 l/s a 3.30 l/s a los 10 minutos, es decir aumentó 0.19 l/s en comparación con la medición basal y este cambio se mantuvo a los 30 minutos. Entre los pacientes que usaron furosemida a los 10 minutos se registró una disminución de este parámetro en 0.29 l/s, es decir de 3.01 l/s a 2.72 l/s, sin embargo a los 30 minutos hubo un aumento de 0.13 l/s, llegando a 3.14 l/s. El análisis final a los 30 minutos, comparando ambos grupos entre sí, no mostró diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$)

La tabla 8 representa los cambios del FEV1 en ambos grupos de pacientes estudiados. Los pacientes que usaron salbutamol mostraron un aumento de 2.07 l/s a 2.31 l/s a los 10 minutos, que mejoró 0.24 l/s y se mantuvo a los 30 minutos. A el grupo que se le administró furosemida también mejoró a los 10 minutos de 1.97 l/s a 2.17 l/s (0.20 l/s de diferencia) y se mantuvo a los 30 minutos, sin que se evidenciaran diferencias.

La tabla 9 es exponente de los cambios ocurridos en la función pulmonar atendiendo al FEF 25-75. Los pacientes que usaron salbutamol tuvieron una mejoría de 0.36 l/s a los 10 minutos (de 1.52 l/s a 1.88 l/s) y 0.05 a los 30 minutos en relación a la medición basal para llegar a 2.02 l/s. En el grupo de furosemida a los 10 minutos se registró una mejoría de 1.45 l/s a 1.66 l/s (0.21 l/s), lo que se mantuvo con idéntico registro a los 30 minutos. El análisis

estadístico mostró diferencia significativa a favor del grupo tratado con salbutamol ($p < 0.05$).

En las tablas 10 y 11 se exponen los cambios ocurridos en la tensión arterial tanto diastólica como sistólica. La tensión arterial sistólica en los pacientes tratados con salbutamol aumentó de 113,5 mmHg (basal) a 116 mmHg a los 10 minutos manteniéndose en esta cifra a los 30 minutos. En los pacientes tratados con furosemida la tensión arterial sistólica disminuyó de 118,4 mmHg (basal) a 113,5 mmHg a los 10 minutos y a 104,08 mmHg a los 30 minutos. La tensión arterial diastólica evidenció cambios similares a los descritos en la tensión arterial sistólica. El análisis de la diferencia entre los dos grupos y para ambas tensiones arteriales mostró una diferencia significativa cuando se compararon antes y después ($p < 0.05$).

En la tabla 12 se muestran los cambios ocurridos en la frecuencia cardiaca de los pacientes estudiados. El grupo que se le aplicó salbutamol mostró un aumento de este parámetro de 76.6 (control) a 77.9 a los 10 minutos y 79.1 a los 30 minutos. En aquellos que se trataron con furosemida existió una disminución de la frecuencia cardiaca de 77.4 (control) a 75.4 y 73.2 a los 10 y 30 minutos respectivamente. Se evidenció una diferencia importante entre ambos grupos para esta variable ($p < 0.05$).

Discusión

Al igual que en la investigación anterior esta se realizó con una muestra constituida por pacientes que acudieron al laboratorio de función pulmonar, por lo que no consideramos que sea la más idónea para hacer un análisis epidemiológico de la población asmática. De los resultados obtenidos con el análisis de varianza se puede considerar que la muestra estudiada es homogénea, debido a que no existen diferencias significativas entre ambos grupos para las variables estudiadas que se analizan a continuación.

La FVC es un parámetro espirométrico que no se relaciona directamente con obstrucción bronquial, pero cuando se modifica con el uso de los broncodilatadores puede inducirse que existió broncodilatación(29). Acorde a nuestros resultados, este parámetro mejoró en ambos grupos de pacientes y de forma equitativa lo que se puede interpretar como que existió broncodilatación en ambos grupos de pacientes de igual magnitud.

La literatura encontrada no hace alusión a este parámetro en estudios similares y sólo se refieren al flujo espiratorio pico o al FEV1 .(25,26)

El FEV1 es el parámetro más fiel para medir obstrucción bronquial, por lo que sirve además para evaluar el efecto de los medicamentos a nivel de las vías aéreas(27). Por los resultados que se muestran en la tabla 8 podemos inferir que el efecto broncodilatador ejercido por la furosemida inhalada es igual al del salbutamol, que resulta ser el broncodilatador más común usado por su alta efectividad. Estos resultados coinciden con las publicaciones s de Tanigaki(28) el cual demostró a través del FEV1 el efecto broncodilatador de la furosemida inhalada a dosis alta.

Existen artículos que señalan que la furosemida no tiene efecto directo como relajante de la musculatura lisa y esto ha sido demostrado en experimentos in vitro de vías aéreas humanas y bovinas(24,25,29). Sin embargo sí se ha

evidenciado efecto broncodilatador que aparece de forma inmediata, lo que se piensa se produzca a través de la innervación de las vías aéreas. Se ha demostrado, además, que en este efecto median prostaglandinas, específicamente la prostaglandina E₂(30).

El FEF 25-75 es un parámetro sensible a los cambios de la luz bronquial pero que se relaciona con las vías aéreas de pequeño calibre, es decir menores de 2 milímetros, aún cuando el FEV1 esté dentro de límites normales(27). Como se observa en la tabla 9, se registraron valores mayores en el grupo que recibió salbutamol comparado con el grupo tratado con furosemida, lo cual fue significativo. ($p < 0.05$)

Esto hace pensar que el salbutamol tiene una discreta superioridad en cuanto al efecto broncodilatador que no se pone de manifiesto en el FEV1, o que la acción de ambos fármacos a nivel de las pequeñas vías aéreas sea diferente, lo cual evidencia una menor respuesta broncodilatadora de la furosemida a este nivel. Según lo encontrado en la literatura revisada, como señalamos anteriormente, siempre se limita a evaluar la broncodilatación solamente con el FEV1 y/o el flujo pico espiratorio, sin evaluar los cambios en el FEF 25-75(25,26). No podemos dejar de mencionar que en los últimos años este parámetro ha ido perdiendo confiabilidad para interpretar los resultados espirométricos, por lo que cada día se recomienda ampliar más su rango de normalidad. Esta característica puede haber influido en nuestros resultados(31).

Es conocido el efecto hipotensor de la furosemida por vía oral y parenteral, así como la tendencia de los fármacos beta 2 agonistas a elevar la presión arterial(32,33). No hemos encontrado resultados que señalen cambios en la presión arterial en pacientes tratados con furosemida inhalada. En nuestro criterio el efecto hipotensor está relacionado con la acción diurética de la

furosemida. Aunque se administre por vía inhalatoria puede pasar al torrente sanguíneo alguna concentración como quedó explicado en la discusión de la investigación No 1. La medición del efecto diurético aunque no fue un objetivo de este trabajo, si quedó evidenciado en la investigación precedente. También se describe en estudios in vitro, efecto vasodilatador de la furosemida inhalada a nivel del lecho vascular bronquial, efecto éste mediado por prostaglandinas, aunque esto no se ha demostrado en el lecho vascular arterial sistémico(34).

No hay dudas del mecanismo que favorece el aumento de la frecuencia cardiaca por los beta 2 agonistas, sin embargo no hemos encontrado investigaciones que correlacionen la furosemida inhalada con cambios en la frecuencia cardiaca. Nuestros hallazgos en los pacientes tratados con salbutamol fueron acorde a lo esperado, es decir, un aumento en la frecuencia cardiaca, pero llamó la atención una discreta disminución de ésta en los pacientes que recibieron furosemida. Desconocemos si pueda estar vinculado a los cambios en la presión arterial, no obstante podemos catalogar estas modificaciones como discretas. Nos inclinamos más a pensar que esto sea un hallazgo fortuito debido a que la furosemida usada por vía parenteral no ejerce cambios en la frecuencia cardiaca y por esta vía se alcanzan concentraciones muy superiores a la se alcanza en sangre cuando se administra por vía inhalada

De acuerdo a estos resultados, concluimos que se logró un efecto broncodilatador de la furosemida inhalada a una dosis alta, pero que además este efecto broncodilatador no es diferente al que se obtiene con el salbutamol inhalado que hoy en día es el principal beta 2 agonista utilizado en el asma bronquial.

CONCLUSIONES:

- 1- Se demostró el efecto broncodilatador de la furosemida inhalada mediante las variables FVC y FEV1
- 2- El FEF 25-75 se modificó más en los pacientes tratados con salbutamol
- 3- Se detectó un discreto efecto hipotensor en los pacientes que recibieron furosemida
- 4- Se observó una ligera disminución de la frecuencia cardiaca en el grupo que uso furosemida
- 5- No se detectaron efectos adversos

CAPITULO III

Investigación 3

Efecto del uso prolongado de la furosemida inhalada versus salbutamol en pacientes asmáticos.

Comentario

A medida que hemos aumentado nuestros conocimientos sobre el tema del uso de los diuréticos inhalados en el asma bronquial, pensamos que sería interesante demostrar el comportamiento de la función respiratoria en los pacientes asmáticos después de recibir un tratamiento prolongado con furosemida inhalada. Varios artículos publicados sobre este tema informan hallazgos tanto in vitro como in vivo, que la acción de la furosemida inhalada está relacionada con algunos mediadores de la inflamación bronquial(9,14).

Como se hace alusión en la introducción inicial, se pone de manifiesto que la administración de este fármaco reduce la broncoconstricción inducida por distintas sustancias como alergenos, agua destilada y 5 monofosfato de adenosina. Está bien claro que estos estímulos inducen broncoconstricción a través de mediadores de la inflamación bronquial. De igual forma se ha visto que inhiben la acción quimiotáctica de los neutrófilos e interfieren en el metabolismo del ácido araquidónico disminuyendo la producción de los leucotrienos(17,18).

Es difícil observar cambios en la inflamación bronquial con la administración de una sola dosis de furosemida. Teniendo en cuenta los mecanismos de acción anteriormente expuestos consideramos que el uso de este fármaco a largo plazo debería ejercer un efecto antiinflamatorio a nivel de la mucosa bronquial. Si esto resulta ser así, sería de gran utilidad para los pacientes asmáticos, de modo que esta experiencia se comporta diferente a lo que se ha

venido estudiando hasta el momento, en las que se insiste mucho en efectos inmediatos del fármaco ante distintas sustancias broncoconstrictoras.

Partiendo de estos conocimientos e inquietudes nos surgió el interés de observar el efecto que ejerce la aplicación de furosemida inhalada en pacientes asmáticos tratados durante un mes.

Objetivos

1- Evaluar el efecto de la furosemida inhalada sobre:

- Respuesta clínica (disnea, sibilancia, tos)
- Comportamiento del flujo pico
- Cambios en la función respiratoria a través del FEV1
- Modificaciones en la dosis de medicamentos empleados para controlar los síntomas asmáticos

2- Observar y describir efectos indeseables

Material y método

Se realizó un estudio prospectivo de pacientes y controles. El total de la muestra estuvo constituida por 106 pacientes asmáticos de ambos sexos atendidos en consulta externa en el Instituto de Medicina del Trabajo y en el Hospital Pediátrico Ángel Arturo Aballí, en el período comprendido entre abril de 1996 a marzo del 97.

Se incluyeron pacientes asmáticos entre 8 y 60 años de edad no fumadores sin otras enfermedades respiratorias asociadas, sin historia de alergia a la furosemida (referido) y que pudieran realizar la prueba funcional respiratoria.

Los datos generales de los pacientes, así como los síntomas subjetivos y objetivos relacionados con la evolución de la enfermedad en cuestión, fueron recogidos en una planilla de vaciamiento creada al efecto (ver anexo No.2).

Los pacientes estudiados se dividieron en dos grupos de manera aleatoria:

Grupo A (control): 53 pacientes. Recibió tratamiento con salbutamol al 0.5% en aerosol (1 ml en adultos y 150 mcg/kg/dosis en niños), diluido en 2 ml de suero fisiológico cada 12 horas.

Grupo B: 53 pacientes. Se le administró furosemida (inhalada) 40 mg cada 12 horas (ámpulas 20 mg en 2 ml) y en niños 1 mg/kg/dosis. El médico que aplicó la terapéutica no tenía conocimiento de la naturaleza del medicamento administrado. Este se entregó según el grupo al que se asignó el paciente según la tabla aleatoria, rotulado como A ó B. Los medicamentos fueron identificados por otro médico designado para llevar dichos controles, y se reveló al final del estudio. Cada paciente midió el flujo pico dos veces al día 8 am y 8 pm mientras duró el tratamiento y se tomó como unidad de medida litros por minutos.

Se confeccionó una tarjeta individual para cada paciente con vistas a registrar, los síntomas asmáticos presentados en el transcurso del tratamiento

(autovaloración subjetiva), consumo de medicamentos habituales para el asma, medición del flujo pico (mañana y tarde) y la diuresis diaria. Para garantizar una correcta recolección de la información, se realizaron coordinaciones con los médicos de familia y de los policlínicos a los cuales pertenecían los pacientes. Se creó un instructivo para este fin.

El tratamiento se realizó durante 30 días. A todos los pacientes se les realizó una prueba funcional respiratoria al inicio y al final del tratamiento.

Para la realización de las pruebas funcionales respiratorias se utilizaron los equipos marca Chestac-25 y Microspiro ambos de fabricación japonesa. El flujo pico fue medido con equipos Mini-Wright (Clement Clarke) de fabricación inglesa. Se consideró obstructivo ligero cuando el FEV1 estaba en el rango entre 79 y 65 del predicho, moderado entre 64 y 50, severo entre 49 y 35 y muy severo menos de 35%.

El procesamiento de los datos se realizó de forma automatizada, utilizando el programa Epi-Info, versión 5.1. Se utilizó la regresión logística múltiple empleando el paquete RELODI, para controlar las posibles variables confusoras.

Resultados

En el gráfico 2 se refleja las características de la muestra teniendo en cuenta la edad y el sexo. El grupo etario mayor representado fue el comprendido entre 8 y 15 años (30.1 %) y el que menos pacientes tuvo fue el comprendido entre los 16 y 25 años (10.3 %). En el análisis del sexo vemos que prevalecieron los pacientes masculinos (55.6 %)

Al relacionar los pacientes, según la autovaloración subjetiva de los síntomas asmáticos, antes y después del tratamiento (tabla 13) se apreció que, en el grupo que recibieron aerosol con salbutamol, se observó que en la fase de pretratamiento, 12 pacientes referían sentirse bien 22.64 %, 37 regular 69.81% y 4 mal 7.54 %. Posterior al tratamiento se encontró que 47 pacientes refirieron sentirse bien 88.67 %, 5 regular 9.42 % y 1 mal 1.88 %. En relación al grupo que recibió aerosol con furosemida, se observó que antes de recibir la terapéutica, 14 pacientes manifestaron sentirse bien (26.41 %), 36 regular (67.92 %) y 3 mal (5.66 %). Después del tratamiento se evidenció que 48 pacientes refirieron sentirse bien (90.49 %), 5 regular (9.42 %) y no se encontraron casos en la categoría de mal. El análisis estadístico de estos cambios entre ambos grupos no arrojó diferencias significativas.

En la tabla 14 se analiza el Flujo Espiratorio Forzado en 1 segundo (FEV1). En el grupo control al comienzo del tratamiento, 4 pacientes tenían una obstrucción ligera (7.54 %), 15 pacientes moderada (28.30 %), 32 pacientes severa (60.37 %) y 2 muy severa (3.77 %). Después de transcurrido un mes recibiendo el aerosol de salbutamol, 4 pacientes tenían valores normales (7.54%), 26 pacientes una obstrucción ligera (49.05 %) 22 pacientes moderada (41.50 %), 1 severa (1.88 %) y ninguno estuvo en el rango de muy severa.

Este mismo análisis pero en el grupo de pacientes tratados con furosemida, evidenció que en la medición inicial 3 pacientes tenían una obstrucción ligera (5.66 %), 12 moderada (22.64 %), 34 severa (64.15 %) y 4 muy severa (7.54 %). Al final del tratamiento 3 pacientes registraron valores normales (5.66%), 20 una obstrucción ligera (37.73 %), 26 moderada (49.05 %), 3 severa (5.66 %) y 1 muy severo (1.88 %). El análisis entre ambos grupos evidenció diferencia estadísticamente significativa. ($p < 0.05$)

El gráfico 3 representa las variaciones del flujo pico en ambos grupos de pacientes. En el grupo control el flujo pico promedio de la mañana fue de 355 l/min y 315 l/min en la tarde. Los pacientes que usaron furosemida tuvieron un valor promedio en el horario de la mañana de 343 l/min y de 320 l/min en el horario de la tarde. El análisis estadístico entre los dos grupos no mostró diferencia. ($p > 0.05$).

Al analizar el consumo de medicamentos para controlar los síntomas asmáticos (tabla 15) en el grupo control, 6 pacientes tuvieron que aumentar el consumo de estos, 22 pacientes lo disminuyeron y 33 pacientes lo mantuvieron invariable.

En el grupo de pacientes tratados con furosemida 6 pacientes aumentaron el consumo de medicamentos, 20 pacientes lo disminuyeron y 20 lo mantuvieron invariable. El análisis estadístico de esta variable mostró diferencias significativas. ($p < 0.05$)

Al analizar la diuresis (tabla 17) en los pacientes tratados con salbutamol no se evidenciaron modificaciones. En el grupo de pacientes que usaron furosemida, dos de ellos mostraron aumento de la diuresis en comparación con las mediciones iniciales (3.77 %), sin que esto mostrara repercusión estadística. ($p > 0.05$)

En esta investigación los efectos indeseables observados con el uso de la furosemida fueron casi nulos (efecto diurético descrito anteriormente), situación muy diferente en relación con el salbutamol, donde un porcentaje significativo de pacientes (56.2 %) refirió la presencia de palpitaciones y temblores.

DISCUSION

La mayoría de los pacientes se agruparon en el sexo masculino (55.6 %). Este dato no coincide con los estudios anteriores, hecho por nuestro grupo básico de trabajo, donde siempre predominó el sexo femenino. No obstante esta muestra no es extensa y como hemos hecho mención anteriormente no contemplamos estudio epidemiológico de la población asmática. La valoración de los síntomas subjetivos tienen utilidad para evaluar la efectividad de algunos tratamientos y de esta forma reflejar cambios en la calidad de vida de estos enfermos (2)

Nuestros resultados (tabla 14) son similares a los publicados por Bianco(35), en un estudio similar, pero comparando la furosemida inhalada con beclometasona. El comportamiento del grupo que usó furosemida fue similar al nuestro, aunque le confirió un valor muy limitado a los síntomas subjetivos. Realmente, la sensación de la disnea no siempre es un reflejo fiel de los cambios que ocurren a nivel de la luz bronquial, pero además existen resultados que señalan que la furosemida inhalada mejora la sensación de la disnea en diversas enfermedades, como el cáncer de pulmón(36).

Según el FEV1, en nuestro estudio la evolución de ambos grupos de pacientes atendiendo a este parámetro fue similar. Se demuestra ante todo, que no existió un empeoramiento de la enfermedad en los pacientes tratados con furosemida, es decir, mejoraron de forma equitativa comparado con los

pacientes que recibieron salbutamol. Esto expresa que la furosemida durante el tiempo que se aplicó produjo un efecto beneficioso en los pacientes de igual magnitud al salbutamol. Si tenemos en cuenta que el salbutamol es hoy en día el broncodilatador más potente y de elección en el tratamiento de la obstrucción bronquial de cualquier causa, podemos considerar este resultado de muy favorable.

El mecanismo de acción por el que ambos medicamentos ejercieron su efecto consideramos que fue diferente. La dosis que se usó de furosemida no demostró tener efecto broncodilatador, pues este efecto es dosis dependiente, es decir se logra a dosis superiores a 80 mg (22). Existen varios trabajos que evidencian mejoría del FEV1 después del uso de la furosemida en aerosol mantenido por un tiempo entre 4 y 7 semanas y esto se ha atribuido a efecto antiinflamatorio (37,38). Peralta y colaboradores(39), realizaron estudios en California, con 53 niños a los cuales se les administró aerosol de salbutamol y furosemida en diferentes períodos. No se demostró diferencia significativa en el análisis del FEV1 entre los dos grupos.

El flujo pico es una forma sencilla y práctica de evaluar los cambios del diámetro en la luz bronquial y se correlaciona con los cambios en el FEV1(40). En nuestros resultados este parámetro corroboró los cambios en el FEV1, es decir muy similares en ambos grupos.

Bianco y colaboradores(17), publicaron resultados de investigaciones realizadas en el Instituto de Enfermedades Respiratorias y Cardiovasculares en Italia, con modificaciones importantes en el flujo pico en pacientes asmáticos tratados con furosemida en aerosol(17).

Se tomó el consumo de medicamentos como un parámetro indirecto de la evolución de estos pacientes. Este análisis evidenció que el consumo del medicamento fue ligeramente mayor en el grupo de pacientes tratados con

furosemida. No encontramos artículos en la literatura que tomen en cuenta este parámetro. No obstante consideramos que este puede modificarse por factores externos ajenos a nuestra investigación y que dado el tamaño de la muestra pudo sesgar el grupo de furosemida.

Son muy pocos las investigaciones que hacen alusión al efecto diurético de la furosemida por vía inhalada. Según nuestros resultados esto no fue significativo, pues solamente en dos pacientes aumentó la diuresis entre los que usaron furosemida y no aumentó en ninguno en los que usaron salbutamol, lo que se puede deber a que la dosis empleada no fue alta. Los pocos artículos que observan cambios en la diuresis de pacientes tratados con furosemida inhalada describen aumentos aunque discretos (28,41). Las razones del porqué puede ocurrir estos efectos secundarios fueron expuestos en la investigación numero 1 del presente trabajo.

CONCLUSIONES

Se evidenció el efecto beneficioso de la furosemida inhalada por los siguientes parámetros:

- Mejoría en los síntomas subjetivos
- Mejoría según la medición del flujo pico
- Mejoría en los cambios espirométricos

2- La respuesta clínica al tratamiento con furosemida fue favorable, pues disminuyó el consumo de medicamentos pero en menor cuantía que el salbutamol

4. No se detectó efecto significativo sobre la diuresis.

CAPITULO IV

Investigación 4

Duración del efecto broncodilatador de la furosemida inhalada en pacientes asmáticos

Comentario

Se ha evidenciado que el efecto broncodilatador de la furosemida inhalada es dosis dependiente, lo que quiere decir que a medida que aumenta la dosis más se evidencia este efecto sobre los bronquios. Así quedó demostrado en la investigación numero 2 de este trabajo, donde se utilizó furosemida inhalada a una dosis de 100 mg y la broncodilatación obtenida no mostró diferencias cuando se comparó con el grupo de pacientes que recibieron salbutamol a la dosis habitual.

En la investigación numero 2, se midió este efecto hasta los 30 minutos de administrado el medicamento, pero una vez concluido el estudio y analizados los resultados nos surgió la interrogante; ¿Qué tiempo podía durar el efecto broncodilatador? Este aspecto lo consideramos de gran importancia pues es imprescindible el conocimiento de la duración del efecto broncodilatador para su aplicación en pacientes asmáticos.

Se consultó el mayor número de bibliografía posible y no encontramos estudios que hicieran alusión a este aspecto específico, por lo que decidimos diseñar un estudio donde se valorara el efecto broncodilatador por un periodo de tiempo mayor.

Objetivos

- Precisar si pasadas 4 horas de aplicada la furosemida por vía inhalatoria se mantiene el efecto broncodilatador a través de las variables espirométricas:

Capacidad vital forzada (FVC)

Volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1)

Flujo espiratorio forzado entre el 25-75 % (FEF 25-75)

- Identificar efectos adversos

Material y método

Se estudiaron 40 pacientes los cuales asistieron por indicación facultativa al departamento de Pruebas Funcionales Respiratorias, del servicio de neumología del hospital “Hermanos Ameijeiras”.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron comunes con los de las investigaciones anteriores.

Los medicamentos y equipos fueron iguales a la investigación número 3.

Método

Los 40 pacientes que se estudiaron se dividieron en dos grupos: un grupo de 20 pacientes recibieron 1ml de salbutamol diluido en 2 ml de suero fisiológico por vía inhalada (grupo 1 – grupo control). El otro grupo estuvo conformado por 20 pacientes al cual se le administró 100 mg de furosemida inhalada (2 amp de furosemida, 50 mg- 2ml cada una). A todos se le realizó una prueba funcional respiratoria antes de la administración del medicamento que permitió seleccionar a los pacientes con obstrucción bronquial (FEV1 menor de 80 %). Posteriormente, se repitió este estudio a los 15 minutos de haber recibido el aerosol y después a las cuatro horas.

Para el cumplimiento de los objetivos propuestos fue necesario confeccionar una base de datos con la información recogida, la cual fue procesada por medio del paquete estadístico SPSS-PC. Las diferentes variables cuantitativas que conforman las pruebas funcionales respiratorias fueron analizadas en los diferentes momentos para cada grupo (antes, a los 15 minutos y a las cuatro horas) y entre los dos grupos tratados. Para hacer estas comparaciones se empleó la prueba *t* de Student, para muestras pareadas y para muestras independientes. Se consideró en ambas pruebas que existían diferencias significativas si la probabilidad asociada al test fue menor de 0.05. Los resultados se expresaron en cuadros y gráficas estadísticas.

Resultados

De los 40 casos estudiados 21 fueron del sexo femenino y 19 masculino. La edad promedio total fue de 35 años. (gráfico 4)

En la tabla 17 se exponen las variaciones de la FVC en cada grupo de pacientes independientes. Este parámetro en los pacientes tratados con salbutamol se modificó de 3.04 l/seg que fue la medición basal a 3.49 l/seg a los 15 minutos y posteriormente a las cuatro horas se registró 3.34 l/seg, es decir una diferencia de 0.296 l/seg entre la primera y la última prueba.

En los pacientes que recibieron furosemida los cambios partieron de 3.11 l/seg como medición basal para llegar a los 15 minutos a 3.40 l/seg y finalmente a las cuatro horas se obtuvo 3.33 l/seg, con una diferencia de 0.219 l/seg

El análisis estadístico en cada grupo, (antes y después) mostró una $p < 0.05$, que habla a favor de una diferencia significativa.

La tabla 18 representa los cambios ocurridos en la FVC pero comparando los cambios entre ambos grupos. Como se representó en todas las comparaciones hechas, se obtuvo una $p > 0.05$, lo que interpretamos como que los cambios ocurridos según este parámetro fueron muy similares en ambos grupos, sin que se demostrara diferencia alguna.

En la tabla 19 se demuestran los cambios en el FEV1 que en los casos tratados con salbutamol fue de 2.14 l/seg como registro inicial a 2.65 l/seg a los 15 minutos y posteriormente a 2.56 l/seg a las cuatro horas. La variación finalmente fue de 0.42 l/seg.

En los pacientes tratados con furosemida, a los 15 minutos la mejoría observada fue de 2.14 l/seg como registro basal a 2.48 l/seg a los 15 minutos y más tarde, a las cuatro horas se midió 2.48 l/seg. El análisis estadístico de cada grupo, arrojó una $p < 0.05$ que habla a favor de una diferencia significativa entre cada uno de los momentos analizados. Cuando se analiza el

comportamiento del FEV1, pero comparando ambos grupos entre si (tabla 20), se observó que los cambios fueron muy parejos sin que se demostrara diferencia alguna entre ambos grupos.

La tabla 21 muestra el comportamiento del FEF 25-75 en los pacientes tratados con salbutamol. El primer registro fue de 1.48 l/seg, mejorando a 1.64 l/seg a los 15 minutos y posteriormente a 1.74 l/seg a las 4 horas, con una mejoría de 0.16 l/seg a los 15 minutos y 0.26 l/seg a las cuatro horas. En aquellos que recibieron furosemida la medición basal fue de 1.63 l/seg, a los 15 minutos se modificó a 1.68 l/seg y finalmente a 1.77 l/seg a las cuatro horas. La mejoría a los 15 minutos fue de 0.05 l/seg y de 0.14 l/seg a las cuatro horas.

El análisis estadístico por grupos, mostró que en aquellos que fueron tratados con salbutamol existió una evidente mejoría, no así en los tratados con furosemida.

En los cambios observados cuando se comparan ambos grupos entre si (tabla 22) vemos que se comportó de manera similar al FEV1, es decir, que los cambios fueron iguales sin que existiera diferencia significativa($p>0.05$). Ninguno de los pacientes contemplados en el estudio refirió efectos secundarios.

Discusión

En los trabajos anteriores se evidenció que, la FVC es un parámetro que se relaciona con trastornos ventilatorios restrictivos, pero su mejoría después del uso de broncodilatadores se puede interpretar como que existió broncodilatación(29). El análisis de esta variable (tablas 17 y 18) evidenció que en ambos grupos de pacientes tratados se obtuvo broncodilatación. Estos resultados son similares a los obtenidos por nuestro grupo de trabajo y que se exponen en la investigación número 2 de esta tesis. Quedó demostrado que a las 4 horas aún se mantenía el efecto broncodilatador producido por ambos medicamentos sin diferencia significativa, según esta variable espirométrica.

El FEV1 es el parámetro de los estudios de función pulmonar más fiel para interpretar la obstrucción bronquial, así como los cambios inducidos a este nivel con los broncodilatadores(29) . Nuestros resultados (tablas 19 y 20) evidencian al igual que la FVC, que ambos grupos de pacientes tuvieron una broncodilatación similar, pero sobre todo que este efecto se mantuvo durante las cuatro horas, tanto en los pacientes que recibieron salbutamol como furosemida, dejando en evidencia que al menos en este periodo de tiempo observado persiste el efecto broncodilatador producido por la furosemida inhalada.

Este hallazgo, resulta de gran importancia pues nos brinda una información importante de la durabilidad del efecto que estamos estudiando de este medicamento y resaltamos que lo estamos comparando con el broncodilatador más utilizado en el asma bronquial. En la literatura no encontramos estudios que se hayan propuesto demostrar la durabilidad de la acción broncodilatadora de la furosemida inhalada.

Existen varios mecanismos de acción evidenciados que lo relacionamos con la duración de este efecto. Primero consideramos que la inhibición del flujo de

los iones cloro, sodio y potasio a través de la membrana epitelial bronquial pudiera ser uno de los mecanismos que justifiquen la duración del efecto en cuestión(43).

La producción de prostaglandina E₂, que es un importante broncodilatador pensamos que sea de las hipótesis de mayor repercusión, puesto que esta ejerce un importante efecto broncodilatador y además actúa a través del sistema nervioso vagal(44). No podemos ignorar que además de lo mencionado, la furosemida inhibe la liberación de los mediadores por parte de los macrófagos, mastocitos y monocitos por mecanismos no bien esclarecidos(45). Otro de los mecanismos posibles está vinculado al efecto vasodilatador que este fármaco ejerce a nivel del lecho vascular bronquial. De esta manera existiría un aclaramiento mayor de los mediadores proinflamatorios y una reducción del efecto de los mismos a ese nivel(46).

El FEF 25-75 como ha quedado expuesto en las investigaciones anteriores es un parámetro que se relaciona con las vías aéreas de pequeño calibre (menores de 2 mm), que aunque no es el parámetro más indicado para medir la broncodilatación, quisimos incluirlo para observar su comportamiento en pacientes tratados con furosemida inhalada.

Las tablas 21 y 22 muestran como en ambos grupos se evidenció una mejoría importante de los cambios ocurridos a las 4 horas de aplicados los fármacos y que fueron similares en ambos grupos. La explicación para este fenómeno es el mismo que hicimos en el análisis del FEV₁

En conclusión, podemos plantear que el efecto broncodilatador inducido por la furosemida inhalada persistió después de 4 horas de administrado el fármaco. Además, los resultados obtenidos a los 15 minutos son iguales a los que se obtuvieron en la investigación número 2, es decir que los resultados no difieren de los otros estudios.

Conociendo la duración del efecto broncodilatador de la furosemida inhalada nos facilita en cierta manera la conducta farmacológica de los pacientes asmáticos. Con este resultado podemos afirmar que a las cuatro horas de haberse administrado la furosemida inhalada a esta dosis existe efecto broncodilatador. Esto nos despierta la inquietud de continuar prolongando el tiempo de observación de este efecto en investigaciones futuras.

CONCLUSIONES

- 1- A través de la FVC, FEV1 y el FEF 25-75 se pudo conocer que:
 - a- El efecto broncodilatador obtenido por ambos grupos de pacientes fue similar
 - b- La duración del efecto broncodilatador se mantuvo durante las 4 horas que duró el periodo de observación del estudio en ambos grupos de pacientes
- 2- No se evidenciaron efectos adversos producidos por el medicamento durante el periodo de observación de los pacientes

BIBLIOGRAFIA

- 1- Sánchez TN. Aspectos epidemiológicos del asma : Reporte Técnico de vigilancia, 1996; 1(3)
- 2- Perpiñá M. Asma. Lo esencial. España: MRA, SL, 1997; 175-96
- 3- O'Byrne PM, Thonson NC. Manual of asthma management. London: Saunders, 1995.
- 4- Gilber I, Fouke E, MacFadden R. Airway cooling and rewarming: the second reaction sequence in exercise-induced asthma. J Clin. Invest 1992; 90:699-704
- 5- Haas M. The Na K-Cl cotransporters. Am J Physiol 1992;267:C869-85.
- 6- Bianco S, Robuschi M, Naghi A, Pasargiklan M. Prevention of exercise induced bronchoconstriction by inhaled furosemide. Lancet 1988; 2:252-99
- 7- Sheppard D. What does exercise have to do with exercise induced asthma? Am Rev Respir Dis 1987; 136:592-4
- 8- Feather IR, Olson L. Furosemide antagonises exercise induced but not histamine induced bronchoesasm. J Med 1991;2:252-99
- 9- Lockhart A. Slustsky A. Furosemide and loop diuretics in human asthma. Chest 1994;106:244-49
- 10- Elwood W, Lotvall O, Barnes PJ, Chung K. Loop diuretics inhibit cholinergic nerves in guinea pig airways. Am Rev Respir Dis 1991; 143:1340-44
- 11- Bianco S, Robuschi M, Vaghi A, GambaroG, Spanotto S. Inhaled furosemide in highly effective in preventing ultrasonically nebulised water bronchoconstriction. Am Rev Respir Dis 1988;137:A412

- 12- Donneil W, Roserberg M, Niven R, Drozen J, Israel E. Acetazolamida and furosemide attenuate asthma induced by hyperventilation of cold dry air. *Am Rev Respir* 1992;146:518-23
- 13- Lockhart A, Slutsky A. Furosemide and loop diuretics in human asthma. *Chest* 1994; 106:244-9
- 14- Novembre E, Frongia G, Lombardi E, Resti M, Zammarchi E. The preventive effect and duration of action of two doses of inhaled furosemide on exercise –induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:906-9.
- 15- Aceves J, Cruz R, Hernandez E. Preparation and characterization of furosemide. *Int J Pharm* 2000;196:45-53
- 16- Echzarreta A, Gomez F, Ribas J, Achazaval M, Barbera J, Roca J, Chung K, Rodriguez-Roisin R. Effects of inhaled furosemide on platelet-activating factor challenge in mild asthma. *Eur Respir J.* 1999;14:616-21
- 17- Bianco S, Vaghi A, Robuschi M, Refini RM, Pieroni M, Sestini P. Steroid-sparing effect of inhaled lysine acetylsalicylate and furosemide in high dose beclometasone dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:937-43
- 18- Weber P, Scherer B, Larson C. Increase of free arachidonic acid by furosemide in man as the cause of prostaglandin and renin release. *Eur J Pharmacol* 1977;41:329-32
- 19- Nucera E, Shiavino D, Milani A, Patriarca G. Effect of pre-treatment with inhaled furosemide on allergen nasal challenge. *Am J Rhinol* 1998; 12:359-61
- 20- Peralta A, Lapizco ChM, García CR. Uso de la furosemida inhalada en pacientes con crisis asmática. *Alerg e Inmunol Pediatr.* 1997;6:98-103.
- 21- Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Expert Panel report 2. NIH Publication N° 98-4051; 1999
- 22- Rodriguez Vazquez JC, Pino Alfonso P, Gassiot Nuño C. Furosemida y asma bronquial. *Rev Cub Med* 1996;35:44-8

- 23- Rodríguez de la Vega A, Tejeiro Fernandez A, Rubí Alvarez A. Investigación de la prevalencia de asma bronquial en Cuba. Rev Cub Adm Salud.1983;9:95-118
- 24- Quanjer PhH, Lebowitz MB, Gregg I, Peak expiratory flow. Draft, conclusión and recommendations of a Working Party of European Respiratory Society. Eur Respir J.1994
- 25- Chin T, Franchi L, Nussbaum E. Reversal of bronchial obstruction in children with mild asthma by aerosolized furosemide. Pediatr Pulm 1994;18:93-8
- 26- Bianco S, Vaghi A, Robuschi M, Refini RM, Pieroni M, Sestini P: Steroid sparing effect of inhaled lysine acetylsalicylate and furosemida in high-dose beclometasone dependent asthma. J Allergy Clin Immunol 1995;95,937-43
- 27- Rodríguez Vázquez JC, Pino P, Gassiot C, Cid A. Duración del efecto broncodilatador de la furosemida inhalada por pacientes asmáticos. Rev Cubana Med.2002;41:157-61
- 28- Rodríguez Vázquez JC, Pino P, Gassiot C, Paez A. Usefulness of inhaled furosemida in a bronquial asthma attack. Invest Allergol Clin Immunol.1998,5:290-3
- 29- Agustí A.G.N. Función pulmonar aplicada. Puntos clave. Barcelona: Mosby Doyma,1995
- 30- Tanigaki O, Dolman C, Dit E. Broncodilator effect of furosemide at high concentration. Am J Rev Crit Care Med. 1995;151:404
- 31- Martínez-Moragón E, Perpiña M, Belloch A. Percepción de la disnea durante la broncoconstricción aguda en los pacientes con asma. Arch Bronconeumol 2003; 39:67-73
- 32- Jules P. Diuretics and the therapy of hypertension. Am J Med Sci 2000;319:1-9

- 33- Bremen P, Burgess C, Beasley R. Nebulized fenoterol causes greater cardiovascular and hypokalemic effects than equivalent bronchodilator doses of salbutamol in asthmatics. *Respir Med* 1992;86:419-23
- 34- Lockhart A, Dinh Xuan A, Regnard J, Cabases L, Matran R. Airway blood flow and air flow. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(suppl):519-23
- 35- Bianco S, Robuschi M, Vaghi A, Fumagali A, Sestini P. Inhaled transmembrane ion transport modulators and non-steroidal anti-inflammatory drugs in asthma. *Thorax* 2000;55,suppl 2:s48-50
- 36- Nishino Takashi, Ide Tohru, Sudo Tomoko, Sato Jiro. Inhaled furosemide greatly alleviates the sensation of experimentally induced dysnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1963-7
- 37- Prandota J. Furosemide: progress in understanding its diuretic, anti-inflammatory and bronchodilating mechanism of action, and use in the treatment of respiratory tract diseases. *Am J Ther.*2002;9:317-28
- 38- Sierra-Johnson J. Inhaled furosemide: a whole new mechanism of action. *Medicla Hypotheses.*2002;58:529-30
- 39- Peralta A, Lopezco ChM, Garcia C. the use inhaled furosemide in patients with asthmatic crisis. *Alergy Inmunol Pediatr* 1997;6:98-103
- 40- Lopez Vina A, Del Castillo Arebalo E. Influence of peak expiratory flow monitoring on an asthma self-management education programme. *Respir Med* 2000;94:760-6
- 41- Nivembre E, Frongis G, Lombardi E, Lesti M, Zammsrchi E, Vierucci A. The preventive effect and duration of action of two doses of inhaled furosemide on exercise induced asthmatics in children. *J Allerg Clin Immunol* 1995;96:906-9
- 42- Cavaliere F, Masieri S. Furosemide protective effect against airway obstruction. *Curr Drug Targets.* 2002;3:197-201

- 43- Tomoko Sudo, Fumiaki Hayashi. Responses of tracheobronchial receptors to inhaled furosemide in anesthetized rats. *Am J Respir Crit Care Med.*2000;162:971-5
- 44- Ong K, Kor C, Chong W, Earnest A. Effects of inhaled furosemide on exertional dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:1028-33
- 45- Minowa Y, Nishino T. Effects of inhaled furosemide on CO₂ ventilatory responsiveness in humans. *Pulm Pharmacol Ther.*2002;15:363-8
- 46- Gonzalez-Sanchez R, Trujillo Hernandez B, Huerta M, Trujillo X. Furosemide plus albuterol alone in children with acute asthma. *Allergy Asthma Proc.*2002;23:181-4

ANEXO No. 1

CONSENTIMIENTO PARA LA INVESTIGACION

Ciudad de La Habana, _____

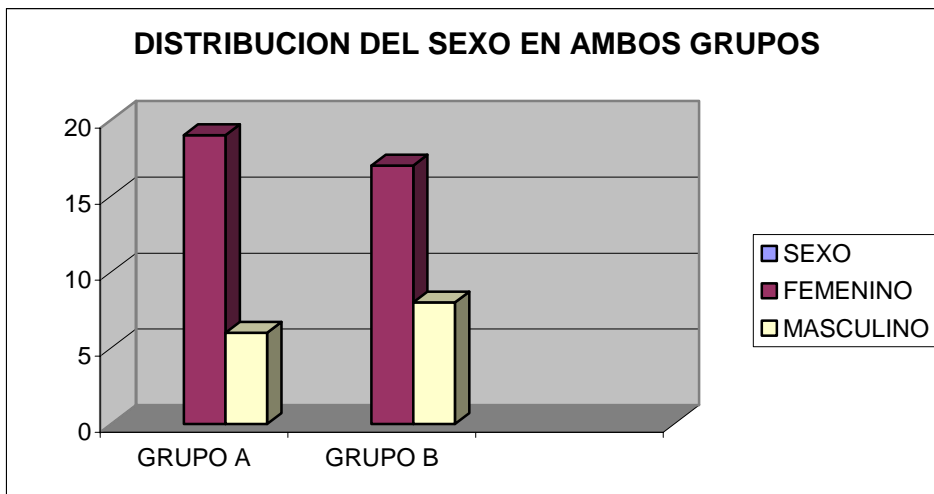
“Año del Centenario de la Caída en Combate de Antonio Maceo”

Por este medio hago constar mi aprobación para participar en el Proyecto de investigación titulado: **USO DE FUROSEMIDA EN EL ASMA BRONQUIAL.**

Nombre del Paciente: _____

Firma: _____

GRAFICO 1



TABLAS

TABLA 1

FLUJO PICO MAÑANA

DIA	GRUPO A		GRUPO B		
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	SIGNIFICANCIA
1	294.24	82.47	233.80	71.26	0.008
2	296.00	94.22	246.12	80.48	0.050
3	309.68	86.64	263.92	70.24	0.046
4	320.60	92.92	271.00	86.72	0.057
5	308.08	83.02	231.60	72.09	0.001

TABLA 2**FLUJO PICO TARDE**

GRUPO A			GRUPO B		
DIA	MEDIA	DS	MEDIA	DS	SIGNIFICANCIA
1	312.40	97.69	265.40	83.54	0.074
2	334.68	78.05	318.20	89.38	0.491
3	353.60	72.85	312.52	83.63	0.070
4	339.12	65.21	333.60	93.28	0.809
5	366.00	65.84	331.60	78.25	0.099

TABLA 3

DIURESIS						
GRUPO A			GRUPO B			
DIA	MEDIA	D.S	MEDIA	D.S	SIGNIFICANCIA	
1	1684.80	893.75	1441.20	522.61	0.245	
2	1846.00	1024.41	1822.80	722.52	0.297	
3	1916.40	791.71	1834.60	715.94	0.703	
4	1846.20	803.46	1950.80	835.85	0.654	
5	2025.00	886.28	1952.00	723.91	0.751	

TABLA 4

DIFERENCIA ENTRE GRUPOS TENIENDO EN CUENTA						
ESTUDIOS DE FUNCION PULMONAR						
GRUPO A						
VARIABLE	MEDIA ANTES	DS	MEDIA DESPUES	DS	DIFERENCIA	SIGNIFICANCIA
FVC	82.36	18.50	93.56	16.36	11.2	0.003
FEV1	63.00	18.55	78.92	21.25	15.92	0.001
FEF 25-75	37.94	14.99	50.28	23.54	12.64	0.023
PESO	130.35	22.43	132.60	22.64	2.24	0.000
GRUPO B						
FVC	82.68	13.62	90.08	15.40	7.4	0.038
FEV1	57.60	16.03	70.36	16.40	12.76	0.000
FEF 25-75	34.00	18.94	42.12	20.27	8.12	0.005
PESO	140.45	21.13	138.55	20.54	1.9	0.000

TABLA 5

COMPARACION ENTRE LOS GRUPOS						
GRUPO A			GRUPO B			
VARIABLE	DIFERENCIA MEDIA	DS	DIFERENCIA MEDIA	DS	SIGNIFICANCIA	
FVC	11.20	17.13	7.40	16.88	0.433	
FEF1	15.92	20.81	12.76	14.55	0.537	
FEF 25-75	12.94	26.09	8.12	12.98	0.442	
PESO	+2.25	2.14	-1.90	2.60	0.000	

TABLA 6 DISTRIBUCIÓN DE LA EDAD Y SEXO

INDICADOR	EDAD		SEXO	SEXO		SALBUTAMOL FUROSEMIDA	
	SALBUTAMOL	FUROSEMIDA		No---%	No-----%		
X	33.75	35.8	MASCULINO	18	25.7	20	28.6
DS	10.6	11.30	FEMENINO	52	74.3	50	71.4

P>0.05 X Valor MEDIO DS DESVIACION STANDAR

TABLA 7 VARIACION DE LA CAPACIDAD VITAL FORZADA

INDICADORES	SALBUTAMOL			FUROSEMIDA		
	0	10	30	0	10	30
X	3.11	3.30	3.31	3.01	2.72	3.14
DS	0.740	0.716	0.714	0.855	0.824	0.838

P>0.05

TABLA 8 VARIACION DEL VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO EN 1 SEGUNDO

INDICADORES	SALBUTAMOL			FUROSEMIDA		
	0	10	30	0	10	30
X	2.07	2.31	2.30	1.97	2.17	2.16
DS	0.629	0.651	0.637	0.630	0.649	0.660

P> 0.05

TABLA 9 VARIACION DEL FLUJO ESPIRATORIO FORZADO 25-75

		SALBUTAMOL			FUROSEMIDA		
INDICADORES		0	10	30	0	10	30
X		1.52	1.88	2.02	1.45	1.66	1.66
DS		0.679	0.917	1.095	0.601	0.730	0.740

P< 0.05

TABLA 10 VARIACION DE LA TENSION ARTERIAL SISTOLICA
(mmHg)

		SALBUTAMOL			FUROSEMIDA		
INDICADORES		0	10	30	0	10	30
X		113.5	116.0	115.3	118.4	113.5	104.08
DS		12.6	12.7	12.9	13.68	14.7	17.6

P<0.05

TABLA 11 VARIACION DE LA TENSION ARTERIAL DIASTOLICA

		SALBUTAMOL			FUROSEMIDA			
INDICADORES		0	10	30	0	10	30	
X		77.6	79.0	78.7	80.9	78.0	75.3	
DS		10.5	10.2	9.10	9.2	10.7	10.2	

P< 0.05

TABLA 12 VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA

		SALBUTAMOL			FUROSEMIDA			
INDICADORES		0	10	30	0	10	30	
X		76.6	77.9	79.1	77.4	75.4	73.2	
DS		9.0	9.6	9.2	10.5	10.3	9.8	

P< 0.05

TABLA 13

PACIENTES AGRUPADOS SEGÚN AUTOVALORACION SUBJETIVA
DEL ESTADO GENERAL

Estado	Salbutamol				Furosemida			
	Pre – Tratamiento		Post – Tratamiento		Pre – Tratamiento		Post - Tratamiento	
	(No.)	(%)	(No.)	(%)	(No.)	(%)	(No.)	(%)
Bueno	12	22.64	47	88.67	14	26.41	48	90.49
Regular	37	69.81	5	9.42	36	67.93	5	9.42
Malo	4	7.54	1	1.88	3	5.66	-	-
TOTAL	53	100	53	100	53	100	53	100

Fuente: Datos de la Investigación

$p > 0.05$

SALBUTAMOL

$S^2=4.02$

$S =1.84$

FUROSEMIDA

$S^2=3.95$

$S =1.89$

TABLA 14

RESPUESTA AL TRATAMIENTO SEGÚN HALLAZGOS
ESPIROMETRICOS (FEVI)

Grado de "Compromiso del FEVI"	Pre – Tratamiento				Post – Tratamiento			
	Salbutamol		Furosemida		Salbutamol		Furosemida	
	(No.)	(%)	(No.)	(%)	(No.)	(%)	(No.)	(%)
Normal	-	-	-	-	4	7.54	3	5.66
Ligero	4	7.54	3	5.66	26	49.05	20	37.73
Moderado	15	28.30	12	22.64	22	41.50	26	49.05
Severo	32	60.37	34	64.15	1	1.88	3	5.66
Muy Severo	2	3.77	4	7.54	-	-	1	1.88
TOTAL	53	100	53	100	53	100	53	100

$p > 0.05$

SALBUTAMOL $S^2=1.49$

S =0.97

FUROSEMIDA $S^2=1.49$

S =1.13

TABLA 15

MODIFICACIONES EN EL CONSUMO DE MEDICAMENTOS
HABITUALES CON EL USO DE LAS TERAPIAS SALBUTAMOL Y
FUROSEMIDA INHALADA

Medicación	Invariable		Disminución		Aumento	
	(No.)	(%)	(No.)	(%)	(No.)	(%)
Predinosa (*)						
Grupo Salbutamol	5	33.3	4	26.6	-	-
Grupo Furosemida	2	13.3	3	20.6	1	6.66
B-Antagonistas (**)						
Grupo Salbutamol	24	33.3	11	15.2	6	8.33
Grupo Furosemida	14	19.4	12	16.6	5	6.94
Otros (***)						
Grupo Salbutamol	3	15.7	7	36.8	-	-
Grupo Furosemida	4	21.0	5	26.3	-	-

Fuente: Datos de la Investigación

$$p < 0.05$$

(*) n = 15

(**) n = 72

(***) n = 19

SALBUTAMOL S²=0.96
S =0.49

FUROSEMIDA S²=0.36
S =0.79

TABLA 16

COMPORTAMIENTO DE LA DIURESIS DIARIA SEGÚN
MILILITROS/KILOGRAMOS DE PESO/HORA

Valores	Salbutamol		Furosemida		Total	
	(No.)	(%)	(No.)	(%)	(No.)	(%)
Normal	53	100	51	96.22	104	98.11
Aumentado	-	-	2	3.77	2	1.88
Disminuido	-	-	-	-	-	-
TOTAL	53	100	53	100	106	100

p > 0.05

TABLA 17

MODIFICACIONES DE LA FVC EN AMBOS GRUPOS DE
PACIENTES POR SEPARADOS

	Grupo 1		Grupo 2	
	X	DS	X	DS
Prueba basal	3.0455		3.1135	
15 minutos	3.4915	0.8324	3.4035	0.4569
4 horas	3.3415	0.8540	3.3330	0.3436
Significancia	0.015		0.005	

P<0.05

X-Valor promedio DS- Desviación standar

TABLA 18**COMPARACIÓN ENTRE AMBOS GRUPOS TENIENDO EN CUENTA LA MEJORÍA DE LA FVC**

	GRUPO	VALOR PROMEDIO	SIGNIFICANCIA
FVC BASAL	1	3.0455	0.7055
	2	3.1135	
FVC A LOS 15 MINUTOS	1	3.4915	0.8324
	2	3.4035	
FVC A LAS 4 HORAS	1	3.3415	0.8540
	2	3.3330	

P>0.05

TABLA 19
MODIFICACIONES DEL FEV1 EN AMBOS GRUPOS DE
PACIENTES POR SEPARADOS

	Grupo 1		Grupo 2	
	X	S	X	S
Prueba basal	2.1445		2.1425	0.6496
15 minutos	2.6535	0.8324	2.4870	0.6415
4 horas	2.5660	0.8540	2.4810	0.5789
Significancia	0.016		0.09	

$p < 0.05$

X-Valor promedio S- Desviación estándar

TABLA 20
COMPARACIÓN ENTRE AMBOS GRUPOS TENIENDO EN CUENTA
LA MEJORÍA DEL FEV1

	GRUPO	VALOR PROMEDIO	SIGNIFICANCIA
FEV1 BASAL	1	2.1445	0.4976
	2	2.1425	
FEV1 A LOS 15 MINUTOS	1	2.6535	0.5961
	2	2.4870	
FEV1 A LAS 4 HORAS	1	2.5660	0.7810
	2	2.4810	

$P > 0.05$

TABLA 21
MODIFICACIONES DEL FEF 25-75 EN AMBOS GRUPOS DE
PACIENTES POR SEPARADOS

	Grupo 1		Grupo 2	
	X	S	X	S
Prueba basal	1.4845	0.4394	1.6325	0.6171
15 minutos	1.6495	0.5742	1.8810	0.4170
4 horas	1.740	0.519	1.920	0.405
Significancia	0.029		0.037	

$p < 0.05$

X-Valor promedio S- Desviación estándar

TABLA 22
COMPARACIÓN ENTRE AMBOS GRUPOS TENIENDO EN CUENTA
LA MEJORÍA DEL FEF 25-75

	GRUPO	VALOR PROMEDIO	SIGNIFICANCIA
FEF 25-75 BASAL	1	1.4845	0.1380
	2	1.6325	
FEF 25-75 A LOS 15 MINUTOS	1	1.6495	0.1284
	2	1.6810	
FEF 25-75 A LAS 4 HORAS	1	1.740	0.116
	2	1.770	

CONCLUSIONES GENERALES

Con los resultados obtenidos en estas investigaciones podemos aproximarnos más a la eficacia de la furosemida por vía inhalatoria en los pacientes asmáticos. La furosemida inhalada a dosis elevadas induce un efecto broncodilatador, lo que no se había demostrado hasta ese momento. Este trabajo fue el primero en reportar dicho efecto comparado con salbutamol, que como hemos mencionado reiteradamente es el broncodilatador de elección en todas las severidades de asma bronquial así como en otras enfermedades obstructivas bronquiales. En el momento que se realizó esta investigación (1997) no existía literatura disponible que mostrara este efecto broncodilatador.

En relación a los pacientes ingresados no se demostró una mejoría superior en aquellos que usaron furosemida, pero debemos recordar que existen pacientes que por diversas razones no pueden usar salbutamol y en estos casos la furosemida intercalada con los restantes fármacos si tiene un efecto beneficioso; lo mismo ocurre en los casos que necesitan un tratamiento constante, por lo que este medicamento constituiría una opción para disminuir el consumo de salbutamol. Esta última afirmación consideramos que es nuestro principal aporte con esta investigación dejándonos una posibilidad terapéutica más para los pacientes asmáticos ingresados con crisis.

Siempre es de gran utilidad conocer la durabilidad de los efectos que inducen todos los fármacos y es este uno de los aportes de mayor importancia en nuestra investigación, pues ya sabemos que al menos a las cuatro horas va a existir un efecto broncodilatador inducido por la furosemida, permitiendo establecer con mayor seguridad esquemas terapéuticos.

Hemos considerado todas las hipótesis existentes en la literatura revisada para explicar los diversos efectos encontrados al aplicar la furosemida a nivel bronquial y extrabronquial y reflexionamos ante distintos hallazgos tratando de buscar la explicación más lógica ante los distintos eventos.

La efectividad de la furosemida por vía inhalada parece no estar limitada al asma bronquial, pues se ha visto que también ejerce un efecto supresor de la tos. Se ha demostrado efectividad en las displasias broncopulmonares y más recientemente en la disnea del cáncer pulmonar.

Aún quedan muchos aspectos por conocer acerca del efecto de este fármaco inhalado en pacientes asmáticos, por lo que aún no podemos considerarlo dentro del arsenal reconocido en las guías prácticas para el manejo de los pacientes asmáticos, pero teniendo en cuenta su baja toxicidad expresado esto en los escasos efectos secundarios y teniendo en cuenta su acción beneficiosa (demostrado en nuestras investigaciones) podemos recomendar que se trata de una droga segura a usar en determinados pacientes en los que la terapéutica habitual falla o no se puede administrar por diversas razones.