

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Asma bronquial y furosemida Bronchial asthma and furosemide

Dr. José Ramón Martínez Pérez*, Dra. Lourdes Leonor Bermúdez Cordoví**

*Especialista de Segundo Grado en Fisiología Normal y Patológica y Primer Grado en MGI. Máster en Medicina Bioenergética y Natural. Profesor Auxiliar. Filial Universitaria de Ciencias Médicas "Isabel María Hernández Mayedo".
Especialista de Primer Grado en Alergología y MGI. Profesora Asistente. Policlínico Universitario "Rafael Izquierdo Ramírez", Puerto Padre, Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a: Dr. José Ramón Martínez Pérez, correo electrónico: ramonin@ltu.sld.cu.

RESUMEN

La compleja fisiopatología del asma bronquial se refleja en el manejo del paciente asmático, constituyendo un problema de salud en la medicina moderna. Se realizó una revisión bibliográfica, con el objetivo de abordar aspectos relacionados con la aplicación de la furosemida en el tratamiento de esta enfermedad, en busca de esclarecer posibles efectos beneficiosos de esta modalidad terapéutica. Se utilizaron los recursos disponibles en la red Infomed, mediante la cual se accedieron a bases de datos especializadas. De la bibliografía consultada se concluye que el efecto corrector de este fármaco sobre el asma se explica a través de mecanismos que involucran el transporte iónico a través de membranas celulares, produciendo acción directa sobre la vía aérea, efecto antitusígeno, vasodilatación pulmonar, sobre los derivados de la ciclooxigenasa y antiinflamatorio. Aún no se dispone de datos significativos que permitan concluir con certeza acerca de la efectividad del tratamiento, ya que existen discrepancias entre varios de los estudios realizados. Se recomienda prudencia y proceder con rigurosidad a la hora de experimentar el uso de la furosemida en el asma.

Palabras clave: ASMA/terapia; FUROSEMIDA/uso terapéutico; FUROSEMIDA, MECANISMOS DE ACCIÓN.

Descriptores: ASMA/terapia; FUROSEMIDA/uso terapéutico.

SUMMARY

The complex Bronchial asthma pathophysiology and the handling of asthmatic patients constitute difficult problems for modern medicine. This led to carry out a revision research study with the aim of dealing with some aspects related to the application of furosemide for the treatment of this disease, as well as to elucidate the possible beneficial effects of this therapeutic method. It was concluded that: the corrective effect of furosemide on asthma is explained through of mechanisms that involving transport of ions across cellular membranes, that provoke direct effect on pulmonary airway, antitussive effect, pulmonary vasodilator effect, over cyclooxygenase derivatives and antiinflammatory effect. There is not significant data that could allow us to accept or deny any hypothesis, because there are important discrepancies between existing studies, so that, to the present day, is prudent follow a rigorous procedure in experimental studies with asthmatic patient that receive treatment with inhaled furosemide.

Key words: ASTHMA/therapy; FUROSEMIDE/therapeutic use; FUROSEMIDE, ACTION MECHANISM.

Descriptors: ASTHMA/therapy; FUROSEMIDE/therapeutic use.

INTRODUCCIÓN

El asma bronquial tiene una compleja fisiopatología donde se involucran factores genéticos de atopia, mecanismos inmunológicos disfuncionales para la regulación celular con la liberación e intervención de diversos mediadores como: citoquinas, interleucinas, moléculas de adhesión y otros. (1)

En estudios epidemiológicos recientes se demuestra que la prevalencia de la enfermedad se duplicó a lo largo de la última década y en nuestro país llegó a ocupar la 10ma causa de muerte. (2-5) En Cuba, aunque la misma se considera una enfermedad de una alta prevalencia, las cifras varían de una región a otra, oscilando desde un 3 hasta un 15 x 100 habitantes. (2)



El tratamiento estándar del asma, el cual está definido en las guías de manejo establecidas por el Programa nacional de la enfermedad, incluye esteroides inhalados y orales, antagonistas de leucotrienos, beta agonistas de corta y larga acción, cromonas. (3, 6)

Muchas veces el tratamiento con medicamentos beta agonistas no produce una regresión completa de la obstrucción bronquial, lo cual se demuestra en diferentes estudios espirométricos realizados a pacientes asmáticos, además muchos de estos medicamentos pueden generar efectos adversos que limitan su uso e incluso se reporta un incremento de la mortalidad por el uso indiscriminado de los mismos. (7-9)

Algunos autores consideran el uso de agentes diferentes como alternativa en el tratamiento de pacientes con asma, tanto en el manejo ambulatorio como en las crisis, (10-18) sobre todo en aquellos, cuyos síntomas se mantienen pobremente controlados con la terapia convencional.

Está bien aceptado que los cambios en las concentraciones de agua dentro del epitelio que comprende las vías aéreas, así como alteraciones de la osmolaridad de superficie, pueden ser factores contribuyentes en el desarrollo de broncoespasmo inducido por ejercicio. Esto llevó a considerar los primeros usos de la furosemida inhalada como un tratamiento potencial para el asma bronquial. (10-18)

Se demostró, inicialmente, que cuando se realizaba una prueba de provocación bronquial en pacientes que habían inhalado 20 mg de furosemida, la broncoconstricción obtenida era notablemente menor comparada con la de grupos de pacientes a quienes se les había administrado un placebo antes de la prueba. (10, 13)

Se ha observado que los profesionales de la salud presentan criterios muy variados en relación al uso de esta terapia en el manejo del Asma Bronquial, además aún son insuficiente los conocimientos acerca de los mecanismos de acción de esta terapia en esta enfermedad, lo que motivó a indagar en la bibliografía publicada, con el objetivo de recopilar y unificar la información que se tiene sobre este tema.

DESARROLLO

El incremento del conocimiento sobre la fisiopatología del Asma Bronquial ha permitido buscar nuevas directrices en su arsenal terapéutico. Diferentes experiencias sugieren que las vías aéreas de los pacientes asmáticos se adaptan pobremente a los cambios osmóticos por lo que se postula que puede existir un defecto relacionado con la osmolaridad y la concentración iónica del fluido que recubre la mucosa bronquial. La hipótesis del efecto corrector 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, determinada por las elevadas concentraciones de los iones sodio, cloro y potasio. (10, 11, 13)

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, así como se ha demostrado efectividad en las displasias broncopulmonares y más recientemente en la disnea del cáncer pulmonar. (10, 17-20)

Consideraciones farmacológicas

La furosemida es un compuesto derivado del ácido antracíclico (ácido-4-cloro-N-furfuril-5-sulfamoilantracíclico). Su principal mecanismo de acción es el bloqueo del transporte (cotransporte) de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, ubicado en diversos epitelios secretores y de absorción; siendo su principal sitio de acción el epitelio renal ubicado en el Asa de Henle, aumentando así la excreción de sodio, potasio y cloruro, generando concomitantemente la excreción de agua y por ende su efecto diurético. Adicionalmente se ha observado otros mecanismos asociados tales como el bloqueo de la actividad de la anhidrasa carbónica. (17)

Dado que la furosemida se encuentra ampliamente unida a proteínas plasmáticas, su liberación hacia los túbulos renales por filtración es limitada. Por lo tanto este fármaco es secretado hacia el lumen por el sistema de transporte de ácidos orgánicos a nivel de túbulos proximales y así accesa al cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, presente en el epitelio de la rama ascendente del asa de Henle. (17, 18)

Sus aplicaciones terapéuticas más frecuentes están orientadas a aquellas condiciones en que la depleción de volumen, intravascular o intersticial, está indicada. Tales condiciones incluyen: Insuficiencia cardíaca congestiva, edema secundario a cirrosis hepática, hipertensión, edema agudo de pulmón y patologías renales (Síndrome nefrótico e insuficiencia renal). (17, 18)

El principal mecanismo de acción de la furosemida es el bloqueo del cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$. Cambiando concomitantemente la concentración de electrolitos tanto dentro como fuera de la célula. Adicionalmente existe un cambio en el potencial eléctrico de la célula, que altera la dinámica del transporte de Ca^{2+} y Mg^{2+} . (17, 18)

Efecto sobre el transporte iónico

La inhibición de la entrada de sodio a la célula puede mitigar la respuesta de la vía aérea ante la provocación con alérgeno. El efecto principal de la furosemida es el de inhibir el transporte electro neutro del Na^+ , K^+ y Cl^- a través de membranas celulares. Se ha observado la presencia del cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ en células epiteliales, eritrocitos y en ciertas células excitables. Además de ello se ha demostrado que la furosemida inhibe el transporte de cloruro en las células epiteliales de tráqueas caninas, observándose un efecto más marcado cuando la furosemida entra en contacto con

la superficie basal, que cuando entra en contacto con la mucosa, lo cual indica la posición basolateral del cotransportador en la célula. Esto ha generado la hipótesis aparente que la inhibición del cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ puede no jugar un papel importante en la prevención del asma inducida por ejercicio ya que: A) la administración de furosemida por vía oral no genera respuesta alguna, B) las dosis administradas para la nebulización no generaran alteración en la diuresis de los pacientes y, C) el uso de otros agentes inhibitorios del cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ como la bumetanida no produce el mismo efecto que la furosemida.

Tales discrepancias pueden ser explicadas por el uso de dosis simples en lugar de dosis equipotentes para diferentes medicamentos y las diferencias idiosincrásicas de la vía aérea en cuanto a la intensidad de la respuesta a medicamentos inhalados en contraposición a medicamentos administrados por otras vías. (10, 11, 13, 15, 17, 18)

Otros posibles mecanismos pueden estar vinculados al efecto que tienen los diuréticos, que actúan en el asa de Henle, sobre la anhidrasa carbónica, debido a que la acetazolamida ha demostrado que puede atenuar el asma inducida por hiperventilación. Adicionalmente la furosemida bloquea el intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ en la membrana apical de células alveolares epiteliales de rata, siendo este intercambiador importante para la regulación del pH intracelular dichas células. (17, 18)

En vista de la evidencia de la modificación del transporte iónico en la vía aérea, especialmente de cloruro, posterior a la administración de furosemida inhalada, no es posible negar que la furosemida confiera parte de su potencial efecto protector por medio de la alteración del movimiento iónico a través de la membrana de las células epiteliales del árbol respiratorio. (15, 17, 18)

Efecto sobre la vía aérea

La Furosemida inhalada ha demostrado inhibir la respuesta broncoconstrictora contra una serie de agentes que pueden inducir indirectamente el asma, entre los que figuran el ejercicio, alérgenos, metabisulfito de sodio, agua destilada inhalada, adenosina 5-monofosfato, el factor activador de plaquetas y el propanolol. Sin embargo, ha demostrado ser inefectiva contra estimulantes directos de broncoconstricción tales como la metacolina, la histamina y la prostaglandina $\text{F}_{2\alpha}$. (10, 15, 17, 18)

Adicionalmente el efecto broncoprotector de la Furosemida: es dosis dependiente, es más potente que otros diuréticos que actúan en el asa de Henle, es inefectivo cuando se administra por vía oral y no ha comprobado ser eficaz en los ataques agudos de asma. (17, 18)

El mecanismo exacto subyacente a esta acción protectora es todavía desconocido y probablemente

sea multifactorial. Sin embargo, se ha planteado la inhibición del cotransporte $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ o de la anhidrasa carbónica, a nivel de células epiteliales, inflamatorias o vías neurológicas colinérgicas del árbol respiratorio. Por otra parte existe la posibilidad que la Furosemida actúe mediante la estimulación de la producción de prostaglandinas broncoprotectoras tales como la Prostaglandina E_2 (PGE_2). (11, 15, 17, 18)

El perfil de actividad de la Furosemida es similar al del cromoglicato sódico y sugiere que su efecto protector es debido mayormente a la inhibición de la liberación de mediadores paracrinos y el efecto que produce sobre la inervación de las vías aéreas estimulada por diversos agentes fisiológicos demostrado en experimentos in vitro de vías aéreas humanas y bovinas, en lugar de ejercer un efecto directo sobre el músculo liso de la vía aérea. (10, 17, 18)

Efecto antitusígeno

Estudios In Vitro han demostrado que la Furosemida no inhibe la contracción del músculo liso inducida en forma directa por acetilcolina, histamina o taquikinina. Dichos estudios demuestran que la Furosemida inhibe la contracción del músculo liso de la vía aérea mediado por los sistemas colinérgico y no colinérgico-no, adrenérgico; lo que sugiere que la Furosemida inhibe la liberación de taquikinina por parte de las fibras C (independientemente de la presencia de epitelio), pero no bloquea su acción directa sobre el músculo liso bronquial. (17, 18)

Sin embargo, no existen registros de los efectos potenciales de la Furosemida sobre las fibras aferentes que inervan la vía aérea. Estudios sobre el reflejo tusígeno han demostrado que la Furosemida inhalada disminuye la respuesta tusígena contra estímulos como la nebulización con soluciones hiposmolares, pero carece de efecto sobre la tos inducida por capsaicina. (17, 18)

Algunas evidencias muestran que la prevención de la tos generada por nebulización de solución baja en cloruro no es mediada por un efecto inhibitorio directo de la Furosemida en los terminales nerviosos de la vía aérea. En primer lugar la Furosemida inhalada no previene la tos inducida por capsaicina, la cual involucra la liberación de taquikinina por terminales de fibras C en animales. El efecto protector de la Furosemida contra la tos inducida por nebulización con solución baja en cloruro puede ser debido a modificaciones en la composición iónica del microambiente de los receptores de las fibras que conducen el reflejo de la tos. (17, 18)

El mecanismo de acción de la furosemida nebulizada se cree que se debe, por un lado, a la supresión de las fibras-C pulmonares en el epitelio bronquial y, por otro, a la estimulación de los mecanorreceptores de las vías respiratorias del pulmón y los receptores J del parénquima que modula la acción vagal aferente en el cerebro. (20)

Efecto vasodilatador pulmonar

La furosemida puede producir vasodilatación mediada por prostaglandinas tanto a nivel de la vasculatura renal como de la vasculatura pulmonar. Existen hipótesis sobre como la vasodilatación de la circulación traqueobronquial, inducida por furosemida, puede acelerar el proceso de eliminación local de mediadores broncoconstrictores liberados a nivel local. Sin embargo, no existe información disponible sobre experimentos In Vivo con relación al efecto de la furosemida en la circulación traqueobronquial. (10, 15, 17, 18)

Efecto sobre derivados de la ciclooxigenasa

En líneas generales se ha aceptado que la acción diurética de la furosemida es, en parte, mediada por un incremento en la producción de prostanoïdes, puesto que dicho efecto es atenuado por el tratamiento previo con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. (15, 17, 18)

La participación de los derivados del ácido araquidónico sobre la protección que confiere la furosemida en el asma es controversial, ya que existen evidencias contradictorias. La administración de indometacina oral reduce el efecto protector de la furosemida en el asma inducida por ejercicio, mientras que la administración de aspirina inhalada refuerza el efecto protector de la furosemida en el asma inducida por la nebulización de agua destilada. (10, 15, 17, 18)

En forma paralela se ha demostrado que la furosemida reduce la producción de la PGE₂ en cultivos de células de epitelio nasal y bronquial de diversas especies. Este hecho resulta interesante debido a que la producción de PGE₂ estimula la secreción de cloruro por parte de la vía aérea, por lo que la actuación de la furosemida sobre este derivado del ácido araquidónico, implica un potencial mecanismo adicional en la alteración inducida sobre los niveles de cloruro a nivel de la mucosa de la vía respiratoria inferior. (15, 17, 18)

Sin embargo, otros estudios aportan evidencia In Vivo de cómo la furosemida estimula la producción de PGE₂, generando un potencial mecanismo protector para asma inducida por ejercicio, durante pruebas de broncoprovocación con metacolina y metabisulfito de sodio y en inducción de broncoconstricción con inhalación de lisina-aspirina. (15, 17, 18)

Por lo tanto, se requieren más estudios que evalúen la influencia que ejerce la furosemida sobre la producción de la PGE₂, debido a que además existen evidencias que sugieren una sobreactividad de la ciclooxigenasa en células de epitelio traqueal obtenidas en cultivo lo cual pudiera alterar la adecuada interpretación de los resultados de estudios In Vitro al respecto, y por ende su contrastante resultado contra los estudios In Vivo. (17, 18)

Efecto antiinflamatorio

Existe una serie de estudios In Vivo e In Vitro que sugieren que la Furosemida inhalada posee un efecto antiinflamatorio tanto de mediadores liberados por mastocitos como de la respuesta quimiotáctica de neutrófilos luego de estímulos fisiológicos al árbol respiratorio antes mencionados tales como alérgenos, nebulización con agua destilada y adenosina 5-monofosfato. Aunado a esto existe evidencia In Vitro de la caída en la producción de Leucotrieno B₄ e histamina por parte del tejido pulmonar previamente sensibilizado y estimulado por antígenos, y reduce la liberación de aniones superóxido por parte de macrófagos alveolares humanos y células epiteliales del tracto respiratorio. (10, 13, 15, 17, 18)

En un trabajo realizado en niños con diagnóstico de asma bronquial en crisis, donde se evaluaron las células mononucleares y su producción de citoquinas en sangre periférica, a quienes se les administraron furosemida, hidrocortisona, cromoglicato sódico y nedocromil sódico. Se encontró que la hidrocortisona y la furosemida redujeron significativamente los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF) e interleuquinas 6 y 8, al producir una actividad inmunosupresora sobre los monocitos. (13)

Apartando todos los potenciales efectos de la Furosemida, sobre mastocitos y terminales nerviosos, existen tres efectos bien documentados de la Furosemida: sobre el transporte iónico, modificación de la producción de moléculas derivadas de la vía de la ciclooxigenasa y vasodilatación. (10, 15, 17, 18)

En la actualidad la fisiopatología del asma se basa en inflamación y remodelación de las vías aéreas. La remodelación se encuentra determinada por: pérdida del epitelio laminar, engrosamiento de la membrana reticular basal e incremento de la microvascularidad en la capa subepitelial. Se comprobó el efecto inhibitorio de la furosemida inhalada sobre la remodelación de las vías aéreas en un modelo murino expuesto a ovoalbúmina durante un periodo de 5 semanas demostrando con ello su efecto antiinflamatorio. (21)

Dosis terapéutica y duración del efecto de la furosemida

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, así como a dosis elevadas 100 mg (por encima de los 80 mg) induce un efecto broncodilatador. 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. (10, 11, 13, 18, 20) El efecto del medicamento comienza a partir de los 30

minutos y persiste hasta las 3 ó 4 horas de aplicado el mismo. (10, 18)

Otras consideraciones

Aunque algunos investigadores a partir de sus resultados, consideran inocua y factible el uso de la Furosemida por vía inhalatoria, (10, 13, 15, 16, 18) otros desaconsejan su uso por esta vía, alegando que no está diseñada en su composición para tal efecto y otros porque no ha demostrado efectividad para el manejo del asma. (22)

Aunque es tentador plantear o aceptar que la furosemida posee efectos protectores sobre el asma inducida por ejercicio, no parecen generarse, hasta el momento, ventajas clínicas relevantes; siendo importante notar que la furosemida no es un agente broncodilatador y por ende su uso durante exacerbaciones agudas de asma no estaría justificado. Por lo que es de suma importancia resaltar que la utilidad clínica actual de la furosemida es limitada en el asma bronquial. (11, 17, 18)

Se requiere dilucidar si la inhibición del transporte iónico a nivel respiratorio puede modificar la síntesis o secreción de mediadores tales como el factor relajante derivado de endotelio o ciertos factores quimiotácticos. En el mismo orden de ideas existen dudas sobre como accesa la furosemida a la porción basolateral del epitelio para poder así generar su efecto sobre el cotransportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, surgiendo la hipótesis de que la furosemida pudiese pasar a través de las células del epitelio respiratorio y por ende acceder a la porción basolateral del mismo. (17)

Existen estudios clínicos donde comparan a la furosemida asociado o no a los beta adrenérgicos con beta adrenérgicos solo en el tratamiento de crisis asmática, no existiendo beneficios adicionales al usar este medicamento o la combinación. (12, 13) Mientras que otros estudios demostraron la mejoría de la función pulmonar (VEF1, FEP u otros parámetros) en aquellos pacientes que recibieron la furosemida por vía inhalada. (10, 11, 13-16, 18)

La utilización de músculos accesorios, es una variable que se evaluó antes de iniciar el tratamiento en los pacientes de ambos grupos, evidenciando que no existe diferencia significativa; por lo que ambos grupos fueron equiparables. (13) Sin embargo

algunos autores reportan el beneficio de reducir la frecuencia cardiaca y mantener niveles normales de la presión arterial sistólica y diastólica, (10, 18) así como un menor requerimiento en el uso de esteroides y sulfato de magnesio intravenosos en el grupo que recibió furosemida inhalada. (11)

La Hiperrespuesta bronquial (HB) puede ser puesta de manifiesto por estímulos directos e indirectos, los estímulos directos rastrean mejor el funcionalismo del músculo liso de las vías aéreas (MLVA), y los indirectos reflejan con mayor precisión la magnitud de la carga inflamatoria. Asimismo, y en contraste con los estímulos directos, el broncoespasmo inducido por los estímulos indirectos queda prevenido con la toma de cromonas, furosemida inhalada o heparina. (23)

En la actualidad cualquier uso de farmacoterapia alternativa o complementaria, en este caso la furosemida, deberá ser individualizada y personalizada, basándose en estudios que aporten suficientes datos que no deben dejarse de examinar exhaustivamente.

La búsqueda de una mejor farmacoterapia para el asma, podría generar en el futuro próximo, una nueva clase de medicamentos antiasmáticos complementarios; a su vez las investigaciones que se emprendan al respecto permitirán ampliar, los conocimientos sobre la patogénesis y la fisiopatología del asma.

CONCLUSIONES

El efecto corrector sobre el asma se explica a través de mecanismos que involucran: el transporte iónico a través de membranas celulares, produciendo acción directa sobre la vía aérea, efecto antitusígeno, efecto vasodilatador pulmonar, efecto sobre los derivados de la ciclooxigenasa y efecto antiinflamatorio que producen broncoprotección y broncodilatación dependiente de la dosis del medicamento. Aún no se dispone de datos significativos que permiten concluir cualquier hipótesis al respecto, ya que existen discrepancias entre varios de los estudios realizados. Sería prudente proceder con rigurosidad a la hora de experimentar con el uso de la furosemida en la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Arteaga Prado Y, Arencibia Díaz L, Gómez Guerra DB, Martínez Martínez A, Almora Carbonell C. Caracterización epidemiológica de la descompensación aguda del asma bronquial. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [revista en la Internet]. 2013 [citado 2014 Jul 23]; 17(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-31942013000400011&script=sci_arttext.
2. Martínez Pérez JR, Bermúdez Cordoví LL, Gómez García K, Guerrero Cruz A, Pérez Bauzá L. Comportamiento de variables clínico-epidemiológicas en pacientes asmáticos. Consultorio Médico de Familia 14, Puerto Padre Revista Electrónica Zoilo Marinello Vidaurreta [revista en la Internet]. 2013 [citado 2014 Jul 23]; 38(5):03. Disponible en: <http://www.ltu.sld.cu/revista/modules.php?name=News&file=article&sid=654>.

3. Afecciones respiratorias. Asma. En: Álvarez Síntes R. Temas de medicina general integral. Principales afecciones en los contextos familiar y social. La Habana: Ed Ciencias Médicas. 2da edición. 2008; vol.II: 27-58.
4. De la Vega Pazitková T, Pérez Martínez V T, Bezos Martínez L. Comportamiento del asma bronquial en adolescentes tratados en el Policlínico Universitario "Ana Betancourt" Rev Cubana Med Gen Integr [revista en la Internet]. 2010 [citado 2014 Jul 23]; 26(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252010000100005&script=sci_arttext.
5. Martínez Pérez JR, Bermúdez Cordoví LL. Asma bronquial y Auriculoterapia. Revista Electrónica "Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta" [revista en la Internet]. 2014 [citado 2014 Jul 23]; 39(6 Especial). Disponible en: <http://www.ltu.sld.cu/revista/index.php/revista/article/view/91>.
6. Tratamiento de mantenimiento En: Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Ed Luzán 5, S. A. de Ediciones. 2009: 43-51. Disponible en: www.gemasma.com.
7. Martínez Pérez JR, Bermúdez Cordoví LL, Pérez Naranjo Y, Gutiérrez Favier E. Variaciones del flujo pico en niños asmáticos por efecto de la auriculoterapia. Puerto Padre, 2008. Revista Electrónica "Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta" [revista en la Internet]. 2009 [citado 2014 Jul 23]; 34(4 Especial). Disponible en: http://www.ltu.sld.cu/revista/index_files/articles/2009/esp-09/esp09_3.html.
8. Ribas Ch D. Mortalidad por betaagonistas o el riesgo de la inferencia. Arch Bronconeumol. [revista en la Internet] 2007 [citado 2014 Jul 23]; 43(7): 355-7. Disponible en: <http://external.doyma.es/pdf/6/6v43n07a13107690pdf001.pdf>.
9. Sánchez Infante C, Razón Behar R, Reyes López C, Cantillo Gámez H, Barreiro Paredes B. Evaluación clínica y funcional en niños asmáticos tratados con montelukast. Rev Cubana Pediatr [revista en la Internet]. 2011 [citado 2014 Jul. 23]; 83(3). Disponible: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312011000300001.
10. Rodríguez Vázquez J C. Eficacia de la furosemida inhalada en el paciente asmático. ISCMH Tesis Doctoral 2005. Disponible en: <http://tesis.repo.sld.cu/650/>.
11. Flores Claudino J D, Calix Peratto E, Solórzano N A. Utilidad de la furosemida inhalada en el tratamiento de crisis asmática. Revista Médica de los Post Grados de Medicina UNAH [revista en la Internet]. 2007 [citado 2014 Jul 23]; 10(1): 83-88. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMP/pdf/2007/pdf/Vol10-1-2007-15.pdf>.
12. Nuhoğlu, Ç, Kılıç, Mehmet Y, Ceran Ö. Effectiveness of nebulized furosemide added to nebulized salbutamol in children with acute asthma. Allergol Immunopathol 2006; 34(2): 54-58.
13. Tirado A, Rodríguez L, Concepción L, Trujillo M. Eficacia del salbutamol y la furosemida en nebulización en el tratamiento ambulatorio de pacientes adultos con crisis asmática moderada Rev. Soc. Per. Med. Inter. 2004; 17(2).
14. Coronel Carvajal C. Furosemida: una opción terapéutica en la exacerbación del asma bronquial. Rev Esp Pediatr 2003; 59(2): 172-175.
15. Martínez Pérez JR, Bermúdez Cordoví LL, Pérez Leyva E, Gómez García K. Variaciones del flujo pico en pacientes asmáticos en crisis tratados con furosemida inhalada. Revista Electrónica Zoilo Marinello Vidaurreta [revista en la Internet]. 2012 [citado 2014 Jul 23]; 37(12). Disponible en: <http://www.ltu.sld.cu/revista/modules.php?name=News&file=article&sid=421>.
16. Hechavarría Miyares J H, Carreras Corzo L, Rodríguez Vázquez J C, Rodríguez García R, Azze Pavón M de los Á. Uso de la furosemida inhalada en el asma bronquial Rev Cubana Salud y trabajo [revista en la Internet]. 2000 [citado 2014 Jul 23]; 1(2-3). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/rst/vol1_2-3_00/rst022-300.html.
17. Carrero L GA, Hernandez G. Furosemida: Mitos y realidades sobre su utilidad en asma. AVFT [revista en la Internet]. 2003 Ene [citado 2014 Jul 29]; 22(1): 7-12. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642003000100002&lng=es.
18. López Alvarado R P. Manejo de crisis aguda de asma bronquial leve y moderada con nebulizaciones de furosemida más salbutamol en comparación con nebulizaciones con salbutamol más solución salina en pacientes que acudieron al servicio de emergencia, medicina interna (HEODRA) en el período del 1 de junio-30 de noviembre del 2003. UNAN – LEON 2004. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=383107&indexSearch=ID>.
19. Giubergia V, Rentería F, Bauer G, González Pena H, Vila F, Giubergia V y col. Seguimiento neumológico de los niños con displasia broncopulmonar al alta de la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal Parte 2:

- Administración de oxígeno, tratamiento farmacológico y seguimiento. Arch. Argent. Pediatr. [revista en la Internet] 2013 [citado 2014 Jul 23]; 111(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2013.252>.
20. Quiñones Pérez A, Álvarez Jiménez P, García Sánchez MJ, Ferrer Frías M. Furosemida nebulizada como tratamiento en urgencias de la disnea en pacientes con cáncer terminal. Emergencias [revista en la Internet]. 2011 [citado 2014 Jul 23]; 23: 208-210. Disponible en: http://www.semes.org/revista/vol23_3/9.pdf.
 21. Zárate Chug P C. Efectos de la administración de furosemida inhalada sobre la remodelación de la vía aérea en el modelo murino de asma inducido por ovoalbúmina [Tesis] Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2008. Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/3047>.
 22. García-Torrentera R, Racette M. Terapia inhalada en el asma bronquial. Neumología y cirugía de tórax [revista en la Internet]. 2009 [citado 2014 Jul 23]; 68(S2): 163-168. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2009/nts092k.pdf>.
 23. Perpiñá Tordera M, García Río F, Álvarez Gutiérrez FJ, Cisneros Serrano C, Compte Borrero L, Entrenas Costa LM, Melero Moreno C, MJ Rodríguez Nieto, Torrego Fernández A. Normativa sobre el estudio de la hiperrespuesta bronquial inespecífica en el asma Arch Bronconeumol [revista en la Internet]. 2013 [citado 2014 Jul 23]; 49(10): 432-446. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/es/normativa-sobre-el-estudio-hiperrespuesta/articulo/90230868/>.