

Utilidad de la furosemida inhalada en el tratamiento de crisis asmática¹

Jéssica Danhira Flores Claudino*, Eduardo Calix Peratto**, Nelson Antonio Solórzano**

Resumen

Objetivo: Determinar la utilidad de la furosemida inhalada en crisis asmática, en términos de flujometría

Métodos: estudio prospectivo intervencionista, aleatorizado, doble ciego, placebo control. Participaron 53 pacientes asmáticos en crisis. El grupo se aleatorizó para recibir placebo o furosemida inhalada, además del tratamiento estándar.

Resultados: no hubo diferencia entre las mediciones de ΔpH (0.23 ± 0.64 vs. 0.25 ± 0.61 , $p = 0.66$), ΔPaO_2 (34.6 ± 34.9 vs. 17.5 ± 19.7 , $p = 0.06$), $\Delta PaCO_2$ (0.77 ± 27.6 vs. 4.09 ± 20.2 , $p = 0.18$), entre los grupos control y de furosemida inhalada. Se observó una diferencia significativa en la mejoría del Flujo Pico de ingreso con respecto al de egreso a favor del grupo con furosemida inhalada ($p 0.03$). No se reportó ninguna complicación en el tratamiento.

Conclusión: el uso de furosemida inhalada mejora los parámetros flujométricos de egreso en pacientes con crisis asmáticas.

Palabras claves: crisis asmática, furosemida inhalada, Flujo pico.

Conclusions: the used of inhaled furosemide improved flujometric parameters in asthmatic patients.

Key Words: asthmatic crisis, inhaled furosemide, Peak flow.

Introducción

El asma es una enfermedad que se caracteriza por inflamación bronquial, y se manifiesta con síntomas pulmonares, obstrucción reversible de las vías aéreas y evidencia de hiperreactividad bronquial. El tratamiento estándar del asma, el cual está definido en las guías de manejo establecidas por el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre¹, incluye esteroides inhalados y orales, antagonistas de leucotrienos, B-agonistas de corta y larga acción, cromonas.

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, esto asociado a 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 bronquial³

Abstract

Objective: to determine the utility of inhaled furosemide in asthmatic crisis

Methods: A prospective, randomized, double-blind study. The study included 53 asthmatic patients in crisis. The group was randomized to receive inhaled placebo or furosemide added to standard therapy.

Results: no difference was observed in ΔpH (0.23 ± 0.64 vs. 0.25 ± 0.61 , $p = 0.66$), ΔPaO_2 (34.6 ± 34.9 vs. 17.5 ± 19.7 , $p = 0.06$), $\Delta PaCO_2$ (0.77 ± 27.6 vs. 4.09 ± 20.2 , $p = 0.18$), between groups. Improvement in initial and discharge Peak flow measurement was observed in favour of inhaled furosemide ($p 0.03$). No treatment complications were reported.

¹Este estudio no fue financiado por ninguna casa farmacéutica, ni compañía distribuidora de equipo medico.

*Residente de 3er Año Postgrado de Medicina Interna

**Servicio de Cuidados Intensivos y Coronarios, Hospital de Especialidades del Instituto Hondureño del Seguro Social

La furosemida es un diurético de ASA que actúa sobre el riñón a través de la inhibición en el asa de Henle del cotransportador Na⁺/K⁺/Cl⁻. La furosemida no es efectiva contra el asma cuando esta se administra de manera oral y debe ser inhalada a dosis relativamente altas (20-40 mg) para alcanzar efectos antiasmáticos significativos.³

Estudios in vitro sugieren que el mecanismo por el cual la furosemida atenúa la broncoconstricción es reduciendo la actividad apical de los canales de cloro además de disminuir la diferencia del potencial eléctrico y los cortocircuitos de las células epiteliales bronquiales.^{4,5} La inhibición del transporte de cloro parece inhibir la liberación de mediadores de eosinófilos⁶. Existen algunos reportes⁷ indicando que la furosemida puede inhibir la liberación de leucotrienos. Aunque algunos sugieren que la furosemida puede inhibir la producción de prostaglandinas broncoconstrictoras⁸, los datos en esta área todavía son inconclusos y ameritan mayor estudio.

Otros posibles mecanismos de acción que se han postulado basados en estudios de animales incluyen la reducción de la variación de temperatura de la vía aérea a través de vasodilatación al aplicar aire seco⁹.

Estudios clínicos han mostrado resultados contradictorios con respecto al uso de furosemida en tratamiento de crisis asmática^{11,12,13}. El objetivo del presente estudio es determinar la utilidad de la furosemida inhalada en crisis asmática en términos clínicos, laboratoriales y de flujometría.

Material y Métodos

Se realizó un estudio intervencionista, aleatorizado, doble ciego, placebo control. Participaron 53 pacientes asmáticos que ingresaron a la Sala de Urgencias Médicas del Hospital Escuela y Seguro Social en un periodo de 2 años (2004-2006) según los criterios de inclusión y exclusión (Cuadro 1).

Se clasificó el estado de crisis asmática en leve, moderada o grave. Se tomaron sus datos generales además de exámenes de laboratorio pertinentes (hemograma, química sanguínea, gases arteriales), así como radiografía de tórax según la necesidad.

Se utilizó la medición de flujo pico para clasificación de la crisis asmática: normal 300 – 500 l/min., leve 200 – 300 l/min., moderada 100 – 200 l/min., y grave < 100 l/min. Se clasificó como hipoxemia grave

Cuadro 1. Criterios de ingreso a estudio

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
<ul style="list-style-type: none"> Pacientes con diagnóstico de asma bronquial en crisis 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes conocidos por Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica u otra neumopatía Pacientes que a su ingreso ameriten intubación y ventilación mecánica Pacientes que se conozcan por hipersensibilidad a la furosemida Pacientes participando en otros protocolos de investigación Pacientes menores de 18 años Pacientes que rehúsen participar en el protocolo Pacientes embarazadas

PaO₂ < 60 mmHg, moderada PaO₂ 61-80, leve PaO₂ 80-90mmHg. Se considero ventilación normal cuando el CO₂ se encontraba 35-45 mmHg, hipoventilación como PaCO₂ > 45 mmHg, hiperventilación PaCO₂ < 35mmHg. Los parámetros acido base se clasificaron como normal pH 7.35 – 7.45, acidosis pH < 7.35, alcalosis pH > 7.45.

Se obtuvo consentimiento escrito de cada uno de los pacientes participantes en el estudio. Cada paciente se asignó al azar y de manera ciega, por sistema de sobre sellado, para recibir placebo (solución salina 2 ml) o furosemida (Henexal®, 2ml = 20mg), de manera inhalada. Todos recibieron el tratamiento estándar para asma bronquial en crisis, establecido y estandarizado por Grupo Internacional de Asma (GINA)

Se realizaron pruebas de flujo pico (GLAXO, INC), en tres ocasiones: previa a la instalación de terapia anti-crisis, durante el transcurso de la misma (una hora después de iniciar tratamiento) y previo a su egreso. En cada ocasión se realizaron tres mediciones y se tomó el promedio. El promedio de flujo pico se comparo con el esperado para ese paciente y se tomo el porcentaje como valor de referencia.

Las sustancias correspondientes al placebo o furosemida, fueron preparadas con anterioridad en frascos opacos e idénticos por el Departamento de Farmacia del Hospital de Especialidades del IHSS.

Se suspendía la participación de los pacientes en el estudio si presentaban lo siguiente:

1. El paciente era egresado a su casa.
2. El paciente tenía la necesidad de ingreso a hospitalización.
3. Era necesario intubación y/o ventilación mecánica.
4. El paciente rehusaba participar en el protocolo.

Análisis estadístico: Para el análisis de varianza entre el numero de nebulizaciones, tratamiento, Δ pH, Δ CO₂, Δ O₂, egreso, hospitalización y complicaciones del grupo control y grupo de estudio se utilizó la prueba de Chi-cuadrado, a través del programa estadístico EPI-INFO 6.0, esto se realizó de manera ciega para evitar el sesgo del investigador.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 53 pacientes en crisis asmáticas, 27 en el grupo tratado con furosemida más tratamiento estándar y 26 en el grupo que recibió tratamiento estándar mas placebo. Los grupos fueron comparables en términos de edad sexo, gravedad, flujometría y gasometría. (Cuadro No.2) .

No hubo diferencia significativa entre los grupos de estudio cuando se compararon según requerimiento de nebulizaciones, pH, Δ PaCO₂, Δ PaO₂. (Cuadro 3)

Cuadro 2. Características de Ingreso de los Grupos en Estudio

Características Iniciales	Grupo Control (n = 27)	Furosemida Inhalada (n = 26)	Valor de p
Edad			
0 - 19	2	2	0.18
20 - 39	12	10	
40 - 59	9	13	
> 60	4	0	
Abandono de Tx			
Si	14	18	0.20
No	13	8	
Hallazgos de Rx			
Normal	15	14	0.31
Infiltrado	7	3	
Tipo de Crisis			
Leve	5	8	0.29
Moderada	18	17	
Grave	4	1	
pH ingreso			
Acidosis	6	3	0.57
Alcalosis	1	1	
Normal	13	15	
PaCO2 ingreso			
Hiperventilación	13	15	0.33
Hipoventilación	2	0	
Normal	5	4	
PaO2 ingreso			
Normal	6	8	0.26
Hipoxemia Leve	6	1	
Hipoxemia Moderada	4	5	
Hipoxemia Grave	4	5	
Flujo pico ingreso (% del Esperado)			
< 35	20	17	0.58
35 - 49	4	4	
50 - 74	2	4	
75 - 89	1	0	
≥ 90	0	1	

Cuadro 3. Resultados de Varianza entre el grupo control y el de uso de furosemida inhalada

Características Iniciales	Grupo Control (n = 27)	Furosemida Inhalada (n = 26)	Valor de p
No. nebulizaciones de Sustancia			
< 4	12	15	0.35
> 4	15	11	
Tratamiento			
B - agonistas	27	26	1.00
Esteroides	15	10	0.21
Metilxantinas	2	2	0.97
Sulfato de Magnesio	13	9	0.31
Δ pH	0.23 ± 0.64	0.246 ± 0.612	0.66
Δ PaCO2 (mmHg)	0.77 ± 27.6	4.09 ± 20.2	0.18
Δ PaO2 (mmHg)	34.6 ± 34.9	17.5 ± 19.7	0.06
Egreso			
Casa	17	21	0.15
Hospitalización	10	5	
Intubación	2	0	0.16
Complicaciones de TX	0	0	1.00

En el análisis de subgrupos de Flujo Pico se observó una mejoría de los parámetros de espirometría al egreso con respecto al ingreso, a favor del grupo que recibió furosemida inhalada comparada con el grupo control (Cuadro No. 4). Aunque el número de hospitalizaciones e intubaciones fue mayor en el grupo control que en el que usó furosemida, no tuvo significancia estadística. No se observaron complicaciones al tratamiento en ninguno de los grupos. (Cuadro No. 3)

Cuadro 4. Comparación del Flujo Pico de Ingreso y Egreso según % de lo esperado

Flujo Pico	Ingreso		Egreso*	
	Control	Furosemida	Control	Furosemida
< 35%	20	17	7	6
35 – 49%	4	4	9	2
50 – 74%	2	4	9	12
75 – 90%	1	0	0	5
> 90%	0	1	2	1
Total	27	26	27	26

* p = 0.03

Discusión

Existen tres estudios clínicos que han evaluado el uso de furosemida inhalada en crisis asmáticas, estos han mostrados resultados contradictorios. Karpel et al.¹¹ comparó la utilización de furosemida y metaproterenol, no encontrando diferencia estadística en mejoría del FEV₁ en el grupo utilizando furosemida. Pendino et al.¹², encontró resultados similares. Ono et al.¹³ reportó una diferencia significativa en pruebas de función respiratoria (p < 0.05) al comparar exacerbaciones agudas de asma tratadas con aminofilina intravenosa e hidrocortisona a quien se les agrego furosemida inhalada o placebo.

El presente estudio clínico controlado muestra una mejoría clínica significativa en los parámetros de espirometría medidos por Flujo Pico, cuando se usa furosemida

inhalada agregada al tratamiento estándar en comparación al grupo en el cual no se utilizando dicho fármaco. Estos hallazgos son similares con los resultados de otros estudios¹², donde se utilizó el FEV₁ como parámetro. Los resultados de la medida del flujo pico son comparables con los de FEV₁^{14,15} y proporcionan una estimación del grado de obstrucción bronquial.

Se observó un menor requerimiento en el uso de esteroides y sulfato de magnesio intravenosos en el grupo que recibió furosemida inhalada, aunque es difícil evaluar ya que la utilización de estos fármacos dependía mas de la familiaridad y criterio del medico que la gravedad de la crisis. Igualmente existió una tendencia a un mayor número de ingresos a hospitalización y necesidad de intubación en el grupo control que en grupo de furosemida inhalada. Pero ninguno de estos hallazgos mostró una diferencia significativa.

Es importante hacer notar que el tamaño de muestra es relativamente pequeño y podría ser una limitante para la generalización de estos resultados. Existe la posibilidad que al aumentar el tamaño de muestra y por ende elevar el poder estadístico de la misma esta diferencia podría revelar datos diferentes.

Un aspecto importante de hacer notar es que una buena parte de los pacientes que ingresaron con crisis asmática habían abandonado en días previos su tratamiento ambulatorio, y aunque el objetivo del estudio no era el mostrar factores de riesgo asociados a la descompensación aguda del asma, nos deja la necesidad de una mejor instrucción y educación de los pacientes asmáticos para evitar estas complicaciones

Por lo anterior podemos concluir que el uso de furosemida inhalada mejora los parámetros ventilatorios en los pacientes con crisis asmáticas, y su uso puede ser justificado, aunque se necesitan estudios posteriores con mayor número de muestra para determinar si su uso tiene un impacto

en la disminución de ingresos, duración de la crisis o necesidad de intubación y ventilación mecánica.

Bibliografía

1. National Institute of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication No 98-4051. Bethesda, MD: National Institute of Health. 1999: 59-66
2. Niven AS, Argyrus G. Alternate treatments in Asthma. CHEST 2003; 123:1254-1265
3. Bianen S., Vaghi A, et al. Prevention of exercise induced bronchoconstriction by inhaled furosemide. Lancet 1988; 2: 252-255.
4. Welsh MJ. Inhibition of chloride secretion by furosemide in canine tracheal epithelium. J. Membr. Biol. 1993; 71:218-226.
5. Alton EW, Kingsleigh Smith DJ, Munkonge FM, et al. Asthma prophylaxis agents alter the functions of an airway epithelial chloride channel. Ann J. Respir Cell Mol Biol 1996; 14, 680-687.
6. Perkins B, Dent G, et al. Effect of anion transport inhibitors and extracellular Cl concentrations on eosinophil respiratory burst activity. Biochem Pharmacol 1992; 107:481-487.
7. Anderson SD, Wei HE, Temple DM. Inhibition by furosemide of inflammatory mediators from lung fragments [letter. N Engl J Med 1994; 324: 131.
8. Levissner Acker CM, Molinard M, Bergnard J, et al. Effect of furosemide on prostaglandin synthesis by human nasal and bronchial epithelial cells in culture. Ann J Respir Cell Mol Biol 1994; 10 378-383.
9. Gilbert IA, Lenner KA, Nelson JA, et al. Inhaled furosemide attenuates hypercapnea induced obstruction and intra airway thermal gradients. J Appl Physiol 1994; 76:409-415.
10. Siffredi M, Mastropasqua B, Pelucci A, et al. Effect of inhaled furosemide cromolyn on bronchoconstrictor induced by ultrasonically nebulized distilled water in asthmatic subjects. Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 78:238-243.
11. Karpel JP, Dworkin F, Hager D, et al. Inhaled furosemide is not effective in acute asthma. Chest 1994; 106: 1396-1400.
12. Pendino JC, Nannini LJ, Chapman KB, Effect of inhaled furosemide in acute asthma, J Asthma 1998; 35:89-93
13. Ono Y, Kondo T, Tanigaki T, et al. Furosemide given by inhalation ameliorates acute exacerbations of asthma. J Asthma 1997; 34:283-289.
14. National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education Program: expert panel report: guidelines for the diagnosis and management of asthma. J Allergy Clin Immunol 1991; 88, 425 – 534.
15. Hankinson JL, Filos MS, Kinsley KB, Peterson EL. Comparing Mini-Wright and spirometer measurements of peak expiratory flow. Chest 1995; 108: 407-10