

Artículo Original/ Original Article

Efectividad de la furosemida nebulizada en el tratamiento de la crisis asmática severa en niños

Leónidas Rodríguez^{1*}  Eva Cardozo¹  Laura Morilla¹  Viviana Pavlicich¹⁻² 

¹Hospital General Pediátrico de Acosta Ñu, Departamento de Urgencias. San Lorenzo, Paraguay

²Universidad del Pacífico, Facultad de Medicina. Asunción, Paraguay

Cómo referenciar este artículo/ How to reference this article:

Rodríguez L, Cardozo E, Morilla L, Pavlicich V. Efectividad de la furosemida nebulizada en el tratamiento de la crisis asmática severa en niños. Rev. cient. cienc. salud 2020; 2(2):19-24

RESUMEN

Introducción: La hiperosmolaridad de las secreciones por las altas concentraciones de iones se ha correlacionado con la hiperreactividad bronquial, esto llevó a considerar el uso de la furosemida inhalada como tratamiento adicional en el asma bronquial. **Objetivo:** Evaluar si la administración de la furosemida nebulizada asociado al tratamiento convencional del asma severo en pacientes mayores de 5 años disminuye el tiempo de crisis y la permanencia en el Departamento de Emergencia (DE). **Metodología:** Estudio randomizado controlado de pacientes con exacerbación asmática severa en un DE. Se excluyeron pacientes con comorbilidad. Los sujetos fueron aleatorizados recibiendo en la nebulización, el grupo experimental: furosemida, salbutamol e ipratropio y el grupo control: salbutamol e ipratropio. Y el resto del tratamiento farmacológico fue igual en ambos grupos. El primer punto de corte fue el descenso del score en más de 2 puntos a las 2 h del tratamiento; los puntos secundarios fueron descenso del score a las 6 h, tiempo de permanencia en el departamento de emergencia e ingreso a UCIP. **Resultados:** Los grupos experimental (n: 46) y control (n: 36) presentaron características basales similares. La proporción de sujetos con disminución de más de dos puntos en el score a las 2 h de tratamiento y fue de 76% en el experimental versus el control que fue de 82 % (p = 0,323). La estadía media fue 19,2±10,35 h en el experimental versus 19,7±14,5 h en el control (p = 0,670). No se encontraron diferencias significativas en el score y puntaje del esfuerzo respiratorio en las mediciones cada 2 horas. **Conclusión:** La furosemida nebulizada no mejoró de manera significativa los parámetros clínicos ni la estancia en el DEP.

Palabras claves: furosemida; salbutamol; ipratropio

Effectiveness of nebulized furosemide in the treatment of severe asthma attack in children

ABSTRACT

The hyperosmolarity of the secretions due to high ion concentrations has been correlated with bronchial hyperresponsiveness. This led to the consideration of the first uses of inhaled furosemide as an additional treatment for bronchial asthma. Objective: To assess whether the administration of nebulized furosemide as an adjunct medicine associated with conventional treatment of severe asthma in patients older than 5 years weighing ≥ 20 kg decreases the time of crisis and the stay in the Emergency Department (ED). **Methodology:** Randomized controlled

Fecha de recepción: julio 2019. Fecha de aceptación: abril 2020

*Autor correspondiente: Leónidas Rodríguez
email: leorodrigz@gmail.com



study of patients with severe asthma exacerbation in a PED. Patients with comorbidity were excluded. The subjects were randomized into: Group 1 (Experimental) (n = 46): Furosemide associated with salbutamol and nebulized ipatropium and Group 2 (Control) (n = 36): Nebulization with Salbutamol and Ipratropium. Both groups received the usual pharmacological treatment. The first cut-off point was a decrease in the score by more than 2 points at 2 h after treatment; secondary points were decrease in score at 6 h, time spent in the emergency department and admission to the PICU. **Results:** The baseline characteristics were similar in both groups. The proportion of subjects with a decrease of more than two points in the score at 2 h of treatment in Group 1 was 76% compared to Group 2, which was 82% (p = 0.323). The mean stay was 19.2 ± 10.35 h in Group 1 vs 19.7 ± 14.5 h in Group (p = 0.670). No significant differences were found in the score and score of respiratory effort in measurements every 2 hours. **Conclusion:** Nebulized furosemide as an adjunct drug in the treatment of severe asthma did not significantly improve the clinical parameters or the stay in the PED.

Key words: furosemide; salbutamol; ipratropium

INTRODUCCIÓN

El asma es la enfermedad crónica de mayor prevalencia en la edad pediátrica⁽¹⁾ caracterizada por crisis de tos, dificultad respiratoria y sibilancias usualmente reversibles y ocasionalmente fatales^(2,3) Desde hace tiempo se correlacionó la hiperreactividad bronquial con la hiperosmolaridad de las secreciones originadas por las altas concentraciones de iones como el cloro, sodio y potasio.

Partiendo de los mecanismos de acción de la furosemida en el transporte de iones de las células epiteliales se comenzó a probar su efectividad en el sistema respiratorio donde pareciera tener un efecto antiinflamatorio a nivel de las vías aéreas⁽⁴⁾ Sin embargo hay pocos estudios sobre su aplicación en la población pediátrica y no se dispone de datos significativos que permitan concluir con certeza acerca de su efectividad^(5,6)

El objetivo del presente trabajo es conocer si la administración de la furosemida nebulizada como medicamento adjunto al tratamiento convencional (Dexametasona, Sulfato de Magnesio, soporte respiratorio) en la crisis asmática severa en pacientes pediátricos mayores de 5 años con peso ≥ 20 kg en el departamento de emergencias presenta influencia sobre la duración de la crisis y las horas de permanencia, buscando optimizar las terapias y los recursos disponibles.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio randomizado controlado con cegamiento del evaluador. El ensayo se llevó a cabo en el Departamento de Emergencia (DE) de un hospital pediátrico de tercer nivel perteneciente a la red del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, en el periodo de tiempo del 01 mayo del 2018 al 31 de octubre del 2019. Fueron incluidos pacientes mayores de 5 años con peso ≥ 20 kg ingresados con diagnóstico de crisis asmática severa. Se solicitó el consentimiento informado de los padres en forma escrita.

La reducción del score en un estudio anterior demostró un descenso de 4 puntos a las 2 h con la instauración del tratamiento. Se pretende reducir un 20% (20% de $4 = 0,8$). Utilizando la tabla de la prueba T (tamaño de la muestra para comparar medias de variables continuas, para un error α 0,05 a dos colas, un error β de 0,05 una potencia 95% se necesitarán 42 pacientes en cada grupo.

Para determinar la severidad de la crisis se utilizó el Pulmonary Index Score (PIS) que valora cinco ítems: frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, relación inspiración espiración, presencia de sibilancias y uso de músculos accesorios. Se consideró crisis asmática severa aquella con puntuación en el PIS ≥ 12 . Se excluyeron pacientes con fiebre ($T^{\circ} \geq 38^{\circ}C$) al ingreso o durante el

tratamiento, con cuadro compatible con infección respiratoria viral o bacteriana clínicamente supuesta, aquellos con uso de antibióticos al momento de la consulta y con comorbilidades (fibrosis quística, cardiopatía congénita, enfermedades neuromusculares e inmunodeficiencias).

Los pacientes fueron randomizados por el método de aleatorización simple con excel, y se colocó en sobres opacos secuencialmente enumerados y sellados que contenían la asignación de tratamiento a seguir.

El Grupo Experimental recibió una nebulización con furosemida (*Solax® 10mg* Lasca), 1 ampolla, asociada a salbutamol e ipatropio (*Combivent®* Boehringer Ingelheim) + 10 ml de solución fisiológica. La dosis de los fármacos fue: salbutamol 15 mg + ipratropio 1500 mcg + furosemida 20 mg. La dosis de salbutamol e ipatropio se obtuvo con 3 ampollas de combivent más 30 gotas de salbutamol (*Butamol®* Promepar). La nebulización se realizó durante una hora (nebulización continua).

El Control recibió una nebulización continua con: Salbutamol 15 mg + Ipratropio 1500 mcg + 10 ml de solución fisiológica.

Ambos grupos también recibieron 0,6 mg/kg por día de dexametasona (*Dexametasona Interlabo 4 mg*) + 200 mg/ kg de sulfato de magnesio endovenoso (*Magnesio Sulfato al 50% Laboratorio Catedral*) en 4 horas. Se agregó oxígeno para mantener una saturación de O₂ mayor a 93%.

Se recolectaron los datos en una ficha diseñada para tal efecto. Se estudiaron las siguientes variables: edad, sexo, score de gravedad PIS al ingreso, a las 2 h, 4 h, 6 h y 12 h del ingreso, las horas de evolución pre-hospitalaria, antecedentes de crisis previas, diagnósticos conocidos de asma, presencia y tipos de complicaciones durante la terapia, necesidad y números de medicación adicional durante el protocolo, las horas totales de permanencia en el DE, ingresos a UCIP, números de reingresos. Los datos fueron analizados con el programa SPSSv21.

Responsabilidades éticas

Protección de personas: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

RESULTADOS

Durante el período comprendido entre el 1 de mayo del 2018 al 31 de octubre del 2019 ingresaron 392 pacientes con crisis asmática, de los cuales 82 cumplieron los criterios de inclusión. Se excluyeron siete pacientes, dos de ellos porque fueron trasladados a otro centro y cinco pacientes por presentar fiebre luego de iniciado el tratamiento en el DE. Se incluyeron a 46 pacientes en el Grupo furosemida y 36 pacientes en el Grupo Control.

Las características demográficas, el estado nutricional medido por el score z, el porcentaje de crisis previa y el tratamiento intercrisis fueron similares en ambos grupos (Tabla 1).

Tabla 1. Características basales de los grupos furosemida y Control

Variables	Experimental n (46)	Control n (35)	Valor p
Edad (meses) mediana (rango)	6 (5-11)	7 (5-18)	0,155*
Sexo n (%)			
Femenino	23 (50)	19 (54)	0,437**
Masculino	23 (50)	16 (45)	
Crisis previa n (%)	44 (95)	33 (94,2)	0,583**
Dx Asma n (%)	31 (67)	22 (62,8)	0,424**
Estado nutricional - score Z (media ± DS)	0,66 ±1,07	0,34±1,42	0,301***
Score de severidad de severidad al ingreso (mediana (rango))	12 (12-14)	12 (12-15)	0,715*

*Mann-Whitney** Chi cuadrado***prueba T

El score de PIS, el puntaje de esfuerzo respiratorio, la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno al ingreso no tuvieron diferencias como se ve expresado en la Tabla 2. No se encontró diferencias significativas en la comparación entre grupos a las 2 y 6 horas de iniciado el tratamiento (Tabla 2)

Tabla 2. Comparación entre grupos a las 2 y 6 h de inicio del tratamiento

Variables		Experimental n = 46 media (DS)	Control n = 35 media (DS)	Valor p
Puntaje de esfuerzo respiratorio	2 h	1,84± 0,63	2,05 ± 0,59	0,133*
	6 h	1,56 ± 0,58	1,4 ± 0,69	0,165*
Frecuencia Respiratoria	2 h	36,9± 9,2	36,9 ± 8,8	1,000*
	6 h	33,1 ± 8,9	34,8 ± 7,7	0,252*
Saturación de Oxígeno	2 h	95,2±3	95,4±2,8	0,661**
	6 h	94,9±3,6	94,3±3,4	0,115**
		Mediana (rango)	Mediana (rango)	
Puntaje de score de PIS	2h	8 (4-13)	8 (2-14)	0,885**
	6h	7 (3-11)	6 (3-10)	0,460**
	12h	7 (2-10)	6,5 (2-11)	0,429**

*prueba T ** Mann-Whitney

No se encontró diferencias significativas en la proporción de sujetos con una disminución de más de dos puntos en el PIS a las 2 horas de iniciado el mismo (Tabla 3). El tiempo de estadía medio fue de 19.2±10.5 horas en el Grupo Experimental, IC 95% (16.2-22.5) vs 19.7±14.5 horas en el Grupo control, IC 95% (15-24.7) p (0.67). Todos los pacientes del grupo experimental fueron al hogar desde la emergencia y se registró un ingreso a cuidados intensivos en el grupo control, con requerimiento de ARM e inicio de cobertura antibiótica, los demás pacientes no presentaron complicaciones. (Tabla 3)

Tabla 3. Tiempo de estancia, disminución mayor de 2 puntos del score en 2 horas y complicaciones en ambos grupos en el DEP

Variables	Experimental n=46		Control n=35		Valor p
	media (DS)	IC 95%	media (DS)	IC 95%	
Estancia (horas) en emergencias	19,2±10,5	(16,2-22,5)	19,7±14,5	(15-24,7)	0,670*
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
Disminución >2 puntos en el PIS a las 2 h	35 (76)	(62-86)	29 (82)	(67-91)	0,323**
Complicaciones	0		0		ns
Ingreso UCIP	0		1		ns

*Prueba t ** Test exacto Fisher ns: no significativo

DISCUSIÓN

Varios estudios han evaluado la utilidad de la furosemida en el tratamiento de la crisis asmática. Nuestro trabajo no demostró beneficios de incorporar la furosemida nebulizada al tratamiento de las crisis asmáticas severas en pediatría. La furosemida nebulizada fue evaluada en el tratamiento de la disnea en adultos en la revisión de 39 ensayos controlados presentada por Newton *et al.* pero no fueron concluyentes por razones de diseño⁽⁶⁾.

Un metanálisis realizado por Ryota Inokuchi *et al.* en el 2014 incluyó seis estudios doble ciego aleatorizados que evaluaron la utilidad de la furosemida junto al tratamiento estándar en pacientes con crisis de asma, demostrando una mejoría estadísticamente significativa, sin efectos adversos evidentes en población adulta⁽⁷⁾.

González R y *et al.* estudiaron a veinte niños de la sala de emergencias con exacerbación asmática utilizando un diseño doble ciego. El volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) se midió en cada paciente antes de la medicación y luego 30 y 60 minutos después de la inhalación del fármaco individual o combinación de fármacos. Aunque se observó que el aumento de la FEV1 fue mayor en los que recibieron furosemida inhalada, no fue significativo y el número de niños incluido fue muy pequeño⁽⁸⁾.

Nuhoğlu C *et al.* realizaron un estudio controlado doble ciego en niños para investigar la efectividad de la asociación de furosemida nebulizada a salbutamol nebulizado en pacientes pediátricos que experimentaron un ataque agudo de asma, concluyeron que no se produjo una mejoría mayor en los parámetros clínicos o espirométricos⁽⁹⁾ En otra publicación de Alshehri *et al.*; realizaron un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego, que incluyó a tres grupos de niños con ataque moderado de asma. En el grupo A recibieron albuterol nebulizado, grupo B recibieron furosemida nebulizada y en el grupo C recibieron tanto albuterol como furosemida. La combinación de furosemida y albuterol dio lugar a un aumento significativo en la tasa de flujo máximo, pero no afectó significativamente al FEV1, FVC, FEF 25-75, frecuencia respiratoria, SaO2 o puntuaciones clínicas en comparación con otros grupos⁽¹⁰⁾.

No se produjeron complicaciones durante el tratamiento en nuestros pacientes. La estancia en el DE fue similar en ambos grupos, todos fueron dados de alta desde la emergencia. Solo uno de los pacientes en el grupo control requirió ingreso a UCIP, se trató de una adolescente con diagnóstico de asma severa, hospitalización previa en UCIP y poca adherencia a la terapia intercrítica y seguimiento médico.

El presente trabajo presenta las siguientes limitaciones, el número de pacientes ingresados al estudio puede haber influido en los resultados, sin embargo, el número enrolado correspondió al tamaño de muestra calculado. La exclusión de los cuadros desencadenados por infecciones se realizó de acuerdo a indicadores

clínicos, es posible que alguno de los niños pudiera tener una infección viral no detectada, no sabemos si eso implicaría una respuesta diferente.

La incorporación de la furosemida nebulizada asociada a salbutamol e ipatropio, como medicamento coadyuvante en el tratamiento convencional de las crisis asmáticas severas no presentó beneficios clínicos ni disminuyó el tiempo de la estancia en niños en el DE.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Contribución de los autores: Rodríguez L, Cardozo E, Morilla L, Pavlicich V.: Participación en la idea y en el diseño de la investigación, recolección de los datos, procesamiento estadístico, análisis y discusión de los resultados, redacción del borrador del trabajo y aprobación de la versión final.

Financiación: financiación propia

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Etzaniz JS, Raso SM. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AE. 2013 May; 10(6):52-62.
2. Martínez Pérez JR, Bermudez LL. Asma bronquial y Furosemida. Revista Electrónica Zoilo [internet]. 2014[citado 1 de junio 2016]; 39(8). Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/222>.
3. Powell CV. Acute Severe asthma. J Paediatr Child Health. 2016; 53:187-91.
4. Masoumi K, Forouzan A, Haddadzadeh Shoushtari M, Porozan S, Feli M, Fallah Bagher Sheidaee M, et al. The Efficacy of Nebulized Furosemide and Salbutamol Compared with Salbutamol Alone in Reactive Airway Disease: A Double Blind Randomized, Clinical Trial Emerg Med Int. 2014. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2014/638102>
5. Hechavarría Miyares JH, Carreras Corzo L, Rodríguez Vázquez JC, Rodríguez García R, Azze Pavón MÁ. Uso de la furosemida inhalada en el asma bronquial. Rev Cubana Salud y trabajo. internet [citado 1 de junio 2016]; 1(2-3). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/rst/vol12-3_00/rst022-300.html.
6. Newton PJ, Davidson PM, Macdonald P, Ollerton R, Krum H. Nebulized Furosemide for the Management of Dyspnea: Does the Evidence Support Its Use J Pain Symptom Manage 2008; 36(4):424-41. Doi: [10.1016/j.jpainsymman.2007.10.017](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.10.017)
7. Inokuchi R, Aoki A, Aoki Y, Yahagi N. Effectiveness of inhaled furosemide for acute asthma exacerbation: a meta-analysis. Crit Care. 2014; 18:62. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-014-0621-y>
8. Gonzalez RS, Trujillo BH, Huerta M, Vasquez C, Trujillo X. Furosemide plus albuterol compared with albuterol alone in children with acute asthma. Allergy Asthma Proc. 2002, 23(3):181-4.
9. Nuhoglu C, Yaşar Kiliç M, Ceran O. Effectiveness of nebulized furosemide added to nebulized salbutamol in children with acute asthma. Allergol et Immunopathol 2006; 34(2):54-8. Doi: <https://doi.org/10.1157/13086747>
10. Alshehri M, Almegamesi T, Alfrayh A. Efficacy of nebulized furosemide in children with moderate attack of asthma. West Afr J Med. 2005 Jul-Sep; 24(3):246-51. Doi: [10.4314/wajm.v24i3.28207](https://doi.org/10.4314/wajm.v24i3.28207)