

Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Médicas

**“FUROSEMIDA INHALADA EN ASMA  
INDUCIDA POR EJERCICIO”**

EFFECTO Y DURACION DE LA FUROSEMIDA EN EL TRATAMIENTO  
PREVENTIVO DE ASMA INDUCIDA POR EJERCICIO COMO  
MEDICAMENTO INHALADO. UNIDAD DE NEUMOLOGIA PEDIATRICA.  
CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL ROOSEVELT DEL 21 DE JUNIO  
AL 21 DE JULIO. GUATEMALA, 1997



María Eugenia Calero González

I. INTRODUCCIÓN.....	2
II. ANÁLISIS DEL PROBLEMA.....	4
III. JUSTIFICACIÓN.....	6
IV. OBJETIVOS.....	7
V. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	8
VI. HIPÓTESIS.....	23
VII. METODOLOGÍA.....	24
VIII. ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	29
IX. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....	32
X. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE DATOS.....	38
XI. CONCLUSIONES.....	40
XII. RECOMENDACIONES.....	41
XIII. RESUMEN.....	42
XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
XV. ANEXOS.....	47

**FUROSEMIDA INHALADA EN ASMA INDUCIDA POR  
EJERCICIO**

Estudio cuasi experimental prospectivo en el efecto y  
ración de la furosemida en el tratamiento preventivo de Asma  
ducida por Ejercicio como medicamento inhalado. Unidad de  
umología Pediátrica. Consulta Externa del Hospital Roosevelt del  
de junio al 21 de julio. Guatemala, 1997.

## INTRODUCCIÓN

"Aquí no descubrimos  
nuevo que no esté sucediendo  
nuestro lado"

Cada día es mayor el desafío que supone la terapia de los pacientes con asma. Las mejoras en los cuidados de enfermos críticos y de la terapia en asmáticos "mal tratados" han dado como resultado un aumento en el número de pacientes debilitados que presentan un riesgo especial a desarrollar a largo plazo una complicación irreversible. (30)

Existe una urgente necesidad de identificar tempranamente a los pacientes con asma inducida por ejercicio, para que así, el éxito del tratamiento sea favorable.

En el presente estudio, se establece el uso de la furosemida inhalada como tratamiento preventivo en asma inducida por ejercicio, fármaco que representa una ventaja ante otros, ya que es bien tolerado y no presenta reacciones adversas o efectos secundarios como otros fármacos (tal es el caso del salbutamol o causa taquicardia). (11)

Para el estudio se incluyó al 100% de pacientes con prueba de esfuerzo positiva en asma inducida por el ejercicio que presentaron un porcentaje de caída mayor o igual a 10% y asistieron a la Consulta Externa de Neumología Pediátrica del Hospital Roosevelt desde el 11 de junio al 21 de julio de 1990. El grupo representado por 19 pacientes en total.

La respuesta al medicamento en estudio fué evaluado para calificar la respuesta terapéutica del mismo en el mejoramiento ante éste estímulo y fué efectivo en el 100% de la población; como resultado se obtuvo una sensibilidad del 85% y especificidad del 76%; datos significativamente altos en la efectividad del uso del fármaco; y aunado a esto, la seguridad de no causar daños en el niño.

Consideramos que es un tratamiento en potencia que debemos tener en cuenta para su uso.

Aún en estudios científicos bien organizados, solamente se declara la efectividad del fármaco; por tal razón, se realizó el presente estudio con la finalidad de conocer mejor el tiempo de liberación del medicamento sobre el asma inducida por esfuerzo aplicando una sola dosis del mismo. (21)

## ANÁLISIS DEL PROBLEMA

La medicina es una ciencia sometida a un cambio constante. A medida que la investigación y la experiencia clínica amplían nuestros conocimientos, son necesarios cambios en los tratamientos y la farmacoterapia.

El asma es una enfermedad crónica de intensidad variable que cursa con períodos de exacerbación, pudiendo ir desde síntomas insignificantes, hasta condicionar obstrucción total de las vías aéreas. (30)

En la población infantil, los cuadros asmáticos son frecuentes, así como el número de crisis presentadas por el paciente en un año; lo que determinará el grado de severidad de los mismos. Entre los factores desencadenantes en esta edad, han mencionado el esfuerzo y el frío, ya que el niño se expone frecuentemente a ellos, debido a las actividades normales de su edad. (2, 32)

El asma constituye un estado inflamatorio en el que se produce un estrechamiento crónico de las vías respiratorias por edema y una variedad de espasmógenos que son liberados por células residentes e infiltrantes debido a estímulos (como humo, ácaros, polvo, infecciones, ambiente), y/o químicos (fármacos). (13)

Conociendo que el asma bronquial es el trastorno respiratorio más frecuente en la población pediátrica y que un 10% de los pacientes pueden requerir tratamiento por las frecuentes recaídas, las cuales son provocadas o condicionadas por diferentes estímulos, señalándose al ejercicio como uno de los más importantes, el cual puede provocar una caída de flujo espiratorio máximo mayor del 10%, debido a la obstrucción de las vías aéreas. Por lo tanto, es de utilidad el determinar que un grupo de niños son susceptibles a la estimulación con ejercicio y a un mayor riesgo de episodios en un año. (2, 18, 32)

El catalogar a un niño asmático susceptible a la prueba de ejercicio, permite al médico buscar alternativas terapéuticas, lo

cuál, contribuirá a que el niño mejore su calidad de vida, disminuyendo las restricciones en sus actividades. Por lo tanto, dentro del presente estudio se comprobará la eficacia que posee la budesonida inhalada midiendo el tiempo de duración como tratamiento preventivo en el asma inducida por el ejercicio.

### JUSTIFICACION

La obstrucción reversible de la vía aérea (asma), es uno de los trastornos respiratorios más comunes en la población pediátrica; un 10% de los niños pueden estar afectados en forma suficiente como para requerir tratamiento. (2, 11)

Mucho se ha mencionado sobre el uso de diferentes medicamentos tanto preventivos como curativos en el tratamiento del asma bronquial. Estudios recientes con furosemida en pacientes asmáticos han demostrado que el uso de ésta en forma inhalada a una dosis de 20 a 40 miligramos da un efecto protector a nivel bronquial contra una gran variedad de estímulos broncoconstrictores. (11, 12, 32)

El presente estudio trata de determinar la eficacia de furosemida inhalada en pacientes con asma inducida por ejercicio, la cual podría utilizarse como una alternativa terapéutica en el tratamiento preventivo.

### OBJETIVOS

#### GENERAL

Determinar la eficacia de la furosemida en asma inducida por ejercicio como tratamiento preventivo en la Unidad de Neumología Pediátrica del Hospital Roosevelt. Consulta Externa .

#### ESPECIFICO

Medir el tiempo de duración de la furosemida inhalada como medicamento preventivo en la génesis del broncoespasmo en pacientes con asma inducida por ejercicio.

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### ASMA BRONQUIAL

Se caracteriza por contracción espástica de los bronquios que produce una respiración sumamente difícil. Ocurre cerca del 10% en todas las personas en algún momento de la vida. Su causa es la hipersensibilidad de los bronquiolos a sustancias extrañas.

La fisiopatología del asma se caracteriza por un proceso inflamatorio pulmonar crónico en la que interactúan diversos grupos celulares y mediadores químicos responsables del cuadro, condicionando a una hiperreactividad bronquial como respuesta exagerada de los bronquios ante diversos estímulos que ocasionan la obstrucción al flujo de aire. (30)

En el asmático se piensa que los anticuerpos vienen "pegados" a los mastocitos, situados en el intersticio pulmonar en estrecha relación con los bronquiolos y pequeños bronquios. Cuando se produce una reacción alérgica, éstas células liberan diversas sustancias como la histamina, sustancia de reacción lenta de anafilaxia, factor quimiotáctico eosinófilo y bradicinina; produciendo: a) edema de las paredes de los bronquiolos; b) secreción de moco denso hacia las luces bronquiolares; c) broncoespasmo. (13)

Un número de recientes observaciones sugiere un eslabón en la vía aérea del transporte de cloro y asma. Se han descrito las propiedades de un voltaje  $-Ca^{++}$  canales dependientes de cloro presentes en el epitelio de la vía aérea y la capacidad de estos agentes de prevenir la broncoconstricción inducida, reduciendo cualquiera de los canales únicos conductores, o la apertura probable de éste canal. (3)

Los efectos de éstos agentes y del canal dependiente de calcio son localizados en la misma superficie y se ha mostrado que esos canales son poseedores de un catión bivalente en sitio de banda, los cuales responden a concentraciones de calcio estableciéndose en la superficie de la mucosa de la vía aérea, alterando las propiedades de los canales simples. (3)

Los estímulos que provocan broncoconstricción e inflamación pueden ser: alérgenos inhalados (ácaros en polvo, polen, proteína de la soja); infecciones virales, humo de tabaco, concomitantes del aire, olores, fármacos (antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas de los receptores beta, metabisulfito, tartrazina); aire frío y ejercicio. (2)

### CLASIFICACION

Se han propuesto múltiples clasificaciones. Para fines prácticos y con el propósito de unificar conceptos, proponemos la siguiente (cuadro 1). (32)

Así mismo, es básico reconocer la intensidad de las crisis, que de acuerdo a ella, se determinarán los medicamentos y las acciones a seguir. Al igual que en el proceso crónico, las dividimos en: leves, moderadas y graves. Considerando la intensidad del síntoma, duración y cuando sea posible los cambios en la función pulmonar (cuadro 2). (32)

No hay que olvidar al estado de "mal asmático", que es la regresión del cuadro a pesar del tratamiento adecuado, estadio de máxima gravedad en la que hay que actuar rápida y eficientemente.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El comienzo de una crisis asmática puede ser agudo o insidioso. Cuando la obstrucción se desarrolla rápidamente en unos pocos minutos, es más común que se deba a espasmo del músculo liso de las grandes vías aéreas; en tanto que los ataques precipitados por infecciones de cualquier tipo tienen un comienzo más lento. (2)

Las presiones transpulmonares aumentadas para la espiración pueden causar un mayor estrechamiento o un cierre completo de algunas vías aéreas, incrementándose así el riesgo de neumotórax. (2)

**DIAGNOSTICO**

Las pruebas de función pulmonar antes y después de administración de metilcolina o de un broncodilatador antes después del ejercicio, pueden llegar a establecer el diagnóstico de asma. También encontramos eosinofilia en sangre (mayor de 2 400 células/mm<sup>3</sup>) y esputo, los niveles de inmunoglobulina E elevados; las pruebas cutáneas y el RAST (radioalergoabsorción) son útiles para identificar potenciales alérgenos ambientales.

La patología del asma grave, muestra broncoconstricción hipertrofia del músculo liso bronquial, hipertrofia de glándulas mucosas, edema de la mucosa, infiltración por células inflamatorias (eosinófilos, neutrófilos, basófilos, macrófagos). Es patognomónico encontrar los cristales de Charcot-Leyden (membrana de eosinófilos); las espirales de Curshmann (moldes moco bronquial); y cuerpos de Creola (células epiteliales descamadas). (2)

Una placa de rayos X puede ser normal o presentar hiperinsuflación pulmonar. En ocasiones atelectasias. (2)

La frecuencia e intensidad de los síntomas experimentados por un paciente, dictarán obviamente, el enfoque terapéutico y ajustes a cambios en el estado de un paciente dado. La frecuencia, los episodios leves y periódicos de broncoconstricción pueden manejarse mediante antagonistas beta 2 adrenérgicos cuando comienzan los síntomas, o inmediatamente antes de un estímulo provocador como el ejercicio. (11)

Es prioritario en el manejo, la educación del paciente y familia con respecto al padecimiento, medicamentos a usar y asegurar la cooperación necesaria para seguir el plan terapéutico. Se le debe convencer a llevar una vida lo más cercana a lo normal incluyendo en esto, la participación en los deportes buscando más adecuado para su edad y capacidad. (30)

*Cuadro # 1*

	<i>Crisis por Mes</i>	<i>Intensidad de la Crisis</i>	<i>Limitación de la Actividad</i>	<i>Uso de Medicamentos</i>	<i>Pruebas de Función Pulmonar</i>
<i>LEVE</i>	Menos de 4 sin síntomas nocturnos	La mayoría leve.	Ninguna	Broncodilatadores ocasionales más cromolicalto	Dentro del 80% del normal
<i>MODERADA</i>	De 4 a 8 síntomas nocturnos, 2-4 veces al mes	Entre leve y moderada.	Solo al ejercicio	Broncodilatadores frecuentes más cromoglicato y/o esteroides inhalados	Entre 50% y 80% normal
<i>GRAVE</i>	Más de 8 síntomas nocturnos, más de 4 al mes	Algunas graves. Necesidad de hospitalización. Paro Respiratorio.	Continúa	Broncodilatadores continuos, esteroides inhalados, esteroides sistémicos	Menos del 50% del normal.

Cuadro # 2

	Sintomas y Signos	Actividad Física	Pruebas de Función Pulmonar	Gases Arteriales	Alteración de la conciencia
<i>LEVE</i>	Tos frecuente. Escasas sibilancias No falta de aire.	Limitación con el ejercicio.	VEF1, entre el 70 y 80% del normal VEF1/CVF, alrededor del 80%.	Normal	Ninguna
<i>MODERADA</i>	Tos frecuente. Abundantes sibilancias. Falta de aire.	Limitación con la actividad	PEAK entre 65 y 80% VEF1, entre 50 - 70% del normal, VEF1/CVF entre 60 - 80%.	Hipoxemia	Ligera agitación
<i>GRAVE</i>	Tos continua. Abundantes sibilancias con hipoventilación, pulso paradójico, franca dificultad respiratoria cianosis.  Progresión de los signos anteriores o bien hipoventilación marcada, puede llevar a paro respiratorio.	Postración	VEF1, menos 50% del normal VEF1/CVF entre 60% o menos.	Hipercapnia o hipoxemia.	Agitación y/o depresión
		Postración	Difícil de realizar	Hipercapnia y/o hipoxemia.	Depresión profunda

**EJERCICIO COMO INDUCTOR DE ASMA**

La respuesta pulmonar al ejercicio en niños asmáticos, depende del tipo, duración e intensidad del ejercicio. En cuanto al tipo de ejercicio, correr es el estímulo más potente para provocar cambios pulmonares, que otros tipos de ejercicio como ciclismo, remo y natación; aún cuando sean igualmente severos. El ejercicio realizado de forma intermitente o que dure uno o dos minutos, aún cuando sean muy intensos y vigorosos, producen cambios a nivel pulmonar. (32)

El asma inducida por esfuerzo, es realmente post-ejercicio, ya que durante el ejercicio el niño se siente bien; esto se debe a una broncodilatación transitoria, por la probable liberación de catecolaminas. En treinta a sesenta minutos, la función pulmonar llega a los valores previos a la prueba sin necesidad de utilizar medicamentos. El nivel de ejercicio debe ser extenuante en seis minutos para elevar la frecuencia cardíaca. Se ha visto que la carrera es más asmagénico que otras formas de ejercicio. (32)

Por reconocer en el esfuerzo o el ejercicio, el peligro de desencadenar un cuadro asmático, ha sido tradicional, prohibir al niño a que realice esfuerzo. (32)

Recientemente, los estudios han sido realizados en la búsqueda de una conexión del frío y el esfuerzo como inductores de asma, proponiendo una acción sinérgica. Lo cierto es que cuando se unen ambos factores, los cambios pulmonares son más severos. (26)

No hay criterio unificado sobre si los mecanismos en asma por frío y esfuerzo, o si un paciente es susceptible a ambos, pero ambas pruebas se han recomendado para desencadenar hiperreactividad. (26, 32)

Existen varios métodos para medir la obstrucción de las vías aéreas como la capacidad vital forzada, o el volumen espiratorio máximo en un segundo; sin embargo, se ha difundido el uso del espirómetro Mini-right, que mide la tasa de flujo espiratorio máximo sostenido en 10 milisegundos, por su gran precisión, bajo costo y fácil manejo. (13)

La interpretación de las pruebas, o sea determinar si positivas o no, requiere que se conozca el valor individual flujo espiratorio máximo, antes de realizarlas para comparar si produjo algún cambio. No debe hacerse comparaciones de valores de otro paciente, ya que hay diferencias interindividuales que revelarían el verdadero efecto de las pruebas en la función pulmonar. (13)

Ya conocido el valor previo del flujo espiratorio máximo (FEM) a las mediciones posteriores a la prueba, debe calcularse el porcentaje de la caída del flujo espiratorio máximo, tomándose como positiva si el resultado es igual o mayor al 10%; su cálculo se realiza en base a la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de caída del FEM: } \frac{\text{FEM inicial} - \text{FEM final}}{\text{FEM inicial}} \times 100$$

### FUROSEMIDA

Los diuréticos son agentes que aumentan la velocidad y formación de orina; en ciertas condiciones, también a la pérdida de soluto y agua. (11)

Muchos de los nuevos diuréticos ha demostrado ser útiles en la investigación del transporte de electrólitos en otros órganos además del riñón. (11)

La furosemida es un diurético de techo alto, o sea que tiene una acción característica sobre la función tubular renal. El sitio de acción principal es la rama gruesa ascendente del asa de Henle, por lo que también se le llama diurético de asa. La furosemida es un derivado del ácido antralinico. (11)

### MECANISMO DE ACCIÓN

Los diuréticos de techo alto actúan principalmente inhibiendo la reabsorción de líquidos en la rama gruesa ascendente del asa de Henle. Experimentos de micropunción demostraron un gran aumento de la llegada de sodio y cloro al comienzo del túbulo distal. Otro experimento de microperfusión in vitro muestra que existe una inhibición completa del transporte de cloruro de sodio en el asa ascendente gruesa cuando las concentraciones lumbales del fármaco se encuentran en la gama que se observa in vivo. (11)

### ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN

Los diuréticos de techo alto son absorbidos fácilmente del tracto gastrointestinal, aunque en grado variable. La biodisponibilidad de la furosemida es de alrededor del 60%; ésta se encuentra firmemente unida a las proteínas plasmáticas, pero es secretada rápidamente por el sistema de transporte de ácidos orgánicos del túbulo proximal.

## PREPARADOS

La furosemida se presenta como comprimidos de 20, 40, 80 mg en soluciones. La dosis pediátrica habitual como medicamento para la diuresis es de 2mg/kg; la dosis en solución parenteral es 1mg/kg.

## FUROSEMIDA Y ASMA

En muchas especies, incluyendo al ser humano, las células epiteliales traqueobronquiales son capaces de transportar al ión activo donde ambas, la cantidad y la composición del líquido periciliar e intracelular pueden ser reguladas. La furosemida inhalada, un diurético capaz de intervenir con el movimiento del ión y el agua a través del epitelio de la vía aérea, ha demostrado recientemente que previene la broncoconstricción inducida por factores predisponentes. (10)

Desde que se determinó que la furosemida inhibe el transporte iónico en los riñones, una serie de estudios experimentales han concluido que ésta puede ejercer un efecto broncoprotector en asmáticos contra una gran variedad de estímulos osmóticos y no osmóticos. El deterioro en el funcionamiento pulmonar es menor después de la administración de la furosemida. (4, 19)

A continuación, se presentan una serie de estudios realizados recientemente para evaluar la capacidad, efectos y resultados de la furosemida sola y en combinación con otros medicamentos.

Se ha estudiado mucho el mecanismo de acción para la protección bronquial en pacientes asmáticos y poco se ha sabido.

En pacientes asmáticos el efecto protector de la furosemida inhalada ha sido demostrada contra un gran número de sustancias que causan liberación de un brococonstrictor más que una contracción directa del músculo liso, tales como metasulfito de sodio, monofosfato de adenosina, cloruro de sodio al 4.5%, aire frío, ejercicio, humo, etc. La furosemida inhalada también revierte la respuesta temprana cuando es administrada después del contacto con el alérgeno. (12, 27, 33)

La furosemida inhalada, un inhibidor del sodio/potasio/cloruro y cloruro de sodio co-transportadores en la membrana basolateral de la célula epitelial; previene el estrechamiento de la vía aérea provocado por hiperventilación isocápnica con aire seco. Este sistema de co-transporte controla el volumen celular y la secreción de cloro así: la furosemida potencializa modificar el volumen del fluido periciliar recuperándolo durante y después de la hiperventilación isocápnica. Un estudio comprobó que la furosemida inhalada no produjo efectos en el despejo mucociliar durante 45 minutos después de la hiperventilación isocápnica, pero sí mostró un incremento en el despejo mucociliar en los primeros 10 minutos. Este descubrimiento podría ser explicado en el retraso de la recuperación de la furosemida en el volumen del fluido periciliar después de la hiperventilación isocápnica con aire seco y/o interfiriendo con los estímulos que causan el incremento en el despejo mucociliar en sujetos asmáticos después de la estimulación. (7,9)

Dado que al investigar la furosemida como efecto broncodilatador, se han efectuado varios prospectos al azar para evaluar la reversión de dicha obstrucción; los resultados indican que sí es efectiva en asma moderada estable. (6)

\* Se cree que los cambios en la osmolaridad y composición del fluido periciliar del epitelio de la vía aérea, son factores importantes en la respuesta de la vía aérea a la nebulización. (10)

\* Actualmente se ha descrito un aumento anormal sérico de la actividad quimiotáctica de los neutrófilos y de la histamina en pacientes asmáticos después de la nebulización ultrasónica de agua destilada, disminuyendo el volumen de la fuerza espiratoria en el segundo. (10)

\* La furosemida inhalada ha mostrado ser un protector contra la broncoconstricción inducida por el ejercicio en niños con asma, mostrando que el deterioro en el funcionamiento pulmonar es menor después de administrar como pre-tratamiento en ejercicio en dosis medidas con espaciador. Un estudio con placebo y la furosemida (20mg) como pre-tratamiento en el ejercicio en dosis medidas con espaciador (Volumatic), fué efectuado en niños asmáticos.

El test de ejercicio consistió en 8 minutos de carrera en un laboratorio con un ambiente controlado. El porcentaje máximo de caída de la fuerza espiratoria máxima fué menor en la furosemida inhalada que en el placebo. (19)

\* La furosemida inhalada previene efectivamente la obstrucción bronquial causada por alérgenos y no alérgenos. En más de un modelo experimental se ha evaluado el efecto protector y su tiempo de duración en pacientes sensibles a la aspirina (lo cual causa reacción asmática después de dos horas de exposición), se investigó la presencia y el efecto protector de la furosemida inhalada contra la reacción expresada en pacientes sensibles a la aspirina usando una inhalación específica provocada con lisina-aspirina (LASA). En el primer estudio, se provocó broncoconstricción con una dosis nebulizada con un jet nebulizador de LASA después del tratamiento con furosemida (40mg), se monitorizó hasta los 120 minutos. En el segundo estudio, se modificó la dosis de LASA, continuando con la misma dosis de furosemida, observando que la fuerza espiratoria máxima en un segundo, disminuye gradualmente provocando un descenso máximo hasta los 180 minutos. (29)

\* Otro estudio sugiere que la furosemida inhalada y el cromoglicato de sodio solos y combinados en pacientes con asma inducida por ejercicio en niños; muestran que ambas drogas producen mejoría; y que la administración de las dos drogas incrementan significativamente el efecto protector, sugiriendo que es un tratamiento en potencia; pero que aún está en estudio. (22)

\* El asma inducida por ejercicio puede ser prevenido por el tratamiento con furosemida inhalada, ya que se han realizado estudios para evaluar el efecto y duración de la furosemida, obteniendo muy buenos resultados; pero se observó un leve efecto diurético cuando se usan dosis elevadas (mas de 30mg). (21)

\* Para evaluar el efecto de la furosemida inhalada y duración de acción de dos dosis del medicamento, se realizó un estudio incluyendo 15 y 30 miligramos respectivamente, observando que ambas dosis tuvieron un efecto significativo como protector, pero no hubo diferencia significativa entre ambas dosis. (21)

\* Se diseñó una investigación para determinar si la protección es afín a la producción de inhibidores de prostaglandinas (prostaglandina E-2) estudiando el efecto de un inhibidor de la ciclooxigenasa en la indometacina dado a furosemida inhalada contra el asma inducida por ejercicio. Los pacientes fueron pre-medicados así: indometacina (50mg tres veces al día por 3 días); furosemida (40mg) o placebo 10 minutos antes del ensayo. El estudio apoya el rol de inhibición de prostanoide ya que el efecto inhibitorio de la furosemida en respuesta al ejercicio fué significativamente mayor que con el uso del placebo. (24)

\* Se ha estudiado la furosemida inhalada y la torasemida en la respuesta bronquial a la nebulización de agua destilada en pacientes asmáticos, mostrando que la furosemida tiene un mejor efecto protector que la torasemida; tomando en cuenta que esta protección es variable en algunos pacientes.

\* Se observó que la furosemida y la torasemida combinadas tuvieron efectos significativos en la función pulmonar en reposo. (9)

\* Estudios han demostrado el rol de la furosemida con metaproterenol en el tratamiento de las exacerbaciones del asma aguda; mostrando que la combinación de estos dos medicamentos varía, en contraste con el metaproterenol solo. (14)

\* Al administrar furosemida inhalada en pacientes con rinitis alérgica por vía intranasal antes de una prueba alérgica (polvo de casa) no se observó ningún cambio ni en los síntomas clínicos ni en la afluencia de células después de la exposición del alérgeno. Los niveles de prostaglandinas E2 no cambiaron después de la provocación y la furosemida no tuvo ningún efecto en la producción; no hubo efecto alguno en la liberación de metabolitos proinflamatorios y broncoconstrictores (PGD2, péptidos de leucotrienos y ácido 15 hidroxí 5,8,11,13-eicosatetranoico). En contraste con el asma bronquial, la rinitis alérgica no es efectivamente prevenida por la furosemida. (23)

\* La lisina acetilada inhalada y la furosemida comparten una actividad protectora potencial en experimentos que producen broncoconstricción en asmáticos. Al investigar la efectividad clínica en el tratamiento combinado del asma con lisina acetilada y furosemida, se observó que permite un ahorro considerable del uso de esteroides inhalados (beclometasona) sin ver efectos secundarios significativos en pacientes con asma severa. (4)

\* La furosemida es muy efectiva en retardar el estrechamiento de la vía aérea inducida por inhalar cloruro de sodio al 4.5% en metaproterenol en sujetos asmáticos. Se estudió el efecto y sensibilidad al medicamento después de una inhalación salina hiperosmolar (que produce bruscos cambios bronquiales), mostrando resultados satisfactorios. (15)

\* Si bien, el jadeo, la tos y el quejido es lo más común en niños asmáticos, se decidió investigar la afinidad entre agua destilada nebulizada ultrasónicamente, produciendo broncoconstricción y el uso de ácido acético produciendo tos en niños asmáticos. En conjunto, se evaluó el efecto de la furosemida inhalada y un placebo en ambos estudios. Se mostró que el umbral de tos es más prolongado con el uso del medicamento. (16)

\* Los diuréticos inhalados disminuyen los episodios de tos en niños con asma. Para dicho estudio, decidieron comprobar la protección con furosemida, placebo y la amilorida (todas inhaladas) en tos ocasionada por inhalación con ácido acético. La broncoconstricción no fué observada después de la administración de furosemida y amilorida, demostrando un efecto protector contra la tos inducida. En un espacio corto, hubo una pequeña correlación entre la protección individual potencial de la furosemida y la amilorida. Estos estudios demostraron que ambos medicamentos pueden disminuir la tos inducida por ácidos. (17)

\* La furosemida inhalada, previene la broncoconstricción inducida por varios factores que desencadenan asma. Un estudio para determinar el mecanismo fundamental de ésta protección fué examinar los efectos secundarios. Se han comprobado los efectos de la furosemida en broncoconstricción inducida con metasulfito de sodio, con dosis equivalentes del diurético en ácido etacrínico. Es un diurético de asa diferente a la furosemida por que no interactúa con la proteína co-transportadora de sodio/potasio/cloro o inhibiendo la anhidrasa carbónica). Se estudiaron pacientes cubiertos con furosemida inhalada, ácido etacrínico y placebo 10 minutos antes de provocar asma con dosis inhalada de metasulfito de sodio. Ambas drogas mostraron un efecto inhibitorio en la broncoconstricción, sugiriendo que la interacción con la proteína co-transportadora o la inhibición de la anhidrasa carbónica no es relevante. (25)

\* Se ha comparado el efecto de la furosemida inhalada con albuterol nebulizado en pacientes con asma moderada estable mostrando que no hay diferencia estadísticamente significativa en la mejoría observada de la fuerza espiratoria máxima por albuterol comparado con furosemida. La adición de albuterol a la furosemida resulta en un incremento de la fuerza espiratoria máxima y en la fuerza espiratoria forzada. (6)

\* Al determinar si la furosemida inhalada puede modificar la broncoconstricción inducida por agua destilada nebulizada en niños con asma atípica y no atípica, se efectuó un estudio donde se observó una fuerza espiratoria máxima de un mínimo del 20% después de inhalación de agua destilada. Los resultados indicaron una protección contra el agua destilada nebulizada. (31)

## HIPÓTESIS

Los niños con asma inducida por ejercicio que presentan un porcentaje de caída de la fuerza espiratoria máxima mayor o igual al 10 por ciento, al ser nebulizados con 20 miligramos de furosemida, tiene un efecto y duración profiláctica mayor o igual a 4 horas.

## METODOLOGÍA

### TIPO DE ESTUDIO

El trabajo consistió en un estudio CUASI-EXPERIMENTAL, ya que los mismos pacientes fueron casos y controles en la investigación PROSPECTIVO, ya que el objetivo es reseñar las características del fenómeno que se investigó a partir del momento en que se aprobó el proyecto de investigación hasta concluir con el período establecido.

### SELECCIÓN DEL SUJETO A ESTUDIO

El estudio se realizó con el 100% de los pacientes que asistieron a la Consulta Externa de Neumología Pediátrica del Hospital Roosevelt con un porcentaje de caída de la fuerza espiratoria máxima mayor o igual al 10% durante el período del 1 de junio al 12 de julio de 1997 dado el carácter del mismo.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron dentro del estudio a todos los pacientes que cumplían con los siguientes requisitos

1. Pacientes masculinos y femeninos con edades entre los 6 y 11 años inclusive con diagnóstico de asma bronquial inducida por ejercicio sin tratamiento previo.

2. Los pacientes debían tener un flujo espiratorio máximo mayor o igual al 10%.

3. Debían estar en buen estado de salud, libres de cualquier enfermedad clínica que pudiese intervenir sobre la conducta o el resultado de la evaluación del estudio.

4. Cada paciente debía estar acompañado de uno o ambos padres o quien(es) después de haber leído el formulario de consentimiento debían firmarlo.

5. Así mismo, se incluyó al paciente que no había utilizado ningún medicamento (esteroides, cromolín sódico, salbutamol) en las últimas 12 horas previas al estudio.

### PRODUCTO DE PRUEBA, DOSIS, MODO DE ADMINISTRACIÓN

Furosemida, solución, 20mg.; se administró en forma inhalada en 1ml. de solución salina. Todo el medicamento se colocó en un nebulizador (micronebulizadores que funcionaron con un compresor de aire (compresor), el cual emitía la solución en micro gotas.

### DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Debido a lo prolongado del estudio, la mayoría de los padres no permitían el uso de más tiempo, ya que algunos llegaban con el fin del trabajo no más de medio día, por lo que se tomó como un tiempo límite mínimo de 4 horas.

### CRITERIO PARA LA EVALUACIÓN

El parámetro de la eficacia primaria era el valor total de los síntomas/sintomas del asma asignados en el estudio. Las medidas de eficacia incluyen el porcentaje de caída de la fuerza espiratoria máxima y promedios del mismo en las siguientes etapas, evaluación por el investigador en el mejoramiento del flujo volumétrico de respuesta de la terapéutica en el asma inducida por el ejercicio.

### MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Los análisis se llevaron a cabo en 4 etapas con los 19 pacientes, incluyendo una etapa donde se evalúa prueba de esfuerzo en las etapas más corresponden de la siguiente manera:

PRIMERA ETAPA

1. Medición del flujo espiratorio máximo: se le pidió al paciente que realizara una inspiración seguida de una espiración, debiendo ser ambas forzadas. Se realizaron mediciones seleccionando el valor más elevado.
2. Nebulización con furosemida (20mg) y solución salina isoosmolar (1cc.).
4. Inmediatamente, se solicitó al paciente que corriera por 2 minutos o cuando su frecuencia cardíaca ascendiera a 170 latidos por minuto. (2)

SEGUNDA ETAPA

1. Posterior a la estimulación, se midió el flujo espiratorio máximo a los 2, 5, 10 y 15 minutos después de que su frecuencia cardíaca se elevó a 170 latidos por minuto calculándose el porcentaje de caída.
2. Se solicitó al paciente que corriera nuevamente 20 minutos después de la última medición del FEM, evaluando su frecuencia cardíaca hasta que ascendió a 170 latidos por minuto; evaluando nuevamente el flujo espiratorio máximo a los 2, 5, 10 y 15 minutos; calculando el porcentaje de caída.
3. Se solicitó al paciente que corriera nuevamente para realizar las mismas evaluaciones que se hicieron en las pruebas anteriores.

TERCERA ETAPA

1. Los resultados obtenidos se anotaron en la boleta de recolección de datos (ver anexo).
2. Se calculó el porcentaje de caída de acuerdo con la fórmula de porcentaje de caída del FEM en cada prueba realizada y se anotaron los promedios y frecuencias.

$$\% \text{ caída del FEM: } \frac{\text{FEM inicial} - \text{FEM final}}{\text{FEM inicial}} \times 100$$

La comparación de base de los grupos de tratamiento, se realizaron utilizando un análisis de prueba de variación ó prueba Mantel-Haenzel, Chi cuadrado, sensibilidad y especificidad.

$$X_{mh} = [a(d) - b(c)] / \sqrt{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)/n^2}$$

$$X^2 = [a(d) - (b(c))] n / (a+b)(c+d)(a+c)(b+d)$$

## NOTA

Al final del estudio, ningún paciente necesitó tratamiento de emergencia.

## RECURSOS

## MATERIALES

Equipo y material de oficina.  
Clínica de Consulta Externa de Neumología Pediátrica  
Hospital Roosevelt.  
Cronómetro.  
Nebulizador eléctrico de presión.  
Peak-flow de Mini-right.  
Salbutamol en aerosol.  
Ampollas de furosemida de 20mg.  
Solución salina isotónica.  
Estetoscopio.  
Micronebulizadores.

## HUMANOS

Personal médico y paramédico de la Consulta Externa.  
Pacientes seleccionados que cumplan con los requisitos de inclusión.

## ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Se examinaron a los niños con previa autorización escrita de los padres, respetándose sus derechos como seres humanos en todo momento.

En el transcurso de la investigación, no se emplearon procedimientos o medicamentos que causaran agresión o daño a los participantes.

El paciente estuvo bajo vigilancia y observación del investigador del asesor y/o revisor, durante el tiempo que duró la investigación.

Los resultados de la presente investigación, estarán a la disposición de las personas interesadas en la misma.

## VARIABLES

### EDAD

Período de vida transcurrido desde que nace; se evaluará la fecha expresada por los padres; su escala de medición: cuantitativa y será expresada en años.

### SEXO

Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer; evaluará mediante observación; su escala de medición: cualitativa; será expresada en masculino-femenino.

### FRECUENCIA CARDIACA

Número de latidos cardíacos dados en un minuto; se evaluará mediante la auscultación; su escala de medición: cuantitativa; expresada en números.

### DOSIS

Cantidad de medicamento que se usa para obtener el resultado deseado; será medida mediante jeringa (2 mililitros); su escala de medición: cuantitativa; expresada en miligramos por centímetro cúbico.

### TIEMPO

Período que dura el efecto del medicamento como protector; evaluará por medio del cronómetro; su escala de medición: cuantitativa; expresada en minutos-horas.

### CAÍDA ESPIRATORIA MÁXIMA

Volumen de aire que sale de los pulmones en una espiración máxima en un segundo; se evaluará por medio del espirómetro de Wright; su escala de medición: numérica discreta; expresada en litros por minuto.

### PERCENTAJE DE CAÍDA

Diferencia de la FEM inicial menos FEM final, dividido FEM final por 100; se evaluará por medio de una ecuación  $(FEM \text{ inicial} - FEM \text{ final} / FEM \text{ inicial} * 100)$ ; su escala de medición: numérica discreta; expresada en porcentajes.

### EFICACIA

Lo que produce el efecto deseado; se evaluará por medio de la actividad del medicamento en el tiempo de protección; su escala de medición será en eficaz o no eficaz; expresada en positivo o negativo.

Efecto de la gravedad sobre las moléculas del cuerpo, se evaluará por medio de balanza de pié; su escala de medición es numérica discreta; expresada en libras, kilogramos.

### ESTATURA

Altura de una persona; se evaluará por medio del tallímetro; su escala de medición, numérica discreta; expresada en centímetros.

**CUADRO 1**

DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO DE PACIENTES CON PRUEBA DE ESFUERZO POSITIVA EVALUADOS EN LA CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL ROOSEVELT JUNIO-JULIO 1997.

EDAD	SEXO		TOTAL
	MASC	FEM	
6 A 8 Años	2	3	5
9 A 11 Años	9	5	14
TOTAL	11	8	19

FUENTE: Boleta de recolección de datos.

**CUADRO 2**

DIAGNÓSTICO DE PRUEBA DE ESFUERZO EN PACIENTES CON ASMA INDUCIDA POR EJERCICIO EN BASE AL PORCENTAJE DE CAÍDA (MAYOR O IGUAL A 10) EVALUADOS EN LA CONSULTA EXTERNA NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA HOSPITAL ROOSEVELT JUNIO-JULIO 1997.

% CAÍDA	TIEMPO			
	2'	5'	10'	15'
11 - 20%	10	13	12	12
21%- Más	9	6	7	7

FUENTE: Boleta de recolección de datos.

**CUADRO 3**

PERSISTENCIA DEL PORCENTAJE DE CAÍDA EN PACIENTES CON ASMA INDUCIDA POR EJERCICIO 1:15 HORAS DESPUÉS DE INHALAR FUROSEMIDA JUNIO-JULIO 1997.

% DE CAÍDA	TIEMPO			
	2'	5'	10'	15'
0-INCREM FEM	8	9	9	11
1-10% CAÍDA	9	7	7	5
11-20% CAÍDA	1	2	2	2
21- MÁS	1	1	1	1

FUENTE: Boleta de recolección de datos.

**CUADRO 4**

PERSISTENCIA DEL PORCENTAJE DE CAÍDA EN PACIENTES CON ASMA INDUCIDA POR EJERCICIO 2:38 HORAS DESPUÉS DE INHALAR FUROSEMIDA JUNIO-JULIO 1997.

% CAÍDA	TIEMPO			
	2'	5'	10'	15'
0-INCREM FEM	9	10	10	11
1-10% CAÍDA	5	5	5	4
11-20% CAÍDA	2	2	3	3
21% A MÁS	3	2	1	1

FUENTE: Boleta de recolección de datos.

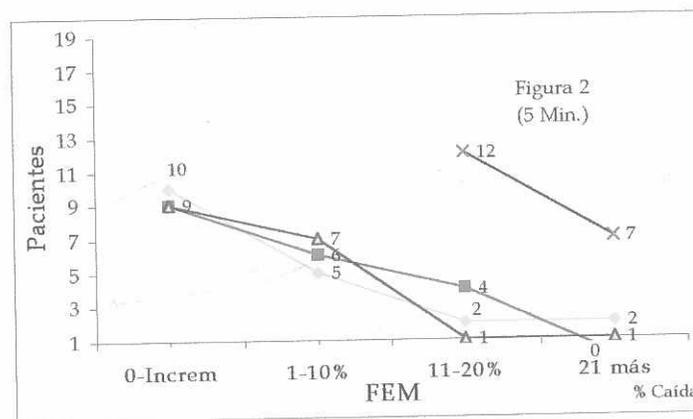
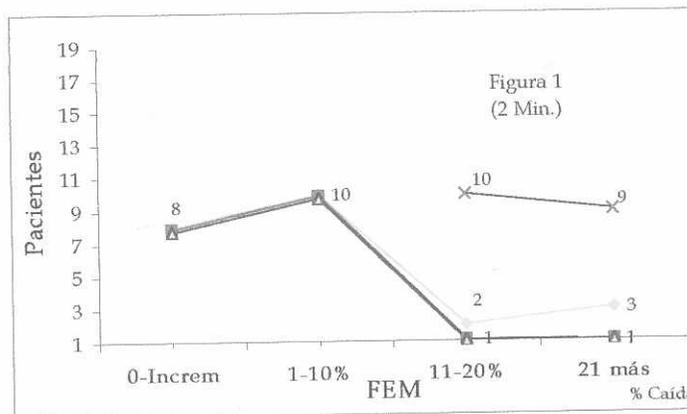
**CUADRO 5**

PERSISTENCIA DEL PORCENTAJE DE CAÍDA  
EN PACIENTES CON ASMA INDUCIDA POR EJERCICIO  
4:13 HORAS DESPUÉS DE INHALAR FUROSEMIDA  
JUNIO-JULIO 1997.

% CAÍDA	TIEMPO			
	2'	5'	10'	15'
0-INCREM FEM	8	9	15	14
1-10% CAÍDA	9	6	1	2
11-20% CAÍDA	1	4	3	3
21% A MÁS	1	0	0	0

FUENTE: Boleta de recolección de datos.

(Figuras 1, 2, 3 y 4) Representación esquemática del porcentaje de caída en los 19 pacientes 2, 5, 10 y 15 minutos después de estimularlos con el ejercicio. (carrera) Prueba de fuerza positiva (línea azul); FEM registrado en la primera etapa (línea verde); FEM registrado en la segunda etapa (línea amarilla); FEM registrado en la tercera etapa (línea roja)



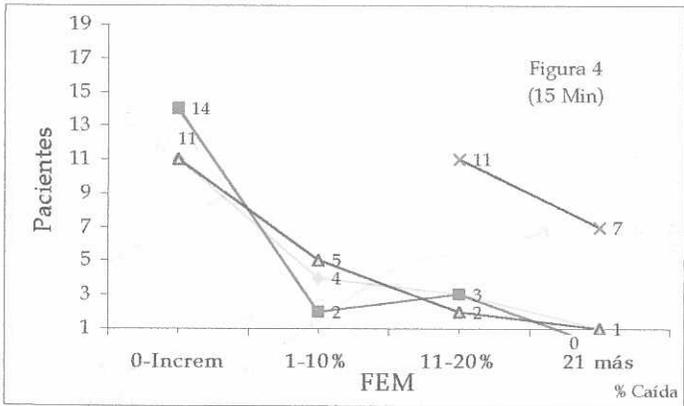
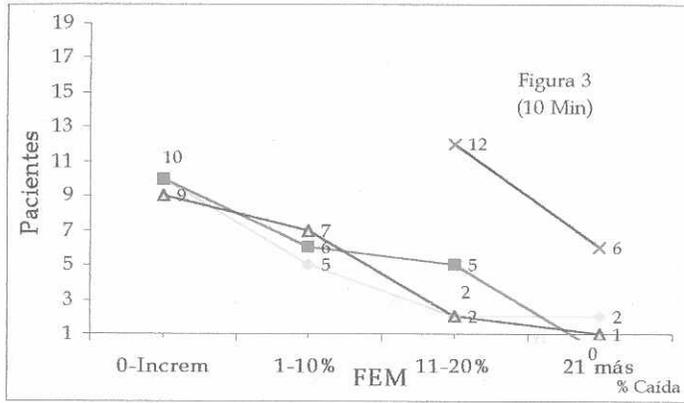
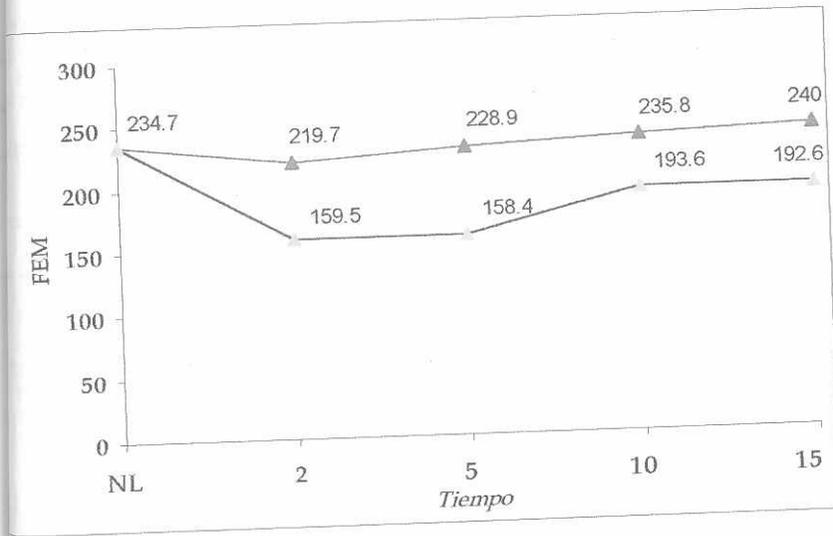


Figura 5) Relación entre los datos promediados de la Prueba de esfuerzo positiva inicial (línea verde) versus FEM en la última del estudio después de inhalar furosemida. (línea roja) Se toma como referencia el FEM del paciente en estado normal. Nótese el aumento del flujo volumétrico conseguido 4:13 horas después de administrar el medicamento.



### RESULTADO Y ANALISIS DE DATOS

Los resultados que se presentan a continuación, fueron obtenidos de la boleta de recolección de datos de 19 pacientes evaluados en la Consulta Externa de Neumología Pediátrica Hospital Roosevelt en el periodo comprendido del 11 de junio al 11 de julio de 1997.

Los datos obtenidos en la primera etapa del estudio revelan que el ejercicio en forma intermitente produce cambios a nivel pulmonar; podemos confirmarlo con el porcentaje del flujo espiratorio máximo inicial (FEM) visto en el cuadro 2. Este efecto es interesante cuando se comporta como un factor de riesgo que lleva al paciente a un estado grave. Las complicaciones que presentaron los pacientes fueron: distrés respiratorio; sensación de opresión; fatiga y ahogo. Los episodios son los que alteran la continuidad de una vida normal en los pequeños. (30,32)

Los valores del FEM vistos en el cuadro 3 comparados con la prueba inicial (cuadro 2), muestran que el grupo obtuvo una mejoría evidente en el flujo volumétrico después de inhalar furosemida; el resultado revela que el medicamento inicia un efecto broncoprotector desde su inicio, no así en un paciente que presentó más del 10% de caída en el FEM; en este caso, el mejoramiento del flujo volumétrico es más lento. Es posible que la furosemida actúe sobre bronquios y/o bronquiolos que presentan cierto grado de edema, eliminando el exceso de líquido pulmonar e incrementando el despejo mucociliar para una ventilación más permeable. (7,9)

En cuanto a las medidas del flujo volumétrico vistas en los cuadros 3 y 4, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambas ( $p < 0.001$ ). Sin embargo, hay una tendencia a la mejoría del FEM en el grupo evaluado; estos resultados permiten pensar que la furosemida en forma inhalada mejora el funcionamiento pulmonar y que su acción farmacológica se ejerce por medio de una función broncoprotectora sin causar efectos secundarios. (2,18)

Es interesante comparar los resultados de los valores del FEM vistos en el cuadro 5 con los obtenidos en la etapa inicial. A pesar de observarse la persistencia de un paciente con 21% de caída, podemos concluir que el mecanismo broncoprotector ejerce su acción sobre éste, ya que al final del estudio no aparece. Este resultado es digno de destacar, ya que es precisamente en estos casos donde se cree que la furosemida ha ejercido un efecto profiláctico más acentuado.

La administración de furosemida en forma inhalada, tuvo un efecto preventivo en el grupo al final de la evaluación; la mayoría presentaron un incremento en el flujo volumétrico.

Conviene citar otro dato importante: la furosemida se ha mostrado clínicamente eficaz. De hecho, la frecuencia de crisis después del tratamiento con furosemida se ha mostrado menor que al inicio. Además, la respuesta clínica presentó una relación positiva con los valores del FEM al final del estudio. (datos 2,5) El grupo obtuvo mejorías estadísticamente significativas al compararlos con la etapa 1 del estudio -prueba de hipótesis- ( $p < 0.001$   $p > 0.01$ ), los niños presentaron síntomas leves de crisis y jadeo, datos normales vistos en personas sanas al ser simulados. (4,19)

Como expone la figura 5, el porcentaje del FEM observado en los pacientes tratados con furosemida corresponde al aumento del flujo volumétrico; incluso, incrementa su valor inicial; por el contrario, los pacientes sin tratamiento con furosemida muestran una disminución del FEM.

Con todo, en base a los resultados del presente estudio, se puede afirmar que la furosemida en forma inhalada ejerce una acción broncoprotectora sobre las crisis agudas de los síntomas y alteraciones fisiológicas en el funcionamiento pulmonar. En el estudio se observa una regresión estable, duradera e importante desde el punto de vista cuantitativo. Durante la fase de observación - que abarcó un periodo de 4:13 horas para valorar la acción a largo plazo-, hay una tendencia acentuada a una recuperación estable, así como a una mejor consolidación de la fisiopatología clínica en los pacientes, sin presentar en ellos efectos secundarios o complicaciones.

## CONCLUSIONES

1. Los resultados del estudio han demostrado que furosemida inhalada como tratamiento inicial realizada en niños que desarrollan asma al ser estimulados con ejercicio, procura efectivamente una broncoprotección eficaz, reduciendo la frecuencia e intensidad de los signos y síntomas en los pacientes.
2. Al mejorar el funcionamiento pulmonar en el niño, se reduce la morbilidad y mejora el pronóstico de esta afección crónica, proporcionándole una mejor calidad de vida.
3. El uso de furosemida inhalada como tratamiento preventivo en pacientes con asma inducida por ejercicio, ha mostrado ser un medicamento eficaz, que no presentó ningún efecto secundario o alguna complicación en el estudio.

## RECOMENDACIONES

1. Implementar el uso de furosemida en forma inhalada en pacientes con asma inducida por ejercicio.
2. Realizar estudios donde se evalúe espirometría a los pacientes con asma inducida por ejercicio previo a inhalar furosemida y evaluar su efecto broncodilatador más directamente.

### RESUMEN

El presente estudio es de tipo prospectivo con diseño cuasi experimental; fué realizado durante el periodo comprendido del 1 de junio al 21 de julio de 1997 y para los efectos subsiguientes se presentaron los siguientes objetivos:

DETERMINAR la eficacia de la furosemina inhalada y MEDIR el tiempo de duración como medicamento preventivo en la génesis del broncoespasmo en pacientes con asma inducida por ejercicio.

Para lograr lo antes mencionado, se incluyó el 100% de los pacientes que se presentaron a la Consulta Externa de Neumología y Pediatría del Hospital Roosevelt con un flujo espiratorio máximo mayor o igual del 10%; siendo un total de 19.

Se estableció que el 58% presentaron un flujo volumétrico inicial entre el 11 y 20% y el 42% presentó más del 21%.

Al final del estudio, se observó que el 60.5% presentó un incremento en la fuerza espiratoria mayor que el presentado al inicio, y solamente un paciente mantuvo más del 21% de caída a los 2 minutos en la etapa final del estudio, pero, a los 5, 10 y 15 minutos éste ya no aparece, lo que comprueba el efecto bronco protector, ya que al estimularlos en 3 ocasiones por medio del ejercicio (corriendo) después de inhalar el medicamento siempre mantuvo el flujo volumétrico en límites próximos a la normalidad.

En base a los resultados obtenidos, podemos afirmar que el medicamento protegió efectivamente a los pacientes en un promedio de 4:13 horas, lo que duró el estudio.

### BIBLIOGRAFIA

- Alton EW, Kinngsleigh S et al; ASTHMA PROPHILAXIS AGENTS ALTER THE FUNTION OF AN AIRWAY EPITHELIAL CHLORIDE CHANNEL. Am J Res Cell Mol Biol.1996 Apr; 14(4); 380-7.
- Behrman VC. PEDIATRIA DE NELSON. 14 edición; EDITORIAL INTERAMERICANA; TOMO I; 1992 pp. 709-20.
- Bianco LS, Pieroni MG et al; INHALED LOOP DIURETICS AS POTENTIAL NEW ANTI-ASTHMATIC DRUGS. Eur Res J. 1993 Jan; 6 (11): 130-4.
- Bianco S, Vaghi A et al: STEROID-SPARING EFFECT OF INHALED LYSINE ACETYLSALICYLATE AND FUROSEMIDE IN HIGH DOSE BECLOMETASONE-DEPENDENT ASTHMA. J Allergy Clin Imm. 1995 May; 95 (5): 937-43.
- Bianco S, Vaghi A, Robuschi M et al: PREVENTION OF EXERCISE INDUCED BRONCHOCONSTRICTION BY INHALED FUROSEMIDE. Lancet 1988; 2: 252-55.
- Chin t, Franchi l , Nusbaum E. REVERSAL OF BRONCHIAL OBSTRUCTION IN CHILDREN WITH MILD STABLE ASTHMA BY AEROSOLIZED FUROSEMIDE . Ped Pulm. 1994 Aug.; 18(2): 93-8.
- Daviskas E, Anderson SD et al: MUCOCILIARY CLEARANCE DURING AND AFTER ISOCAPNIC HYPERVENTILATION WITH DRY AIR IN THE PRESENCE OF FUROSEMIDE. Eur Res J. 1996 Apr.; 14 (4): 716-24.
- Feather IR, Olson LG. FUROSEMIDE ANTAGONISES EXERCISE INDUCED BUT NOT HISTAMINE INDUCED BRONCHOPASM. Aust N Z J Med 1991 Feb;21(1): 7-1.
- Foresi A, Peluchi A et al:EFFECT OF INHALED FUROSEMIDE AND TORASEMIDE ON BRONCHIAL RESPONSE TO ULTRASONICALLY NEBULIZED DESTILED WATER IN ASTHMATIC SUBJECTS. Am Rev Res Dis. 1992 Aug; 146 (2): 364-8.

10) Gianna M, Dellabianca A et al: INHALED FUROSEMIDE PREVENTS THE BRONCHOCONSTRICTION AND THE INCREASE IN NEUTROPHIL CHEMOTACTIC INDUCED ULTRASONIC "FOG" OF DISTILLED WATER IN ASTHMATIC. Am Rev Res Dis. 1991; 143: 561-66.

11) Goodman y Gilman. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. 8a. edición Editorial Medicina Panamericana Buenos Aires.1991. pp. 605-19.

12) Grubbe RE, Hopp R, Dave NK et al: EFFECT OF INHALED FUROSEMIDE ON THE BRONCHIAL RESPONSE TO METHACHOLINE IN CHILDREN WITH COLD AIR HYPERVENTILATION CHALLENGES. J Allergic Clin Imm. 1990; 85:881-84.

13) Guyton, A. TRATADO DE FISIOLOGIA MEDICA. 7a. Edición. México D.F., Barrúa S.S. pp.467-76, 519.

14) Karpel J P, Dworkin F et al:INHALED FUROSEMIDE IS MORE EFFECTIVE IN ACUTE ASTHMA .Chest. Nov; 1994.106(5): 138-400.

15) L T Rodwell,S D Anderson et al: THE EFFECT OF INHALED FUROSEMIDE ON AIRWAY SENSITIVITY TO INHALED 4.5% SODIUM CHLORIDE AEROSOL IN ASTHMATIC SUBJECTS. Dep Res Med. 213:1993,48:208.

16) Mochizuki H, Shimizu T et al: RELATIONSHIP BETWEEN ULTRASONICALLY NEBULIZED DISTILLED WATER-INDUCED BRONCHOCONSTRICTION AND ACETIC-INDUCED COUGH IN ASTHMATIC CHILDREN. J Allergy Imm. 1995 Aug;96(2): 193-9.

17) Mochizuki H, Shimizu t et al: INHALED DIURETICS ATTENUATE ACID-INDUCED COUGH IN CHILDREN WITH ASTHMA. Chest .1995 Feb 107(2): 413-7.

18) Montejo, Eunice. ASMA INDUCIDA POR ESFUERZO. Tesis USA Facultad de Ciencias Médicas, sept.1984.pp.44.

19) Munyard P, Chung KF, Bush A. INHALED FUROSEMIDE PREVENTS EXERCISE-INDUCED BRONCHOCONSTRICTION IN CHILDREN WITH ASTHMA. Thorax. 1995 Jun; 50(6): 677-9.

20) Nichol GM, Alton EW et al: EFFECT OF INHALED FUROSEMIDE ON METABISULFITE AND METHACHOLINE-INDUCED BRONCHOCONSTRICTION AND NASAL POTENTIAL DIFFERENCE IN ASTHMATIC SUBJECTS. Am Res Dis. 1990 Set;142(3):576-80.

21) Novembre E, Frongia G et al: THE PREVENTIVE EFFECT AND DURATION OF ACTION OF TWO DOSES OF INHALED FUROSEMIDE ON EXERCISE-INDUCED ASTHMA IN CHILDREN. J Allergy Imm. 1995 Dec; 96(6 pt 1): 906-9.

22) Novembre E, Frongia G et al: THE PREVENTIVE EFFECT OF NEDOCROMIL OR FUROSEMIDE ALONE OR IN COMBINATION EXERCISE-INDUCED ASTHMA IN CHILDRENS. J Allergy Clin Imm. 1994 Aug; 94(2 pt 1): 201-6.

23) Prat J, Mullol J et al: RELEASE OF CHEMICAL MEDIATORS AND INFLAMMATORY CELL INFLUX DURING EARLY ALLERGIC REACTION IN THE NOSE: EFFECT OF FUROSEMIDE. J Allergy Clin Imm. 1993 Aug; 92(2): 248-54.

24) Pavord ID, Wisniewski A et al: INHALED FUROSEMIDE AND EXERCISE-INDUCED ASTHMA: EVIDENCE OF A ROLE FOR INHIBITORY PROSTANOIDS. Thorax. 1992 Oct; 47(10): 797-800.

25) Pye S, Pavord ID et al: A COMPARASSION OF THE EFFECTS OF INHALED FUROSEMIDE AND ETHACRYNIC ACID ON SODIUM-METABISULFITE-INDUCED BRONCHOCONSTRICTION IN SUBJECTS WITH ASTHMA. Am J Res Crit Care Med. 1995 Feb; 151(2 pt 1):337-9.

26) Robuschi M, Cambaro G, Spagotto S et al: INHALED FUROSEMIDE IS HIGHLY EFFECTIVE IN PREVENTING ULTRASONICALLY NEBULIZED WATER BRONCHOCONSTRICTION. Pulm Pharm 1: 1989; 187-91.

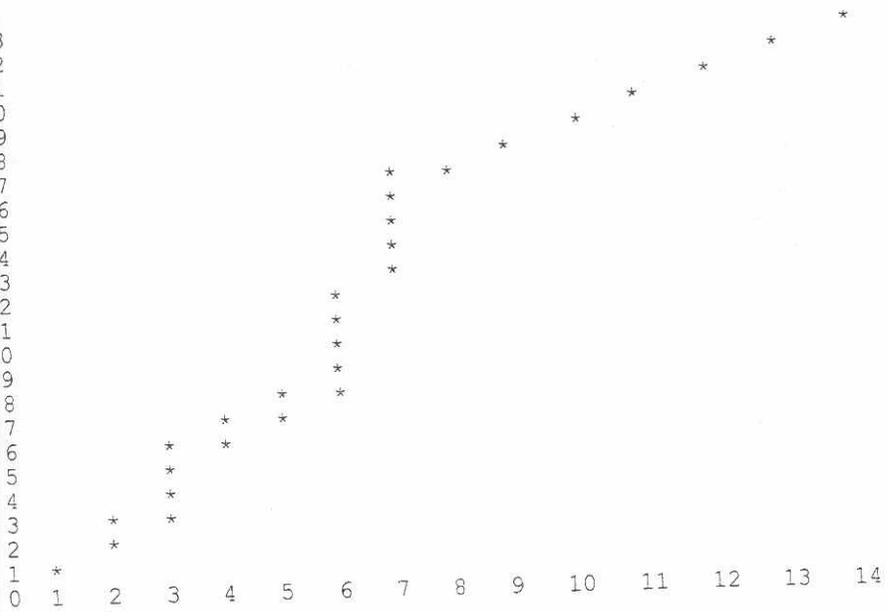
27) Robuschi M, Scuri M, Vaghi A et al: INHALED ACETYLSALICYLIC ACID ENHANCES THE PROTECTIVE EFFECT OF FUROSEMIDE AGAINST EXERCISE-INDUCED BRONCHOCONSTRICTION. Am. Rev Res Dis 145: 1992; 729.

28) Roger A, Botey J et al: PREVENTION OF EXERCISE-INDUCED ASTHMA IN CHILDREN USING LOW DOSES OF INHALED FUROSEMIDE. J Inves Allergy Clin Imm. 1993 Nov-Dec; 3(6): 300-3.

- 29) Sestini P, Pieroni MG et al: TIME-LIMITED PROTECTIVE EFFECT OF INHALED FUROSEMIDE AGAINST ASPIRIN-INDUCED BRONCHOCONTRICION IN ASPIRIN-SENSITIVE ASTHMATICS. Eur J 1994 Oct;7(10):1825-9.
- 30) Sienna JJ, Baeza M et al: TRATAMIENTO DEL ASMA. Bol Infant Mex. 1995 Jul;52(7):443-8.
- 31) Shimizu T, Mochizuki H et al: INHALED FUROSEMIDE PREVENTS ULTRASONICALLY NEBULIZED WATER BRONCHOCONSTRICTION IN CHILDRENS WITH BOTH ATOPIC AND NON ATOPIC ASTHMA. Chest 1993 Dec;104(6):1723-6.
- 32) Urcuyo, Linda. ESFUERZO Y FRIO COMO INDUCTORES DE ASMA. Tesis USAC. Facultad de Ciencias Médicas. pp. 42. 1987.
- 33) Vaghi A, Pieroni MG, Robuschi M et al: PREVENTIVE EFFECT OF FUROSEMIDE AND SALBUTAMOL ON ULTRASONICALLY NEBULIZED WATER. Eur Res J. 1991; 4:606.
- 34) Yates DH, O'connor BJ et al: EFFECT OF ACUTE AND CHRONIC INHALED FUROSEMIDE ON BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS IN MILD ASTHMA. Am J Res Crit Care Med. 1995 Dec;152(6 pt 1):2173-8.

23  
22  
21  
20  
19  
18  
17  
16  
15  
14  
13  
12  
11  
10  
9  
8  
7  
6  
5  
4  
3  
2  
1  
0

### GRÁFICA DE GANTT



ACTIVIDADES

BOLETA No. \_\_\_\_\_

### BOLETA DE DATOS

#### ACTIVIDADES

1. Selección del tema del proyecto de investigación.
2. Selección del asesor y revisor.
3. Recopilación del material bibliográfico.
4. Elaboración del proyecto conjuntamente con el asesor y revisor.
5. Aprobación del proyecto en la institución donde se realizará el estudio.
6. Aprobación del proyecto por la unidad de tesis.
7. Ejecución del trabajo de campo.
8. Procesamiento de resultados y elaboración de gráficas y tablas.
9. Análisis y discusión de resultados.
10. Elaboración de conclusiones, recomendaciones y resumen.
11. Presentación del informe final para correcciones.
12. Aprobación del informe final.
13. Impresión del informe final y trámites administrativos.
14. Examen público de defensa de tesis.

RE: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_

PROFESOR MÉDICO: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_

ALTA: \_\_\_\_\_ cms. PESO: \_\_\_\_\_

TIPO DE LA PRUEBA:

FRECUENCIA CARDIACA: \_\_\_\_\_ FEM \_\_\_\_\_

SEMILLA INHALADA 20MG DOSIS ÚNICA. PACIENTE ASINTOMÁTICO

TIEMPO	VALOR FEM	% CAÍDA
2 MINUTOS	Lt/min	
5 MINUTOS	Lt/min	
10 MINUTOS	Lt/min	
15 MINUTOS	Lt/min	

SEGUNDA ETAPA 20 MINUTOS DESPUÉS DE LA ULTIMA MEDICIÓN DE FEM

TIEMPO	VALOR FEM	% CAÍDA
2 MINUTOS	Lt/min	
5 MINUTOS	Lt/min	
10 MINUTOS	Lt/min	
15 MINUTOS	Lt/min	

TERCERA ETAPA 20 MINUTOS DESPUÉS DE LA ULTIMA MEDICIÓN DE FEM

TIEMPO	VALOR FEM	% CAÍDA
2 MINUTOS	Lt/min	
5 MINUTOS	Lt/min	
10 MINUTOS	Lt/min	
15 MINUTOS	Lt/min	

PRUEBA DE ESFUERZO INICIAL

TIEMPO	VALOR FEM	% CAÍDA
2 MINUTOS	Lt/min	
5 MINUTOS	Lt/min	
10 MINUTOS	Lt/min	
15 MINUTOS	Lt/min	

NOMBRE DEL PACIENTE \_\_\_\_\_ TIEMPO DE DURACIÓN \_\_\_\_\_

CALERO/ 97.

### AUTORIZACION

Nosotros: \_\_\_\_\_, padre y madre de

\_\_\_\_\_ años de edad, con registro médico # \_\_\_\_\_  
diagnóstico de asma bronquial inducida por esfuerzo,  
autorizamos la realización de la prueba de ejercicio y la  
administración de furosemida inhalada, como tratamiento profiláctico  
de dicha enfermedad. Hemos sido informados por el personal médico  
de este hospital, sobre los efectos de éste medicamento y la  
validez de ésta investigación, y sin ninguna presión, estamos de  
acuerdo y firmamos abajo de enterado y de acuerdo.

\_\_\_\_\_  
PADRE  
CEDULA

\_\_\_\_\_  
MADRE  
CEDULA