

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

DURACIÓN DEL EFECTO BRONCODILATADOR DE LA FUROSEMIDA INHALADA POR PACIENTES ASMÁTICOS

Dr. Juan Carlos Rodríguez Vázquez,¹ Dr. Pedro Pablo Pino Alfonso,¹ Dr. Carlos Gassiot Nuño² y Dra. Alicia Cid Guedes³

RESUMEN

Se diseñó un estudio para evaluar si después de 4 h de administrada la furosemida inhalada por pacientes asmáticos con algún grado de obstrucción bronquial, persistía el efecto broncodilatador y se comparó con el salbutamol. Se estudiaron 40 pacientes de los cuales 20 recibieron salbutamol (0,5 %-1cc) en aerosol y los 20 restantes, furosemida (100 mg). A todos se les realizó una primera prueba funcional respiratoria antes de administrar el aerosol, y 15 min después, así como a las 4 h de administrado el medicamento. Se obtuvo un efecto broncodilatador significativo en ambos grupos, determinado por cambios en la capacidad vital forzada y en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo. Cuando se compararon ambos grupos de pacientes no hallamos diferencia significativa entre ellos. Se concluyó que el efecto broncodilatador de la furosemida inhalada persiste después de 4 h de administrado el fármaco.

DeCS: FUROSEMI8DA; AGENTES BRONCODILATADORES; ESTADO ASMÁTICO; ALBUTEROL.

El asma bronquial constituye un importante problema de salud a escala mundial, por el aumento significativo de su prevalencia y la mortalidad que ocasiona. Todo esto a pesar de los constantes progresos en cuanto al mejor conocimiento de la enfermedad. Por ello se impone la búsqueda de nuevas opciones de tratamiento.^{1,2}

Hace tiempo se correlacionó la hiperreactividad bronquial con una alta osmolaridad de las secreciones bronquiales, por las concentraciones de los iones: cloro, sodio y potasio. Partiendo de los conocimientos de la acción de la furosemida al nivel renal, y su efecto sobre el transporte de los iones en las células epiteliales, se comenzó a ensayar su efectividad en el aparato respiratorio de animales y se detectó que inhalados modificaban la concentración de estos iones en las secreciones respiratorias.^{3,4}

Múltiples estudios demuestran los efectos de la furosemida inhalada en pacientes asmáticos. Para esto se han sugerido varias hipótesis en relación con su posible mecanismo de acción.

Ha demostrado ser eficaz ante las pruebas de provocación bronquial con alérgenos, agua destilada y 5 monofosfato de adenosina, al evitar la broncoconstricción.⁵ Este efecto broncoconstrictor depende 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 inhibitoria sobre las células cebadas.^{6,7} 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 estos y sus derivados, lo cual ha sido bien demostrado en el riñón.⁸

¹ Especialista de II Grado en Neumología.

² Especialista de II Grado en Neumología. Jefe del Servicio de Neumología.

³ Especialista de I Grado en Medicina Interna.

También se cree que ejerza cierta acción sobre la prostaglandina E2, pero hasta el momento, los resultados publicados son muy contradictorios.⁹ A la furosemida inhalada se le ha atribuido efecto vasodilatador lo que ha sido evidenciado en el pulmón y el riñón. Este efecto parece estar mediado por prostaglandina.¹⁰ Se piensa que esta vasodilatación podría aumentar la aclaración local de los mediadores de la broncoconstricción.¹¹

La utilidad de la furosemida inhalada no parece estar limitada solamente al efecto broncoprotector ante varios estímulos, porque se ha observado que dosis mayores inhaladas (80 mg) inducen la broncodilatación.^{12,13} Esto ha sido observado por nuestro grupo de trabajo y hemos llegado a la conclusión de que la acción de la furosemida es dosis dependiente. Hasta ahora no existe una justificación convincente para estos hechos.

Teniendo en cuenta toda esta información, siempre estuvimos motivados por conocer el tiempo que duraba el efecto de la furosemida inhalada por pacientes asmáticos, por lo cual nos propusimos comprobar si a las 4 h de administrado el medicamento persistía su efecto broncodilatador.

MÉTODOS

Se estudiaron 40 pacientes, los cuales asistieron por indicación facultativa al Departamento de Pruebas Funcionales Respiratorias, en el Servicio de Neumología del Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad comprendida entre 15 y 55 años.
- Pacientes asmáticos con volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) menor del 80 % del valor predicho, lo cual es indicativo de algún grado de obstrucción bronquial.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Uso de beta 2 agonista, teofilina o algún esteroide, el día de la prueba.

- Padecimiento de enfermedades no asmáticas que afecten el aparato respiratorio.
- Historia referida de alergia al salbutamol.
- Imposibilidad de realizar correctamente la prueba funcional respiratoria.
- Hábito de fumar.

MEDICAMENTOS

Se utilizaron ampollitas de furosemida (50 mg -3 cc) y solución de salbutamol al 5 % (50 mg - 1 cc), ambos de producción nacional.

EQUIPO

Para realizar la prueba funcional respiratoria se utilizó el espirómetro alemán tipo Pneumoscope, de la Jeager.

PROCEDIMIENTO

Los 40 pacientes que se estudiaron fueron divididos en 2 grupos: uno de 20 pacientes, que recibieron 100 mg de furosemida inhalada y el otro de los 20 restantes, que recibieron 1 cc de salbutamol inhalado diluido en 2 cc de suero fisiológico, también por vía inhalada. Este último grupo se tomó como control. A todos se les realizó una prueba funcional respiratoria antes de la administración del medicamento que permitió seleccionar a los pacientes con obstrucción bronquial. Posteriormente se les repitió a los 15 min y, por último, a las 4 h.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para cumplir con 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 diferentes momentos en cada grupo (antes y después) y en

tre uno y otro. 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 tablas y figuras estadísticas.

RESULTADOS

En los pacientes asmáticos tratados con aerosol de salbutamol, la edad promedio fue 35 años y en el grupo que recibió furosemida, 34 años. De los 40 casos estudiados, 21 (52 %) eran del sexo femenino y 19 (48 %) del masculino. En el grupo que usó salbutamol, 11 pacientes correspondieron al sexo femenino (55 %) y 9, al masculino (45 %). En los que usaron furosemida inhalada, 10 pertenecieron al sexo femenino (50 %) y 10, al masculino (50 %).

En la tabla 1 se exponen las variaciones de la capacidad vital forzada (FVC) en el grupo de pacientes que usó salbutamol en los 3 momentos diferentes de la medición.

La mejoría de este parámetro a los 15 min de la aplicación del fármaco fue de 0,44 L/s como promedio.

TABLA 1. *Cambios ocurridos en la capacidad vital forzada en los pacientes que usaron salbutamol*

Pruebas comparadas	Diferencia media	p
1-2	0,44	0,036
1-3	0,46	0,009
2-3	0,29	0,15

p < 0,05.

1. Prueba control realizada antes de administrar los medicamentos.
2. Segunda prueba, realizada 15 min después del aerosol.
3. Tercera prueba, realizada 4 h después del aerosol.

La tabla 2 muestra los cambios de este mismo parámetro, pero en los pacientes que usaron furosemida. A los 15 min, el incremento de la FVC fue de 0,39 L/s lo que se mantuvo a las 4 h (0,41 L/s).

TABLA 2. *Cambios ocurridos en la capacidad vital forzada en los pacientes que usaron furosemida*

Pruebas comparadas	Diferencia media	p
1-2	0,39	0,002
1-3	0,41	0,025
2-3	0,02	0,063

p < 0,05.

1. Prueba control realizada antes de administrar los medicamentos.
2. Segunda prueba, realizada 15 min después del aerosol.
3. Tercera prueba, realizada 4 h después del aerosol.

Las modificaciones del FEV1, en los diferentes momentos de la medición en el grupo control se observan en la tabla 3. El análisis estadístico evidenció diferencia significativa entre los 3 momentos de la medición.

TABLA 3. *Cambios ocurridos en el FEV1 en los pacientes que usaron salbutamol*

Pruebas comparadas	Diferencia media	p
1-2	0,50	0,000
1-3	0,42	0,016
2-3	0,04	0,56

p < 0,05.

1. Prueba control realizada antes de administrar los medicamentos.
2. Segunda prueba, realizada 15 min después del aerosol.
3. Tercera prueba, realizada 4 h después del aerosol.

En la tabla 4 se exponen las modificaciones ocurridas en el FEV1, pero en los pacientes que usaron furosemida. Existió una diferencia estadísticamente significativa.

TABLA 4. *Cambios ocurridos en el FEV1 en los pacientes que usaron furosemida*

Pruebas comparadas	Diferencia media	p
1-2	0,44	0,06
1-3	0,39	0,09
2-3	0,03	0,83

p < 0,05.

1. Prueba control realizada antes de administrar los medicamentos.
2. Segunda prueba realizada 15 min después del aerosol.
3. Tercera prueba realizada 4 h después del aerosol.

La diferencia entre ellos a los 15 min de aplicados los medicamentos fue de 0,02 L/s y se mantuvo en ese mismo valor a las 4 h. Aquí no existió diferencia estadísticamente significativa (tabla 5).

TABLA 5. Comparación de la capacidad vital forzada de ambos grupos de pacientes entre los diferentes momentos medidos

Parámetros de función pulmonar			Diferencia	
	Grupo A	Grupo B	promedio	Significancia de p
FVC(1)	3,04	3,02	0,02	0,72
FVC(2)	3,49	3,40	0,02	0,66
FVC(3)	3,34	3,33	0,03	0,96

Según el FEV1, entre los 2 grupos (tabla 6), a los 15 min la diferencia promedio era 0,03 L/s y a las 4 h se mantenía en 0,06 L/s. No se evidenció diferencia significativa.

TABLA 6. Comparación del FEV1 de ambos grupos de pacientes entre los diferentes momentos medidos

Parámetros de función pulmonar			Diferencia	
	Grupo A	Grupo B	promedio	Significancia de p
FEV1(1)	2,14	2,14	0,03	0,99
FEV1(2)	2,65	2,48	0,06	0,40
FEV1(3)	2,56	2,48	0,02	0,69

DISCUSIÓN

Internacionalmente se reconoce una prevalencia mayor del sexo femenino en el asma bronquial, lo que también se asocia a una mayor mortalidad en este sexo.¹⁴ En nuestro estudio existió discreto predominio del sexo femenino; aunque este dato coincide con las estadísticas mundiales,¹⁵ solo se considera de valor relativo ya que se tomó una muestra de pacientes que por previa indicación facultativa acudieron al laboratorio de pruebas funcionales respiratorias, es decir de forma casual.

El promedio de edad, en toda la muestra fue de 34 años. En el grupo tratado con salbutamol fue de 35 y en el de la furosemida, de 34. Al igual que en el

sexo, como este estudio se trata de un ensayo clínico, estas variables se consideran un dato descriptivo de la muestra.

La FVC es un parámetro que se relaciona fundamentalmente con los trastornos ventilatorios restrictivos, pero puede estar disminuido también por atrapamiento de aire en pacientes en quienes la obstrucción bronquial es muy severa; por eso si ocurren cambios en esta variable con el uso de broncodilatadores, se puede inferir que ha existido broncodilatación.¹⁶ El análisis de esta variable en nuestro estudio evidenció que en ambos grupos de pacientes tratados se obtuvo broncodilatación. Estos resultados coinciden con los reportados por nuestro grupo de trabajo en un estudio que perseguía comparar el efecto broncodilatador entre ambos medicamentos.¹⁷ Son múltiples los cambios ocurridos a nivel bronquial después de administrar furosemida por vía inhalada, lo que ha llevado a plantear diversas teorías en cuanto a probables mecanismos de acción,¹⁸ pero ninguno justifica el efecto broncodilatador. *Almirall* y otros consideran que el efecto broncodilatador está mediado por prostaglandina pues se ve notablemente suprimida cuando se administra junto con indometacina.¹⁹

Quedó demostrado que a las 4 h aún se mantenía el efecto broncodilatador producido por ambos medicamentos sin diferencia alguna.

El FEV1 permite evaluar fielmente modificaciones de la función pulmonar, este es el principal parámetro para demostrar cambios en el diámetro de la luz bronquial.¹⁶ En nuestros resultados, el comportamiento del FEV1 fue similar al de la FVC, hubo una mejoría importante de los valores registrados, tanto a los 15 min como a las 4 h, lo que se interpreta como que existió una broncodilatación significativa en ambos grupos. Estos hallazgos son iguales a los que observamos en un estudio previo.¹⁷ La comparación entre ambos grupos confirma lo reportado en el análisis anterior en relación con la FVC, pues al no existir diferencia entre ambos grupos se confirma que fue igual al efecto broncodilatador obtenido en las 2, pero sobre todo, que después de 4 h se mantenía ese efecto inducido por la furosemida. Esto va en contra de algunas consideraciones hechas en relación con el efecto broncodilatador de la furosemida pues se le considera pasajero, aunque sin respaldo de estudios

como el nuestro.²⁰

En relación con los posibles mecanismos de acción a través de los cuales pudiera lograrse este efecto, nuestro grupo de trabajo considera que de alguna manera debe estar involucrada la musculatura lisa

bronquial, ya sea a través de las prostaglandina o de otro mediador, pues es llamativo que este efecto aparezca rápidamente.

En conclusión, aunque la muestra no fue lo suficientemente grande, podemos plantear que el efecto broncodilatador inducido por la furosemida inhalada persiste luego de 4 h de administrada.

SUMMARY

Se diseñó un estudio para evaluar si después de 4 h de administrada la furosemida inhalada por pacientes asmáticos con algún grado de obstrucción bronquial, persistía el efecto broncodilatador y se comparó con el salbutamol. Se estudiaron 40 pacientes de los cuales 20 recibieron salbutamol (0,5 %-1cc) en aerosol y los 20 restantes, furosemida (100 mg). A todos se les realizó una primera prueba funcional respiratoria antes de administrar el aerosol, y 15 min después así como a las 4 h de administrado el medicamento. Se obtuvo un efecto broncodilatador significativo en ambos grupos, determinado por cambios en la capacidad vital forzada y en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo. Cuando se compararon ambos grupos de pacientes no hallamos diferencia significativa entre ellos. Se concluyó que el efecto broncodilatador de la furosemida inhalada persiste después de 4 h de administrado el fármaco.

Subject headings: FUROSEMIDE; BRONCHODILATOR AGENTS; STATUS ASTHAMATICUS; ALBUTEROL.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez de la Vega A, Tejeiro Fernández A, Rubí Álvarez A. Investigación de la prevalencia de asma bronquial en Cuba. *Rev Cubana Admón Salud* 1983;9(2):95-118.
2. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Informe anual, 2000. La Habana: MINSAP 2001.
3. Bianco S, Robushi M, Naghi A, Pasargiklan M. Prevention of exercise induced bronchoconstriction by inhaled furosemide. *Lancet* 1988;2:252-99.
4. Shepard D. What does exercise have to do with exercise induced asthma? *Am Rev Respir Dis* 1987;136:592-4.
5. Lockhart A, Slutsky A. Furosemida and loop diuretics in human asthma. *Chest* 1994;106:244-9.
6. Moscato G, Dellablanca A, Falagiani P, Mistrillo G, Rampula C. Inhaled furosemide prevents both the bronchoconstriction and the increase in neutrophil chemotactic activity induced by ultrasonic fog of distilled water in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:561-66.
7. Corboz M, Ballard S, Inglis S, Taylor A. Dilatory effect of furosemide on rat tracheal arterioles and venules. *Am Respir Crit Care Med* 1997;156:478-83.
8. Milgrom H. Keeping children with exercise-induced asthma active. *Pediatrics* 1999;104(3):e38.
9. Echazarreta A, Gómez F, Achaval M, Barbera J, Roca J. Effects of inhaled furosemide on platelet-activating factor challenge in mild asthma. *Eur Respir J* 1999;14(3):616-21.
10. Lockhart A, Slutsky A. Furosemide and loop diuretics in human asthma. *Chest* 1994;106:244-9.
11. Lockhart A, Dinh Xuan A, Regnard J, Cabases L. Airway blood flow and air flow. *Am J Rev Respir Dis* 1992;146(suppl):519-23.
12. Almiral J, Dolman C, Dit E. Broncodilator effect of furosemide at high concentration. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:404.
13. Tanigakit O, Kondot H. Inhaled furosemide ameliorate acute asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:a404.
14. Encuesta de prevalencia de asma en la comunidad de Madrid. Madrid: Consejería de Salud de la comunidad de Madrid, 1994.
15. Cosedeall E, García F, Díaz L. Aproximación a la calidad de vida en el enfermo respiratorio crónico. *Rev Clin Esp* 1993;192:389-92.
16. Caminsqui D, Irvin C. Lung function in asthma. Philadelphia: Raven Publisher, 1997;89:1277-98.
17. Rodríguez Vázquez JC, Pino P, Gassiot C, Paez I. Assessment of the broncodilator effect of inhaled furosemide compared to salbutamol in asthmatic patients. *Invest Allergol Clin Immunol* 1998;8(2):115-8.
18. Rodríguez Vázquez JC, Pino P, Gassiot C, Paez I. Furosemida y asma bronquial. *Rev Cubana Med* 1996; 35(1):37-43.
19. Almiral J, Dolman C, Eidelman DH. Furosemide-induced bronchodilation in the rat bronchus: evidence of a role for prostaglandins. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Sep; 162 (3 Pt 1):971-5.
20. Hinckley J. Inhaled furosemide in the treatment of acute exacerbations of asthma. *Thorax* 2000;55Suppl 2:S48-50.

Recibido: 11 de junio de 2002. Aprobado: 27 de junio de 2002.

Dr. Juan Carlos Rodríguez Vázquez. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701, entre Belascoaín y Marqués González. Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.