

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

USO DEL FUROSEMIDE EN LA

INSUFICIENCIA RENAL

AGUDA

TESIS

Presentada a la Junta Directiva de la

Facultad de Ciencias Médicas

de la

Universidad de San Carlos de Guatemala

Por

SILVIA VALENZUELA DE SOTO

Previo optar el título de

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Marzo de 1974.

INDICE

I INTRODUCCION

II OBJETIVOS

III ANTECEDENTES

- 1.- Importancia de la Insuficiencia Renal Aguda, Definición, Etiología, Fisiopatología y Evolución Clínica.
- 2.- Breve Reseña del Tratamiento Clásico de la Insuficiencia Renal Aguda
- 3.- Farmacología del Furosemide
- 4.- Bases Científicas para el Uso del Furosemide en la Insuficiencia Renal Aguda.

IV MATERIALES Y METODOS

V RESULTADOS

VI CONCLUSIONES

VII SUMARIO

VIII BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

El tratamiento clásico de la insuficiencia renal aguda ha consistido en el mantenimiento de la homeostasis interna del cuerpo, dentro de límites normales, suficiente tiempo para dar lugar a la regeneración espontánea de la nefrona lesionada. Para ello se utiliza la mayor parte de las veces la diálisis peritoneal o la hemodiálisis con el riñón artificial.

Sin embargo ultimamente se han venido usando varios diuréticos tratando de prevenir la instalación definitiva de la insuficiencia renal aguda en los estadios más tempranos del período anúrico u oligúrico.

Estos medicamentos también han sido usados con el fin de acelerar el período anúrico u oligúrico, con lo que se ha logrado disminuir el número de dialisis necesarias, el número de complicaciones en la insuficiencia renal aguda, y por lo tanto se ha logrado disminuir la mortalidad general por esta enfermedad.

El primero de estos diuréticos en usarse fue la manita o manitol que es un alcohol hexavalente, que actúa como un diurético osmótico, en forma similar a como lo hace la glucosa en grandes cantidades en la orina, en pacientes con diabetes mellitus descompensada.

El manitol en contraposición a la glucosa, no es reabsorbido, aparece en la orina terminal y arrastra consigo la correspondiente cantidad de agua. Posee solamente un pequeño efecto salurético.

Estos diuréticos tienen la ventaja, en caso de insuficiencia renal aguda por nefrotoxicos, que eliminan más rápidamente estas sustancias.

El manitol también se ha usado en combinación con el ácido etacrínico o con el furosemide en grandes dosis, para lograr los efectos antes mencionados.

Se debe dar una carga de 25 miligramos que se deben administrar como 1250 cc de solución al 20o/o.

El tratamiento con manitol tiene dos inconveniencias, primero la cantidad de líquidos que deben administrarse, que en casos de insuficiencia renal aguda, generalmente son mayores a los requeridos para mantener la homeostasis interna. En segundo lugar, aunque de menor importancia es lo lucrativo del producto, que en muchas ocasiones resulta prohibitivo para instituciones de escasos recursos.

Los otros diuréticos que se han usado con el mismo fin son el ácido etacrínico y el furosemide, ambos han dado resultados superiores en buen porcentaje de casos.

El ácido etacrínico tiene el inconveniente de que sus efectos colaterales son más pronunciados que los del furosemide.

Por estas razones hemos decidido hacer un estudio sobre el uso del furosemide en la insuficiencia renal aguda.

El estudio comprende una revisión de 10 casos con insuficiencia renal aguda del Hospital General de Occidente.

OBJETIVOS

- 1.- Estudio de la fisiopatología de la insuficiencia renal aguda y de la farmacología del furesamida.
- 2.- Establecer bases científicas para el uso del furosemide en la insuficiencia renal aguda.
- 3.- Aplicación práctica de estos conocimientos en 10 pacientes del Hospital General de Occidente.
- 4.- Analizar estadísticamente los resultados obtenidos en éstos pacientes.
- 5.- Dar a conocer la utilidad del uso del furosemide en este problema médico, con el fin de facilitar el tratamiento de la insuficiencia renal aguda y así lograr disminuir la mortalidad por esta enfermedad.
- 6.- Lograr evitar o disminuir el uso de las dialísis, especialmente en centros hospitalarios que no cuenten con facilidades para efectuarlas.

ANTECEDENTES

1. IMPORTANCIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA, DEFINICION, ETIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA Y EVOLUCION CLINICA.

La insuficiencia renal aguda oligúrica o anúrica es un acontecimiento catastrófico, con mortalidad aproximadamente del 50/o, aún en centros especializados. (3).

La insuficiencia renal aguda se puede definir como una disminución funcional en la cual los riñones son incapaces de mantener la homeostásis bioquímica normal del cuerpo.

La etiología puede ser muy variada pero se pueden dividir en tres tipos principales:

1.- Insuficiencia Renal Funcional, como resultado de vasoconstricción severa. (prerenal).

2.- Insuficiencia renal secundaria a lesión parenquimatosa (renal).

3.- Insuficiencia renal debida a nefropatía obstructiva (post-renal).

Al mismo tiempo nos permitiremos mencionar una lista más amplia de las entidades que pueden conducir a una insuficiencia renal aguda:

1.- Shock de cualquier etiología, como el cardiogénico en el infarto agudo del miocardio, y el hipovolemico en las heridas hemorrágicas y en el postoperatorio.

2.- Agentes tóxicos, entre los que se mencionan la Atebrina, los metales pesados, los solventes orgánicos, los antibióticos polipeptidos, pesticidas, toxinas de hongos y serpientes, y algunos medios de contraste radiológico.

3.- Isquemia renal asociada con cirugía de aorta abdominal o a embolias o trombos del sistema arterial renal.

4.- Lesiones por aplastamiento y quemaduras en las que los tejidos desvitalizados juegan un importante papel en su producción.

5.- Traumatismos renales.

6.- Hemólisis intravascular como en las reacciones transfusionales, en la eritroblastosis fetal, en la enfermedad de células falciformes y en la fiebre de aguas negras.

7.- Septicemia y enfermedades infecciosas.

8.- Complicaciones del embarazo como la eclampsia preeclampsia, hipofibrinogenemia y aborto séptico.

9.- Síndrome de Coagulación Intravascular.

10.- Enfermedades autoinmunes, entre las que destaca la glomerulonefritis aguda.

11.- Obstrucción bilateral del sistema de conducción urinaria.

12.- Pielonefritis Aguda o Medular.

13.- Reacciones alérgicas.

14.- Hipercalcemia fulminante.

Como se puede ver la etiología es muy variada, pero los cuadros anatomopatológicos que se describen como resultado de biopsias renales percutaneas y autopsias son similares.

Lo más frecuente es encontrar una necrosis tubular aguda. Si esta es producida por nefrotoxicos, las células epiteliales del tubo contorneado proximal son las más afectadas,

presentando signos de inflamación en forma difusa, vacuolización, fragmentación nuclear y disolución del borde de cepillo. Las células se precipitan hacia la luz tubular provocando una obstrucción. Los glomerulos y las membranas basales permanecen intactos. Oliver ha llamado a este tipo de lesión necrosis nefrotoxica. (11).

El daño renal por isquemia también provoca una necrosis tubular aguda, pero difiere en naturaleza y distribución. Se observa en forma clásica en el shock hemorrágico y en las reacciones transfusionales. La necrosis se produce en parches y puede abarcar cualquier sitio de la nefrona exceptuando el tubo colector. Sólo una pequeña parte de la nefrona puede estar afectada, con buen funcionamiento del resto. La lesión en sí consiste en una destrucción localizada del epitelio con ruptura ocasional de la membrana basal. Oliver se refiere a esta lesión como "tubulorexis". Su distribución es en parches debido a que la isquemia es irregular en distribución, y por lo tanto algunas áreas sufren mayor reducción del flujo sanguíneo que otras.

La necrosis tubular aguda se caracteriza por iniciación de la regeneración de las células epiteliales del tubo dos a tres semanas después que se instaura la oliguria, y se completa una regeneración total de seis meses a un año después.

La necrosis cortical renal bilateral y simétrica es una entidad muy rara y grave, de comienzo agudo que, como su nombre lo indica, se caracteriza por destrucción masiva de la corteza renal. Lo que se encuentra en el estudio anatomopatológico es una trombosis capilar difusa y un infarto isquémico agudo. Hay varias teorías para explicar su fisiopatología y las principales son las siguientes:

Síndrome de Coagulación Intravascular.

Espasmo de la Vena Renal.

Órgano efector de una reacción de hipersensibilidad.

Fístulas glomerulo-tubulo-venosas.

Otra entidad anatomopatológica que puede encontrarse como consecuencia de una insuficiencia renal aguda es la necrosis medular por invasión bacteriana incontenible de la medula, origina vasos sanguíneos rotos y congestionados, edema, fibrosis y reacción inflamatoria difusa intersticial que progresa hasta necrosis de coagulación en sus últimas etapas. Las papilas pueden esfacerarse a nivel del borde inflamatorio.

En la glomerulonefritis aguda con anuria, la proliferación de células endoteliales está aumentada, es muy difusa y afecta casi todo el glomerulo. Son manifiestos los engrosamientos, las formaciones semilunares y las hemorragias. Puede haber trombonecrosis de arteriolas aferentes y glomerulos. Los depósitos de sales de oxalato de calcio están aumentados a medida que la duración de la vida se prolonga artificialmente en presencia de anuria. En zonas de necrosis tubular-celular empieza el depósito de cristales de calcio.

Sea cual sea la etiología primaria el resultado final común suele ser la hipotensión, con disminución del riego sanguíneo renal, vasoconstricción de la arteriola aferente con marcada disminución de la velocidad de filtrado glomerular, lo que explicaría la oliguria. La anuria se explica como una reabsorción total del filtrado glomerular, pues esta nunca desciende hasta cero. (9).

Clínicamente la insuficiencia renal aguda puede dividirse en tres períodos:

- 1.- Período Oligúrico o Anúrico.
- 2.- Período Diurético
- 3.- Período de Recuperación.

El cuadro se caracteriza por una disminución brusca de la eliminación urinaria hasta niveles menores de 300 ml en 24 horas,

que pueden llegar hasta la anuria con una excreta menor de 100 ml en 24 horas.

El período de oliguria o anuria se acompaña de un aumento gradual o rápido de la concentración sérica de sustancias normalmente eliminadas por el riñón, y un trastorno progresivo de la homeostasis química.

El período oligúrico se acompaña de aumento de las concentraciones séricas de productos terminales del metabolismo protéico y de desintegración celular, pues para ser eliminados depende básicamente del riñón. Estas sustancias incluyen urea (el producto terminal principal del metabolismo protéico); creatinina (metabolismo de la proteína muscular) y ácido úrico (metabolismo de las nucleoproteínas).

Otras sustancias que también son retenidas por falta de función renal son los ácidos orgánicos, en particular fosfatos y sulfatos, y los iones sodio, cloro, potasio y magnesio.

Si el paciente no es controlado adecuadamente, la ingesta excesiva de agua le provocará edemas, que serán más acentuados si la ingesta de sodio y cloro no ha sido limitada.

Si el paciente tiene una ingesta alta de proteínas o si la destrucción celular es excesiva por lesiones extrínsecas, infección o anabolía aumentada por falta de carbohidratos disponibles, puede desarrollarse rápidamente un síndrome urémico con niveles altos de creatinina y nitrógeno de urea sanguíneo.

La hiperpotasemia es complicación frecuente, sobre todo en el paciente hipercatabólico. El potasio corporal total no se modifica, pero la concentración extracelular aumenta debido a la catabolia de proteínas y grasas, la desintegración de tejidos desvitalizados, la acidosis metabólica y la hemólisis de glóbulos rojos. La primera señal de hiperpotasemia suele observarse en el electrocardiograma: bradicardia, arritmias y ondas T agudas. Clínicamente se manifiesta por una depresión muscular la cual progresa a la parálisis, y a la interferencia con el sistema de

conducción cardíaca provocando dilatación cardíaca y paro cardíaco en diástole o arritmias graves que pueden llevar a la fibrilación ventricular y a la muerte.

Una de las funciones principales del riñón es eliminar el exceso de ácidos producidos por los procesos metabólicos normales. Si la función renal está perturbada, se acumulan de 20 a 30 mEq de iones de hidrógeno al día. Normalmente los amortiguadores de los líquidos pueden tamponar hasta un total de 500 a 1000 milimoles de ácido, sin disminución intensa del pH del líquido extracelular, pero después de una o dos semanas de bloqueo renal todo este poder amortiguador se ha utilizado, de manera que entonces el pH cae bruscamente. El paciente entra en coma aproximadamente al mismo tiempo, se cree que ello depende principalmente de la acidosis metabólica.

Se puede producir una hiponatremia como consecuencia de una hidratación excesiva con restricción de sal. La hiponatremia asintomática no suele tenerse que corregir. Sin embargo si la hipopotasemia se superpone a la hiponatremia, aparecen más rápidamente arritmias cardíacas. (10).

En general la concentración sérica de calcio está disminuida en la insuficiencia renal aguda, pero generalmente no requiere tratamiento. Si hay hipocalcemia con acidosis metabólica grave puede producirse paro cardíaco o tetania.

Otra complicación es la insuficiencia cardíaca congestiva, que generalmente es secundaria a una hidratación excesiva y que si no se trata precozmente puede complicarse con un edema agudo del pulmón.

En el paciente edematizado con hipernatremia es común encontrar una hipertensión acelerada que puede depender también de lesión glomerular o vascular renal. La encefalopatía grave suele asociarse con glomerulonefritis lúpica, arteritis necrosante, poliarteritis nudosa, glomerulonefritis aguda, pielonefritis crónica, oclusión de arteria renal y la fase acelerada de la hipertensión esencial.

Otra complicación muy frecuente es la anemia, ésta se debe a que el tiempo de supervivencia de los glóbulos rojos se acorta cuando el nitrógeno ureico de la sangre es mayor de 200 mg por 100 ml, y que disminuye la formación de células nuevas cuando aumenta la creatinina en sangre.

La infección siderante sigue siendo causa frecuente de muerte en la insuficiencia renal aguda. En la uremia suele estar disminuida la respuesta del huésped a las infecciones.

El período de oliguria o anuria persiste siete a 21 días, aunque puede ser tan breve que a veces dura solamente horas, o tan largo que dura de 60 a 70 días, seguido de recuperación progresiva de la función renal.

Cuando se tiene suerte, la fase anúrica u oligúrica va seguida de la fase diurética, anunciada por un aumento gradualmente creciente del volumen de orina; que puede alcanzar de cuatro a seis litros al día. El volumen de orina raramente es mayor y probablemente solo ocurra cuando el paciente ha sido hidratado en exceso durante el período oligúrico. No es raro que el estado clínico y los datos bioquímicos empeoren durante varios días a pesar de la diuresis. La urea y la creatinina de la sangre muchas veces aumentan durante tres a cinco días después de iniciada la diuresis, antes de quedar en valores constantes, para luego disminuir. Indudablemente esto depende de que inicialmente hay una velocidad de filtración glomerular muy baja. El 40% aproximadamente de las muertes ocurren durante la fase diurética.

Si logra el paciente sobrevivir a esta segunda fase de la insuficiencia renal aguda, generalmente el riñón se recupera en su totalidad de 6 meses a un año después, lo que ha sido demostrado por biopsias renales percutáneas.

Para determinar si ya se ha establecido una insuficiencia renal aguda con necrosis tubular o si solamente se trata de un mecanismo prerenal nos podemos valer de la densidad urinaria como guía.

La oligúria puede ser hiperstenúrica o hipostenúrica. En la hiperstenúrica el peso específico es mayor de 1.023 y en la hipostenúrica es solamente de 1.010 o menor.

La oligúria hiperstenúrica es la que se observa en la insuficiencia renal aguda prerenal, generalmente causada por una hipotensión o una insuficiencia circulatoria.

En contraste la oligúria hipostenúrica indica que la lesión primaria perturba o suprime el poder de concentración de los tubulos renales. Puede ser causado por shock prolongado, nefrotoxinas o isquemia renal. En estos casos la lesión parenquimatosa es la regla.

Una concentración baja de sodio en la orina indica una etiología funcional o prerenal, mientras que una concentración alta indica una necrosis tubular aguda.

Estos datos de laboratorio nos indicarán la etiología de la insuficiencia renal aguda y nos permitirán proporcionar una terapéutica adecuada al paciente.

Elahoy y Bata (8) también encontraron que se podía diferenciar la necrosis tubular aguda de la insuficiencia renal funcional valiéndose de las relaciones entre la osmolalidad de la orina y el plasma y entre la urea urinaria y urea plasmática. En el grupo con insuficiencia renal aguda funcional se encontró un valor osmolalidad urinaria/osmolalidad plasmática igual a 1.35. El índice de urea urinaria/urea plasmática fue de 6.6.

En el grupo con necrosis tubular aguda encontró que la relación osmolalidad urinaria/osmolalidad plasmática era igual a 1.035 y la relación urea urinaria/urea plasmática era igual a 2.14.

Estos datos que permiten hacer un diagnóstico temprano, los resumimos en la siguiente tabla.

DIAGNOSTICO	PESO ESPECIFICO ORINA	Na. EN ORINA	OSMOLALIDAD U/P	UREA U/P
IRA FUNCIONAL	≥ 1.023	≤ 10 m Eq/litro.	≥ 1.35	≥ 6.6
NECROSIS TUBULAR AGUDA	≤ 1.010	≥ 30 m Eq/litro	≤ 1.035	≤ 2.14

2.- BREVE RESEÑA DEL TRATAMIENTO CLASICO DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA.

El tratamiento clásico ha consistido en el mantenimiento del paciente durante los períodos anúrico y poliúrico, esperando que el riñón se regenere espontáneamente.

Cuando un paciente se presenta con oligúria o anúria debe buscarse una causa desencadenante, e interesa un diagnóstico anatómico e histológico.

Al iniciarse el cuadro de oligúria debe determinarse el estado de hidratación del paciente, pues en algunas ocasiones el flujo renal se restablecerá únicamente con elevar la presión arterial y reponer la volémia, para ello se recomienda el uso de solución salina isotónica.

Debe descartarse la obstrucción de las vías urinarias, lo que puede lograrse mediante una radiografía simple de abdómen o mediante una pielografía retrógrada.

Si se logra determinar como causa enfermedades vasculares o de la colágena como lúpus eritematoso, una terapia con corticosteroides o inmunosupresores puede acelerar la recuperación del paciente.

La insuficiencia renal aguda secundaria a una coagulopatía de consumo, síndrome urémico hemolítico o púrpura trombocitopénica trombótica, debe tratarse con anticoagulantes.

El riego sanguíneo arterial y la posible presencia de masas en los riñones, pueden valorarse por arteriografía, renografía con un radioisotopo o centelleo del riñón. La permeabilidad del sistema venoso del riñón puede comprobarse con una venografía o una venocavografía.

El cuidado del paciente con insuficiencia renal oligúrica comprende los siguientes puntos:

Debe calcularse la ingesta de líquidos del paciente teniendo en cuenta las pérdidas insensibles, la cantidad de orina producida, aspiración gástrica, exudado de heridas, heces, sudor, etc.

Si el paciente tiene fiebre, cada medio grado provoca un aumento del 10o/o de la pérdida insensible.

Después de sumar todos estos valores debe de restarse la probable producción de agua endógena por oxidación de grasas y proteínas. El gasto calórico medio en un paciente en ayunas producirá 400 ml de agua endógena.

Se debe tomar diariamente el peso del paciente para detectar tempranamente una sobrehidratación.

Las primeras 48 a 72 horas de oligúria se caracterizan por rápida catabolia tisular; por lo tanto el aumento neto de la urea y otros productos terminales del metabolismo proteínico en sangre. Durante este período hay que evitar la proteína exógena, pero debe darse un buen aporte de calorías. Los estudios durante un estado hipercatabólico han demostrado cierta disminución de la producción de urea si se proporcionan cada día 1700 o más calorías. Clínicamente esto puede lograrse por administración intravenosa de emulsiones de grasa en soluciones de glucosa al 50o/o. Estas mezclas pueden ser útiles si el paciente está hipercatabólico o si la nutrición era muy inadecuada antes de iniciarse la insuficiencia renal.

Los esteroides anabólicos sólo pueden suprimir la formación de urea disminuyendo la desintegración de proteína en presencia de un ingreso calórico adecuado. Los efectos duran unas dos semanas; estos agentes pueden ser un complemento útil durante la fase oligúrica. Se administran diariamente por vía intramuscular productos como noretandrolona y fenopropionato de mandrolona, que tiene poco efecto secundario si se utilizan poco tiempo. (2).

Después de tres o cuatro días de oligúria la intensidad de la catabolia tisular disminuye y puede añadirse proteína dietética. Se ha comprobado que el empleo de 20 a 40 gramos de proteína de actividad biológica elevada, como la de los huevos, es la más eficaz. En esta etapa el ingreso calórico total también debe aumentarse hasta 2000 o 2500 calorías al día con un suplemento vitamínico.

La dieta debe contener 0.5 gramos de sodio y deben evitarse alimentos con potasio y fósforo. Se aconseja dar un antiácido que contenga gel de hidróxido de aluminio para disminuir la absorción de fósforo.

En caso de hiperpotasemia debe procurarse un desplazamiento intracelular agudo del potasio: se puede dar una resina de intercambio iónico de sulfonato de polistireno (Kayexalate), en forma de enema, pues el colon es lugar de mayor importancia para recambio de potasio. Si se prevee un aumento de potasio puede darse por la boca 15 gramos de resina con 30 ml de sorbitol, tres veces al día. Debe tenerse cuidado pues el sulfonato de polistireno intercambia sodio por potasio y puede actuar como un peligroso donador de sodio.

La presencia de tejido desvitalizado puede originar un rápido aumento de la concentración extracelular de potasio, por lo que un debridamiento extenso de una extremidad o de un órgano desvitalizado, puede salvar la vida.

En un caso de urgencia se puede suministrar bicarbonato sódico por vía intravenosa (40 a 30 mEq), que actúa corrigiendo la acidosis y provocando la desviación intracelular de potasio. Este tratamiento puede ir seguido de la administración de 250 ml de glucosa al 25o/o, ó 100 ml de glucosa al 50o/o y 20 unidades de insulina regular por vía intravenosa.

El ion cálcico tiene un efecto antagónico directo del ion potasio sobre el corazón; puede administrarse como solución de gluconato cálcico al 10o/o en dosis de 50 a 100 ml.

En caso de que el paciente no responda al tratamiento médico debe someterse inmediatamente a diálisis.

En caso de acidosis grave debe tratarse inmediatamente con alcalinos y diálisis. Antes de corregir la acidosis debe darse calcio por vía intravenosa si hay hipocalcemia.

Debe tenerse especial cuidado en tratar algunas de las complicaciones que suelen presentarse como son: insuficiencia cardíaca, hipertensión, convulsiones, anemia y especialmente la infección, pues de ella dependen muchas de las muertes del paciente con insuficiencia renal aguda.

La diálisis peritoneal o la hemodiálisis debe efectuarse cada vez que sea necesaria, ya que en muchos casos resulta salvadora, pues es el único mecanismo para reducir los cuerpos nitrogenados, en presencia de un cuadro de anuria u oligúria.

En caso de síndrome urémico las indicaciones de laboratorio para efectuar una diálisis son nitrógeno de urea de más de 50 mg/o, o creatinina de más de 8 mg/litro en sangre. También se debe indicar en casos de pacientes, que presentan signos tempranos de empeoramiento como son anorexia, náuseas, vómitos, confusión mental, temblores musculares, asterixis y convulsiones.

Debe efectuarse diálisis en casos de hidratación excesiva, especialmente si se ha complicado con insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar o edema rebelde.

En caso de niveles de potasio sanguíneo mayores de 5.5 mEq/lit. debe efectuarse la diálisis, o en casos sintomáticos que no respondan al tratamiento médico. (6).

La acidosis con un nivel de bióxido de carbono sérico mayor de 15 mEq/litro es otra indicación de diálisis.

Cuando el paciente inicia la fase diurética, muchas veces nos despreocupamos, ofreciéndole un buen pronóstico, olvidando que aproximadamente el 40o/o de las muertes se producen durante este período, como mencionamos anteriormente.

Las complicaciones principales de la fase diurética son deshidratación, hiponatremia e hipopotasemia. (5) Durante los primeros días la diuresis debe registrarse y hay que substituir el volumen con solución salina al 0.45o/o y suplemento de potasio. Las determinaciones frecuentes de electrolitos en suero y el peso del cuerpo ayudarán a evitar la deshidratación y las anomalías de electrolitos.

A veces es necesario efectuar una o varias diálisis durante este período, si se eleva mucho la urea en sangre.

Después de tres o cuatro días se substituye únicamente el 75o/o de la excreta urinaria, con lo que generalmente se logra una disminución en la diuresis y un aumento ligero en la densidad urinaria. La función tubular mejora y se suprimen las pérdidas de sodio y potasio. Por entonces suele bastar con dar líquidos libremente.

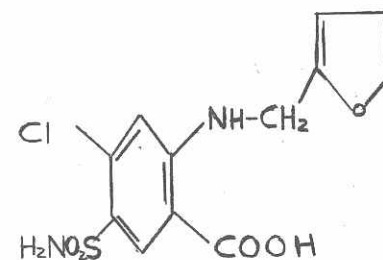
La última función renal en normalizarse es la capacidad de concentrar la orina. Este parámetro puede continuar anormal hasta por seis meses. Si solo se logra una recuperación parcial pueden ser necesarios suplementos de sodio por largo tiempo.

3. FARMACOLOGIA DEL FUROSEMIDE

Investigaciones de la Farbwerke Hoechst, buscando derivados de la sulfonamida que tuvieran mejor efecto diurético, lograron sintetizar el FUROSEMIDE en el Reino Unido en 1960 con el nombre de Salu 058, (13) al que posteriormente se le dió el nombre comercial de LASIX.

A pesar de contener el mismo grupo sulfonil-benzene que la clorotiazida y el clortalidone, pronto demostró este diurético su superioridad terapéutica en relación con estas drogas.

Químicamente el Furosemide es el ácido 4-cloro-N-furfuril-5-sulfamilo antranílico, cuya fórmula es la siguiente:



El furosemide se ha usado por vía oral, intravenosa, intramuscular e intraperitoneal, pero únicamente las dos primeras vías se usan comunmente.

Después de la inyección intravenosa empieza la diuresis dentro de los primeros tres a cinco minutos y dura la acción de una a dos horas en el paciente normal y hasta tres horas en el paciente edematizado. La acción de los comprimidos se inicia a los veinte o treinta minutos y dura tres a cuatro horas en el paciente sano y de seis a ocho horas en el paciente edematizado.

El furosemide no se metaboliza en el cuerpo, la mayor parte se excreta a nivel intestinal (60o/o), y el resto en la orina por los mecanismos de filtración glomerular y excreción tubular.

El furosemide, como ácido carboxílico que es, empieza a disolverse con formación de sal en medios alcalinos y empieza a precipitarse a un pH inferior a 7. De ello resulta que puede mezclarse con la sangre circulante, con solución isotónica de cloruro de sodio y con solución de Hartman; hay que tener cuidado con las soluciones comerciales de glucosa, ya que suelen dar evidente reacción ácida.

Las soluciones ácidas, en particular las de mucha capacidad amortiguadora, no deben ser mezcladas con el

furosemide. Por ejemplo la vitamina C, la vitamina B, pirrolidino-metil-tetraciclina, la adrenalina y la noradrenalina.

Las sales de bases orgánicas pueden ser precipitadas de su solución por mezclas con Furosemide, por ejemplo anestésicos locales, alcaloides, narcóticos y antihistamínicos.

Generalmente el furosemide tiene efecto diurético máximo por sí solo, pero en ocasiones, en casos de edema resistente o en casos de pérdida de potasio excesiva, se puede asociar a la espinolactona, dando buenos resultados. Ocasionalmente se ha logrado provocar una diuresis asociándolo a una tiazida, a pesar de haber usado dosis previas plenas del furosemide sin ningún efecto diurético, pero esto es una rareza.

El furosemide actúa aún en las siguientes circunstancias: tanto en acidosis como en alcalosis, cuando hay una hipo o hiperpotasemia, cuando hay una hipo o hipernatremia, cuando hay una marcada hipoalbuminemia y aún cuando la velocidad de la filtración glomerular está muy disminuida, incluso hay reportes en que ha hecho efecto con una depuración de inulina de 2 ml/min.

Las indicaciones para el uso del Furosemide son especialmente para la reducción de edemas, como en la insuficiencia cardíaca, en la cirrosis hepática, en el edema de origen renal y en la toxemia del embarazo. Otras indicaciones son hipertensión, síndrome premenstrual, afecciones dermatológicas, úlceras localizadas en miembros inferiores, herpes zoster, edema pulmonar agudo, edema cerebral, quemaduras e intoxicación por barbitúricos.

Ultimamente se ha usado en la insuficiencia renal crónica con edemas resistentes y en la insuficiencia renal aguda.

Las dosis usuales de tratamiento son de 40 a 80 mg. por día, pero pueden irse elevando paulatinamente hasta niveles tan altos como 6000 mg por día en casos de pacientes resistentes a

dosis menores, ya que frecuentemente se logra una buena diuresis con dosis elevadas. La dosis en el niño es de dos a tres mg/Kg/día, aunque puede elevarse en casos resistentes proporcionalmente.

El efecto secundario más frecuente es la deshidratación con hipopotasemia o sin ella, provocada por una diuresis excesiva, lo que puede evitarse practicando medidas frecuentes de la excreta urinaria y calculando la pérdida de potasio, para poder substituir inmediatamente líquidos y/o potasio si fuera necesario. En estos casos debe reducirse la dosis del diurético u omitirse.

Otros efectos colaterales menos frecuentes son de orden gastro intestinal como anorexia y diarrea.

La elevación del ácido úrico sanguíneo no es frecuente y solo provoca ataques de gota en pacientes con predisposición.

La debilidad y los calambres generalmente se deben a la hipopotasemia. En casos de diuresis excesiva se puede producir una hipotensión grave.

La trombocitopenia está reportada pero es una rareza.

Ocasionalmente se presentan manifestaciones alérgicas como la urticaria.

En pacientes cirróticos se puede precipitar un coma hepático debido a los cambios electrolíticos y a la deshidratación que se suele producir al administrar el furosemide.

Hay reportes aislados de curva de tolerancia a la glucosa alterada, pero hay muchos casos de diabéticos que toman el medicamento por largo tiempo sin tener que aumentar su medicación antidiabética.

En los casos en que se ha usado en grandes dosis, mayores de 1000 miligramos en 40 minutos, puede producir pérdida aguda de la audición en la mitad de los sujetos estudiados. Esta pérdida es reversible. Después del furosemide la máxima pérdida

de audición fue en las frecuencias medias. Esto sugiere que el sitio de lesiones es el órgano de Cortí, afectando las células sensoriales y no el sistema nervioso central. (14).

El furosemide actúa principalmente inhibiendo la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal, túbulo distal y rama ascendente del asa de Henle.

Su mecanismo en el túbulo proximal se hace evidente, ya que se puede excretar un nivel tan alto como 60 a 80 o/o del filtrado glomerular y esto solo es posible mediante la inhibición de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, ya que en este sitio normalmente se reabsorbe de 2/3 a 7/8 del filtrado glomerular. Como el cloro y el agua se reabsorben pasivamente en este sitio, al inhibir la reabsorción de sodio, automáticamente el agua y el cloro dejan de ser reabsorvidos y entran a formar parte de la excreta urinaria.

Estudios experimentales en perros han comprobado que después de la administración de furosemide se produce una disminución de la osmolaridad de la médula renal, con desaparición del gradiente cortico-medular. También se produce una modificación de la depuración negativa de agua libre. Estos experimentos confirman la acción del furosemide en la rama ascendente en el asa de Henle. (7).

Estudios en pacientes han demostrado que la osmolaridad urinaria tiende a alcanzar valores isotónicos con el plasma. Aunque la depuración osmótica aumenta en forma significativa, la reabsorción de agua libre es inferior a los valores obtenidos en testigos. Estos datos comprueban la acción del diurético en la rama ascendente del asa de Henle como lo habían hecho anteriormente los experimentos en perros.

En el túbulo distal se produce una inhibición en la reabsorción de sodio y un aumento en la excreción de potasio e iones de hidrógeno. Esta excreción aumentada es secundaria a un hiperaldosteronismo probablemente, por ello se han usado inhibidores de la aldosterona para asociarlos con el furosemide y evitar pérdidas excesivas de potasio.

Algunos autores creen que la excreción aumentada de potasio se debe a una inhibición de su reabsorción a nivel del túbulo distal y la explican como un aumento de permeabilidad de la membrana basal a este nivel.

La eliminación elevada de iones hidrógeno durante la terapia con furosemide es la causa de una orina ácida.

El furosemide provoca un aumento en la excreción de calcio y magnesio, mientras que el fosfato urinario permanece constante. Estos cambios generalmente no tienen importancia clínica.

El furosemide a pesar de que provoca buena diuresis, no disminuye los niveles de nitrógeno no protéico en la sangre. Esto probablemente se debe a que generalmente no se logra aumentar la velocidad de filtración glomerular y el diurético únicamente actúa inhibiendo la reabsorción del sodio a diferentes niveles de la nefrona. En los enfermos con insuficiencia renal no se ha logrado prescindir del uso de la diálisis, a pesar de obtener buena diuresis con el uso de diuréticos, debido a la retención de cuerpos nitrogenados.

Varios autores han comprobado un aumento en la velocidad de filtración glomerular (4,12) después del uso del furosemide, aunque esto no ha sido comprobado por todos.

La dosis letal es de 2000 mg/Kg en el perro.

En caso de insuficiencia renal aguda se debe usar el furosemide en la siguiente forma:

Lo primero que debe hacerse es una presión venosa central para determinar el estado de hidratación del paciente, en que se halla determinado una oliguria o anuria de cualquier etiología. Si la presión venosa es menor de 5 centímetros de agua debe hidratarse rápidamente hasta obtener un valor entre 5 y 10 centímetros de agua, para ello se recomienda solución salina fisiológica.

Una vez que se está seguro que el paciente está bien hidratado se puede iniciar la terapia con el furosemide. Hay varios esquemas que se han utilizado, hemos encontrado que el más lógico es el progresivo ya que permite adaptar la dosis individualmente al paciente y evita una diuresis excesiva que puede ser peligrosa. Se podrán usar dosis mayores en los casos en que ha transcurrido mucho tiempo desde el inicio de la oliguria, en los casos de anuria persistente y en los que la noxa hacia el riñón sea muy severa, pues generalmente estos van a ser los casos que no responden aún con dosis mayores.

Se puede iniciar con 40 a 80 miligramos, siempre se usará la vía intravenosa, si el paciente no responde se va duplicando la dosis cada hora, al llegar a la dosis de 1200 miligramos es preferible pasarla muy lentamente para evitar una pérdida aguda de la audición, para ello se puede diluir en 100 cc de dextrosa al 50/o y pasarlo gota a gota en una hora. Hay autores que han usado dosis hasta de 6000 mg en 24 h., pero nosotros creemos que si el paciente ya no responde con 2400 miligramos en el tratamiento progresivo, probablemente se deba a que ya está bien instalada una necrosis tubular aguda, y en estas circunstancias es muy difícil aumentar la diuresis, por lo que aconsejamos suspender el tratamiento si el paciente aún no ha dado ninguna respuesta diurética. Con este esquema se darán hasta 5000 mg en 8 horas como tratamiento total si el paciente no responde. En caso de que se inicie la diuresis se aconseja suspender el medicamento hasta que se establezca la cantidad de orina que se está excretando por hora, si ésta empieza a descender, se debe reiniciar el tratamiento, buscando la dosis menor que pueda mantener una diuresis de por lo menos 60 cc en una hora.

Se debe tener especial cuidado en reponer rápidamente los líquidos perdidos para evitar una deshidratación. Se recomienda hacer mediciones de sodio y potasio en orina y sangre, para administrar estos iones cuando descienden por debajo de los valores normales.

Hay que recordar que aunque el paciente tenga una buena excreta puede estar reteniendo cuerpos nitrogenados, por lo que

deben hacerse determinaciones de nitrógeno de urea y creatinina en sangre, y en casos en que persistan en valores peligrosos, se deberá practicar una diálisis peritoneal o hemodiálisis.

4. BASES CIENTÍFICAS PARA EL USO DEL FUROSEMIDE EN LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA:

Sabemos que lo que sucede al instalarse una insuficiencia renal aguda de cualquier etiología, es una vasoconstricción de la arteriola aferente, con una disminución consecutiva del flujo sanguíneo a nivel de la corteza renal.

Se han postulado varias teorías para explicar como el furosemide puede mejorar o prevenir un cuadro de insuficiencia renal aguda.

Posiblemente el furosemide junto con el ácido etacrínico logren concentraciones más elevadas en el lugar o lugares específicos de acción farmacológica.

Birch y colaboradores (1) comprobaron que el riego sanguíneo en la parte externa de la médula y de la zona yuxtaglomerular, disminuía después de la inyección arterial intrarenal del furosemide o del ácido etacrínico, al mismo tiempo que aumentaba el riego sanguíneo cortical.

Se cree que es gracias a esta redistribución del riego sanguíneo arterial renal, que se logra una mejor perfusión de la nefrona a nivel cortical, con lo que se logra aumentar la velocidad de filtración glomerular.

Al mismo tiempo esto permite que una cantidad mayor del diurético pueda penetrar en las células tubulares, lográndose concentraciones más altas y así probablemente se puede inhibir con más potencia la reabsorción de sodio.

Se cree que la base para la redistribución del flujo renal sea una inhibición de la liberación de la renina por el aparato

yuxtaglomerular por una acción directa del diurético sobre esta zona.

Por lo tanto creemos que es lógico y científico usar el furosemide en la insuficiencia renal aguda ya que actuaría precisamente aumentando el flujo sanguíneo disminuido de la corteza renal, y en esta forma hace reversible el mecanismo por el que se instala una necrosis tubular aguda, que en último término va a ser la anoxia de la célula tubular.

MATERIALES Y METODOS

Se estudian 10 casos del Hospital General de Occidente que presentaron insuficiencia renal aguda y en quienes se usó el furosemide en dosis diversas.

Todos los pacientes tuvieron un cuadro claro de insuficiencia renal aguda con diuresis inferior a 400 cc en 24 horas. Todos los pacientes se hidrataron adecuadamente antes de iniciar el tratamiento.

La siguiente tabla demuestra las diferentes etiologías, edad y sexo de los pacientes.

ETIOLOGIA	EDAD	SEXO
Síndrome Diarréico Agudo	5 meses	femenino
Obstrucción Intestinal	23 años	femenino
Post transfusión	44 años	masculino
Post operatoria	38 años	femenino
Aborto Séptico	27 años	femenino
Preeclampsia	38 años	femenino
Preeclampsia	46 años	femenino
Peritonitis	24 años	masculino
Post parto	22 años	femenino
Sepsis	41 años	femenino

Como se ve las edades oscilaron entre cinco meses y 46 años, predominando el grupo de adultos jóvenes. En el estudio solo hubo dos hombres y ocho mujeres. La etiología fue variada pero predominan las relacionadas con el embarazo y los problemas de orden quirúrgico asociados a deshidratación grave.

A todos los pacientes se les hidrató adecuadamente con solución salina isotónica previo al uso del furosemide.

El furosemide se usó en dosis que oscilaron entre 30 miligramos (en la niña de 5 meses que pesaba 5 Kg o sea 6mg/Kg/día) hasta una dosis de 480 miligramos por día.

En la mayor parte de los casos se hizo creatinina en sangre y examen completo de orina.

RESULTADOS

Se consideraron pacientes con respuesta positiva los que después de recibir el furosemide dieron una excreta mayor de 500 cc en 24 horas. Cinco de los diez pacientes tuvieron respuesta negativa y cinco tuvieron respuesta positiva.

Algunos casos a pesar de tener respuesta positiva fallecieron posteriormente como complicación de su enfermedad fundamental.

Algunos pacientes con respuesta negativa lograron sobrevivir gracias a un tratamiento conservador que dió lugar a la regeneración de la célula tubular. Uno de estos casos, la niña de 5 meses de edad, requirió diálisis peritoneal y hemodiálisis por lo que se refirió a un hospital con estas facilidades. El otro caso negativo que sobrevivió, únicamente se le trató controlando su ingesta y evitando las infecciones concomitantes mediante el uso de antibióticos.

No se encontró relación directa entre el tiempo transcurrido entre la instalación de la oliguria o anuria y la respuesta diurética del paciente.

Tampoco se encontró relación directa entre la etiología de la insuficiencia renal aguda y la respuesta al furosemide.

Las dosis que se usaron fueron moderadas en la mayoría de los casos, en algunos de ellos en que hubo respuesta negativa, creo que hubiera sido aconsejable aumentarla progresivamente hasta dosis mayores de mil o dos mil miligramos.

A continuación se presenta una tabla con los datos de más interés en este estudio.

RM	Etiología	Dosis/día.	Duración Oliguria*	Diuresis antes trat.	Diuresis desp. trat.**	Respuesta	Salio
305-61	Síndrome Dia- rréico Agudo	30	72 horas	80cc/24 horas	0cc	-	viva
209-10	Obstrucción Intestinal	80	24 horas	70cc/24 horas	1500cc	+	muerta
264-69	Post Transfusión	80	9 horas	15cc/9 horas	32cc	-	muerto
233-12	Post Operatoria	80	12 horas	80cc/12 horas	1400cc	+	muerta
201-32	Aborto Séptico	240	22 horas	20cc/22 horas	0cc	-	Muerta
341-30	Preeclampsia	480	28 horas	100cc/28 horas	60cc	-	viva
345-38	Preeclampsia	640	6 horas	0cc/6 horas	1300cc	+	viva
318-27	Peritonitis	480	6 días	50cc/24 horas	50cc	-	muerto
219-64	Post Parto	220	20 horas	62cc/24 horas	640cc	+	muerta
332-64	Sépsis	240	28 horas	40cc/28 horas	530cc	+	viva

* Duración Oliguria antes del Tratamiento.

** Diuresis cada 24 horas.

La duración de la oliguria se refiere al tiempo transcurrido con oliguria antes de iniciarse el tratamiento con el furosemide.

Como se ve la mortalidad en los casos estudiados es alta del 60o/o, pero la mitad dependió de causas diferentes a la insuficiencia renal aguda y la otra mitad o sea tres pacientes fallecieron debido a esta enfermedad.

Si bien es cierto que en esos tres pacientes la insuficiencia renal aguda ya se había controlado con una buena respuesta diurética antes de que ocurriera la muerte, ésta debe haber jugado un papel importante contribuyendo a empeorar el estado general del enfermo.

Los datos de laboratorio que se obtuvieron en estos pacientes se presentan en la siguiente tabla.

Etiología	Creatinina Plasmática	Densidad Urinaria	Albumina	Células Sedimento	Cilindros
Síndrome Diarréico Agudo	3mg o/o	—	+++	—	—
Obstrucción Intestinal	0.50mg o/o	1.005	0.36grs/litro	No	Hialinos
Post Transfusión	—	1.015	5grs/litro	6-8 eritrocitos por campo	granulaciones finas
Post Operatoria	4.1mg o/o	1.015	Trazas	18-20 leucocitos por campo	granulaciones finas
Aborto Séptico	4.6mg o/o	—	—	—	—
Preeclampsia	6.7mg o/o	1.003	No	No	No
Preeclampsia	1.43mg o/o	1.005	0.50grs/litro	No	No
Peritonitis	1.95mg o/o	—	0.50grs/litro	4-5 leucocitos por campo	Hialinos anchos con inclusiones celulares
Post-Parto	3.37mg o/o	1.016	0.57grs/litro	Abundantes Leucocitos	Hialinos y granulosos
Sépsis	6.5mg o/o	1.010	0.36grs/litro	No	No

A continuación se presentan algunos casos de los más interesantes:

El caso número 4, se trata de IAM con Registro Médico 233-12, de sexo femenino y de 38 años de edad. Ingresó con un cuadro de peritonitis severa, por lo que se le practicó una laparatomía exploradora, encontrándose perforación intestinal en el ileon a 15 centímetros de la válvula ileocecal. En el post-operatorio hizo una anuria severa, dando únicamente 80 cc de orina en 12 horas. Se le hidrató adecuadamente con solución salina en una hora y en seguida se le administraron 40 miligramos de furosemide por vía intravenosa, a la hora no había respuesta, por lo que se le administraron otros 40 miligramos de furosemide con lo que se inició una buena diuresis que ascendió a 1140 cc en 24 horas, durante 4 días se le siguió administrando furosemide en una dosis de 20 miligramos IV cada 6 horas, con lo que se mantuvo una buena diuresis. La creatinina ascendió hasta 4.1 mg o/o, 12 horas después de haber administrado el furosemide y se obtuvo una orina con trazas de albumina, densidad 1.015 y un pH de 5. Desgraciadamente el estado general de la paciente era muy malo, hizo dehiscencia de la sutura intestinal por lo que fue reintervenida 15 días después, en el post-operatorio volvió a hacer un cuadro de anuria y falleció sin que se le administrara nuevamente furosemide.

El caso número seis, MMS de 38 años de edad, sexo femenino, consultó al hospital encontrándose en la 38 semana de embarazo quejándose de dolor abdominal. Al examen se le encontró un cuadro claro de preeclampsia con hipertensión de 180/110, tres cruces de albumina en orina y edema de miembros inferiores, se le dió tratamiento para su preeclampsia y doce horas después tuvo parto eutócico simple con ovito fetal. La paciente desde su ingreso sólo había dado 100 cc de orina, se le hidrató adecuadamente y se le observó 16 horas más, obteniéndose únicamente 2cc de orina, entonces se le administraron 80 miligramos de furosemide cada hora durante 6 horas, 12 horas después solo había dado 30cc de orina, por lo que se consideró que la respuesta era negativa. Se le dió tratamiento conservador

de la insuficiencia renal aguda y salió adelante sin necesidad de diálisis.

El caso número 10 se trata de una paciente de sexo femenino de 41 años de edad que consultó en la 36 semana de embarazo quejándose de fiebre alta y falta de sensación de movimientos fetales de 48 horas de evolución. Al examen se encontró una paciente tóxica, con ictericia, temperatura de 39 grados centígrados y ausencia de foco. Tuvo su parto espontáneamente y más tarde hizo un shock séptico secundario a la amnioitis que presentaba. Se le administraron esteroides y antibióticos a grandes dosis con lo que salió del shock, pero hizo una anuria severa dando únicamente 40 cc de orina en 28 horas, a pesar de que se le hidrató adecuadamente hasta obtener una presión venosa de 8 cc de agua. Se le administraron 80 miligramos de furosemide cada hora durante tres horas con lo que se obtuvo una diuresis de 265 cc en 12 horas. Después ya no hubo necesidad de seguir administrando furosemide pues la paciente orinó espontáneamente. A pesar de que había una buena diuresis la creatinina se elevó de 3.37 mg o/o en el segundo día hasta 5.63 mg o/o en el quinto día. La paciente salió bien sin necesidad de diálisis y sin haber hecho el síndrome urémico.

CONCLUSIONES

- 1.— La insuficiencia renal aguda es una enfermedad con una mortalidad alta hasta del 50o/o en los mejores centros.
- 2.— Estudios fisiopatológicos han demostrado que durante la insuficiencia renal aguda hay una disminución de la perfusión cortical renal.
- 3.— El furosemide además de su acción inhibidora de la reabsorción de sodio a nivel del tubo controneado proximal, de la rama ascendente del asa de Henle y del túbulo distal, parece tener un importante papel al redistribuir el flujo sanguíneo renal, aumentando el flujo a nivel de la corteza renal.
- 4.— El furosemide se puede usar en los períodos iniciales de la insuficiencia renal aguda en dosis altas, que pueden llegar hasta 6000 miligramos en 24 horas, con efectos colaterales solamente de menor importancia.
- 5.— Al usar estas dosis elevadas se puede obtener una buena diuresis hasta en el 50o/o de los casos.
- 6.— En los casos que responden, el número de diálisis generalmente se puede disminuir y a veces se pueden evitar.

SUMARIO

Se presentan 10 casos del Hospital General de Occidente con insuficiencia renal aguda en los que se administró furosemide por la vía intravenosa, en dosis desde 6mg/Kg/día en una niña y hasta 480 miligramos por día en un adulto.

Se tomaron como respuestas positivas aquellas en que después de administrar el furosemide se obtuvo una diuresis de más de 500 cc en 24 horas.

La mitad de los pacientes tuvieron respuesta positiva y la otra mitad respuesta negativa.

De los pacientes estudiados hubo una mortalidad del 60/o : 30o/o murieron a causa de la insuficiencia renal aguda y el otro 30o/o murió después de haber presentado período de diuresis, probablemente la causa de muerte fue la enfermedad subyacente.

De los cuatro casos que sobrevivieron, dos tuvieron respuesta positiva al furosemide y los otros dos tuvieron respuesta negativa, por lo que salieron con el tratamiento conservador, consistente en controlar la ingesta, y un caso se envió para diálisis peritoneal y hemodialisis a un hospital con las facilidades para ello.

Se concluye que el furosemide puede utilizarse en los períodos iniciales de la insuficiencia renal aguda en dosis grandes, esperándose obtener resultados satisfactorios, por lo menos en el 50o/o de los casos.

BIBLIOGRAFIA

1. BIRTCH. Redistribution of renal blood flow produced by furosemide and ethacrynic acid. *Circulation Res.* 21:869, 1967.
2. BLAGG. Earlier dialysis and anabolic steroids in acute renal failure. *Amer. Heart J.* 61:287, 1961.
3. BLUEMLE. Acute Tubular Necrosis: Analysis of 100 cases with respect to mortality, complications and treatment with and without dialysis. *Arch. Intern. Med.* 104:180, 1959.
4. BUCHBORN. Site and mechanism of action of furosemide on the distal nephron in man. *Klin Wochr* 42:1127, 1964.
5. CALLAWAY. Lower nephron nephrosis: Development of hypokalemia during recovery. *Ann. Intern. Med.* 37:784, 1952.
6. CANTAROVICH. Furosemide in high doses in the treatment of acute renal insufficiency. *Prensa Med. Argent.* 57:1812, 20 Nov. 70.
7. DEETJEN. Micropuncture studies on site and mode of diuretic action of furosemide. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 139:408, 1966.
8. ELAHOY Y BATA. The diagnosis of acute renal failure. *Nephron* 2:287, 1965.
9. HOLLENBERG. Acute oliguric renal failure in man. Evidence for preferential renal cortical ischemia. *Medicine.* 47:455, 1968.

10. LEVIN. Furosemide and ethacrynic acid in renal insufficiency. Med. Clin. North Am. 55:107, Jan 71.
11. OLIVER. Pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury. Renal ischemia, nephro-toxic damage and ischemic episode. J. Clin. Invest. 30:130, 1951.
12. SCHIRMEISTER. Urine and other clearances after intravenous administration of furosemide. Klin Wschr. 41:461, 1964.
13. STOKES. A new diuretic: Lasix. Brit. Med. J. 2:910, 1964.
14. WIGAND. Ototoxic side effects of high doses of furosemide in the patient with uraemia. Postgrad. Med. J. 47:Suppl. pag. 59, abril de 1971.

Vo.Bo. Aura Estela Singer
Bibliotecaria

SILVIA VALENZUELA DE SOTO

Dr. ELMAR DANILO GONZALEZ O. Dr. OSCAR MACAL RAMOS
Asesor Revisor

Dr. JULIO DE LEON M.
Director de Fase III.

Dr. FRANCISCO SAENZ. BRAN
Secretario

Vo.Bo.

Dr. CARLOS ARMANDO SOTO
Decano