

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
SEMINARIO DE GRADUACIÓN
PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADA
EN QUÍMICA FARMACÉUTICA



TÍTULO: Reacciones Adversas Medicamentosas por la terapia de Furosemida I.V en pacientes de 20-80 años, ingresados por Insuficiencia Renal Aguda al Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez”, en Managua en el período de Agosto 2010-Febrero 2011.

AUTORA:

Bra. Marbelia Leticia Taisigüe Sandino

TUTORA:

Lic. Yanett de la Concepción Mora Vargas

ASESOR METODOLÓGICO:

Ing. Oswaldo Roa Gamboa

Managua, Mayo del 2011.

DEDICATORIA

Dedico este seminario de graduación principalmente a Dios, por ser el que me dio la sabiduría, entendimiento, firmeza y confianza no solo en este proceso investigativo, sino en todo lo largo de mi vida como estudiante y ahora en mi carrera como una nueva profesional.

El temor de Dios es el principio de la sabiduría, y el conocimiento del Santísimo es la inteligencia. Proverbios 9; 10

Pacientemente esperé a Dios y se inclinó a mí y oyó mi clamor. Salmo 40; 1

El día que clamé me respondiste; me fortaleciste con vigor en mi alma. Salmo 138; 3

Regocijaos en el señor siempre. Otra vez digo: ¡Regocijaos! Filipenses 4; 4

También lo dedico a mi abuela: Elida Ortiz Cajina, a mi tía: Edelma Taisigüe Ortiz y a mi amigo: Herman Ludwig, ellos han estado a mi lado apoyándome, brindándome su ayuda incondicional, su amor y su comprensión, ellos han sido el incentivo para luchar y conseguir mis metas y considero que la culminación de este trabajo forma parte de una nueva victoria no solo para mí, sino también para ellos.

Por último muy significativo, lo dedico a mi Novio Nedar David Mendoza Reyes y todos aquellos que me brindaron motivación, que estuvieron conmigo paso a paso durante todos estos años con mucho entusiasmo, cariño y amor, a todos ellos les dedico el presente trabajo.

AGRADECIMIENTO

Le doy infinitas gracias a Dios especialmente por darme la vida y llenarme de muchas bendiciones a lo largo de mí existir.

Te alabaré, oh Dios, con todo mi corazón;

Contaré todas tus maravillas.

Me alegraré y me regocijaré en ti;

Cantaré a tu nombre, oh Altísimo.

Salmo 9; 1

Gracias abuela: Elida Ortiz Cajina por tu amor, apoyo, compañía, confianza plena, y ser tan incondicional durante todos estos años. También gracias tía: Edelma Taisigüe Ortiz por ser tan abnegada a mi formación.

A todos los docentes de mi carrera que estuvieron a cargo de mi formación y me brindaron su tiempo, apoyo, paciencia para compartir sus enseñanzas y conocimientos de manera desinteresada y cordial hoy les digo: ¡Gracias!

Le agradezco al director del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez y a todo su personal por brindarme la oportunidad de realizar mi estudio en esta institución, también por colaborar en la realización y culminación de la investigación.

A mi amigo Herman Ludwig por apoyarme en circunstancias difíciles, manifestándome su apoyo incondicional en esta etapa, no solo de mi formación sino en mi vida personal.

A mi tutora Yanett de la Concepción Mora Vargas por guiarme e instruirme para la estructuración de este trabajo monográfico que con todo respeto, humildad y éxito presento.

A mi novio Nedar David Mendoza Reyes y cada persona que ha estado incluida en mi vida y en mi formación profesional, a todos y a cada uno de ellos ¡Muchas gracias!

OPINIÓN DEL TUTOR.

Managua, 9 de Noviembre del 2010

Tribunal Examinador Licenciatura en Química – Farmacéutica. UNAN-Managua, Nicaragua.

Tengo a bien presentar ante ustedes, el trabajo de investigación: *Reacciones Adversas Medicamentosas por la terapia de Furosemida I.V en pacientes de 20-80 años de edad ingresados por Insuficiencia Renal Aguda al Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez”, en Managua en el periodo de Agosto 2010-Febrero 2011*, desarrollado en la temática de Farmacovigilancia, realizada como producto de Seminario de Graduación del año 2011, para optar al título de **Licenciatura en Química - Farmacéutica** de la Bra. Marbelia Leticia Taisigüe Sandino estudiante de esta Universidad.

En esta investigación se valora la importancia de implementar la Farmacovigilancia en nuestro país, y contribuir al uso racional de medicamentos, por medio del estudio de la seguridad de Furosemida IV al momento de ser utilizado verificando la aparición de Reacciones Adversas Medicamentosas y determinando la frecuencia de estas.

La dedicación de la autora durante el período de elaboración de esta investigación, ha sido arduo, intenso, constante cumpliendo con los objetivos planteados, así como la calidad científica que la habilita a optar el título propuesto.

Atentamente:

Lic. Yanett de la Concepción Mora Vargas

Tutor

RESUMEN

Realizado el estudio de tipo retrospectivo, de corte transversal, descriptivo y cuantitativo de Reacciones Adversas Medicamentosas (**RAM**) y riesgos por medicamentos, en especial por **Furosemida I.V** (Intravenosa), en el Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez” el objetivo principal es Identificar cuáles son las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) que se presentan por la terapia de Furosemida I.V en los pacientes de 20-80 años ingresados por Insuficiencia Renal Aguda (**IRA**) al Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez” en el periodo de Agosto 2010-Febrero 2011.

La metodología utilizada es cuantitativa la recolección de la información se realizó por la exploración de los expedientes clínicos y perfiles farmacoterapéuticos para establecer las relaciones porcentuales de causalidad entre las RAM y la administración de Furosemida I.V. Las fuentes de información fueron los datos de los expedientes clínicos y perfiles fármaco terapéuticos El universo es de 44 expedientes clínicos y la muestra es de 13 expedientes clínicos, cumpliendo con los criterios de inclusión del estudio.

Los principales resultados son: la presencia de RAM como Poliuria 100%, Hiponatremia 77%, Hipocaliemia 62%, Hipocloremia 38% y Ototoxicidad 77%; Clasificación de las RAM 60% tipo C (Hiponatremia, Hipocaliemia e Hipocloremia); 20% tipo A (Poliuria) y 20% tipo B (Ototoxicidad). Los factores de riesgos son patologías como: Cardiopatía 39%, y la administración de otros fármacos como: Ceftriaxona 46%, Ranitidina 46%. Los datos se obtuvieron del área de estadística del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez en el periodo de Agosto 2010 Febrero 2011.

Palabras Claves: RAM, Furosemida I.V, IRA.

TABLA DE CONTENIDO

Contenido	Página
Dedicatoria-----	i
Agradecimiento-----	ii
Opinión del Tutor-----	iii
Resumen-----	iv
 APARTADO I: GENERALIDADES	
PÁGINA	
1.1-Introducción -----	1
1.2-Antecedentes -----	2
1.3-Justificación -----	3
1.4-Planteamiento del problema -----	4
1.5-Objetivos -----	5
1.6-Hipótesis -----	6
 APARTADO II: MARCO TEÓRICO	
2.1-Introducción a la Farmacovigilancia -----	7
2.2-Aspectos generales de Reacciones Adversas Medicamentosas (R.A.M) -----	12
2.3-Aspectos generales de la Furosemida -----	15
2.4-Aspectos generales del funcionamiento de los riñones y las vías urinarias-----	35
2.5-Aspectos generales de Insuficiencia Renal Aguda (IRA) -----	53
2.6-El Género, edad y salud-----	65
2.7-Factores de riesgos que afectan a la respuesta del organismo a los Fármacos---	66

APARTADO III: DISEÑO METODOLÓGICO

3.1-Tipo de estudio -----	63
3.2- Descripción del ámbito de estudio -----	63
3.3- Universo -----	64
3.4-Muestra -----	64
3.5- Criterios de selección de la muestra -----	65
3.6-VARIABLES -----	66
3.7- Operacionalización de las variables -----	67
3.8- Materiales y métodos -----	68

APARTADO IV

4.1-Resultados -----	69
4.2-Análisis y discusión de los resultados -----	71

APARTADO V

5.1-Conclusiones -----	87
5.2-Recomendaciones -----	88
5.3-Bibliografía -----	89

ANEXOS

APARTADO I
ASPECTOS GENERALES

1.1-INTRODUCCIÓN

La Farmacovigilancia permite identificar las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) de un medicamento, para esto es necesario diferentes métodos que permiten la evaluación de cada una de ellas. Toda RAM es cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano, aunque muchas son leves otras son más graves y de mayor duración, se excluyen las sobredosificaciones accidentales o suicidas.

La Furosemida es un fármaco que también produce RAM relacionados a un desequilibrio de líquidos y electrolitos. Es un fármaco derivado del ácido antranílico, es un diurético de alta eficacia, pertenece al grupo de los diuréticos de alto techo o llamados también diuréticos de asa de la familia de la sulfonamidas estos a su vez son drogas con la capacidad incrementar el volumen de orina o diuresis, y la disminución del líquido excesivo del espacio extracelular, Furosemida es muy utilizado en diferentes patologías como la Insuficiencia Renal Aguda (IRA).

La Insuficiencia Renal Aguda (IRA) es un síndrome de los riñones caracterizado por disminución rápido del filtrado glomerular (horas o días) retención de productos de desecho nitrogenados (sustancias tóxicas de la sangre), alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico y ácido básico, llevando a una acumulación de productos metabólicos de desecho en la sangre como urea.

La muestra seleccionada es de 13 expedientes clínicos, en ella se identifican las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) que se producen por la administración de Furosemida I.V en los pacientes de 20- 80 años hospitalizados por Insuficiencia Renal Aguda, se clasifican según la categoría de riesgo tipo A, B, C, D, las dosis administradas y los factores que influyen en la aparición de las reacciones. Este estudio se realizó en el Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez” en el periodo de Enero 2006 – Octubre 2010.

1.2- ANTECEDENTES

El rápido desarrollo de nuevos y potentes fármacos de inicio en los años 30 pronto se acompañó de un incremento de Reacciones Adversas Medicamentosas (R.A.M) siendo algunos casos graves. Para este tiempo dichos acontecimientos eran comunicados a la profesión médica a través de cartas y otras publicaciones ocasionales en revistas médicas en la actualidad hay muchos actores que intervienen en el control de la seguridad de los medicamentos.

La experiencia demuestra que un gran número de efectos adversos no salen a la luz hasta los años posteriores, algunos estudios sobre RAM son:

1.- (1994), Dr. Patricio Solís Paniagua, Managua, Nicaragua. Con el tema: *Conocimiento médico de las Reacciones Adversas Medicamentosas en el Hospital Manolo Morales Peralta* explica que los diuréticos en especial la Furosemida es el cuarto fármaco en frecuencia de uso de los ingresos en los servicios hospitalarios, utilizándolo con mayor frecuencia el servicio de medicina interna.

Furosemida ocupa el 1er lugar en presentar Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) a sus ingresos. En este estudio los diuréticos responden en mayor frecuencia las siguientes reacciones adversas medicamentosas: hipopotasemia, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia, alcalosis, hiperglucemia, deshidratación.

2.- (2006), Ho KH y Sheridan DJ, Madrid, España. Con el tema: *Eficacia y Efectos Adversos de la Furosemida en la Insuficiencia Renal Aguda en el Departamento de Cuidados Intensivos del Hospital Royal Perth*, Furosemida no tiene ningún efecto beneficioso ni en la prevención, ni en el tratamiento de la Insuficiencia Renal Aguda y en altas dosis se asocian a un incremento en el riesgo de Ototoxicidad.

En este estudio los efectos adversos de Furosemida son: Ototoxicidad, depleción de volumen, alcalosis metabólica y alteraciones electrolíticas, y un dudoso incremento de la mortalidad. En enfermos con Insuficiencia Renal Aguda (IRA) se recomiendan la menor dosis capaz de inducir la diuresis, la dosis máxima diaria de Furosemida no ha sido establecida, y se ha observado sordera permanente con dosis equivalentes a 80 mg/hora.

1.3- JUSTIFICACIÓN

Aunque el Ministerio de Salud ha definido dentro de sus políticas mejorar de forma continua la calidad de la atención sanitaria promoviendo la toma de decisiones terapéuticas basadas en los principios del uso racional de los medicamentos y la identificación de cualquier efecto adverso o señal por medio de la Farmacovigilancia, esto no se lleva a cabo en dicho Hospital.

Este estudio se realiza por la observación de la investigadora de la presencia de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) por la administración de Furosemida I.V en el Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez” aunque suelen ser transitoria estas no son bien conocidas ni bien registradas por el personal de salud en los expedientes clínicos ni en los perfiles Farmacoterapéuticos .

A pesar de la problemática antes planteada debe tomarse en cuenta que con el uso de Furosemida I.V puede lograrse un mejor manejo de líquidos y electrolitos en los pacientes con Insuficiencia Renal Aguda (IRA) y principalmente en los que presentan patologías primarias o enfermedades que se podrían agravar por no administrar éste fármaco.

Con los resultados obtenidos en este estudio se conocen las RAM por la administración de Furosemida I.V, las consecuencias que se pueden presentar por no valorar la administración y la prescripción de éste fármaco y se identificará los factores de riesgos que se presentan en los pacientes, ayudando a los médicos y al personal de salud a concientizar el uso racional de Furosemida I.V.

Este estudio colaborará a que el sistema de salud pública se interese más por el control de los medicamentos pos comercialización sobre todo de identificar y registrar las RAM que los fármacos pueden causar. Así mismo servirá para obtener bases sobre la necesidad de establecer un sistema de Farmacovigilancia en el Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez”, y de esta manera se brindará una mejor atención y se garantizará óptima salud a los pacientes. Finalmente servirá como ayuda para aquellos que estén interesados en futuros estudios o que quieran profundizar sobre éste tema.

1.4- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Furosemida I.V es un fármaco utilizado en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez sobre todo en los pacientes hospitalizados por Insuficiencia Renal Aguda (IRA), como todo fármaco Furosemida I.V causa Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM), estas se relacionan a muchos factores como: dosis administrada, terapia farmacológica múltiple, y otras enfermedades que padece el paciente.

Estas reacciones son muy desconocidas por el personal de salud y cuando aparecen creen que es por una mala práctica y no son registradas en los expedientes clínicos. La velocidad con que los fármacos entran y salen del organismo puede varía según las características de cada paciente. Son diversas las reacciones que se pueden producir al afectar la forma en que un fármaco realiza su farmacocinética y farmacodinamia, así como su efecto final en el paciente siendo necesario conocerlas.

Esto amerita un estudio a fondo para determinar ¿cuáles son las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) que se presentan sobre todo en los pacientes de 20- 80 años? ¿En qué clasificación de riesgo se encuentran las reacciones? ¿Que dosis las provoca? y determinar ¿Cuáles son los otros medicamentos administrados a los pacientes y que patologías presentan a demás de IRA?

Como se observa son muchas las interrogantes, pero son necesarias realizarlas para tener una mejor comprensión del problema.

1.5- OBJETIVOS

Objetivo General:

Identificar las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) según la categoría de riesgo tipo A, B, C, D, y los factores que intervienen con la terapia de Furosemida I.V en los pacientes de 20-80 años de edad ingresados por Insuficiencia Renal Aguda (IRA) al Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez” en el periodo de Agosto 2010-Febrero 2011.

Objetivos específicos:

1. Describir las características generales (Edad y Sexo) de los pacientes con Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) por la terapia de Furosemida I.V
2. Especificar el intervalo de tiempo de las dosis de Furosemida I.V que produjo Reacciones Adversas Medicamentosas en pacientes con Insuficiencia Renal Aguda.
3. Clasificar las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) que se presentan con la terapia de Furosemida I.V en los pacientes con Insuficiencia Renal Aguda, según la categoría de riesgo tipo A, B, C, D de los medicamentos.
4. Determinar los factores de riesgo (patologías y fármacos) que influyen en la aparición de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) en los pacientes con IRA por la administración de Furosemida I.V.

1.6- HIPÓTESIS.

La dosis de Furosemida I.V de 40 mg administrada en pacientes de 20-80 años, hospitalizados por Insuficiencia Renal Aguda (IRA), produce mayor incidencia de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) de tipo A en comparación con las otras reacciones tipo C, y la presencia de diferentes patologías y fármacos son factores de riesgos.

APARTADO II
MARCO TEORÍCO

2.1- Introducción a la Farmacovigilancia

En el mejor de los casos, cuando un fármaco es comercializado se conocen los siguientes aspectos:

- a) características fisicoquímicas (no siempre; piénsese en los extractos de tejidos y otros productos «biológicos»)
- b) perfil de actividades farmacológicas sobre modelos experimentales *in vitro* e *in vivo*.
- c) perfil de toxicidad experimental aguda, subaguda y crónica.
- d) farmacocinética en animales de laboratorio y en la especie humana.
- e) actividad farmacológica y sus efectos farmacológicos en el hombre.

Se dispone, además, de datos de toxicidad aguda (y a veces crónica) en la especie humana y de datos comparativos con otras alternativas terapéuticas (obtenidos con el ensayo clínico en la llamada fase III del desarrollo del fármaco).

En ocasiones se han podido obtener datos sobre eficacia terapéutica real, comparada con la eficacia farmacológica medida en la fase II (un nuevo producto puede ser hipoglucemiante; pero su administración, ¿mejorará el pronóstico a medio y largo plazo del paciente diabético?).

Sin embargo, difícilmente se puede conocer el perfil de reacciones adversas raras tras la fase III de la investigación farmacológica clínica. Esto se debe a que, por fortuna, la relación beneficio/riesgo de la mayoría de los fármacos es muy favorable, y para poder registrar un pequeño número de episodios de reacciones adversas es necesario que un elevado número de pacientes tomen el fármaco.

Se denomina Farmacovigilancia al conjunto de actividades destinadas a identificar y valorar los efectos del uso, agudo y crónico, de los tratamientos farmacológicos en la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos. (J.R. Laporte; G. Tagnoni, Principios de epidemiología del medicamento, 1993. Pág. 117)

Nótese que originalmente se pretende estudiar los efectos deseables y los indeseables. Se han propuesto otros términos: supervisión, seguimiento, monitorización, evaluación; todos ellos poseen el mismo significado general.

Dado que, en general, el estudio clínico previo a la comercialización de un nuevo fármaco (fases I, II y III) ofrece una idea bastante clara de la eficacia del nuevo producto en indicaciones precisas, los estudios posteriores a la comercialización (fase IV) tienden más a centrar sus objetivos en los efectos indeseables de los medicamentos.

Los principales objetivos de la Farmacovigilancia son:

- a) identificar los efectos indeseables no descritos previamente.
- b) cuantificar el riesgo de estos efectos asociado al uso de determinados fármacos.
- c) informar a los profesionales y tomar eventuales medidas administrativas.

El estudio sistemático de los efectos indeseables producidos por medicamentos es una actividad que tiene ya su historia y sus tradiciones. Desde principios de los años sesenta se han desarrollado, sobre todo en otros países, diferentes métodos de seguimiento de las posibles reacciones adversas producidas por medicamentos. (J.R. Laporte; G. Tagnoni, 1993. Pág. 118)

Según el boletín AIS-Nicaragua, la Farmacovigilancia se define como una actividad de salud pública destinada a la identificación, evaluación, comprensión y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos o cualquier otro problema relacionados con ellos una vez comercializados.

Y que tiene como objetivos: Identificar una sospecha de un nuevo efecto indeseado (señal) y formular una hipótesis, evaluar la relación de causalidad e identificar factores de riesgo, cuantificar el riesgo (es decir la frecuencia de las Reacciones Adversas, sobre todo de las graves), informar y actuar para prevenir o limitar el riesgo de los medicamentos.

La notificación espontánea es un elemento crucial en la Farmacovigilancia y es empleada para la identificación de una señal como sospechas de Reacciones Adversas por

parte del personal sanitario, este método ha demostrado ser el más eficiente para la identificación de riesgos previamente no conocidos de los medicamentos. (AIS-Nicaragua, Boletín de información médica terapéutica. Farmacovigilancia. Nicaragua 2005. Versión digital. Ver Web gráfica).

La notificación espontánea consiste en que cualquier profesional de la salud durante el proceso de atención al sospechar una Reacción Adversa procede a llenar una ficha de notificación (conocida en muchos países como “ficha amarilla”), la envía a un centro de Farmacovigilancia, donde se procede a validar dicha información y registrarla en una base de datos común que posibilite la generación de señales, manteniendo siempre la confidencialidad del paciente y la persona notificadora.

El principal problema de la notificación espontánea es la Infranotificación, o sea, la falta de notificación de sospechas efectos indeseados por parte del personal sanitario, el personal de salud se encuentra bastante ocupado y no la considera como una actividad prioritaria, además los médicos/ as pueden estar preocupados al pensar que los efectos adversos que ellos/as notifican son el resultado de una mala práctica y esto les pueda ocasionar problemas.

A pesar de esto la notificación espontánea sigue siendo el método más fiable para la generación de señales, dado su sencillez y carácter universal, para la cuantificación del riesgo la Farmacovigilancia se auxilia de la fármaco epidemiología a través de estudios de casos y controles, cohortes y de Ensayos Clínicos Controlados (ECC).

La Farmacovigilancia permite identificar las Reacciones Adversas de un medicamento en las condiciones reales de uso antes de la comercialización de un medicamento, por lo general solo se ha comprobado su eficacia y seguridad a corto plazo en un pequeño número de personas cuidadosamente seleccionadas. Por tal razón es fundamental controlar su eficacia y seguridad en condiciones reales (una vez puestos a la venta).

Los principales actores que intervienen en el control de la seguridad de los medicamentos son: Hospitales y Establecimientos universitarios, Asociaciones Médicas y Farmacéuticas, Centros de Información sobre Medicamentos, Organizaciones de

Consumidores y Pacientes, Entidades Gubernamentales de Salud y los Medios de Comunicación.

Por regla general se necesita más información sobre el uso del fármaco en grupos de población concretos, en especial niños/as, embarazadas y las personas ancianas así mismo se necesitan información sobre su eficacia y seguridad tras largo tiempo de utilización ininterrumpida, sobre todo cuando es combinado con otros medicamentos.

La experiencia demuestra que un gran número de efectos adversos, interacciones (con alimentos u otros fármacos) y factores de riesgo no salen a luz hasta los años posteriores a la comercialización de un medicamento, en consecuencia la Farmacovigilancia permite identificar y cuantificar riesgos que no se conocían antes de la comercialización del medicamento lo cual ayuda a precisar las indicaciones de uso del mismo. (AIS-Nicaragua, Boletín de información médica terapéutica. Farmacovigilancia. Nicaragua 2005. Versión digital. Ver Web gráfica).

2.1.1-Los métodos de Farmacovigilancia

Durante un tiempo la Farmacovigilancia se basó en la notificación de reacciones adversas a revistas médicas; luego se comenzaron a organizar registros específicos. Sin embargo, aunque la notificación de reacciones adversas sirvió (y sigue sirviendo) para cubrir ciertos objetivos, pronto se vio que este sistema tenía sus limitaciones y que se tenían que diseñar varias estrategias de Farmacovigilancia para cubrir la totalidad de las enfermedades producidas por fármacos.

En las últimas décadas se han realizado grandes avances. Se han diseñado diversos tipos de estrategias complementarias de Farmacovigilancia, basadas en métodos epidemiológicos. Sin embargo, aun si se consideran en su conjunto, constituyen un sistema relativamente incompleto. Con el tiempo se deberán añadir más estrategias si se desea que la Farmacovigilancia sea suficientemente completa para cubrir las necesidades de salud pública.

Desde un punto de vista conceptual, un sistema completo de Farmacovigilancia requiere los siguientes elementos:

1) Notificación espontánea de reacciones adversas.

2) Seguimiento de grandes cohortes de personas expuestas a fármacos específicos, con el fin de detectar algunos acontecimientos que son importantes, pero demasiado poco frecuentes para ser descubiertos en ensayos clínicos. En general, con estos estudios no se pretende identificar acontecimientos muy raros; además, pueden ser caros.

3) Vigilancia de casos y controles de enfermedades que generalmente son demasiado poco frecuentes para ser detectadas con estudios prospectivos. En estos programas se identifican pacientes ingresados en hospitales con enfermedades y se obtienen historias detalladas del uso previo de medicamentos.

Entonces se pueden realizar comparaciones múltiples y se pueden identificar asociaciones entre las enfermedades y el uso previo de determinadas medicaciones. (J.R. Laporte; G. Tagnoni, Principios de epidemiología del medicamento, 1993. Pág. 200).

Estas asociaciones pueden ser valoradas de manera detallada con el fin de determinar si se deberá examinar en un estudio *ad hoc* la posibilidad de que exista una hipótesis de causalidad que relacione un fármaco específico con una enfermedad específica

4) Estudios de casos y controles (también denominados caso control) de enfermedades excepcionalmente raras (pero graves) seleccionadas para ser estudiadas porque se sabe (o se sospecha) que a menudo son inducidas por fármacos. Ejemplos son la agranulocitosis, la anemia aplásica, las malformaciones congénitas, la insuficiencia hepática y la insuficiencia renal aguda.

5) Estudios *ad hoc* diseñados para probar hipótesis generadas por cualquiera de las estrategias descritas anteriormente.

Identificación de una señal: Notificación espontánea de Reacciones Adversas: para detección y cuantificación de Reacciones Adversas, permite recopilar información con relación al número de casos notificados, pero no provee información en relación con el número de prescripciones de diferentes medicamentos. (J.R. Laporte; G. Tagnoni, Principios de epidemiología del medicamento, 1993. Pág. 201).

2.2- Aspectos generales de Reacciones Adversas Medicamentosas.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) una Reacción Adversa Medicamentosa cuyo acrónimo es (RAM) es cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas.

Aunque muchas de estas reacciones son relativamente leves y desaparecen al suspender su administración o al modificar la dosis, otras son más graves y de mayor duración, se excluyen por lo tanto las sobredosificaciones ya sean accidentales o con intención suicida. El área de la farmacología que se dedica al estudio de las Reacciones Adversas Medicamentosas es la Farmacovigilancia. (J.R. Laporte; G. Tagnoni, 1993. Pág. 99).

2.2.1-Clasificación de los tipos de Reacciones Adversas Medicamentosas.

Como todas, esta clasificación tiene sus inconvenientes. A pesar de que es útil para describir los principales mecanismos productores, no tiene mucha aplicabilidad clínica y epidemiológica; además, algunos efectos de importancia clínica y sanitaria, como por ejemplo la teratogénea, son difíciles de ubicar en ella. Por eso en general en la actualidad se acepta la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson como la más adecuada.

Según estos autores, las reacciones adversas producidas por medicamentos podrían subdividirse en dos grandes grupos: las que son efectos farmacológicos normales pero aumentados (de tipo A) y las que son efectos farmacológicos totalmente anormales e

inesperados si se tiene en cuenta la farmacología del medicamento considerado (tipo B). (J.R. Laporte; G. Tagnoni, Principios de epidemiología del medicamento, 1993. Pág. 99).

Las reacciones de tipo A es el resultado de una acción y un efecto farmacológicos exagerados, pero por otra parte normales, de un fármaco administrado a las dosis terapéuticas habituales. Algunos ejemplos serían la bradicardia por bloqueadores β -adrenérgicos, la hemorragia por anticoagulantes, la somnolencia por un ansiolítico o la distonía aguda por una Ortopramida.

Se trata de cuadros predecibles si se conocen las propiedades farmacológicas del producto administrado. Forman lo que se podría considerar como uno de los extremos del espectro de variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos, y, al igual que esta variabilidad, pueden ser debidas a causas farmacéuticas (cantidad de fármaco, velocidad de su liberación).

También por causas farmacocinéticas (variaciones en la absorción, la distribución, el metabolismo o la excreción) y farmacodinámicas (por variabilidad en la sensibilidad del receptor o en los mecanismos homeostáticos que condicionan el efecto farmacológico). Generalmente dependen de la dosis y a pesar de que su incidencia y la morbilidad que produce en la comunidad son elevadas, en general su letalidad es baja.

Las reacciones de tipo B son efectos totalmente aberrantes que no son de esperar sobre la base de las propiedades farmacológicas de un medicamento administrado a las dosis terapéuticas habituales en un paciente cuyo organismo hace un tratamiento farmacocinética normal del fármaco administrados. La hipertermia maligna por anestésicos, la porfiria aguda y la enorme mayoría de las reacciones de hipersensibilidad alérgica forman parte de este grupo.

En general se trata de cuadros de aparición impredecible, que no se suelen observar en las pruebas toxicológicas pre clínicas con animales de experimentación. Aunque su incidencia y su morbilidad que produce son bajas, su letalidad puede ser alta.

Como todas las clasificaciones, ésta también tiene sus inconvenientes. Así por ejemplo, algunas reacciones de hipersensibilidad serían en parte de esperar si se conocieran las propiedades inmunoestimulantes que pueden tener ciertos productos.

Sin embargo, teóricamente cualquier Reacción Adversa sería totalmente de esperar si se conocieran a fondo las propiedades del fármaco administrado y los mecanismos íntimos de producción de ciertos efectos adversos. Por eso, a medida que crece el conocimiento sobre un fármaco, lo que antes se consideraba como una reacción de tipo B puede pasar a ser considerado como una reacción de tipo A. (J.R. Laporte; G. Tagnoni, Principios de epidemiología del medicamento, 1993. Pág. 100).

Esta sería por ejemplo la situación con reacciones tales como la discinesia tardía producida por los antipsicóticos, la depresión producida por Flunaricina o las neoplasias de origen farmacológico.

Obsérvese sin embargo que los criterios que mejor diferenciados están en la distinción entre reacciones de tipo A y tipo B son precisamente los epidemiológicos: así como la comprensión del mecanismo de acción puede hacer modificar el concepto de predictibilidad o de «conocimiento» de una reacción, está claro que los conceptos de incidencia y de letalidad o más en general de gravedad están más diferenciados.

Aunque no siempre: así por ejemplo, la hemorragia gastrointestinal producida por antiinflamatorios no esteroides es una reacción de tipo A – predecible, relacionada con la dosis, por mecanismo conocido –, pero es potencialmente grave, con una letalidad de algo más del 2%).

Se ha propuesto que los efectos indeseables de tipo C serían los asociados a tratamientos prolongados (por ejemplo, necrosis papilar e insuficiencia renal por uso prolongado de analgésicos) y los de tipo D serían los retardados, como, por ejemplo, la carcinogénesis o la

teratogénesis (J.R. Laporte; G. Tagnoni, Principios de epidemiología del medicamento, 1993. Pág. 100).

2.3- Aspectos generales de la Furosemida

El nombre (IUPAC) es 5-(aminosulfonyl)-4-cloro-2-[(2-furanylmethyl) amino] ácido benzoico, su fórmula química es $C_{12} H_{11} N_2 Cl O_5 S$, con un peso molecular de 330.745 g/mol, la Furosemida es un diurético que inhibe la actividad del simporte $Na^+ -K^+ -2Cl^-$ en la rama ascendente gruesa del asa de Henle; por ende, también se denomina diurético de asa (o con acción en el asa de Henle). (Ver anexo 1. Imagen A).

Es un derivado del Ácido antranílico, es un diurético de alta eficacia, pertenece al grupo de los diuréticos de alto techo o llamados también diuréticos de asa de la familia de las sulfonamidas estos a su vez son drogas con capacidad de incrementar el volumen de orina o la diuresis y disminuir el líquido excesivo del espacio extracelular. (Vademécum, Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida, 2010, Version digital. Ver Web grafía).

La eficacia de los inhibidores del simporte de $Na^+ -K^+ -2Cl^-$ en la rama ascendente gruesa del asa de Henle se debe a una combinación de dos factores: 1) bajo situaciones normales, al redor de 25% de la carga de solutos del Na^+ filtrada se reabsorbe en la rama ascendente gruesa, y 2) los segmentos de nefronas posteriores a esta última rama no poseen la capacidad de reabsorción para rescatar el flujo de líquido rechazado que sale de dicha rama.(Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica, 2007. Pág. 749).

2.3.1-Presentaciones de la Furosemida

- Ampollas: Furosemida ampolla de 10 mg/2ml; Furosemida ampolla 20 mg/2ml; Furosemida ampollas de 250 mg/25ml ;

- Tabletas: Furosemida de 40 mg; Furosemida de 20 mg. (Vademécum, Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida 2010. Versión digital. Ver Web gráfica).

2.3.2-Mecanismo de acción de la Furosemida

La Furosemida pertenece a los diuréticos de alta eficacia o llamados también diuréticos del asa, actúan como inhibidores del simporte de $\text{Na}^+ -\text{K}^+ -2\text{Cl}^-$ actuando de manera primaria en la rama ascendente gruesa. La micropunción del túbulo contorneado distal muestra que los diuréticos de asa aumentan la liberación de solutos hacia afuera del asa de Henle.

Así mismo, la micro perfusión in situ de esta última y la micro perfusión in vitro de la rama ascendente gruesa cortical indican inhibición del transporte mediante concentraciones bajas de Furosemida en líquido de perfusión. Algunos inhibidores del simporte de $\text{Na}^+ -\text{K}^+ -2\text{Cl}^-$ pueden tener otros efectos en los túbulos proximales; con todo, no está clara la importancia de tales efectos.

El descubrimiento del simporte de $\text{Na}^+ -\text{K}^+ -2\text{Cl}^-$ sensible a Furosemida en otros tejidos hizo que se investigara con mayor cuidado la dependencia del Na^+ del transportador de Cl^- en la porción cortical de la rama ascendente gruesa, per fundida, aislada. Al eliminar de manera escrupulosa el Na^+ del líquido de perfusión luminal, se demostró que el transporte de Cl^- depende del sodio.

En la actualidad es bien aceptado que, en la rama ascendente gruesa, el flujo del $\text{Na}^+ -\text{K}^+ -2\text{Cl}^-$ desde la luz hacia la célula epitelial está mediado por un simportador de $\text{Na}^+ -\text{K}^+ -2\text{Cl}^-$. Este simportador captura la energía en el gradiente electroquímico del Na^+ establecido por la bomba del Na^+ basolateral y brinda transporte ‘corriente arriba’ de K^+ y Cl^- hacia la célula.

Los canales del potasio en la membrana luminal ofrece una vía de conducción para el reciclado apical de este catión, y los canales de Cl^- basolaterales proporcionan un mecanismo de salida basolateral para el Cl^- .

Las membranas lumbinales de las células epiteliales en la rama ascendente gruesa sólo tienen vías de conducción (canales) del K^+ por ende el voltaje de la membrana basolateral muestra canales para Cl^- , de modo que el voltaje de la membrana basolateral es menor que el potencial de equilibrio para K^+ ; es decir, la conductancia para Cl^- despolariza la membrana basolateral.

La hiperpolarización de la membrana luminal y la despolarización de la membrana basolateral dan como resultado diferencias de potencial transepitelial, con positividad de la luz respecto del espacio intersticial. Esta diferencia de potencial pasivo en la luz repele cationes (Na^+ , Ca^{2+} , y Mg^{2+}) y así proporcionar una importante fuerza impulsora para el flujo para celular de esos cationes hacia el espacio intersticial.

Como su nombre lo indica los inhibidores del simporte de $Na^+ -K^+ -2Cl^-$ se une al simportador de $Na^+ -K^+ -2Cl^-$ en la rama ascendente gruesa y bloquean su función, lo cual lleva el transporte de sal de este segmento de la nefrona a un paro virtual. Se desconoce el mecanismo molecular por el cual esta clase de fármacos bloquean al simportador de $Na^+ -K^+ -2Cl^-$.

Las pruebas sugieren que estos fármacos se fijan al sitio de unión del Cl^- situado en el dominio transmembrana de simportador. Los inhibidores del simporte también inhiben la reabsorción de Ca^{2+} y Mg^{2+} en la rama ascendente gruesa al suprimir la diferencia de potencial transepitelial que es la fuerza impulsadora dominante en la resorción. (Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica 2007. Pág. 749).

2.3.3-Farmacocinética

La Furosemida tiene una biodisponibilidad oral del 60 % en voluntarios sanos. En los pacientes, la biodisponibilidad depende de varios factores, incluyendo enfermedades subyacentes, y puede verse reducida a 30%, por ejemplo, en caso de síndrome nefrótico, se administra y se absorben rápidamente por vía oral (11-90%).

Parenteral es rápidamente absorbida por el tracto gastrointestinal, su absorción muestra una gran variabilidad inter e interindividual y se ve afectada por tomarla con los alimentos,

es al parecer dependiente de la formulación farmacéutica. (Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica 2007. Pág. 749).

La diuresis se inicia a los 30-60 minutos después de la administración oral y a los 5 minutos después de la administración intravenosa, el tiempo de vida media es de 1.5-3.4 hora. Dado que la Furosemida se une extensamente a las proteínas del plasma (98%) sobre todo albúmina.

La liberación de este fármaco hacia los túbulos por filtración está limitada, atraviesa la barrera placentaria y se transfiere lentamente al feto en las mismas concentraciones que en la madre y se excreta en la leche materna. (Vademécum, Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida 2010. Versión digital. Ver Web gráfica).

Son secretados de manera eficaz por el sistema de transporte de ácidos orgánicos en los túbulos proximales y así, ganan acceso a sus sitios de unión en el simporte $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ en la membrana luminal de la rama ascendente gruesa. (Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica 2007. Pág. 749).

Experimenta un mínimo metabolismo en el hígado 35%, eliminándose en su mayor parte en la orina 65% y el resto se conjuga en ácido glucurónico en el riñón, se elimina sobre todo como fármaco sin sufrir modificación, principalmente por secreción en el túbulo proximal

Aproximadamente el 20% de la dosis se excreta en las heces, si bien este porcentaje puede aumentar hasta el 98% en los pacientes con insuficiencia renal, en estos pacientes la eliminación de Furosemida se retrasa y la vida media se prolonga hasta 24 horas.

En síndrome nefrótico, la concentración reducida de proteínas plasmáticas produce una concentración más alta de Furosemida libre. Por otra parte, la eficacia de la Furosemida se reduce en estos pacientes debido a la unión a la albúmina intratubular y a la baja secreción tubular. La Furosemida es mal dializada por los pacientes que se encuentran bajo tratamiento de hemodiálisis, diálisis peritoneal y diálisis peritoneal ambulatoria continua.

En insuficiencia hepática, la vida media de la Furosemida aumenta de 30 a 90%. Además, en este grupo de pacientes hay una variación amplia en todos los parámetros farmacocinéticas. En la Insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial severa, edad avanzada la eliminación de Furosemida se retrasa debido a la función renal reducida en estos pacientes.

En Prematuros y recién nacidos a término dependiendo de la madurez del riñón, la eliminación de la Furosemida puede retrasarse aumenta significativamente. El metabolismo del fármaco también se reduce si se deteriora la capacidad de glucuronización del lactante.

La vida media terminal es inferior a 12 horas en recién nacidos con una edad post-conceptual de más de 33 semanas. En lactantes de 2 o más meses, la depuración terminal es la misma que en adultos. (Vademécum, Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida, 2010. Version digital. Ver Web gráfica).

2.3.4-Indicaciones, dosis y vías de administración de Furosemida

A.-Tratamiento del edema periférico o del edema asociado a la insuficiencia cardíaca o al síndrome nefrótico.

-Administración oral:

Adultos: inicialmente 20-80 mg una vez al día, administrando el fármaco por la mañana, estas dosis pueden ser aumentadas hasta un máximo de 600 mg/día, dividiendo entonces la dosis en dos administraciones.

Ancianos: en principio, se utilizan las mismas dosis que los adultos, pero teniendo en cuenta que esta población es más sensible a los efectos diuréticos del fármaco.

Niños e infantes: inicialmente se administran entre 1 y 2 mg/kg cada 6-12 horas, la dosis máxima es de 6 mg/kg/día repartidos en 3 o 4 administraciones.

Neonatos: la absorción de la Furosemida en estos niños es pequeña y errática, se han administrado dosis de 1-4 mg/kg en 1 o 2 veces al día.

-Administración parenteral:

Adultos: inicialmente 20 a 40 mg I.V o I.M aumentando la dosis en 20 mg cada 2 horas hasta obtener la respuesta deseada, la administración de la Furosemida I.V se debe realizar lentamente, recomendándose una velocidad de infusión inferior a 4 mg/min, en particular cuando las dosis son superiores a los 120 mg o en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal.

Ancianos: en principio, se utilizan las mismas dosis que los adultos, pero teniendo en cuenta que esta población es más sensible a los efectos diuréticos del fármaco.

Niños e infantes: 1-2 mg/kg I.V o I.M cada 6-12 horas. La dosis máxima es de 6 mg/kg/día.

Prematuros; 1-2 mg/kg I.V o I.M cada 12-24 horas. (Vademécum, Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida 2010. Version digital. Ver Web gráfica).

B.-Tratamiento sintomático de la insuficiencia cardíaca.

-Administración oral:

Adultos: inicialmente 40 mg en pautas ascendentes. La dosis de mantenimiento es de 20-40 mg, se pueden aumentar a 80 mg al día o más en caso de edema resistente.

Ancianos: en principio, se utilizan las mismas dosis que los adultos, pero teniendo en cuenta que esta población es más sensible a los efectos diuréticos del fármaco.

Niños e infantes: inicialmente se administran entre 1 y 3 mg/kg/día.

-Administración parenteral:

Adultos: inicialmente 20 mg I.V o I.M aumentando la dosis hasta obtener la respuesta deseada. Se debe realizar lentamente, recomendándose una velocidad de infusión inferior a 4 mg/min,

Ancianos: en principio, se utilizan las mismas dosis que los adultos, pero teniendo en cuenta que esta población es más sensible a los efectos diuréticos del fármaco.

C.- Tratamiento adyuvante del edema pulmonar agudo.

-Administración parenteral:

Adultos: inicialmente 40 -50 mg inyectados lentamente; si es necesario se aumenta con incrementos de 20 mg cada 2 horas seguidamente, si fuera necesario, 80 mg I.V inyectados lentamente en dos horas, algunos autores recomiendan dejar un intervalo de 6-8 horas entre las dos administraciones. Si la dosis única eficaz es mayor de 50 mg, considerar administrar en infusión lenta a una velocidad que no supere los 4 mg/min.

Ancianos: en principio, se utilizan las mismas dosis que los adultos, pero teniendo en cuenta que esta población es más sensible a los efectos diuréticos del fármaco.

Niños: inicialmente se administran entre 0.5-1.5 mg/kg al día máximo 20 mg al día.

Neonatos: 1-2 mg/kg I.V o I.M cada 12-24 horas (Vademécum, Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida 2010. Versión digital. Ver Web gráfica).

D.- Tratamiento de la hipertensión.

-Administración oral:

Adultos: inicialmente se recomiendan 40 mg dos veces al día, ajustando las dosis según las respuestas, puede administrarse en dosis de 40- 80 mg al día por vía oral (PO) sola o en combinación con otros antihipertensivos, una alternativa a este régimen es iniciar el tratamiento con dos dosis de 10 o 20 mg al día, subiendo las dosis en función de la respuesta, la dosis máxima recomendada es de 600 mg/día.

Ancianos: en principio, se utilizan las mismas dosis que los adultos, pero teniendo en cuenta que esta población es más sensible a los efectos diuréticos del fármaco.

Niños e infantes: inicialmente 1-2 mg/kg cada 6-12 horas, las dosis máximas diarias son de 6 mg/kg.

Prematuros: se han utilizado dosis de 1-4 mg/kg una o dos veces al día, la biodisponibilidad de la Furosemida en estos niños es bastante pobre.

E.- Tratamiento adyuvante de una crisis hipertensiva.

Administración intravenosa:

Adultos: se han utilizado dosis de 40 a 80 mg I.V en pacientes con la función renal normal

Ancianos: en principio, se utilizan las mismas dosis que los adultos, pero teniendo en cuenta que esta población es más sensible a los efectos diuréticos del fármaco. (Vademécum, Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida, 2010. Versión digital. Ver Web gráfica).

F.- Tratamiento de la oliguria secundaria a insuficiencia renal.

-Administración intravenosa:

Adultos: iniciar con dosis de 250 mg diluidos en 250ml de solución por infusión I.V lenta a una velocidad que no supere los 4 mg/min durante 1 hora; si la diuresis no es satisfactoria durante la hora después de la administración de la primera dosis, administrar una infusión de 500 mg durante 2 horas. Si no hay respuesta satisfactoria durante la hora después de la segunda dosis, administrar una infusión de 1gr durante 4 horas; si no hay respuesta después de la tercera dosis, probablemente se requiera diálisis.

Ancianos: mismas dosis que los adultos, teniendo en cuenta de que pueden ser más sensibles a los efectos de la Furosemida. (Nicaragua. Ministerio Salud. Formulario nacional de medicamento 2005. Pág. 197).

G.- Tratamiento adyuvante del edema en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.

-Administración oral:

Adultos: inicialmente, 80 mg I.V una vez al día, aumentando las dosis en 80-120 mg/día hasta alcanzar la respuesta clínica deseada, para la diuresis inmediata se han sugerido dosis de 320 a 400 mg/día I.V una sola vez.

Ancianos: mismas dosis que los adultos, teniendo en cuenta de que pueden ser más sensibles a los efectos de la Furosemida.

-Administración intravenosa:

Adultos: Inicialmente entre 100-200 mg I.V, aunque se ha recomendado doblar las dosis cada 2 horas hasta conseguir los efectos deseados, muchos clínicos consideran que la dosis máxima no debe ser mayor de 600-800 mg/día.

Si no se consiguen los efectos clínicos adecuados es mejor cambiar de diurético o añadir un segundo agente en combinación con la Furosemida, la velocidad de infusión no debe ser superior a los 4 mg/min, en particular en los casos en los que se utilizan las dosis más elevadas o cuando el enfermo padece insuficiencia cardíaca o renal.

Ancianos: mismas dosis que los adultos, teniendo en cuenta de que pueden ser más sensibles a los efectos de la Furosemida. (Vademécum, Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida 2010.Version digital. Ver Web gráfica).

H.- Tratamiento de la hipercalcemia asociada a enfermedades neoplásicas en combinación con suero salino I.V

-Administración parenteral:

Adultos: Inicialmente, 80—100 mg I.V o I.M que pueden ser repetidos cada 1-2 horas hasta alcanzar los efectos deseados, en los casos menos graves, las dosis adicionales pueden ser menores o pueden espaciarse cada 2-4 horas, la administración de suero salino debe comenzar antes de la primera dosis de Furosemida con objeto de evitar una hipovolemia que limite la respuesta calciúrica

Niños, infantes y neonatos: inicialmente 25-50 mg I.V o I.M esta dosis puede ser repetida cada 4 horas hasta alcanzar la respuesta clínica deseada, la administración de suero salino debe comenzar antes de la primera dosis de Furosemida. (Vademécum, Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida 2010.Version digital. Ver Web gráfica).

I.- Tratamiento de la ascitis en combinación con Espirinolactona o Amiloride.

-Administración oral:

Adultos: Inicialmente, 40 mg una vez al día por la mañana en combinación con la Espirinolactona, las dosis pueden incrementarse a los 3-5 días si no hubiera respuesta clínica, los ancianos pueden ser más sensibles a los efectos de las dosis usuales.

-Máximas dosis

Adultos: 600 mg/día por vía oral y hasta 6 g/día por infusión I.V se han administrados dosis de hasta 4 g/día en infusión I.V para tratar la insuficiencia renal crónica.

Ancianos: 600 mg/día por vía oral y 6 g/día por infusión I.V

Adolescentes: 6 mg/kg/día por vía oral.

Niños e infantes: 6 mg/kg/día por vía oral.

Neonatos: no hay datos sobre la máxima dosis aceptable en estos niños. Pacientes con insuficiencia renal: las dosis deben ser modificadas en función de la respuesta clínica y del grado de insuficiencia renal, pero no se han desarrollado pautas de tratamiento adecuadas. (Vademécum, Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida, 2010. Versión digital. Ver Web gráfica).

2.3.5-Contraindicaciones y precauciones de la Furosemida

El efecto diurético es usualmente muy intenso, el flujo urinario puede ser torrencial de hasta 10 litros en 24 horas por tanto la Furosemida está contraindicada cuando existe un desequilibrio hidroelectrolítico, tal como hiponatremia (baja concentraciones de sodio en sangre).

Hipocalcemia (baja concentraciones de calcio en sangre), hipocaliemia (bajas concentraciones de potasio en sangre), hipocloremia (baja concentración de cloro en

sangre con una alteración del equilibrio ácido básico) e hipomagnesemia (baja concentración de magnesio en sangre).

Las fluctuaciones de los electrolitos inducidas por la Furosemida se producen muy rápidamente y pueden provocar un coma en pacientes susceptibles, por estos motivos, la Furosemida se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas, estando contraindicada en los pacientes con coma hepático.

Los diuréticos de techo alto pueden aumentar la resistencia a la glucosa, por lo que los pacientes con diabetes bajo tratamiento antidiabético deberán monitorizar sus niveles de glucosa en sangre.

Los neonatos prematuros que sean tratados con Furosemida en las dos primeras semanas de vida tienen un riesgo mayor de un conducto arterioso persistente. Los pacientes con arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca, nefropatía que ocasione una depleción de potasio, hiperaldosteronismo o diarrea deben ser vigilados ya que la hipocaliemia inducida por la Furosemida puede empeorar estas condiciones.

Se debe evitar una diuresis excesiva en los pacientes con infarto de miocardio agudo debido al riesgo de producir un shock, la Furosemida no debe ser administrada a pacientes con anuria (supresión o disminución de la secreción de orina), debido a que una hipovolemia (disminución del volumen circulante en sangre) inducida por el fármaco puede provocar una azoemia (presencia de urea u otras sustancias nitrogenadas en la sangre). (Vademécum, Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida 2010. Version digital. Ver Web gráfica).

Está contraindicada en encefalopatía hepática, embarazo complicado o retención hídrica, oliguria y la posibilidad de interacción y antecedente de hipersensibilidad alérgica a los diuréticos, por este motivo, se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, aunque la Furosemida es un diurético efectivo para muchos pacientes renales. (Nicaragua. Ministerio Salud. Formulario nacional de medicamento 2005. Pág. 198).

La insuficiencia renal puede reducir el aclaramiento del fármaco y, por consiguiente aumentar el riesgo de toxicidad.

La Furosemida se debe utilizar con precaución en pacientes que hayan mostrado intolerancia a las sulfonamidas debido a que ocasionalmente existe una sensibilidad cruzada entre estas y las tiazidas debido a una cierta similitud estructural, sin embargo, el riesgo absoluto de tal reacción cruzada parece ser pequeño.

La Furosemida puede activar o exacerbar el lupus eritematoso sistémico. Los diuréticos de asa pueden reducir el aclaramiento del ácido úrico, exacerbando la gota. En altas dosis y velocidades de infusión excesivas, la Furosemida ocasiona Ototoxicidad.

En particular en pacientes tratados al mismo tiempo con otros fármacos ototóxicos, se comunicado casos de pancreatitis inducida por la Furosemida, por lo que se deberá usar con precaución en pacientes con antecedentes de esta enfermedad. (Vademécum, Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida, 2010.Version digital. Ver Web gráfica).

2.3.6-Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

La Furosemida se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo, aunque no se han realizado estudios controlados en mujeres embarazadas, la Furosemida ha sido utilizada ocasionalmente después del primer trimestre para el tratamiento del edema e hipertensión del embarazo, se excreta en la leche materna y puede ocasionar efectos farmacológicos en los lactantes.

Se ha demostrado que Furosemida causa muertes maternas inexplicables y abortos en conejos con dosis de 2, 4 y 8 veces la dosis máxima oral recomendada para humanos.

Solamente se debe usar en el embarazo si los posibles beneficios justifican el posible riesgo para el feto, se estudiaron los efectos de Furosemida en el desarrollo embrionario y fetal, y en hembras preñadas en ratones, ratas y conejos, y se encuentra que causó muertes maternas inexplicables y abortos en conejos con la dosis más baja de 25 mg/kg. (Vademécum, Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida 2010.Version digital. Ver Web gráfica).

En otro estudio, una dosis de 50 mg/kg también causó muertes maternas y abortos cuando se administró a conejos entre los días 12 y 17 de la gestación, en un tercer estudio, ninguna de las conejas preñadas sobrevivió a una dosis oral de 100 mg/kg.

Los datos de los estudios anteriores indican letalidad fetal que puede preceder a las muertes maternas, los resultados del estudio en ratones y de uno de los tres estudios en conejos también mostraron aumento en la incidencia y severidad de hidronefrosis (distensión de la pelvis renal y, en algunos casos, uréteres) en fetos de hembras tratadas, en comparación con la incidencia en fetos del grupo control.

Como Furosemida se excreta en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administre a una mujer amamantando. Han ocurrido calcificaciones renales en algunos niños severamente prematuros tratados con Furosemida por edema, debido a persistencia del conducto arterioso y enfermedad de la membrana hialina, el denominado Síndrome de Dificultad Respiratoria (RDS) que es un trastorno encontrado en recién nacidos prematuros. (Vademécum, Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida 2010. Version digital. Ver Web gráfica).

2.3.7-Interacciones de la Furosemida

Tal vez sobrevengan interacciones farmacológicas cuando los diuréticos de asa coproporcionan con:

- 1) Aminoglucósidos (sinergia de Ototoxicidad causada por ambos fármacos).
- 2) Anticoagulantes (actividad anticoagulante aumentada).
- 3) Glucósidos digitálicos (incremento de las arritmias inducidas por digitálicos).
- 4) Litio (cifras plasmáticas amentadas de este último).
- 5) Propanolol (aumento de las concentraciones plasmáticas de este fármaco).
- 6) Sulfonilureas (hiperglucemias).
- 7) Cisplatino (incremento de riesgos de Ototoxicidad); inducida por diuréticos.

8) Antiinflamatorio no esteroideos (respuesta diurética disminuida y toxicidad por salicilatos cuando se administran los antiinflamatorios junto con estos últimos en dosis alta).

9) Probenecid (menor respuesta diurética).

10) Diuréticos tiazídicos (sinergia de la actividad diurética de ambos fármacos, con lo que se produce una profunda diuresis).

11) Amfotericina B (mayor posibilidad de efectos tóxicos en el riñón e intensificación y toxicidad del desequilibrio de electrolitos). (Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica, 2007. Pág. 749)

Las alteraciones de los electrolitos tales como hipocaliemia y/o hipomagnesemia pueden predisponer a una intoxicación por digital en algunos pacientes, intoxicación que puede conducir a arritmias fatales, si no hay desequilibrio electrolítico la Furosemida se puede administrar sin problemas concomitantemente con los Glucósidos cardíacos.

El uso simultáneo de Metolazona con un diurético de asa puede conducir a una grave pérdida de electrolitos, por lo que la Metolazona sólo debe usarse en combinación con la Furosemida en pacientes que sean refractarios al tratamiento con Furosemida sola, además, se recomienda una monitorización de los electrolitos séricos y de la función cardíaca, estas precauciones deben extremarse en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.

Por el contrario, la Amiloride, Espirinolactona y Triamterene pueden contrarrestar la hipocaliemia producida por la Furosemida, estos diuréticos han sido utilizados como alternativa a la administración de Suplementos potásicos en pacientes tratados con diuréticos de asa.

Son posibles efectos antihipertensivos aditivos si la Furosemida se utiliza en combinación con otros fármacos que reducen la presión arterial incluyéndose entre estos la Nitroglicerina. La hipovolemia e hiponatremia predisponen a episodios de hipotensión

aguda al iniciarse un tratamiento con inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (ECA).

Aunque la Furosemida y los inhibidores de la ECA se utilizan en combinación de forma rutinaria en el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca, se recomiendan dosis conservadoras.

Los Glucocorticoides con actividad mineralcorticoide (Cortisona, Fludrocortisona, Hidrocortisona, etc.) pueden producir hipocaliemia e hipomagnesemia, al igual que la Amfotericina B, el Cisplatino y otros diuréticos de asa. La administración concomitante de Furosemida con estos fármacos puede producir graves hipopotasemias y/o hipomagnesemias. (Vademécum, Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida 2010. Version digital. Ver Web gráfica).

Tanto el Cisplatino como la Amfotericina B son potencialmente ototóxicos y pueden agravar la Ototoxicidad propia de la Furosemida. Siempre que sea posible, se recomienda monitorizar los niveles de potasio en los pacientes que tengan que ser tratados con estas combinaciones.

Las Resinas hipocolesterolemiantes (como la Colestiramina y el Colestipol) reducen notablemente la absorción y, por tanto, la eficacia de la Furosemida. Se recomienda administrar la Furosemida dos horas antes o 6 horas después de estas Resinas.

Por el contrario, el Clofibrato incrementa los efectos de la Furosemida en particular en los pacientes con hipoalbuminemia (déficit de albúmina en la sangre). En estos pacientes es necesario reducir las dosis de Furosemida.

El aclaramiento del Litio es reducido por la Furosemida, aunque se desconocen los efectos clínicos de esta interacción, se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos de litio con objeto de prevenir una toxicidad por este antidepresivo.

Se sabe que la Indometacina reduce los efectos diuréticos y antihipertensivos de la Furosemida tanto en los sujetos normales como en los hipertensos. (Vademécum,

Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida 2010.Version digital. Ver Web gráfica).

Otros Anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) podrían comportarse de un modo similar: los AINES inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales, aumentando la retención de fluidos y las resistencias periféricas, el riesgo de una Insuficiencia Renal es por tanto mayor cuando se administra la Furosemida concomitantemente con Anti-inflamatorios no esteroídicos.

Aunque existe una creencia generalizada de que la Furosemida aumenta la Ototoxicidad producida por otros fármacos, hay pocas evidencias que apoyen esta afirmación, y sólo ha sido demostrada para la combinación Ácido Etacrínico-Antibióticos Aminoglucósidos, sin embargo, la Furosemida es intrínsecamente ototóxica, en dosis elevadas y velocidades de infusión muy rápidas.

Se recomienda por lo tanto, tomar precauciones si la Furosemida tiene que ser utilizada en pacientes bajo tratamiento con Antibióticos Aminoglucósidos, Capreomicina, Eritromicina, Vancomicina, Cisplatino u otros fármacos que producen Ototoxicidad.

De igual forma, debe evitarse el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos (Aciclovir, Antibióticos Aminoglucósidos, Cisplatino, Ciclosporina, algunas Cefalosporinas, etc.) con la Furosemida o, por lo menos, tomar las debidas precauciones.

La administración concomitante de Furosemida con Bloqueantes Neuromusculares puede aumentar los efectos bloqueantes de estos, aunque la información clínica existente por el momento es limitada.

La Fenitoína (y quizás otros anticonvulsivantes) reducen la biodisponibilidad (velocidad y grado de absorción) de la Furosemida e interfieren con la respuesta clínica.

La Furosemida aumenta los niveles plasmáticos de Metformina en 22%, mientras que la Metformina reduce los niveles plasmáticos de la Furosemida en un 31%, lo que se deberá tener en cuenta si ambos fármacos se administran conjuntamente. (Vademécum,

Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida 2010.Version digital. Ver Web grafía).

El alcohol, que también posee propiedades diuréticas debe ser consumido sólo en pequeñas cantidades en los pacientes tratados con Furosemida, sus efectos diuréticos pueden ser aditivos y producir una deshidratación en algunos pacientes.

La Escina, una saponina del castaño de las Indias, tiene una modesta actividad diurética que puede ser aditiva a la de la Furosemida. Por el contrario, el Gingsen puede antagonizar los efectos diuréticos de la Furosemida y se han comunicado casos de resistencia a la Furosemida con edema, hipertensión y hospitalización aun no se ha podido determinar el mecanismo de esta interacción. (Vademécum, Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida 2010.Version digital. Ver Web grafía).

2.3.8-Reacciones Adversas producidas por Furosemida.

La poliuria (emisión de un volumen de orina superior al esperado) producida por el tratamiento con Furosemida puede producir una pérdida excesiva de fluidos con la correspondiente deshidratación y desequilibrio electrolítico (hiponatremia, hipocaliemia, hipocloremia, hiperuricemia, hipercalcemia, etc.).

Los síntomas son lasitud, confusión mental, cefaleas, calambres musculares, mareos, anorexia, sed, taquicardia, arritmias y náuseas/vómitos.

Las dosis elevadas de Furosemida y la restricción de sodio en la dieta pueden producir hiponatremia son concentraciones plasmáticas de Na^+ menor de 135mmol/L.

Los cambios en las concentraciones de sodio se reflejan mas los cambios del equilibrio de agua que del propio sodio, con aparición de edema, puede ser asintomática o producir náuseas, vómito, cefalalgia, letargo, confusión mental, no suelen haber convulsiones ni coma, salvo que las concentraciones del Na^+ en plasma sean inferiores a 120mmol/L o descienda súbitamente. (Vademécum, Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida 2010.Version digital. Ver Web grafía).

Casi todas las Reacciones Adversas se deben a anormalidades del equilibrio de líquidos y electrolitos. El uso demasiado de Furosemida causa disminución grave del Na^+ corporal total.

Manifestado como hiponatremia, disminución del líquido extracelular, o ambas, relacionadas con hipotensión, filtración glomerular, reducida colapso circulatorio crisis de tromboembolia, en sujetos con enfermedades del hígado, encefalopatía hepática. (Vademécum, Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida 2010. Version digital. Ver Web grafía).

La liberación aumentada del Na^+ hacia los túbulos distal, en particular cuando se combina con activación del sistema renina-angiotensina, incrementa la excreción urinaria de K^+ y H^+ lo que suscita alcalosis hipocloremica. Si la ingestión de potasio K^+ en la dieta no es suficiente, puede aparecer hipocaliemia y quizás esto induzca arritmias cardíacas sobre todo en sujetos que toman glucósidos cardíacos.

La excreción aumentada de Mg^{2+} y Ca^{2+} tal vez produzca hipomagnesemia (un factor de riesgo de arritmias cardíacas) e hipocaliemia (que casi nunca provoca tetania). Pruebas recientes sugieren que los diuréticos de asa deben evitarse en mujeres posmenopáusicas osteopénicas, en quienes el aumento de la excreción de Ca^{2+} puede tener efectos perjudiciales en el metabolismo óseo.

Los diuréticos como la Furosemida con acción en el asa Henle produce hipotonía en el intersticio medular y disminuyen la capacidad máxima de concentración de la orina, con ello aminora la capacidad de la Vasopresina (siglas en inglés AVP) para retener agua, produciendo agotamiento para retener Na^+ y K^+ . (Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica 2007. Pág. 749)

También puede aparecer hiponatremia mediante un proceso de desalinización: ello ocurre cuando la tonicidad urinaria (suma de las concentraciones de Na^+ y K^+) supera a la de los líquidos administrados (incluida la solución salina).

En los pacientes con diabetes mellitus mal compensada el déficit relativo de insulina hace que los miocitos se vuelvan impermeables a la glucosa, por tanto la glucosa es un

osmol o soluto eficaz que retira agua de las células musculares y ocasionando que la concentración de Na^+ en plasma desciende 1.4 mmol/L por cada 100 mg/100ml que se eleva la concentración de glucosa en el plasma resultando hiponatremia.

Si no se administran líquidos hipotónicos la hiponatremia suele acompañarse de choque hipovolémico que es secundario al intenso déficit de sodio y al desplazamiento transcelular del agua.

La hipocaliemia se define como la concentración del K^+ en plasma $<3.5\text{mmol/L}$, por eliminación urinaria, suele acompañarse de alcalosis metabólica por pérdida excesiva K^+ por el riñón, pocas veces hay síntomas salvo que la concentración del K^+ descienda por debajo de 3mmol/L los enfermos suelen quejarse de cansancio, mialgias, episodios repetidos de parálisis o debilidad muscular de los miembros inferiores, sudoración excesiva.

La hipocaliemia más intensa puede producir debilidad progresiva, Hipoventilación (por afectación de los músculos de la respiración), pérdidas por vías digestiva, diarrea, sin embargo la eliminación de las secreciones gástricas no justifican la moderada o intensa disminución de K^+ que a menudo ocurre con el vómito.

La Furosemina con acción en el asa de Henle producen potasuria abundante y la hipocaliemia suele ser más intensa cuando se emplea este fármaco con duración prolongada también en dependencia de la dosis. El hiperaldosteronismo secundario a una cirrosis o nefrosis puede predisponer a una depleción de K^+ cuando se administra la Furosemina.

La hipocloremia producida por la administración de Furosemina se manifiesta por concentraciones plasmáticas de cloro inferior a $98\text{-}106\text{mmol/L}$ en sangre, los cambios en la concentración de cloro se producen en las mismas direcciones que los del sodio. (Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica 2007. Pág. 749)

Excepto para las acidosis metabólicas con depleción de bicarbonato y las alcalosis metabólicas con exceso de bicarbonato (en cuyo caso el sodio puede ser normal) por que la Furosemina inhibe la reabsorción tubular de cloro en el segmento medular y cortical de la rama ascendente gruesa del asa de Henle produciendo excreción excesiva de líquido.

Pueden producir alcalosis metabólica en particular en aquellos pacientes en los que otras condiciones ocasionan pérdidas de potasio como la diarrea, vómitos y excesiva sudoración. (Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica 2007. Pág. 749)

La hipovolemia (disminución del volumen circulante en sangre) puede conducir a hipotensión ortostática (caída de 20 mmHg o más en la Tensión Arterial Sistólica (TAS) o un descenso de la TAS por debajo de 90 mmHg y una caída de 10 mmHg o más en la Tensión Arterial Diastólica (TAD) o un descenso de la TAD por debajo de 60 mmHg.

Dentro de los primeros 3 minutos tras adoptar la posición ortostática y hemoconcentración, que pueden ser potencialmente serias en los pacientes cardíacos crónicos o geriátricos, en estos casos, es necesaria la monitorización de todos estos iones.

La pérdida de volumen también causa azoemia (presencia de urea u otras sustancias nitrogenadas en la sangre) con elevación del nitrógeno ureico que puede conducir a una nefritis intersticial atribuible a la Furosemida. La Furosemida puede ocasionalmente producir hiperuricemia asociada a deshidratación, lo que debe evitarse en particular en los enfermos con gota.

Cuando la Furosemida se administra en grandes dosis por vía parenteral o muy rápidamente puede producir ototóxica manifestada por tinnitus y pérdida de audición transitoria o permanente, esta Ototoxicidad aumenta proporcionalmente a la velocidad de infusión cuando esta pasa de 4 mg/min a 25 mg/min o más, se recomienda no sobrepasar en ningún caso una infusión superior a los 4 mg/min.

La Ototoxicidad se ha observado con mayor frecuencia en los pacientes tratados con otros fármacos ototóxicos o en los pacientes con Insuficiencia Renal Grave. La Furosemida puede producir una intolerancia a la glucosa con hiperglucemia y glucosuria, se han publicado casos en los que Furosemida fué un agente precipitante de la diabetes.

Se han comunicado algunos efectos hematológicos durante el tratamiento con Furosemida incluyendo anemia, anemia hemolítica, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y agranulocitosis, como consecuencia de estas

discrasias sanguíneas pueden producirse fiebre y debilidad. (Vademécum, Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida 2010.Version digital. Ver Web gráfica).

Puede producirse dermatitis y/o fotosensibilidad durante el tratamiento con Furosemida, los pacientes que son sensibles a las sulfonamidas pueden mostrar una hipersensibilidad cruzada a la Furosemida. El lupus eritematoso sistémico puede ser exacerbado y también pueden producirse otras reacciones de hipersensibilización tales como vasculitis sistémica y angitis necrotizante.

Se ha descrito dolor abdominal asociado a náuseas y vómitos indicando una pancreatitis atribuida al tratamiento con Furosemida. Los efectos gastrointestinales incluyen anorexia, constipación y diarrea, raras veces produce ictericia secundaria a colestasis.

Los principales efectos adversos: Hipotensión sintomática, hemoconcentración, aumento en los niveles del lípidos en sangre, urea, ácido úrico, disfunciones auditivas, tinnitus, pancreatitis, síntomas gastrointestinales, reacciones anafilácticas, fiebre, vasculitis, nefritis intersticial, y alto riesgo del conducto arterioso si se usa en niños prematuros. (Vademécum, Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida 2010.Version digital. Ver Web gráfica).

2.4- Aspectos generales del funcionamiento de los riñones y de las vías urinarias.

Normalmente se poseen dos riñones cada riñón posee un uréter que conduce la orina desde la zona de recolección central de los riñones (pelvis renal) hacia la vejiga desde ahí, la orina sale por la uretra hacia el exterior del cuerpo, a través del pene en los varones y de la vulva en las mujeres. (Ver Anexo 2. Imagen B)

Las función principal de los riñones es filtrar los productos metabólicos de desecho y el exceso de sodio y de agua de la sangre, así como facilitar su eliminación del organismo; también ayudan a regular la presión arterial y la producción de glóbulos rojos. (Berkow, M. D. Robert. Manual Merck de información médica para el hogar 2005. Pág. 627)

Cada riñón contiene alrededor de un millón de unidades encargadas de la filtración (neuronas). Una neurona está constituida por una estructura redonda y hueca (capsula de Bowman) que contiene una red de vasos sanguíneos (el glomérulo). Estas dos estructuras conforman lo que se denomina un corpúsculo renal.

La sangre penetra en el glomérulo a presión elevada. Gran parte de la fracción líquida de la sangre se filtra a través de pequeños poros situados en las paredes de los vasos sanguíneos del glomérulo y también por la capa interna de la capsula de Bowman; las células sanguíneas y las moléculas más grandes, como las proteínas no se filtran.

El líquido filtrado, depurado, penetra en el espacio de Bowman (la zona que se encuentra entre las capas internas y externas de la capsula de Bowman) y pasa por el tubo que sale de la misma, en la primera parte del tubo (túbulo contorneado proximal), se resorben la mayor parte del sodio, agua, glucosa y otras sustancias filtradas, las cuales, posteriormente, se reincorporan a la sangre.

El riñón también utiliza energía para transportar selectivamente unas cuantas moléculas de gran tamaño (incluyendo fármacos como la penicilina, pero no las proteínas) y llevarlas hacia el exterior del túbulo, estas moléculas se excretan en la orina aunque sean demasiado grande para pasar a través de los poros del filtro glomerular; la parte siguiente de la neurona es el asa de Henle.

A medida que el líquido pasa a través del asa, el sodio y varios otros electrolitos son bombeados hacia el interior del riñón y el restante queda cada vez mas diluido, este líquido diluido pasa a la siguiente parte de la neurona (el túbulo contorneado distal), donde se bombea mas sodio hacia a dentro, a cambio del potasio que pasa al interior del túbulo.

El líquido proveniente de varias neuronas pasa al interior del llamado tubo colector, en los tubos colectores el líquido puede seguir a través del riñón en forma de orina diluida, o el agua de esta puede ser absorbida y devuelta a la sangre, haciendo que la orina sea más concentrada.

Mediante las hormonas que influyen en la función renal el organismo controla la concentración de orina según sus necesidades de agua, la orina formada en los riñones fluye

por los uréteres hacia el interior de la vejiga, pero no lo hace pasivamente como el agua a través de una tubería.

Los uréteres son tubos musculares que conducen cada pequeña cantidad de orina mediante ondas de contracción en la vejiga, cada uréter pasa a través de un esfínter, una estructura muscular de forma circular que se abre para dejar paso a la orina y luego se va estrechando hasta cerrarse herméticamente. . (Berkow, M. D. Robert. Manual Merck de información médica para el hogar 2005. Pág. 628)

Como el diafragma de una cámara fotográfica, la orina se va acumulando en la vejiga a medida que llega con regularidad con cada uréter, la vejiga, que se puede dilatar aumenta gradualmente su tamaño para adaptarse al incremento de volumen de orina y cuando finalmente se llena envía señales nerviosas al cerebro que transmiten la necesidad de orinar.

Durante la micción, otro esfínter, ubicado entre la vejiga y la uretra (la salida de la vejiga), se abre, dejando fluir la orina, simultáneamente la pared de la vejiga se contrae, creando una presión que fuerza la orina a salir por la uretra, la contracción de los músculos de la pared abdominal añaden una presión adicional a los esfínteres, a través de los cuales los uréteres entran en la vejiga permanecen herméticamente cerrados para impedir que la orina refluya hacia los uréteres. . (Berkow, M. D. Robert. Manual Merck de información médica para el hogar 2005. Pág. 628)

Mantener casi constante el medio interno, incluidos el volumen, la composición, la tonicidad y la distribución de los líquidos orgánicos en los diferentes compartimientos es esencial para la supervivencia.

Con variaciones diarias en el consumo de alimentos sólidos y líquidos, el mantenimiento del medio interno requiere la excreción continua de estas sustancias en cantidades que se equilibren con las ingeridas aunque las pérdidas por intestino, pulmones y piel contribuyen normalmente a esta capacidad excretoria la mayor responsabilidad en la excreción de solutos y agua es de los riñones. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna 2006. Pág.1809).

2.4.1-Alteraciones urinarias

La homeostasis del organismo depende fundamentalmente de procesos celulares que, en conjunto comprenden a la función normal de los riñones. Los trastornos de cualquiera de esas funciones pueden ocasionar diversas alteraciones capaces de influir negativamente en la supervivencia. Las manifestaciones clínicas de esas consecuencias nocivas dependen de la fisiopatología de las lesiones renales. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág.279).

Muchas veces se reconocerán desde el principio por un grupo de síntomas de signos físicos anormales y de alteraciones en los estudios de laboratorio que permitirán llegar al diagnóstico de un síndrome específico conocido. Esos síndromes renales pueden ser la consecuencia de algunas enfermedades generales o de una enfermedad primaria del riñón. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág.1809).

Los síndromes nefrológicos suelen estar integrados por algunos elementos que derivan del proceso patológico subyacente de su duración y suelen incluir uno o varios signos siguientes:

- 1) Alteración del volumen de la orina (oliguria, anuria, poliuria).
- 2) Alteraciones del sedimento urinario (eritrocitos, leucocitos, cilindros y cristales).
- 3) Eliminación anormal de las proteínas séricas (proteinuria).
- 4) Disminución de la tasa de filtración glomerular (siglas en inglés GFR) (hiperazoemia).
- 5) Hipertensión con o sin aumento de volumen general de los líquidos corporales (edema).
- 6) Trastornos de los electrolitos.
- 7) En algunos síndromes fiebres y dolor.

Al combinarse distintas maneras, estas manifestaciones permiten identificar a alguno de los principales síndromes renales, disminuir el número de entidades que intervienen en el diagnóstico diferencial, elegir los métodos de evaluación diagnóstica y ayudar a la toma de

decisiones terapéutica. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna 2006. Pág.1809).

2.4.2- Hiperazoemia.

La hiperazoemia es la disminución de la tasa de filtración glomerular, la medición seriada de la Filtración Glomerular (GFR) es importante en el ámbito hospitalario y en el extra hospitalario y para ello existen varios métodos.

En la mayor parte de las situaciones clínicas agudas no se ha cuantificado la GFR y es necesario calcularla basándose en la concentración sérica de creatinina para averiguar las dosis de medicamentos que conviene administrar y así se puedan eliminar por la orina.

La creatinina sérica es el marcador de la GFR que más se utiliza y guarda la relación directa con la eliminación urinaria de creatinina e inversa con la creatinina sérica (U_{cr} / P_{cr}). La U_{cr} desciende paralelamente al aumento de la P_{cr} .

Si no se reducen las dosis de fármacos que se eliminan por el riñón, la morbilidad y mortalidad pueden aumentar en grados considerables debido a una intoxicación por ellos (por ejemplo por Furosemida). (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna 2006. Pág. 279).

En los enfermos ambulatorios, la creatinina sérica suele utilizarse como sustitutivo de la Filtración glomerular (GFR) aunque con una exactitud mucho menor. En general, los pacientes no presentan síntomas de hiperazoemia hasta que la insuficiencia renal es bastante intensa ($GFR < 15 \text{ml/min}$).

La GFR disminuida causa la retención de productos de desecho nitrogenados (creatinina y nitrógeno ureico en suero). La hiperazoemia puede resultar de disminución de la circulación renal, nefropatía intrínseca o trastornos pos renales (obstrucción uretral) la cuantificación exacta de la GFR es problemática porque los marcadores utilizados habitualmente (urea y creatinina) poseen características que menoscaban su exactitud como marcadores de eliminación.

La eliminación de urea en general subvalora GFR a causa de la reabsorción de urea en los túbulos y genera a veces cifras de apenas la mitad de la GFR valorada con otras técnicas.

La creatinina es un soluto de molécula pequeña que se filtra fácilmente y cuyas concentraciones varían poco de un día a otro, la creatinina sérica puede aumentar rápidamente, también puede ser secretada por el túbulo proximal siguiendo la vía de los cationes orgánicos.

En clínica se dan muchas situaciones en las que no pueden realizarse la depuración de la creatinina y las decisiones relativas a la dosificación de los fármacos deben basarse en la cifra de creatinina sérica. Si está indicado, la GFR se puede medir más exactamente con la depuración de la insulina o con marcadores radio isotópicos, como I-yotalamato o ácido etilendiaminotetraacético.

La gran exactitud de estos métodos se basa en la fidelidad de la cuantificación y en que las sustancias que se emplean no sufren ninguna reabsorción o secreción en el riñón; por ello, deben usarse para vigilar en forma seriada la GFR cuando la creatinina deja de ser probablemente un índice fidedigno de la función renal (como ocurre con los que muestran reducción de la masa muscular debida a la edad a desnutrición o a otras enfermedades simultaneas).

Una vez comprobada la disminución de la GFR, el médico tiene que averiguar si se debe a insuficiencia renal aguda o crónica, las circunstancias clínicas, los datos de la anamnesis y los de estudios de laboratorio permiten llevar acabo fácilmente esa diferenciación.

Ahora bien, las alteraciones características que la insuficiencia renal aguda originan en las pruebas de laboratorio, como la anemia, hiponatremia, hipocloremia, hipocaliemia, hiperfosfatemia, entre otras. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna 2006. Pág. 279).

El tratamiento debe dirigirse a retrasar el avance progresivo de la enfermedad renal y aliviar sintomáticamente el edema, la acidosis, la anemia y la hiperfosfatemia, la insuficiencia renal aguda puede aparecer a consecuencia de trastornos que alteran el flujo

sanguíneo renal (hiperazoemia prerrenal), de enfermedades renales propiamente dichas (que lesionan los vasos, los glomérulos o los túbulos) o de problemas posrenales (obstrucción del flujo urinario en los uréteres, la vejiga o la uretra). (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág. 279).

2.4.3-Alteraciones del volumen de orina.

La anuria es la ausencia completa de la formación de orina, puede deberse a la obstrucción completa de las vías urinarias, oclusión total de las arterias o las venas renales, y a choques (que se manifiestan por profunda hipotensión e intensa vasoconstricción renal).

La necrosis cortical, la Necrosis Tubular Aguda (siglas en inglés ATN) y la Glomerulonefritis de rápido avance también en ocasiones producen anuria.

La oliguria consiste en la diuresis a 24 horas menor de 500ml, puede acompañar a cualquier trastorno causante de insuficiencia renal, el termino no oliguria se refiere a la producción de orina por encima de 500ml/día, que presentan los pacientes con hiperazoemia aguda o crónica.

En la Necrosis Tubular Aguda (ATN) no oligúrica, los trastornos del equilibrio del potasio y del hidrogeno son menos graves que en los pacientes oligúricos y la función renal suele recuperarse con mayor celeridad.

La anuria es la ausencia completa de la formación de orina, puede deberse a la obstrucción completa de las vías urinarias, oclusión total de las arterias o las venas renales, y a choques (que se manifiestan por profunda hipotensión e intensa vasoconstricción renal).

La necrosis cortical, (ATN) y la Glomerulonefritis de rápido avance también en ocasiones producen anuria.

La oliguria consiste en la diuresis a 24 horas menor de 500ml, puede acompañar a cualquier trastorno causante de insuficiencia renal, el termino no oliguria se refiere a la producción de orina por encima de 500ml/día, que presentan los pacientes con hiperazoemia aguda o crónica. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág.283).

En la ATN no oligúrica, los trastornos del equilibrio del potasio y del hidrogeno son menos graves que en los pacientes oligúricos y la función renal suele recuperarse con mayor celeridad. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág.283)

El volumen de orina producida por los riñones depende de la cantidad de líquidos ingeridos, de la función renal y de las necesidades fisiológicas del individuo.

Si la diuresis es $>3\text{L/día}$ se define como poliuria y la orina es diluida ($<250\text{ mosm/L}$), entonces la eliminación total de miliosmoles es normal y se trata de diuresis acuosa. Por sí sola, la información de la anamnesis difícilmente permitirá distinguir entre poliuria y Polaquiúria (micciones frecuentes de pequeños volumen), de tal modo que es necesario recoger la orina de 24 h para detectar tal diferencia. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág. 284)

Se debe averiguar si la poliuria corresponde a diuresis de solutos o de agua, y si la diuresis es apropiada o no a las circunstancias clínicas. Una persona elimina, en término medio, de 600 a 800 mosm/día de solutos, principalmente urea y electrolitos.

La filtración excesiva de un soluto que se reabsorbe poco, como la glucosa, el manitol o la urea, puede reducir la resorción de NaCl y de agua en el túbulo proximal e inducir una mayor diuresis.

La diabetes mellitus descompensada es la causa más frecuente de la diuresis de solutos, y origina disminución de volumen e hipertonia del suero. Como la concentración de Na^+ en la orina es menor que en la sangre, se pierde más agua que Na^+ , y ello va seguido de hipernatremia e hipertonia.

La diuresis yatrogena habitual de los solutos se producen al administrar manitol o medios de contraste radiológico y al consumir alimentos ricos en proteínas (vía enteral o parenteral), que es seguido de una mayor producción y eliminación de urea, con menor frecuencia a veces se observa pérdida excesivas de Na^+ en las enfermedades quísticas del riñón, en el síndrome de Bartter o en el curso de los trastornos túbulo intersticial.

En los trastornos denominados nefropatías con pérdida de sal, las lecciones tubulares disminuyen directamente la reabsorción del sodio e indirectamente la capacidad de respuesta del túbulo a la aldosterona. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág.285).

La formación de orina abundante y diluida corresponde a un cuadro de polidipsia o a diabetes insípida. La polidipsia primaria puede deberse a un hábito adquirido de beber líquidos, a trastornos psiquiátricos, a lesiones neurológicas, o al efecto de algún fármaco.

Si la diuresis es $>3L/día$ se define como poliuria y la orina es diluida ($<250 mosm/L$), entonces la eliminación total de miliosmoles es normal y se trata de diuresis acuosa. Por sí sola, la información de la anamnesis difícilmente permitirá distinguir entre poliuria y Polaquiúria (micciones frecuentes de pequeños volumen), de tal modo que es necesario recoger la orina de 24 h para detectar tal diferencia.

Se debe averiguar si la poliuria corresponde a diuresis de solutos o de agua, y si la diuresis es apropiada o no a las circunstancias clínicas. Una persona elimina, en término medio, de 600 a 800 mosm/día de solutos, principalmente urea y electrolitos.

La filtración excesiva de un soluto que se reabsorbe poco, como la glucosa, el manitol o la urea, puede reducir la resorción de NaCl y de agua en el túbulo proximal e inducir una mayor diuresis.

La diabetes mellitus descompensada es la causa más frecuente de la diuresis de solutos, y origina disminución de volumen e hipertonia del suero. Como la concentración de Na^+ en la orina es menor que en la sangre, se pierde más agua que Na^+ , y ello va seguido de hipernatremia e hipertonia.

La diuresis yatrogena habitual de los solutos se producen al administrar manitol o medios de contraste radiológico y al consumir alimentos ricos en proteínas (vía enteral o parenteral), que es seguido de una mayor producción y eliminación de urea, con menor frecuencia a veces se observa pérdida excesivas de Na^+ en las enfermedades quísticas del riñón, en el síndrome de Bartter o en el curso de los trastornos túbulo intersticial.

En los trastornos denominados nefropatías con pérdida de sal, las lecciones tubulares disminuyen directamente la reabsorción del sodio e indirectamente la capacidad de respuesta del túbulo a la aldosterona.

La formación de orina abundante y diluida corresponde a un cuadro de polidipsia o a diabetes insípida. La polidipsia primaria puede deberse a un hábito adquirido de beber líquidos, a trastornos psiquiátricos, a lesiones neurológicas, o al efecto de algún fármaco. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág.285).

La hipovolemia suele consistir en un estado de pérdida de sodio y agua que supera las cantidades ingeridas de estos elementos y que origina la disminución del volumen del Fluido Extra Celular (siglas en inglés ECF).

Las causas de hipovolemias ajenas al riñón comprenden las pérdidas extras renales de líquidos que se producen por el tubo digestivo, la piel y el aparato respiratorio, y la acumulación de líquidos en el tercer espacio (quemaduras, pancreatitis, peritonitis).

Hay muchos factores que causan pérdidas renales excesivas de agua y NaCl por la orina, incluida la administración de diuréticos, estos fármacos inhiben a lo largo de la nefrona las vías por donde se reabsorbe específicamente el Na⁺.

Cuando aumenta la filtración de solutos no reabsorbidos, como la glucosa o la urea, también puede disminuir la reabsorción tubular del Na⁺ y el agua, lo que induce la diuresis osmótica o de solutos.

El manitol es otro diurético que produce diuresis osmótica por que el túbulo renal es impermeable a este fármaco. Hay muchas nefropatías tubulares e intersticiales que conllevan pérdida de Na⁺, las pérdidas de sodio puede ser renales o extras renales.

También se observan pérdidas excesivas de agua y de Na⁺ en la fase diurética de Necrosis Tubular Aguda (ATN) y después de resolución de la obstrucción bilateral de las vías urinarias. Por último el déficit de mineralocorticoides (hipoaldosteronismo) origina pérdida de Na⁺, aunque la función renal intrínseca sea normal.

La reducción de volúmenes de los filtros extracelulares suelen ser menos intensa, ya que dos tercio de liquido que se pierde proceden del agua intracelular. Las entidades que causan perdidas urinarias de agua son: la Diabetes Insípida Central (CDI) y la diabetes insípida nefrogenas (NDI), debidas respectivamente a una menor secreción de vasopresina de arginina (AVP) y a la falta de repuesta del riñón a la AVP.

La perdida de ECF se manifiesta por reducción del volumen del plasma e hipotensión arterial. La hipotensión se debe a disminución del retorno venoso (precarga) y del gasto cardíaco; con ello se estimulan los barorreceptores del seno carotideo y del cayado aórtico y se activan el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág. 287).

El objetivo final es que se mantenga la tensión arterial media y la circulación coronaria y cerebral. A diferencia de la respuesta del aparato cardiovascular; los efectos en el riñón se dirigen a restablecer el volumen del ECF, por medio de disminución de la GFR y la carga de Na^+ filtrada y lo que es importante, a favorecer la respuesta resorción de Na^+ en el túbulo proximal y reduce la GFR a través de vasoconstricción más intensa de las arteriolas aferentes.

El Na^+ se resorbe también en el túbulo contorneado debido a mayor producción de angiotensina II y al trastorno hemodinámico que sufren los capilares peritubulares. La mayor resorción de Na^+ en el conducto colector es un factor importante en la adaptación del riñón a la reducción del volumen de ECF, y se debe a la mayor secreción de aldosterona y de la AVP.

La hipovolemia suele consistir en un estado de pérdida de sodio y agua que supera las cantidades ingeridas de estos elementos y que origina la disminución del volumen del fluido extra celular (ECF).

Las causas de hipovolemias ajenas al riñón comprenden las perdidas extras renales de líquidos que se producen por el tubo digestivo, la piel y el aparato respiratorio, y la acumulación de líquidos en el tercer espacio (quemaduras, pancreatitis, peritonitis).

Hay muchos factores que causan pérdidas renales excesivas de agua y NaCl por la orina, incluida la administración de diuréticos, estos fármacos inhiben a lo largo de la nefrona las vías por donde se reabsorbe específicamente el Na⁺.

Cuando aumenta la filtración de solutos no reabsorbidos, como la glucosa o la urea, también puede disminuir la reabsorción tubular del Na⁺ y el agua, lo que induce la diuresis osmótica o de solutos.

El manitol es otro diurético que produce diuresis osmótica por que el túbulo renal es impermeable a este fármaco. Hay muchas nefropatías tubulares e intersticiales que conllevan pérdida de Na⁺, las pérdidas de sodio puede ser renales o extras renales. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág. 287).

También se observan pérdidas excesivas de agua y de Na⁺ en la fase diurética de necrosis tubular aguda (ATN) y después de resolución de la obstrucción bilateral de las vías urinarias. Por último el déficit de mineralocorticoides (hipoaldosteronismo) origina pérdida de Na⁺, aunque la función renal intrínseca sea normal.

La reducción de volúmenes de los filtros extracelulares suelen ser menos intensa, ya que dos tercio de líquido que se pierde proceden del agua intracelular. Las entidades que causan pérdidas urinarias de agua son: la Diabetes Insípida Central (CDI) y la Diabetes Insípida Nefrogenas (NDI), debidas respectivamente a una menor secreción de vasopresina de arginina (AVP) y a la falta de repuesta del riñón a la AVP.

La pérdida de ECF se manifiesta por reducción del volumen del plasma e hipotensión arterial. La hipotensión se debe a disminución del retorno venoso (precarga) y del gasto cardíaco; con ello se estimulan los barorreceptores del seno carotideo y del cayado aórtico y se activan el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina.

El objetivo final es que se mantenga la tensión arterial media y la circulación coronaria y cerebral. A diferencia de la respuesta del aparato cardiovascular; los efectos en el riñón se dirigen a restablecer el volumen del ECF, por medio de disminución de la GFR y la carga de Na⁺ filtrada y lo que es importante, a favorecer la respuesta resorción de Na⁺ en el

túbulo proximal y reduce la GFR a través de vasoconstricción más intensa de las arteriolas aferentes.

El Na^+ se resorbe también en el túbulo contorneado debido a mayor producción de angiotensina II y al trastorno hemodinámico que sufren los capilares peritubulares. La mayor resorción de Na^+ en el conducto colector es un factor importante en la adaptación del riñón a la reducción del volumen de ECF, y se debe a la mayor secreción de aldosterona y de la AVP. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. 287).

2.4.4-Alteraciones de líquidos y electrolitos.

El agua es el elemento que más abunda en el organismo, ya que constituye alrededor del 50% del peso corporal en las mujeres y 60% en los varones, esta diferencia se atribuye al distinto al distinto porcentaje de tejido adiposo que comparativamente tienen los varones y las mujeres. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág.285).

El agua corporal total está distribuida en dos grandes compartimientos: 55 a 75% es intracelular y 25 a 45% es extracelular, el fluido extracelular se divide a su vez en espacio intravascular y espacio extravascular.

La concentración de solutos o de partículas que contiene un líquido se denomina Osmolaridad y se expresa en miliosmoles por kilogramo de agua (mosm/kg). El agua atraviesa las membranas celulares para alcanzar el equilibrio osmótico. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág.285).

Los solutos u osmoles extracelulares son muy distintos de los intracelulares debido a sus diferencias de permeabilidad y a la existencia de transportadores y de bombas que intervienen en los intercambios de solutos, las principales partículas del fluido extracelular son el Na^+ , Cl^- y HCO_3^- mientras que el K^+ y los esteres de los fosfatos orgánicos son los osmoles que predominan en el fluido intracelular.

El Na^+ esta principalmente en el compartimiento extracelular, por lo cual la cantidad total de ese ion en el organismo muestra correspondencia con el volumen del fluido

extracelular, del mismo modo, el K^+ y los aniones que lo acompañan predominan en el espacio intracelular y son necesarios para el funcionamiento normal de las células.

En algunas circunstancias, las células del encéfalo pueden alterar su contenido de solutos intracelulares para defenderse de los grandes desplazamientos del agua.

El movimiento de los líquidos entre los espacios intravascular e intersticial se produce a través de la pared capilar y está sometido a las fuerzas de Starling (la presión hidrostática capilar y la presión coloidosmótica) el gradiente de la presión hidrostática transcápilar es mayor que el gradiente de la presión oncótica, y eso facilita el desplazamiento del ultrafiltrado del plasma hacia el espacio extravascular. El líquido vuelve al compartimiento intravascular acompañado al flujo linfático.

Para mantener el estado de equilibrio, es preciso ingerir y eliminar la misma cantidad de agua. Las alteraciones de la homeostasis hídrica dan lugar a hiponatremia o hipernatremia. En las personas normales, las pérdidas forzosas de agua se producen por la orina y las heces y por evaporación a través de la piel y del aparato respiratorio, siendo la menor de todas ellas la que se produce por el aparato digestivo, salvo en los sujetos con diarrea, vómitos, o enterostomías con evacuación abundante. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág.286).

Normalmente tienen que eliminarse 600 mosm diarios, y como la osmolalidad máxima de la orina es de 1200 mosm/kg, la diuresis tiene que ser de 500ml/día, como mínimo, para que se mantengan el equilibrio de los solutos.

El principal estímulo para la ingestión de agua es la sed, sensación que surge cuando aumenta la osmolalidad eficaz o cuando disminuye el fluido extracelular, la eliminación del agua está estrictamente regulada por factores fisiológicos.

El factor determinante de la eliminación de agua por el riñón es la vasopresina de arginina (AVP) antes llamada hormona antidiurética. Entre los factores que influyen en la secreción de AVP se encuentran el volumen circulante (arterial) eficaz, la náusea, el dolor, el estrés, la hipoglucemia, el embarazo y muchos fármacos.

El efecto para estimular la liberación de la AVP se necesita una hipovolemia cuya intensidad sea suficiente para disminuir la tensión arterial media, ya que las pequeñas variaciones de la volemia tienen poco efecto. Se necesitan tres pasos para que el riñón pueda eliminar una sobrecarga de agua:

- 1) Filtración y paso del agua (y electrolitos) a los sitios de la nefrona donde se diluyen la orina.
- 2) Resorción activa del Na^+ y el Cl^- , sin agua en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle y, en menor grado, en la nefrona dista.
- 3) Mantenimiento de la dilución de la orina gracias a la impermeabilidad del conducto colector al agua cuando falta la acción de la AVP. Si se altera cualquiera de estos pasos la eliminación de agua libre disminuye y, en último término, aparece hiponatremia. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág. 286).

Existe una bomba del sodio que expulsa activamente el agua de las células: es la bomba de Trifosfatasa de adenosina (ATPasa) de Na^+ y K^+ . Los mecanismos que regulan el volumen normal de los líquidos corporales mantienen el equilibrio entre la pérdida y el ingreso de Na^+ . Cuando no ocurre así aparecen situaciones patológicas, por exceso o por defecto de Na^+ que se manifiestan por estados edematosos o de hipovolemia, respectivamente. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág. 286)

Los cambios en la concentración de Na^+ reflejan trastornos de la homeostasia del agua mientras que las alteraciones de la cantidad de sodio se manifiestan por contracción o expansión de volumen del ECF y denotan el balance anormal del Na^+ (desequilibrio). (Braunwald F, Kasper. Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág. 286).

2.4.5-Líquidos Corporales y Análisis de Orina

El sedimento urinario normal puede contener una variedad de elementos formes. Puede ser normal, incluso la presencia de pequeños números de eritrocitos, leucocitos y cilindros, por lo general con significado patológico. Así mismo, muchas muestras de rutina sólo contienen muy pocas células epiteliales y tiras de moco.

Los valores numéricos normales no están bien definidos pero son aproximadamente 0 a 2 eritrocitos por campo de alto aumento, 0 a 5 leucocitos por campo de alto aumento y 0 a 2 cilindros hialinos por campo de bajo aumento. Incluso estas cifras se deben tomar junto con otros factores, como tensión reciente o ejercicio energético, contaminación menstrual y la presencia de bacterias en combinación con leucocitos.

Las alteraciones de sedimento urinario se manifiesta cuando la presencia de eritrocitos en la orina se relacionan con daño a la membrana glomerular o lesión vascular dentro del aparato genitourinario. El número de células ayuda a determinar el grado de la lesión renal. (King Strasinger, Susan. Líquidos Corporales y Análisis de orina, 1991. Pág. 124)

Aunque los leucocitos, al igual que los eritrocitos pueden entrar a la orina a través de traumatismo glomerular o capilar, también son capaces de migración ameboidea a través de los tejidos hacia los sitios de infección o inflamación.

No es poco común encontrar células epiteliales en la orina, ya que se derivan del revestimiento del aparato genitourinario, la presencia de cantidades grandes o en forma anormal representan descamación normal de células viejas.

Se observan tres tipos de células epiteliales en la orina y se clasifican según su sitio de origen dentro del aparato genitourinario: células epiteliales escamosas, células epiteliales transicionales o caudadas, células epiteliales tubulares renales. (King Strasinger, Susan. Líquidos Corporales y Análisis de orina, 1991. Pág. 125)

Los cilindros son los únicos elementos encontrados en el sedimento urinario que son exclusivo del riñón. Se forman principalmente dentro de la luz del túbulo contorneado

distal y conductos colectores, dependiendo de su ubicación tienen sus tamaños, y representan una estasis extrema del flujo de orina.

La presencia de cilindros urinarios se llama cilindruria, así los distintos tipos encontrados en el sedimento manifiestan diferentes trastornos clínicos, su componente principal es la proteína de Tamm Horsfall (Glucoproteína excretada por las células tubulares renales).

Varias condiciones, incluyendo pH urinario bajo, aumento en la concentración de solutos y disminución de la tasa de flujo urinario se han relacionado con formación de cilindros sin embargo algunos estudios realizados aun desconocen las causas reales.

Existen diferentes cilindros como son: cilindros hialinos, cilindros de eritrocitos, cilindros de leucocitos, cilindros de células epiteliales, cilindros granulares, cilindros de cera, cilindros de grasa, cilindros anchos. (King Strasinger Susan, Líquidos Corporales y Análisis de orina, 1991. Pág. 126).

La proteinuria no es más que la formación de proteínas anormales en cantidades excesivas, suficiente como para superar la capacidad de resorción de los túbulos.

La carga eléctrica y el tamaño de esas proteínas prácticamente impiden que la totalidad de la albumina, las globulinas y otras proteínas de alto peso molecular atraviesen la pared de los glomérulos. Si esa barrera sufre roturas, no obstante, las proteínas del plasma pueden pasar a la orina. Las proteínas de menor tamaño se filtran fácilmente pero vuelve a resorberse en el túbulo proximal.

Las personas normalmente eliminan menos de 150 mg/día de proteínas enteras y sólo unos 30 mg/día de albumina, el estudio de la magnitud de proteinuria y la composición de las proteínas urinarias dependen del mecanismo de la lesión renal que genera la pérdida de esas proteínas.

Algunas enfermedades glomerulares, como la lesión con cambios mínimos, inducen a una pérdida preferente “selectiva” de albumina. En otras glomerulopatías pueden producirse roturas de la membrana basal y de los diafragmas para filtración produciendo

entonces la pérdida de gran cantidad de proteínas, como la albumina y otras proteínas del plasma.

Cuando la pérdida total de proteínas supera los 3.5g/día suele haber también Hipoalbuminemia, hiperlipemia y edemas (síndrome nefrótico). (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág. 283).

Edema es una tumefacción debida a liquido tisular excesivo o acumulo anormal de líquido en los espacios intersticiales debidas a múltiples causas entre ellas insuficiencia renal, el tratamiento debe dirigirse a corregir la causa básica, pero pueden administrarse diuréticos ahorradores de potasio, para favorecer la eliminación de sodio y agua; las zonas edematosas deben protegerse frente a la presión prolongada, el trauma y las temperaturas extremas.

Se refiere a trastornos electrolíticos cuando no hay una relación constante entre el agua y las partículas o iones, del organismo, el contenido de sodio del organismo equivale aproximadamente a 135-146mEq/kg de peso corporal, toda alteración del contenido sódico normal implica la consiguiente modificación del volumen extracelular.

Cuando se refiere de exceso o déficit de sodio nos estamos refiriendo a exceso o déficit de volumen extracelular, las modificaciones del contenido de sodio, o sea del volumen extracelular, deben corregirse por contenido de sodio en solución isotónica, siempre que no coexistan con el cuadro alteraciones de la Osmolaridad sérica.

Mientras que el contenido de sodio determina el volumen del comportamiento líquido extracelular, el contenido de agua medido en relación con el sodio es decisivo para la Osmolaridad de todos los líquidos corporales. (King Strasinger, Susan. Líquidos Corporales y Análisis de orina, 1991. Pág. 127)

Esta relación, entre el agua y las sustancias disueltas es mantenidas constantemente por el organismo en un nivel de 290 mosm/Kg de agua. La variación de sólo el 1% de este valor normal origina la consiguiente modificación de la eliminación de agua.

Las modificaciones del contenido de agua se reflejan en los volúmenes intra- y extracelular, las alteraciones mayores originan las correspondientes medidas reguladoras del volumen, hay aumento de la excreción de sodio, este comportamiento simple y útil del organismo, determina el tratamiento de las alteraciones del contenido orgánico de agua: la dosificación del aporte de agua se rige estrictamente por la Osmolaridad de los líquidos corporales.

Al igual que para el sodio prescindamos de la distribución precisa del potasio en el organismo y referimos a la apreciación de la importancia de un exceso o déficit de potasio, así como para el diagnóstico y tratamiento de sus alteraciones metabólicas: el contenido de potasio del organismo equivale aproximadamente a 50 mEq/kg de peso corporal. (King Strasinger, Susan. Líquidos Corporales y Análisis de orina, 1991. Pág. 128)

La concentración extracelular depende del equilibrio entre el aporte de oxígeno y las pérdidas renales e intersticiales, así como de los desplazamientos de potasio entre los espacios intra- y extra celular. (King Strasinger, Susan. Líquidos Corporales y Análisis de orina, 1991. Pág. 128)

2.5- Aspectos generales de la Insuficiencia Renal Aguda.

La Insuficiencia Renal Aguda (IRA) es un síndrome de los riñones caracterizado por disminución rápida del filtrado glomerular (horas o días) retención de productos de desecho nitrogenados (sustancias tóxicas de la sangre), alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico y ácido básico, llevando a una acumulación de productos metabólicos de desecho en la sangre como urea.

La Insuficiencia Renal Aguda aparece en aproximadamente 5% de todos los ingresos hospitalarios y entre 10-30% de los ingresos a la unidad de cuidados intensivos.

Por lo general se presenta de forma aislada, aunque suele verse acompañada como parte de disfunción orgánica múltiple, es decir, de insuficiencia de otros órganos, tales como respiratorio, gastrointestinal, cardiovascular, hepática, etc. No es infrecuente que la

enfermedad renal aguda sea complicación de una enfermedad grave. (Braunwald F, Kasper. Harrison Principios de medicina Interna 2006. Pág. 1814)

En Nicaragua la IRA es muy frecuente y sin embargo poco o nada se sabe a cerca de él. Los que lo padecen son rechazados por la sociedad por su carácter de enfermo y por el mismo desconocimiento sobre el tema.

Según estadísticas del Ministerio de Salud, que cuenta con una amplia base de datos sobre esta enfermedad desde hace cuatro años, anualmente en el país se atienden a unas 20 mil personas que padecen este mal y lo más alarmante es que los más afectados son personas de 15 a 51 años. Y el único hospital público que cuenta con los materiales y el personal necesario para tratar este padecimiento es el Lenin Fonseca.

En nuestro medio existe una gran variedad de factores, tanto internos como externos, que pueden llegar a producir IRA, dentro de las externas: vivir en un país de clima tropical que predispone a las personas a sufrir de este tipo de enfermedades por las altas temperaturas o la exposición a ciertas sustancias químicas. (Cano Nubia. Insuficiencia Renal Aguda en Nicaragua 2010. Entrevista)

Dentro de los factores internos: las enfermedades tales como la hipertensión arterial y la diabetes son las más comunes, que en un momento determinado de su evolución llevará a quien la padece a la Insuficiencia Renal Crónica.

También el lupus (cáncer en la sangre), la exposición a altas temperaturas y a pesticidas, así como también la ingesta en dosis altas de analgésicos y antiinflamatorios como los populares Diclofenac e Ibuprofeno, pueden desencadenar la enfermedad, todo esto asociado a la nada envidiable dieta rica en grasas, sal y condimentos del nicaragüense comenta la nefróloga del Hospital Antonio Lenin Fonseca. (Cano, Nubia. Insuficiencia Renal Aguda en Nicaragua 2010. Entrevista)

Las causas de una Insuficiencia Renal Aguda puede ser cualquier afección que disminuya el aporte del flujo sanguíneo hacia los riñones, que obstruya el flujo de la orina que sale de los mismos o que lesione los riñones, diversas sustancias tóxicas pueden

lesionar los riñones como fármacos, tóxicos, cristales que precipitan en la orina y anticuerpos dirigidos contra los riñones.

La causa del suministro insuficiente de la sangre a los riñones puede ser por una pérdida, deshidratación, o lesiones físicas que obstruyen los vasos sanguíneos, el bombeo cardiaco puede estar muy débil (insuficiencia cardiaca) hipotensión arterial extrema (shock) y puede presentarse el síndrome de la insuficiencia hepática (hepatorenal).

La causa de lesiones dentro de los riñones es producto de reacciones alérgicas (por ejemplo a las sustancias radio-pacas utilizadas para las imágenes (radiográficas) por sustancias toxicas, por trastornos que afectan las unidades filtrantes (nefronas) de los riñones, arterias o venas obstruidas dentro de los riñones y por cristales, proteínas u otras sustancias en los riñones. (Berkow, Robert. Manual Merck de información médica para el hogar. 2005 Pág. 636)

La oliguria (diuresis <400ml/día) es frecuente (casi 50%), pero no constante, la IRA suele ser asintomática y se diagnostica cuando el examen bioquímico de los pacientes hospitalizados revela un incremento reciente de urea y creatinina en plasma. La IRA puede complicar una amplia gama de enfermedades que, con fines de diagnóstico y tratamiento se dividen por conveniencia en tres categorías:

- 1) Trastornos de hipo perfusión renal, en los que el parénquima es intrínsecamente normal (hiperazoemia prerrenal, IRA prerrenal en 55%).
- 2) Enfermedades del parénquima renal (hiperazoemia renal, IRA intrínseca en 40%)
- 3) Obstrucción de las vías urinarias (hiperazoemia pos renal, IRA pos renal en 5%)

La mayor parte de las IRA son reversibles, puesto que el riñón destaca entre todos los órganos vitales por su capacidad de recuperarse de una pérdida casi completa de la función, no obstante la IRA es una causa importante de morbilidad y mortalidad intrahospitalaria , debido a una gran medida a la gravedad de la enfermedades que la desencadena . (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna 2006. Pág.1814).

2.5.1-Hiperazoemia pre-renal (IRA pre-renal)

Las claves clínicas de hiperazoemia prerrenal son síntomas de sed, hipotensión ortostática y taquicardia, reducción de la presión venosa yugular, disminución de la turgencia cutánea sequedad de las mucosas y reducción de la sudación axilar, reducción de la diuresis y del peso corporal.

El tratamiento con inhibidores de la ciclooxigenasa; Antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), inhibidores de la actividad de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ACE) o bloqueadores del receptor de angiotensina II y la exploración clínica puede revelar estigmas de hepatopatías crónicas o hipertensión portal, insuficiencia cardíaca avanzada, sepsis u otras causas de hipovolemia “efectiva”. (Braunwald F, Kasper. Harrison Principios de medicina Interna 2006. Pág. 1814)

.5.2-Etiología y fisiopatología (IRA prerrenal)

Es la forma más común de la IRA y constituye una respuesta fisiológica e hipoperfusión renal leve o moderada. Se corrige rápidamente tras la restauración del flujo sanguíneo renal y de la presión de la filtración glomerular, la hiperazoemia prerrenal puede complicar cualquier proceso que ocasiona hipovolemia, bajo gasto cardíaco, vasodilatación sistemática o vasoconstricción renal selectiva.

La hipovolemia induce un descenso de la presión arterial media que es detectado como un menor estiramiento de los barorreceptores arteriales y cardíacos, la noradrenalina, angiotensina II y AVP actúan en un intento de mantener la perfusión cardíaca y cerebral, reducen la pérdida de sal por las glándulas sudoríparas, estimulan la sed y la apetencia por la sal, y favorecen la retención renal de sal y agua.

Perfusión glomerular, presión de ultrafiltración y filtrado glomerular se mantienen en condiciones de hiperfusión leve debido a diversos mecanismos compensadores. (Braunwald F, Kasper. Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág. 1814)

La angiotensina II induce la constricción de las arteriolas aferentes, como consecuencia se preserva la presión intraglomerular, aumenta la fracción de plasma renal filtrada por los glomérulos y se conserva la tasa de filtración glomerular, durante los estados de hipoperfusión intensa estos mecanismos compensadores se muestran inadecuados, disminuyen la GFR y sobreviene una IRA prerrenal. (Braunwald F, Kasper. Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág. 1815)

Las presiones arteriales medias es de casi 80mmHg; una hipotensión con cifras menores que éstas se acompañan de un decremento inmediato de la GFR, si la hipotensión es menos graves se presenta hiperazoemia prerrenal en los ancianos y en los pacientes con alteraciones de las arteriolas aferentes.

Los fármacos que interfieren en la respuesta adaptativa de la microcirculación renal pueden convertir una hipoperfusión renal compensada en una hiperazoemia prerrenal manifiesta o bien desencadenar el avance. (Braunwald F, Kasper. Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág. 1814)

Los inhibidores de la biosíntesis renal de prostaglandinas (inhibidores de la ciclooxigenasa); antiinflamatorios no esteroideos [NSAID]) o de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y los bloqueadores del receptor de angiotensina II son los principales responsables y deben utilizarse con precaución en los estados en que se sospecha de hipoperfusión renal.

Los NSAID no alteran la GFR en personas sanas, pero pueden desencadenar hiperazoemia prerrenal en enfermos con disminución de volumen o con insuficiencia renal.

2.5.3-Hiperazoemia renal intrínseca (IRA intrínseca)

Esta puede complicar numerosos trastornos que afectan al parénquima renal. Desde el punto de vista anatómico-clínico se divide en:

- 1) Enfermedades de los grandes vasos renales.
- 2) Enfermedades de la microcirculación renal y los glomérulos.

- 3) IRA isquémica y nefrotóxica.
- 4) Enfermedades tubulointersticiales.

Una gran parte de las hiperazoemia renales intrínsecas se deben a isquemias (IRA isquémica) o a nefrotoxinas (IRA nefrotóxica), agresiones que normalmente inducen necrosis tubular aguda (ATN). Aproximadamente de 20% a 30% de los enfermos con IRA isquémica o nefrotóxica no muestran signos clínicos, ni morfológicos de necrosis tubular, lo cual destacan la importancia del daño subletal del epitelio tubular y otras células renales. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág. 1815).

2.5.4-Etiología y fisiopatología de la IRA isquémica y nefrotóxica.

La hiperazoemia prerrenal y la IRA isquémica forman parte del espectro de manifestaciones de la hipoperfusión renal. La IRA isquémica difiere de la hiperazoemia prerrenal donde la hipoperfusión, induce una lesión isquémica de las células parenquimatosas renales, en particular del epitelio tubular, y donde la recuperación suele tardar una a dos semanas una vez que se normaliza la perfusión, ya que se precisa la regeneración de las células tubulares.

La isquemia determina una necrosis cortical con insuficiencia renal irreversible. Sobreviene en enfermos que sometidos a cirugías cardiovasculares o con traumatismos graves, hemorragias, sepsias, disminución del volumen o combinación de ellos. La evolución de la IRA Isquémica presenta tres fases: Inicio, mantenimiento y recuperación. (Braunwald F, Kasper. Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág. 1815)

Con gran parte de las nefrotoxinas la incidencia de IRA se eleva en el anciano y en los pacientes con hipovolemia. La vasoconstricción intrarrenal contribuye de manera decisiva a la IRA debida a medios de contrastes radiológicos (nefropatías por medios de contrastes) estas dos sustancias inducen IRA por este mecanismo fisiopatológico compartiendo rasgos con la IRA prerrenal, un descenso agudo del flujo sanguíneo renal y la GFR.

Una fracción de sodio reducida en los casos más graves se aprecian signos de ATN, la nefropatía por medios de contraste se presenta como un incremento agudo pero reversible.

Este síndrome puede estar relacionado con la dosis y su incidencia se reduce solo un poco en los enfermos de alto riesgo empleando medios de contraste no iónicos hipoosmolares más costosos. También se presentan fenómenos fisiopatológicos en la IRA inducida por muchos antibióticos y preparados anticancerosos.

Las nefrotoxinas endógenas más comunes son: calcio, mioglobina, hemoglobina, urato, oxalato, y cadenas ligeras de mieloma, la Hipocalcemia puede reducir el filtrado glomerular por que induce vasoconstricción intrarrenal, los depósitos de fosfato cálcico contribuyen a la lesión en el riñón. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. 1817).

2.5.5-Hiperazoemia pos-renal (IRA pos-renal)

La obstrucción de las vías urinarias es responsable del 5% de IRA, un riñón puede depurar suficiente y excretar desechos nitrogenados que se generan diario, la causa de IRA es por obstrucción entre el meato uretral externo y el cuello de la vejiga.

La causa más frecuente es obstrucción del cuello de la vejiga puede ser por enfermedades prostáticas (hipertrofia, neoplasia o infección), vejiga neurógena o fármacos anticolinérgicos. La obstrucción uretral puede ser intraluminal (cálculos, coágulos) por infiltración de la pared uretral o por compresión externa.

Durante las primeas fases de la obstrucción, la filtración glomerular continuada induce un aumento de la presión intraluminal por encima de la obstrucción, lo que ocasiona finalmente distensión gradual del uréter proximal, de la pelvis renal y de los cálices, así como decremento de la GFR.

Aunque una obstrucción aguda puede ocasionar un incremento inicial del flujo sanguíneo renal, posteriormente ocurre vasoconstricción arteriolar que ocasiona una mayor reducción del filtrado glomerular. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág. 1817).

2.5.6-Etiología y fisiopatología de la IRA pos-renal

La hiperazoemia posrenal aguda se presenta con dolor suprapúbico o en la fosa renal si se produce una distensión aguda de la vejiga, del sistema colector renal y de la cápsula, respectivamente. Un dolor cólico en la fosa renal que se irradia a la ingle es sugerente de obstrucción uretral aguda.

Debe sospecharse una enfermedad prostática en los varones con antecedentes de nicturia, polaquiúria y micción intermitente y próstata aumentada de tamaño o indurada en el tacto rectal.

Las causas de la obstrucción del flujo de orina es por una dilatación de la próstata o por tumor que presiona sobre el tracto urinario Es probable que exista vejiga neurógena en los pacientes tratados con anticolinérgicos, o que presentan signos físicos de disfunción autónoma.

También en la IRA pos-renal puede tener un sedimento inactivo, aunque son frecuentes la hematuria y la piúria en los casos de obstrucción intraluminal y de enfermedades prostáticas. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág. 1818).

2.5.7-Síntomas y diagnósticos.

Los síntomas dependen de la insuficiencia renal de la concentración de iones y de la causa subyacente, el cuadro que conduce a la lesión renal a menudo produce síntomas graves que no tienen relación con los riñones, por ejemplo antes de la insuficiencia renal puede manifestarse fiebre elevada shock, insuficiencia cardiaca e insuficiencia hepática.

Circunstancias que pueden ser más graves que cualquiera de los síntomas provocados para la propia insuficiencia renal, algunas de las situaciones que provocan la insuficiencia renal aguda también afectan a otras partes del organismo.

Por ejemplo, la granulomatosis de Wegener, que lesiona los vasos sanguíneos en los riñones puede dañar también los vasos sanguíneos de los pulmones y producir hemoptisis, es decir tos sanguinolenta, las erupciones cutáneas son características de algunas causas de

insuficiencia renal aguda, como la poliarteritis, el lupus eritematoso sistémico y algunos medicamentos tóxicos.

La hidronefrosis puede provocar insuficiencia renal aguda debido a la obstrucción del flujo de orina. El reflujo de la orina al interior de los riñones hace que la zona de recolección (pelvis renal) se dilate, produciendo un dolor que varía de leve a muy agudo, alrededor del 10% de las personas presentan sangre en la orina. (Berkow, Robert. Manual Merck de información médica para el hogar, 2005 Pág. 636)

La insuficiencia renal aguda se sospecha cuando disminuye el volumen de producción de orina. Los análisis de sangre que determinan las concentraciones de creatinina y de nitrógeno ureico en la sangre (productos de desechos presentes en la sangre que normalmente son eliminados por los riñones) contribuyen a ratificar el diagnóstico. Un aumento progresivo de la creatinina indica insuficiencia renal aguda, durante el examen clínico, el médico explora los riñones para determinar si están agrandados o si duelen al tacto.

Un estrechamiento de la arteria principal que va al riñón puede producir un ruido como de corriente (murmullo), que se puede escuchar cuando se coloca un fonendoscopio en la espalda encima de los riñones.

Cuando se detecta una vejiga aumentada de tamaño, el médico puede inducir un catéter en la misma para averiguar si está demasiado llena de orina, especialmente en las personas de edad avanzada; el flujo de orina por lo general se obstruye a la salida de la vejiga (la abertura de la misma hacia la uretra), como consecuencia, la vejiga aumentada de tamaño y la orina refluye lesionando los riñones.

Cuando se sospecha de una obstrucción, se practica un examen del recto o de la vagina, según el caso, para determinar si una masa está causando la obstrucción en cualquier de dichos zonas. Los análisis de laboratorio pueden ayudar a indicar con toda precisión la causa de la insuficiencia renal y la gravedad de la misma.

En primer lugar se examina la orina a fondo, si la causa de la insuficiencia renal es un inadecuado aporte sanguíneo o una obstrucción urinaria, generalmente la orina es anormal,

pero cuando se trata de un problema interno de los riñones puede contener sangrado o aglomerados de glóbulos rojos y blancos, la orina puede también contener grandes cantidades de proteínas o tipos de proteínas que normalmente no están presentes en ella. (Berkow, Robert. Manual Merck de información médica para el hogar, 2005 Pág. 636)

Los análisis de sangre detectan valores anormalmente elevados de urea y creatinina y desequilibrios metabólicos, como acidez anormal (acidosis), una concentración elevada de potasio (hipopotasemia) y una baja concentración de sodio (hiponatremia) los estudios de los riñones con prueba de imagen son útiles, ya sea la ecografía o la tomografía axial computarizada (TC) se pueden realizar estudios con rayos x de las arterias o de las venas renales (angiografías).

Cuando la obstrucción de los vasos sanguíneos sea la causa probable, cuando se sospeche que las sustancias radio-pacas utilizadas en los estudios radiográficos entrañan demasiado riesgo; se puede realizar una resonancia magnética nuclear (RM), si dichos estudios no revelan la causa de la insuficiencia renal pueden ser necesarios practicar una biopsia. (Berkow, M.D. Robert, Manual Merck de información médica para el hogar, 2005. Pág.637).

2.5.8-Tratamiento.

La Insuficiencia renal aguda y sus complicaciones se pueden tratar con éxito, el índice de supervivencia es variable y oscila desde menos del 50% para los que sufren Insuficiencia de varios órganos, hasta cerca del 90% para aquellos con disminución del flujo de sangre a los riñones causada por la pérdida de líquido corporal producida por una hemorragia, vómitos o diarrea. (Berkow, M.D. Robert, Manual Merck de información médica para el hogar, 2005. Pág.637).

La prevención es fundamental porque no existe tratamiento específico de la IRA en ninguna de las complicaciones. Se debe proteger la función cardiovascular y el volumen intravascular en los pacientes de alto riesgo, como los ancianos y los pacientes con Insuficiencia Renal pre-existentes, el restablecimiento energético del volumen intravascular

reduce la IRA después de cirugía mayor, traumatismos, quemaduras o cólera. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág. 1821).

La frecuencia de IRA nefrotóxica disminuye si se ajusta la posología de las posibles nefrotoxinas según la superficie corporal y la filtración glomerular; por ejemplo se puede reducir las dosis o la frecuencia de administración de medicamentos en los enfermos con un trastorno renal conocido. La creatinina es un índice insensible de la GFR y puede sobreestimarla en pacientes pequeños o ancianos, la dosificación de los fármacos se debe calcular según edad y peso.

Los diuréticos, los inhibidores de la ciclooxigenasa y de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), los bloqueadores del receptor de angiotensina II y otros vasodilatadores deben administrarse con cautela a pacientes con posible hipovolemia verdadera o efectiva con enfermedad nefrovascular, porque pueden precipitar hiperazoemia prerrenal o convertirla en una IRA isquémica. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág. 1818).

El Alopurinol y la diuresis alcalina forzada constituyen medidas valiosas en los enfermos con alto riesgo de nefropatías agudas por uratos ya que limita la producción de ácido úrico y evita la precipitación de los cristales de urato en los túbulos renales. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág. 637).

En general para prevenir y tratar las complicaciones se puede optar por lo siguiente:

- En IRA isquémica se debe restablecer la hemodinámica sistémica y la perfusión renal, y en la IRA nefrotóxica eliminar las nefrotoxinas considerando medidas específicas (p. ej., diuresis alcalina forzada, quelantes).
- Cuando se presente sobrecarga de volumen intravascular se debe restringir la sal (1-2 g/d) y agua (usualmente <1 L/d) y diuréticos (en general bloqueadores de asa \pm tiazidas).
- En casos de hiponatremia restringir la ingestión de agua libre (<1 L/d), evitar soluciones intravenosas hipotónicas (incluidos los sueros glucosados).

- En hiperpotasemia se debe restringir el K^+ de la dieta (usualmente $<40\text{mmol/d}$), eliminar los suplementos de K^+ y de los diuréticos ahorradores de K^+ , también eliminar las resinas de intercambio iónico fijadoras de potasio (p. ej., poliestirensulfonato sódico), la glucosa (50ml de dextrosa al 50%) e insulina (10 unidades de insulina regular), el bicarbonato sódico (usualmente 50-100 mmol), el Gluconato cálcico (10 ml de solución al 10% en 5 minutos).
- Cuando se presente una acidosis metabólica, se deben restringir las proteínas de la dieta (en general 0.6g/kg y día de alto valor biológico), el bicarbonato sódico (mantener el bicarbonato sérico $>15\text{mmol/l}$ ó el pH arterial >7.2) o diálisis.
- En casos de hiperfosfatemia se debe de restringir la ingestión dietética de fosfato (en general, $<800\text{ mg/día}$), también los agentes fijadores de fosfato (carbonato cálcico, hidróxido de aluminio).
- En caso de Hipocalcemia, administrar carbonato cálcico (si es asintomático, o si se ha de administrar bicarbonato sódico) o Gluconato de calcio (10-20ml de solución al 10%).
- Cuando se presenta hipermagnesemia se debe suspender los antiácidos que contengan $\text{Mg } 2+$
- En hiperuricemia no suele precisarse tratamiento [si $<900\text{mmol/L}$ ($<15\text{ mg/dl}$)]
- En la nutrición se debe de restringir las proteínas de las dieta, carbohidratos, nutrición enteral o parenteral (si La recuperación es prolongada).
- Algunas indicaciones en caso de que se requiera diálisis: manifestaciones clínicas (síntomas o signos de uremia), una sobrecarga de volumen intravascular intratable, hiperpotasemia o acidosis intensa resistente a las medidas conservadoras, y diálisis profiláctica ente urea. (Braunwald F, Kasper, Harrison Principios de medicina Interna, 2006. Pág. 1823).

2.6-El Género, edad y salud.

2.6.1-Género

Las mujeres tienen una mayor necesidad de servicios de salud que los hombres debido al uso de servicio de salud tanto preventivo como terapéutico siendo esto derivado particularmente de su rol biológico en la reproducción. Las funciones reproductivas femeninas generan un conjunto de necesidades particulares de atención referidas a la anticoncepción, embarazo, parto y puerperio.

Las mujeres presentan más alta morbilidad a lo largo del ciclo de vida, debido a incidencias altas de trastornos agudos, una mayor prevalencia de enfermedades crónicas no mortales y a su mayor longevidad. Los hombres por su parte, tienden a utilizar más los servicios de urgencias, internamientos Hospitalarios (a causas de accidentes, suicidios y conflictos armados) y en cuanto a enfermedades aparecen el cáncer de pulmón, la cirrosis hepática y el SIDA, etc., siendo estos solo algunos ejemplos.

En resumen puede decirse que las diferencias en los patrones de utilización de servicios entre hombres y mujeres son el reflejo de mujeres de:

1. Principalmente, distintos tipos de necesidades de atención.
2. Patrones de Socialización diferencial con respecto al reconocimiento de los síntomas, estos en relación a la percepción de las enfermedades y la conducta de búsqueda de atención.

Por otro lado las mujeres en el ámbito laboral tienen una inserción desventajosa con empleos pocos remunerados, o porque no trabajan por dedicarse a la crianza de sus hijos por lapsos de tiempos o por el resto de sus vidas, lo que impide el acceso a recursos económicos que le permitan pagar planes de seguros médicos. (Gómez Gómez, Elsa. Equidad Género y salud: retos para la acción, 2005. Pág. 50-52)

2.6.1-Edad.

El perfil del país publicado en un boletín epidemiológico del año 2003 indica que el 43% de la población era menor de 15 años de edad. También se estimó que para el 2000 existían 4,7% de adultos mayores entre el total de población, y 45% eran hombres. El grupo de 75 y más años representaban el 1% del total de la población.

Dentro de las principales causas de muerte en los menores de 1 año estaban trastornos del periodo perinatal, neumonías, diarreas y gastroenteritis, sepsis bacteriana de recién nacido y malformaciones congénita. Entre los niños de 1 a 4 años las causas fueron neumonía, diarrea, gastroenteritis y accidentes de transporte.

Los adolescentes (10 – 14 y 15 – 19 años) presentaron como principales causas de muerte las defunciones asociadas a desastres naturales, intoxicaciones por plaguicidas y los accidentes. La tasa de fecundidad para mujeres de 15-19 mostraba que 30% de las madres eran de estas edades.

Nicaragua presentaba (2006-2007) una de las tasas de fecundidad más bajas de Centroamérica después de Costa Rica. La excepción eran las mujeres de 15 a 19 años con la tasa de fecundidad adolescentes más alta de los países de Centroamérica, representando el segundo lugar después de Guatemala. (Instituto Nacional de información de desarrollo (INIDE) y Ministerio de salud de la República de Nicaragua. 2006/07. INIDE.2008.) (Nicaragua. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico. 2003)

2.7- Factores de riesgos que afectan a la respuesta del organismo a los fármacos.

La velocidad con que los fármacos entran y salen del organismo varía según las personas. Son diversos los factores que afectan a la forma en que un fármaco se absorbe, distribuye, metaboliza y se excreta, así como su efecto final en el paciente.

Entre otras causas, es distinta la respuesta a los fármacos debidos a diferencias genéticas o bien por estar tomando dos o más fármacos que contienen una interacción entre sí, o por padecer enfermedades que influyen sobre los efectos del fármaco.

2.7.1-Genética.

Las diferencias genéticas (heredadas) entre individuos afectan la cinética del fármaco, la velocidad de movimiento a través del organismo. La farmacogenética es el estudio de las diferencias genéticas en las respuestas a los fármacos.

Debido a su característica genética algunas personas metabolizan los fármacos lentamente. Un fármaco puede acumularse en el organismo de tales personas y causar toxicidad. Otras tienen unas características genéticas que les permiten metabolizar los fármacos rápidamente.

En este caso, un fármaco puede ser metabolizado tan rápidamente que su concentración en la sangre nunca alcanza los valores necesarios para ser efectivos.

Pero en algunas, si se administra en dosis elevadas o con otros fármacos que utiliza el mismo sistema para ser metabolizado, dicho sistema puede verse desbordado y entonces el fármaco alcanza concentraciones toxicas. Los médicos deben individualizar las terapias para que el paciente reciba una dosis suficiente de fármaco que permita lograr un efecto terapéutico con una toxicidad mínima.

Deben seccionar con precisión el fármaco, considerar la edad, el sexo y la talla del paciente, así como su dieta y origen étnico; así pueden determinar la dosis cuidadosamente. Este proceso se complica debido a la presencia de enfermedades, al uso de otros fármacos y al escaso conocimiento sobre las interacciones de estos factores. (Berkow, M. D. Robert. Manual Merck de información médica para el hogar, 2005. Pág. 36-38)

2.7.2-Terapia farmacológica múltiple.

Muchos factores pueden aumentar la probabilidad de una reacción adversa al fármaco estos incluyen el uso simultaneo de varios fármacos, la vejes o la corta edad del paciente, el embarazo, ciertas enfermedades y factores hereditarios.

El tomar varios fármacos a la vez, con o sin prescripción médica, aumenta el riesgo de una reacción adversa a los mismos. El número y la gravedad de las reacciones adversas aumentan de formas desproporcionadas con la cantidad de fármacos ingeridos. El consumo de alcohol que puede considerarse una sustancia toxica, aumenta el riesgo.

La revisión periódica por parte del médico o del farmacéutico de todos los fármacos que se toman, contribuye a reducir el riesgo de presentar reacciones adversas. (Berkow, M. D. Robert. Manual Merck de información médica para el hogar, 2005. Pág. 47-48)

El riesgo de efectos secundarios es muy elevado en las personas mayores por que pueden tener muchos problemas de salud, y por eso toman diversos fármacos con y sin prescripción médica. Algunas personas de edad avanzada no comprenden las instrucciones para el uso correcto de los fármacos.

El Funcionamiento de los riñones y la capacidad del organismo para eliminar los fármacos disminuyen con la edad. Además, estos procesos se complican a menudo por la desnutrición y la deshidratación.

Las enfermedades pueden alterar la absorción, el metabolismo, y la eliminación de un fármaco, así como la respuesta del organismo al mismo. Debido a factores hereditarios, algunos pacientes pueden ser más propensos a los efectos tóxicos de ciertos fármacos.

Todavía se desconocen en gran medida el ámbito de las interacciones mente-cuerpo, incluyendo aspectos como la actitud mental, punto de vista, la fe en uno mismo y la confianza en los médicos. (Berkow, M. D. Robert. Manual Merck de información médica para el hogar, 2005. Pág. 48).

APARTADO III

DISEÑO

METODOLÓGICO

3.1-Tipo de estudio.

Por su temporalidad, es un estudio Retrospectivo porque parte de un efecto y regresa a buscar la causa en un tiempo único de Enero 2006-Octubre 2010 también llamado ex post facto por el momento en que ocurrió el hecho y el momento de realizar la investigación, se planificó la investigación y se ejecuta después de sucedido el fenómeno.

Según la amplitud con respecto al proceso de desarrollo del estudio es de Corte Transversal porque se refiere a un corte en el tiempo (fotografía sociológica) y la recolección de información se hizo de los expedientes clínicos en una sola ocasión en busca de las RAM que se presentaron tras la exposición del fármaco y de inmediato se procedió a su procesamiento y análisis.

Por el nivel de profundidad del conocimiento es de tipo descriptivo porque se describen las características más importantes de los sujetos de estudio, su condición de paciente con Insuficiencia Renal Aguda, el tipo de Reacción Adversa Medicamentosa (RAM), las dosis en que se presentan las reacciones, etc.

Este estudio es de tipo cuantitativo, porque los datos recolectados de los expedientes clínicos se analizaron con los métodos, técnicas e instrumentos (software sencillo conocido como el Paquete Microsoft Office Excel 2007) propios del análisis cuantitativa, estableciendo las representaciones graficas y porcentuales.

3.2- Descripción del ámbito de estudio

Este estudio fue realizado en el Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez”, ubicado en el costado Noroeste del mercado Roberto Huembés en la capital (Managua) de Nicaragua. Es un centro de referencia Nacional, brinda atención a toda la población capitalina y departamental.

En la actualidad cuenta con 214 camas curvables y 16 no curvables, con servicios de cirugía (general, de cuello, de tórax, vascular, ortopedia y traumatología, maxilo facial),

medicina (infectología, neumología, reumatología, interna, neurología, hemato-oncología, cardiología, endocrinología, anestesiología, patología).

Brinda servicios críticos (emergencia, psiquiatría, unidad de cuidados intensivos UCI, unidad de cuidados coronarios UCC), medios de diagnósticos, patología, centro nacional de cardiología, broncoscopio, cirugía laparoscópicas, salas de operaciones (5 quirófanos).

3.3- Universo y muestra.

3.3.1.-Universo

- El universo está constituido por 44 expedientes clínicos de los pacientes, de los cuales al hacer la exploración exhaustiva debían cumplir con todos los criterios de inclusión del estudio y principalmente presentar Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) por la administración de Furosemida I.V.

3.3.2.-Muestra

- La muestra está constituida por 13 expedientes clínicos de los pacientes que presentan Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) por la administración de Furosemida I.V, los datos de los pacientes fueron elegidos de los 44 expedientes clínicos. En el estudio se puede afirmar que la muestra es representativa lo cual es el 30% de todo el universo, aseverando que el 30% de 44 es 13.

3.4- Criterios de selección de la muestra.

3.4.1.-Criterios de inclusión

- Pacientes hospitalizados de 20-80 años de edad.
- Pacientes que fueron tratados con Furosemida I.V
- Pacientes que presentaron Insuficiencia Renal Aguda como patología base de ingreso.
- Pacientes que al revisar sus expedientes presentaron Reacciones Adversas Medicamentosas por la administración del fármaco en estudio.

3.4.2.-Criterios de exclusión

- Pacientes no hospitalizados y que no presentaban el rango de edad de 20-80 años.
- Pacientes que no fueron tratados con Furosemida I.V
- Pacientes que no presentaron Insuficiencia Renal Aguda como patología base de ingreso.
- Pacientes que al revisar sus expedientes no presentaron Reacciones Adversas Medicamentosas por la administración del fármaco en estudio.

3.5- Variables

3.5.1.-Variable Independiente

- Edad.
- Sexo.

3.5.2.-Variables dependientes

- Dosis
- Reacciones Adversas Medicamentosas por la administración de Furosemida I.V
- Otros fármacos administrados, además del fármaco en estudio.
- Otras patologías, presentes además de la patología base.

3.6- Operacionalización de las variables.

Variable	Definición conceptual	Indicadores.	Intervalo	Instrumento
Edad	Tiempo biológico transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de estudio.	Años.	20-35 años 36-51 años 52-67 años 68-80 años	Expedientes clínico.
Sexo	Es una característica genéticamente definida.	-	Masculino y femenino.	Expedientes clínico.
Dosis	Concentraciones plasmáticas (concentración mínima eficaz y la concentración mínima tóxica)	mg.	40 mg 60 mg 80 mg	Expediente clínico, Perfil-fármaco terapéutico.
Otras patologías, además de la patología de base.	Enfermedades	Signos, Síntomas	Hipertensión, cardiopatía y neumonía.	Expediente clínico, Perfil-fármaco terapéutico.
Reacciones Adversas Medicamentosas	Efecto indeseado por la administración de las dosis normalmente utilizadas, para el tratamiento de una enfermedad.	Tipo A, Tipo B, Tipo C, Tipo D.	Poliuria Hiponatremia Hipocaliemia Ototoxicidad	Expedientes clínicos, perfil-fármaco terapéutico.
Otros fármacos además del fármaco en estudio.	Farmacoterapia de soporte que se administra conjuntamente al fármaco en estudio	-	Digoxina, Levofloxacina, Heparina, etc.	Expedientes Clínicos, perfil-fármaco terapéutico.

3.7- Materiales y métodos.

3.7.1.-Materiales para recolectar la información

- La técnicas utilizadas fue la elaboración del instrumento de medición llamada ficha de recolección de datos, válida y confiable, es una técnica muy conocida en los estudio de casos y controles de expedientes clínicos que permite la selección, revisión y análisis de los datos recopilados. (Ver Anexo 3.)

3.7.2.-Materiales para procesar la información

- Para el procesamiento de la información se utilizó el software sencillo conocido como el Paquete Microsoft Office Excel 2007, pudiéndose llegar a establecer las relaciones porcentuales de los datos analizados, así como las representaciones gráficas del fenómeno en estudio.

3.7.3.-Métodos

- En este estudio se aplica el método cuantitativo, teniendo en cuenta que este es un estudio retrospectivo, de corte transversal, descriptivo y cuantitativo, la recolección de la información se llevó a cabo por la exploración exhaustiva de los expedientes clínicos y perfiles fármaco terapéuticos de los pacientes que presentaron Reacciones Adversas Medicamentosas por la administración de Furosemida I.V en el Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez”.

Una vez que estos datos fueron extraídos se reflejaron en la hoja de recolección de información y se procedió a su análisis todo esto se hizo para poder establecer las relaciones porcentuales de causalidad entre las Reacciones Adversas Medicamentosas y la administración de Furosemida I.V

APARTADO IV

4.1- RESULTADOS

4.1.1.-La Edad y sexo como características generales en los pacientes con Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) por la terapia de Furosemida I.V

Dentro de las características esta la *edad*, los pacientes comprendía un rango entre 20-80 años; de 20-35 años 15.4% (2 pacientes), de 36-51 años 38.4% (5), de 52-67 años 15.4% (2), y de 68-80 años 30.8% (4). (Ver Anexo 4. Tabla 4.1.1 A. Gráfico 4.1.1 A)

Con respecto al *sexo* de los pacientes de manera general el femenino representan 61.6% (8 pacientes) y el masculinos 38.4% (5). (Ver Anexo 5. Tabla 4.1.1 B. Gráfico 4.1.1 B)

4.1.2.-Intervalo de tiempo de las dosis de Furosemida I.V que produjo Reacciones Adversas Medicamentosas en pacientes con Insuficiencia Renal Aguda.

Otro aspecto a mencionar son los *intervalos de tiempo* que fueron aplicadas las *dosis*, cada 6 horas se administraba (40 mg) 15.4% (2 pacientes); cada 8 horas (40 mg) 61.5%(8); cada 12 horas (60 mg) 7.7% (1); cada 24 horas (80 mg) 15.4% (2). (Ver Anexo 6. Tabla 4.1.2. Gráfico. 4.1.2)

4.1.3.-Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) que se presentan por la terapia de Furosemida I.V en los pacientes con Insuficiencia Renal Aguda (IRA).

De acuerdo a los resultados obtenidos las *RAM* de mayor incidencia es Poliuria en todos los casos, en el 100% (13 pacientes), hiponatremia 79.9% (10); hipocaliemia 61.5 (8); hipocloremia 38.4% (5); Ototoxicidad 92.3 (12). (Ver Anexo 7. Tabla 4.1.3. Gráfico 4.1.3)

4.1.4.-Clasificación de las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) que se presentan con la terapia de Furosemida I.V en los pacientes con Insuficiencia Renal Aguda, según la categoría de riesgo tipo A, B, C, D de los medicamentos (Propuesta por Rawlins y Thompson).

Según la *clasificación de RAM*, las de Tipo A se presentan en un 20% esta es poliuria las de Tipo B 20% Ototoxicidad y Tipo C hiponatremia, hipocaliemia e hipocloremia 60%.(Ver Anexo 8. Tabla 4.1.4. Gráfico 4.1.4)

4.1.5.-Se Determina en los pacientes con Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) la presencia de patologías y fármacos que influyen como factores de riesgo en la terapia de Furosemida I.V.

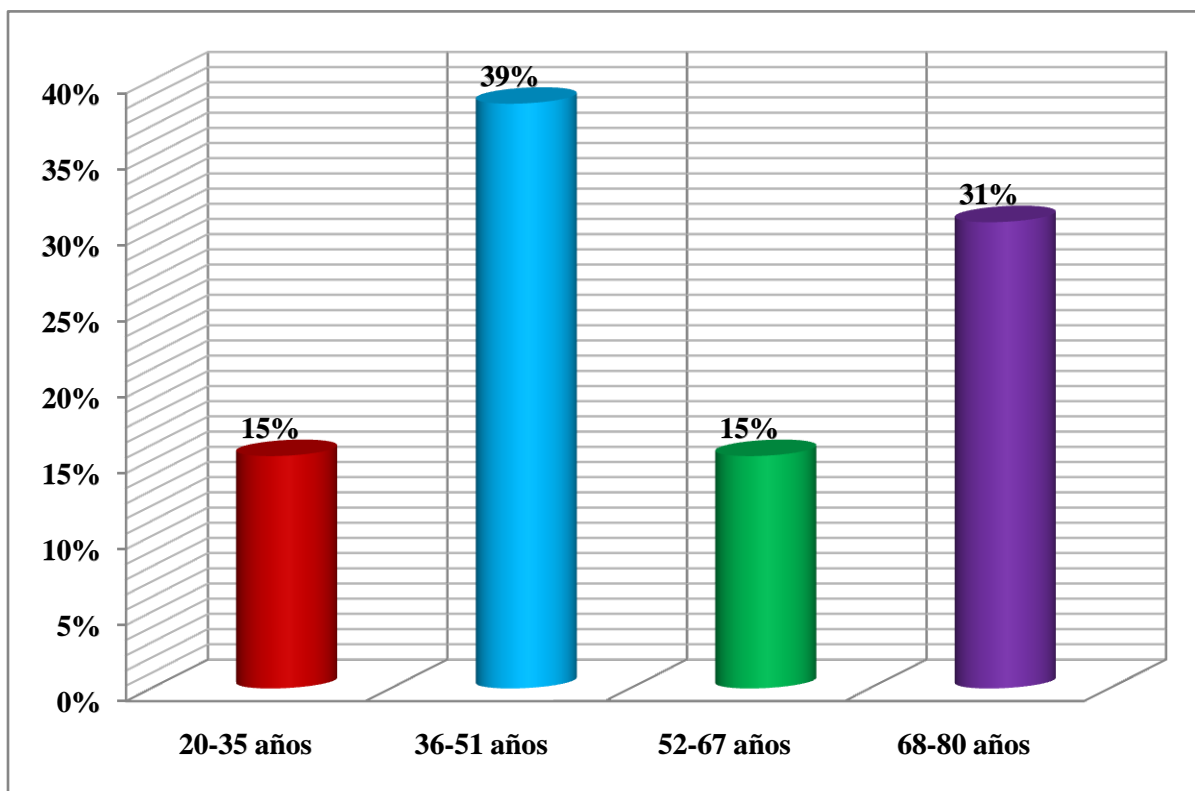
Dentro de los factores de riesgos están las *patologías* que presentaban los pacientes en el momento del ingreso según los expedientes clínicos, además de la patología de base (Insuficiencia Renal Aguda) se presentó Cardiopatía 38.5% (5 pacientes); Neumonía 23.1 % (3); Diabetes mellitus tipo II 15.4%(2); Bronquitis Crónica 7.7%(1); Insuficiencia hepática 7.7% (1); VIH (SIDA) 15.4% (2) (Ver Anexo 9. Tabla 4.1.5 A. Gráfico 4.1.5 A)

Otro factor de riesgo fue la administración de otros *fármacos* a los pacientes además de Furosemida I.V se observa Ceftriaxona 46.2% (6 pacientes), Digoxina 15.4% (2); Ranitidina 46.2 (6); Metoclopramida 15.4 (2); Fluconazol 7.7% (1); Aspirina 100 mg 23.1 (3); Insulina NPH 15.4 (2); Isosorbide 30.8 (4). (Ver Anexo 8. Tabla 4.1.5 B. Gráfico 4.1.5 B)

4.2- ANALISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En este estudio la edad de los pacientes con Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) comprendía un intervalo de 36-51 años, siendo este el de mayor incidencia representando un 39%, le continuaba el intervalo de 68-80 años (Ver Gráfico N°4.1.1)

Gráfico N° 4.1.1. A -La Edad como características generales en los pacientes con Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) por la terapia de Furosemida I.V



Fuente: Base de datos extraída de los expedientes clínicos de pacientes ingresados al Hospital “Escuela Roberto Calderón Gutiérrez” de Enero 2006 a octubre 2010.Elaborado por el Investigador.

Los datos proporcionados por la Dra. Cano nefróloga del país, describen que según estadísticas del Ministerio de Salud, se cuenta con una amplia base de datos sobre Insuficiencia Renal Aguda (IRA) desde hace cuatro años, anualmente en el país se atiende a

unas 20 mil personas que padecen de (IRA), y lo mas alármate es que los más afectados son personas de 15 a 51 años.

Aunque hay una pequeña diferencia coinciden con los resultados obtenidos en el estudio por que la mayoría de los pacientes ingresados a este hospital con Insuficiencia Renal Aguda (IRA) y con RAM por Furosemida I.V comprendían el intervalo de edad de 36-51 años.

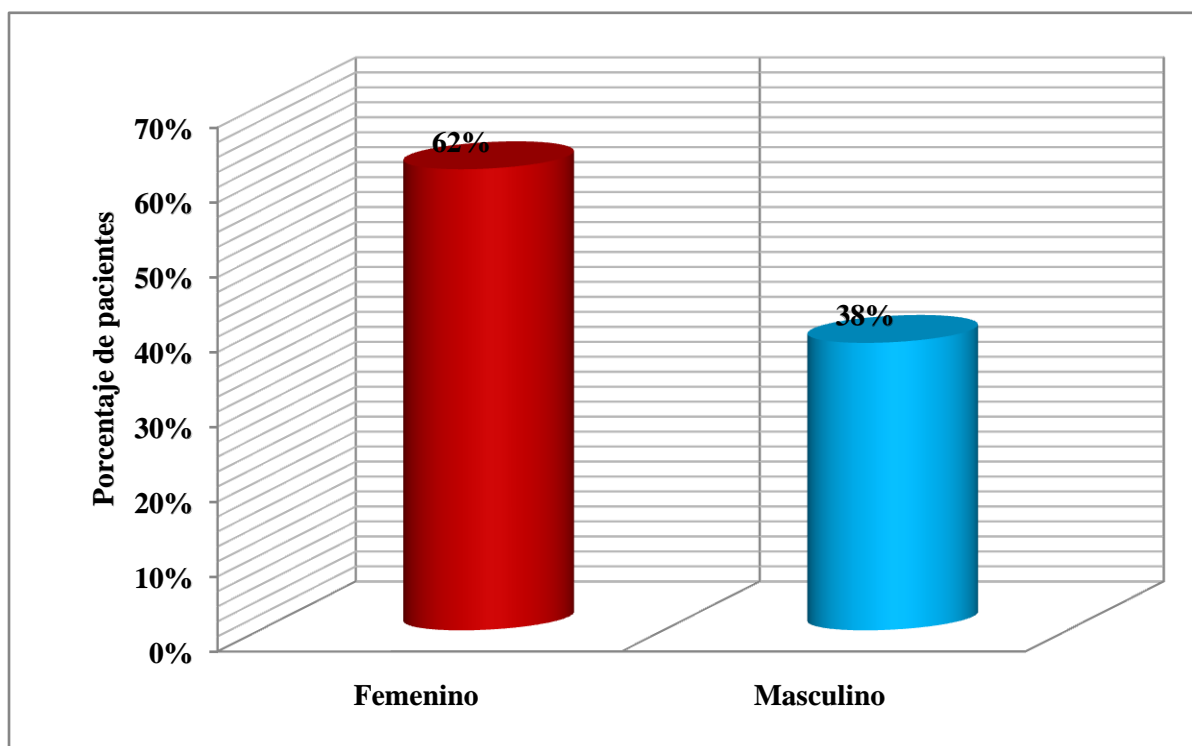
Según el perfil del país publicado en un boletín epidemiológico Volumen 24 se estimó que para el año 2000 existían 4,7% de adultos mayores entre el total de población y 45% eran hombres.

La Dra. Cano expresa que “la IRA por lo general se presenta de forma aislada aunque suele verse acompañada como parte de disfunción orgánicas múltiples es decir de insuficiencia de otros órganos como: respiratorios, gastrointestinal, cardiovascular, hepática, etc.

En el estudio también se observa una frecuencia alta en los intervalos de 68-80 años, porque el adulto mayor con IRA presenta también mayor riesgo de RAM, por la existencia de múltiples patologías, por que el funcionamiento de los riñones y la capacidad del organismo para eliminar los fármacos disminuyen con la edad, el estado de paciente que presenta, las dosis administradas y el uso de otros fármacos.

Desde el punto de vista del género los pacientes que presentaron mayor frecuencia de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) se observa que fueron mujeres con 62%, esto se debe a que demográficamente la población Nicaragüense en general son mayormente mujeres, el ingreso hospitalario predominante tiene un mayor porcentaje de mujeres y por lo tanto mayor incidencia o presencia de efectos adversos en las mujeres. (Ver gráfico N° 4.1.2)

Gráfico N° 4.1.1. B -El Sexo como características generales en los pacientes con Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) por la terapia de Furosemida I.V



Fuente: Base de datos extraída de los expedientes clínicos de pacientes ingresados al Hospital “Escuela Roberto Calderón Gutiérrez” de Enero 2006 a octubre 2010.Elaborado por el Investigador.

Gómez, Gómez, Elsa explica en la revista panamericana de la salud, *Equidad, género y salud*. Que las mujeres tienen una mayor necesidad de servicios de salud más que los

hombres, siendo estos preventivos como terapéuticos derivados por su rol biológico en la reproducción (necesidad de anticoncepción, embarazo, parto y puerperio.)

En cambio los hombres utilizan los servicios sólo cuando se trata de urgencias, internamiento hospitalario (a causa de accidentes, suicidios y conflictos armados)

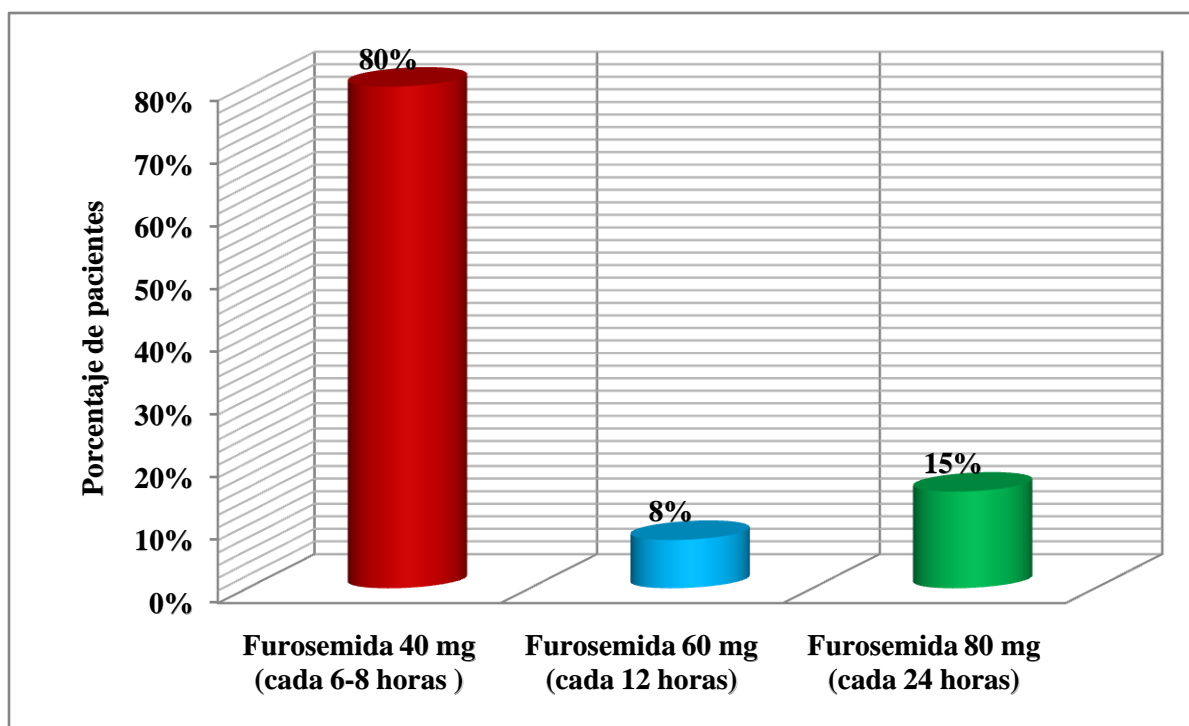
Braunwald F, Kasper, en su obra Harrison principios de medicina interna 2006. Explica: El agua es el elemento que más abunda en el organismo, ya que constituye alrededor del 50% del peso corporal en las mujeres y 60% en los varones, esta diferencia se atribuye al distinto porcentaje de tejido adiposo que comparativamente tienen los varones y las mujeres.

No existen estudios que indiquen ¿por qué? Furosemida produce Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) más en las mujeres, pero puede estar relacionado con la cantidad de agua que eliminan con el tratamiento de Furosemida, se dice que el agua se encuentra en un 50% del peso corporal en las mujeres y en 60% en los hombres, por tanto al utilizar Furosemida las mujeres tienden a perder líquido rápidamente en comparación a los hombres y tal diferencia provoca la presencia RAM.

Las dosis de mantenimientos de Furosemida IV indicadas por el Vademécum 2010, el Formulario Nacional de Medicamento (FNM) y el Thompson PLM son: Parenteral: Adultos: 20-40mg día I.V. I.M; Niños: 1-2mg/Kg/ c 6-12 hrs I.V. I.M; Neonatos: 1-2mg/Kg/ 1 0 2 veces al día I.V. I.M.

En este estudio las dosis administradas que causaron Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) fueron: 40 mg cada 6-8 horas en un 80% siendo esta la de mayor incidencia, 60 mg cada 12 horas cada 12 horas en un 8% y 80 mg cada 24 horas en un 15%.(Ver Gráfico 4.1.2)

Gráfico N°4.1.2.-Intervalo de tiempo de las dosis de Furosemida I.V que produjo Reacciones Adversas Medicamentosas en pacientes con Insuficiencia Renal Aguda.



Fuente: Base de datos extraída de los expedientes clínicos de pacientes ingresados al Hospital “Escuela Roberto Calderón Gutiérrez” de Enero 2006 a octubre 2010.Elaborado por el Investigador.

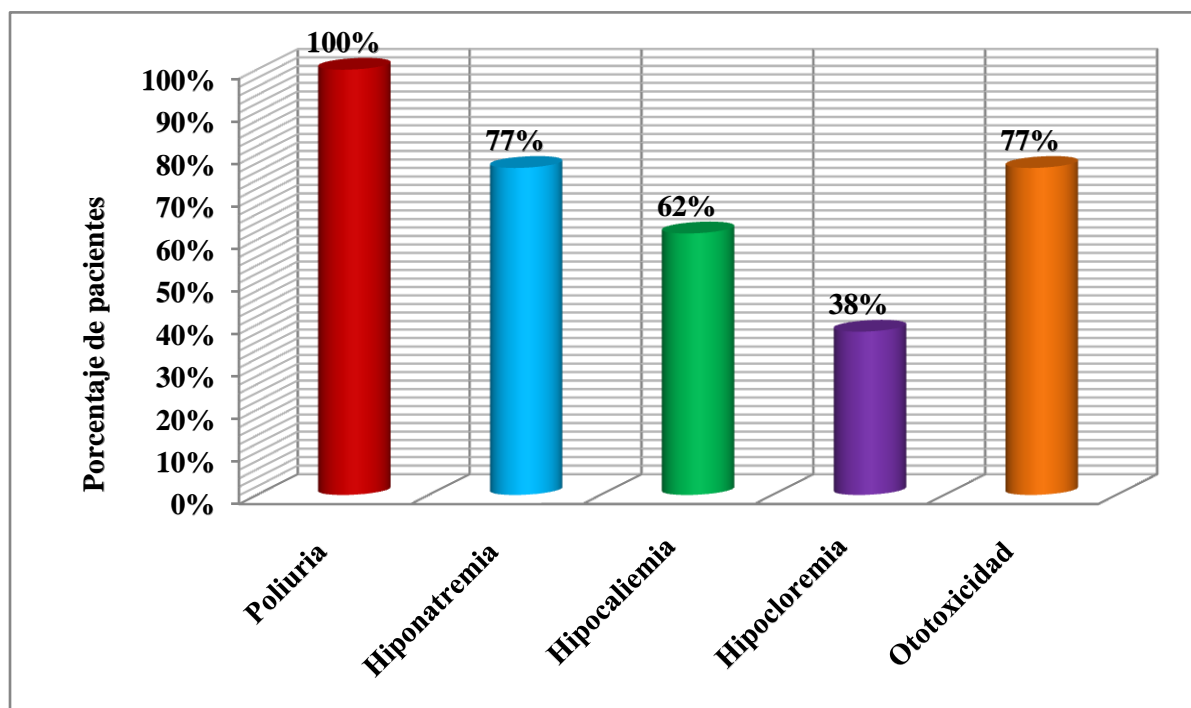
Esto se debe a las exposiciones continuas o prolongadas del fármaco aún cuando se ha descrito que Furosemida se comporta con vida media prolongada en los pacientes con Insuficiencia Renal Aguda. Por lo tanto el paciente estaba más expuesto a presentar RAM.

Al comparar este estudio con el realizado por Ho KH y Sheridan DJ en el 2006 donde explican que altas dosis se asocian a un incremento en el riesgo de Ototoxicidad, recomiendan el uso de la menor dosis capaz de inducir la diuresis deseada, la dosis máxima diaria de Furosemida no ha sido establecida, y se ha observado sordera permanente con dosis equivalente a 80 mg/hora.

Se puede decir que se relacionan un poco aunque tienen también algunas diferencias, por que el fármaco administrado a los pacientes con Insuficiencia Renal Aguda (IRA) también produjo Ototoxicidad pero en dosis de 40 mg administrada cada 6-8 horas, en estos pacientes la dosis varía de acuerdo a su gravedad y la necesidad de producir la diuresis.

De acuerdo a los resultados obtenidos las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) que se observaron fueron Poliuria 100%, Hiponatremia y Ototoxicidad ambas 77%, Hipocaliemia 62% y la hipocloremia 38% (Ver gráfico 4.1).

Gráfico N°4.1.3-Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) que se presentan por la terapia de Furosemida I.V en los pacientes con Insuficiencia Renal Aguda (IRA).



Fuente: Base de datos extraída de los expedientes clínicos de pacientes ingresados al Hospital “Escuela Roberto Calderón Gutiérrez” de Enero 2006 a octubre 2010. Elaborado por el Investigador.

Según el Vademécum 2010 versión electrónica (ver Web gráfica) explica que la emisión de un volumen de orina superior al esperado consiste en una poliuria producido por el tratamiento con Furosemida, puede producir una pérdida excesiva de fluidos con la correspondiente deshidratación y desequilibrio electrolítico (Hiponatremia, Hipocaliemia, Hipocloremia etc.).

Las notas de enfermería reflejan que los pacientes eliminaban volúmenes de orina superior a los 3 litros en 24 horas es por esto que realizaban un cambio en la dosis o concentración administrada de Furosemida I.V en la hoja del perfil farmacoterapéuticos pero no lo explicaban por escrito.

Según Goodman & Gilman en las Bases farmacológicas de la terapéutica. Los diuréticos como la Furosemida con acción en el asa de Henle producen hipotonía en el intersticio medular y disminuyen la capacidad máxima de concentración de la orina, con ello aminora la capacidad de la vasopresina (AVP) para retener agua, produciendo agotamiento para retener Na^+ y K^+ .

También puede aparecer Hiponatremia mediante un proceso de desalinización: con ello ocurre cuando la tonicidad urinaria (suma de las concentraciones de Na^+ y K^+) supera a la de los líquidos administrados (incluida la solución salina)

Las dosis elevadas de Furosemida y la restricción de sodio en la dieta de los pacientes les producía hiponatremia son concentraciones plasmáticas de Na^+ menor de 135mmol/L según los parámetros establecidos, la aparición de edemas pueden ser asintomática o producir náuseas, vómitos, cefalalgias, letargo, confusión mental entre otros. En este caso los pacientes presentaban edemas en miembros inferiores.

La liberación aumentada de Na^+ hacia los túbulos distales, en particular cuando se combina con activación del sistema renina-angiotensina, incrementa la excreción urinaria de K^+ lo que suscita alcalosis hipocloremica explica Goodman & Gilman.

La ingestión de K^+ en la dieta de los pacientes no es suficiente y el Fármaco se emplea con duración prolongada por eso aparece Hipocaliemia. Según las notas de enfermería los pacientes solían quejarse de cansancio, mialgias, debilidad muscular sobre todo de los miembros inferiores, sudoración excesiva esto son algunos síntomas que refieren la presencia de Hipocaliemia.

La Furosemida inhibe la reabsorción tubular de cloro en el segmento medular y cortical de la rama ascendente gruesa del asa de Helen produciendo excreción excesiva de líquido y manifestando concentraciones plasmáticas de cloro inferior a 98-106mmol/L en sangre esto

se debe a que los cambios en las concentraciones de cloro se producen en las mismas direcciones que los del sodio explica Goodman & Gilman.

En los expedientes clínicos se observan los análisis clínicos de orina los cuales muestran valores bioquímicos anormalmente bajos de sodio potasio y cloro debidas a la perdida excesiva de líquidos.

Cuando la Furosemida se administra en grandes dosis por vía parenteral o muy rápidamente puede producir Ototoxicidad manifestada por tinnitus y perdida de la audición transitoria o permanente, esta Ototoxicidad aumenta proporcionalmente a la velocidad de infusión cuando esta pasa de 4 mg/min a 25 mg/min o más también se observa Ototoxicidad en los pacientes tratados con otros fármacos ototóxicos o en los pacientes con Insuficiencia Renal Grave, explica el Vademécum, 2010. Version digital. (Ver Web grafía).

Cuando se explora los expedientes clínicos y las notas de enfermería se observa que a los pacientes les administraban dosis continuas y prolongadas de Furosemida I.V de 40 mg cada 6-8 horas lo cual pudo producir la Ototoxicidad, cabe destacar que estos eran pacientes con Insuficiencia Renal Aguda (IRA) y con la presencia de otras patologías primarias que podrían agravarse.

En los perfiles farmacoterapéuticos se encuentra la administración de otros fármacos sobre todo antibióticos como Anfotericina B, Ceftriaxona por la presencia de infecciones entre otros estos podrían haber ocasionado Ototoxicidad en los pacientes con IRA”

Al comparar este estudio con el realizado en el 2006 por Ho KH y Sheridan DJ, en un Hospital de Madrid en España, se encuentra que su objetivo estaba enfocado también en los efectos adversos de Furosemida en pacientes que presentaban IRA.

DJ Ho KH y Sheridan DJ, investigan que el uso de Furosemida en altas dosis se asocia a un incremento en el riesgo de Ototoxicidad y que los potenciales efectos adversos son Ototoxicidad, depleción de volumen, alcalosis metabólica y alteraciones electrolíticas también que se observaron sordera permanente con dosis de 80 mg/hora.

Aunque ambos estudios presentan algunas diferencias coinciden con la aparición de reacciones como Ototoxicidad y alteraciones electrolíticas.

Al comparar este estudio con el realizado en 1994 por el Dr. Patricio Solís Paniagua en el este mismo Hospital pero antes llamado Manolo Morales Peralta en Managua, Nicaragua se encuentran diferencias significativas respecto a la presencia de RAM producidas por Furosemida. En el estudio del Dr. Solís se presentan reacciones como Hipopotasemia, Hiperuricemia, Hipercalcemia, Hiperfosfatemia, Alcalosis, Hiperglucemias, Deshidratación.

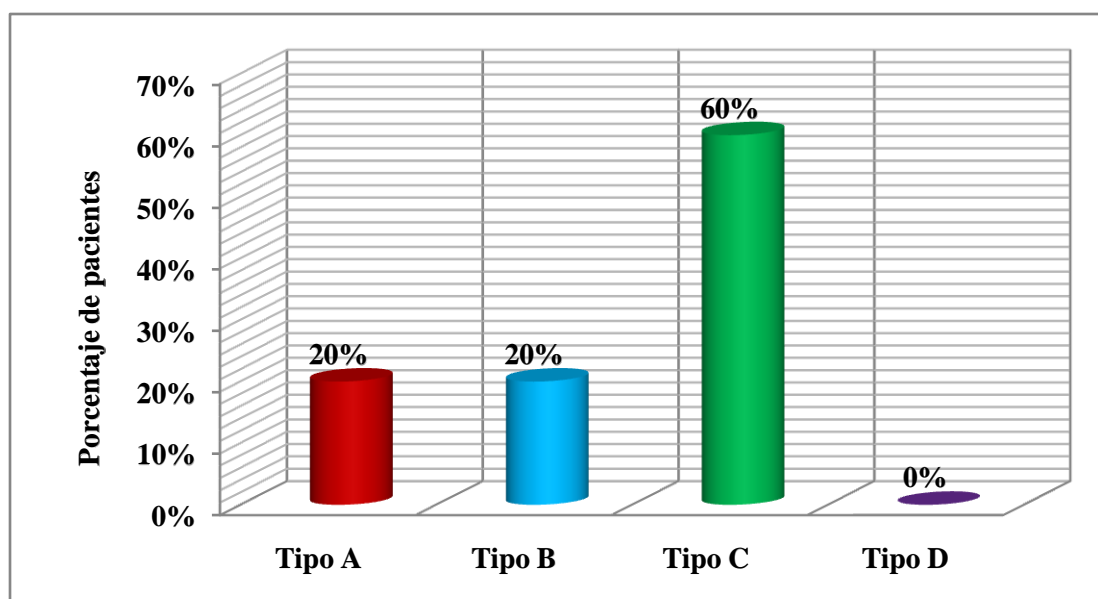
Solo se coincide con Hipopotasemia también llamada Hipocaliemia, estas diferencias se deben a que el estudio del Dr. Solís no solo se realizo en pacientes con IRA sino en pacientes que presentaban diferentes enfermedades durante ese período, por tanto Furosemida tenía una farmacodinamia y farmacocinética diferente en estos pacientes.

En la actualidad se acepta la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson como la más adecuada para las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM), la cual es de Tipo A, B, C y D, está indicado en la obra principios de epidemiología del medicamento de J.R. Laporte; G. Tagnoni. 1993.

Las RAM encontradas en el estudio Fueron Poliuria, Hiponatremia, Hipocaliemia, Hipocloremia y Ototoxicidad, clasificándolas se obtiene lo siguiente:

La teoría dice: Las Reacciones de tipo A son las de acción o efecto farmacológico exagerados pero normales de un fármaco administrado a dosis terapéuticas habituales. Algunos ejemplos son: la hemorragia por anticoagulantes o somnolencia por ansiolítico etc. En el estudio se observa solo poliuria que es de esperar por acción directa del fármaco, que coincide con esta definición, con una incidencia del 20%.(Ver Gráfico N° 4.1.4)

Gráfico N°4.1.4.-Clasificación de las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) que se presentan con la terapia de Furosemda I.V en los pacientes con Insuficiencia Renal Aguda, según la categoría de riesgo tipo A, B, C, D de los medicamentos (Propuesta por Rawlins y Thompson).



Fuente: Base de datos extraída de los expedientes clínicos de pacientes ingresados al Hospital “Escuela Roberto Calderón Gutiérrez” de Enero 2006 a octubre 2010.Elaborado por el Investigador.

Luego las reacciones de tipo B son efectos totalmente aberrantes que no son de esperar sobre la base de las propiedades farmacológicas de un medicamento administrados a dosis terapéuticas habituales. Por ejemplo: La enorme mayoría de reacciones de hipersensibilidad.

En el estudio se observa Ototoxicidad este efecto tiene causa e importancia en el oído interno donde las alteraciones electrolíticas contribuyen a Ototoxicidad inducida por el fármaco, que de cierta manera coincide con esta definición, con una incidencia del 20%.

También se ha propuesto que los efectos indeseables de tipo C serían los asociados a tratamientos prolongados.

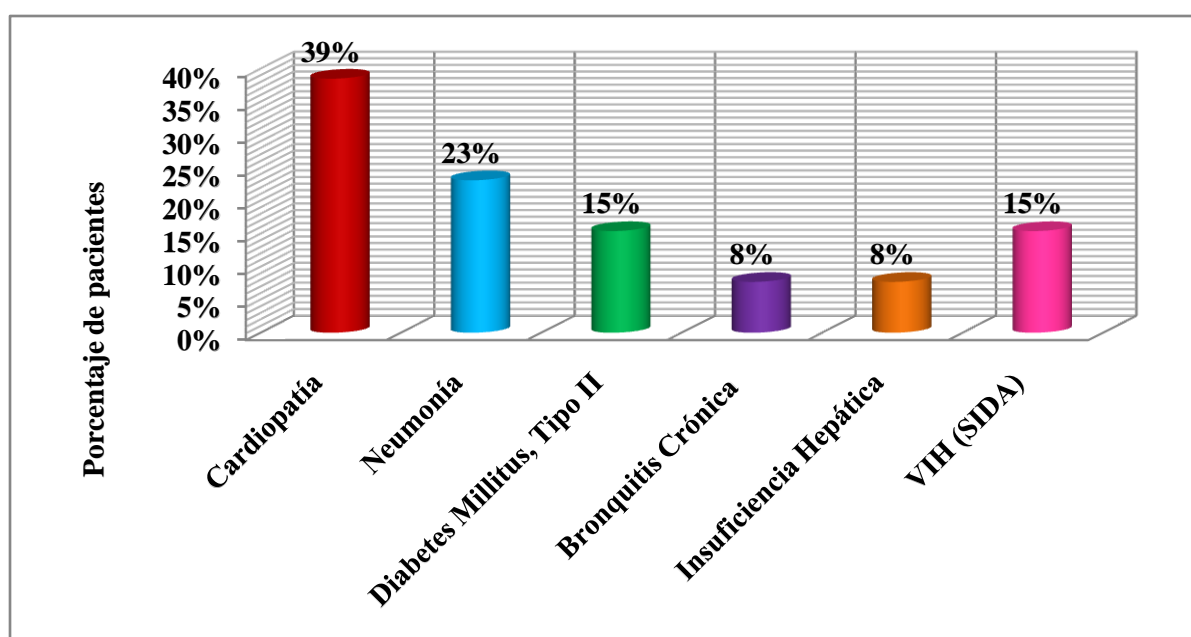
En el estudio se observa Hiponatremia, Hipocaliemia e Hipocloremia se dan por exposiciones continuas y prolongadas del fármaco y se atribuyen a esta definición, con una incidencia alta del 60%.

Las reacciones de tipo D son los retardados explica el autor como: Carcinogenesis, o teratogenesis.

Pero en el estudio no se observaron este tipo de reacciones por tanto se puede decir que los pacientes no presentaban reacciones tipo D tras la administración de Furosemida I.V

Otras de las patologías que presentan los pacientes en el estudio son: Cardiopatía en un 39% siendo esta la de mayor incidencia, luego Neumonía 23%, en igual porcentaje Diabetes mellitus tipo II 15% y VIH (SIDA) 15%, también Bronquitis Crónica 8%, e Insuficiencia Hepática 8%. (Ver Gráfico N° 4.1.5 A)

Gráfico N°4.1.5A- Se Determina en los pacientes con Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) por la presencia de patologías que influyen como factores de riesgo en la terapia de Furosemida I.V.



Fuente: Base de datos extraída de los expedientes clínicos de pacientes ingresados al Hospital “Escuela Roberto Calderón Gutiérrez” de Enero 2006 a octubre 2010. Elaborado por el Investigador.

Braunwald, Kasper explica en su obra Harrison principios de medicina interna. Que por lo general la Insuficiencia Renal Aguda se presenta de forma aislada, aunque suele verse acompañada como parte de disfunción orgánica múltiple, es decir, de insuficiencia de otros órganos, tales como respiratorio, gastrointestinal, cardiovascular, hepática, etc. No es infrecuente que la enfermedad renal aguda sea complicación de una enfermedad grave.

También la Dra. Cano nefróloga Nicaragüense dice en una entrevista que existen factores internos como externos que afectan a los pacientes con Insuficiencia Renal. Dentro de los factores internos: las enfermedades tales como la hipertensión arterial y la diabetes son las más comunes, que en un momento determinado de su evolución llevará a quien la padece a la Insuficiencia Renal Crónica.

Considerando estas explicaciones se puede decir que los pacientes en estudio también tenían estas patologías.

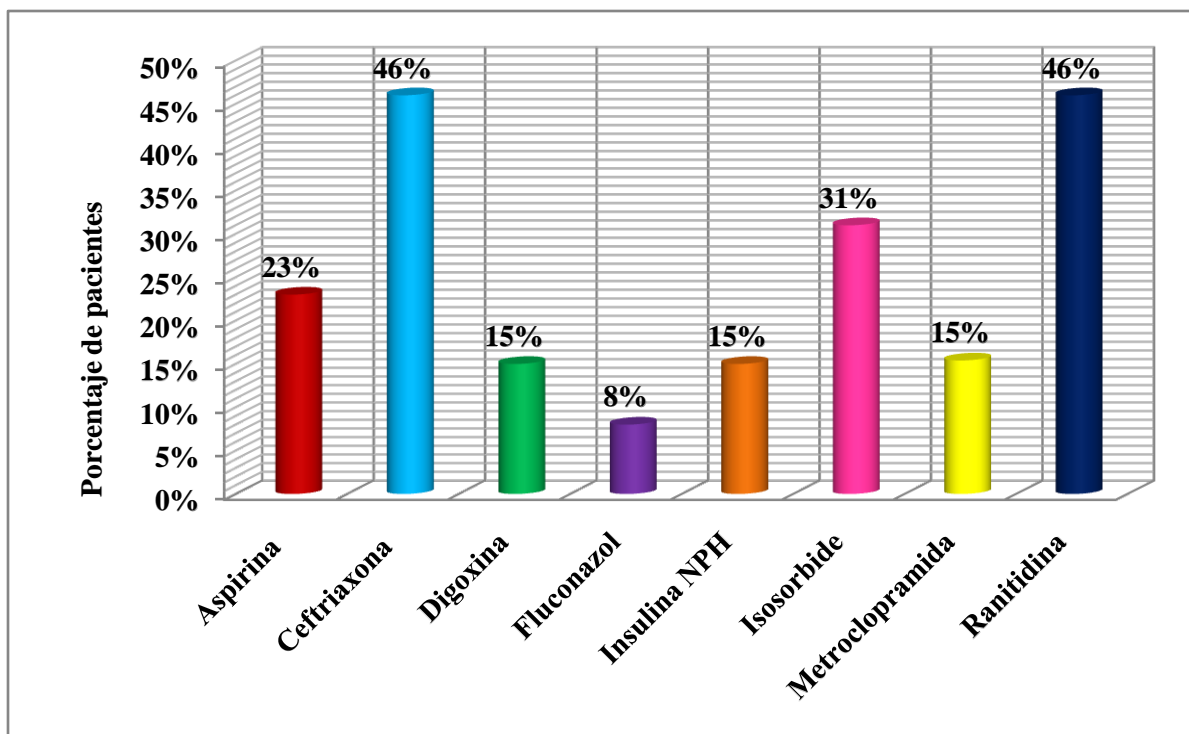
También Berkow, M. D. Robert explica en su obra Manual Merck que son muchos los factores que pueden aumentar la probabilidad de una reacción adversa al fármaco, estos son ciertas enfermedades factores hereditarios y que el riesgo torna a ser elevado cuando las personas mayores tienen muchos problemas de salud incluso cuando hay desnutrición y deshidratación. Y que estas enfermedades alteran la farmacocinética y farmacodinamia

Incluso debido a factores hereditarios, algunos pacientes pueden ser más propensos a los efectos tóxicos de ciertos fármacos. Todavía se desconocen en gran medida el ámbito de las interacciones mente-cuerpo, incluyendo aspectos como la actitud mental, punto de vista, la fe en uno mismo y la confianza en los médicos.

En el estudio estas patologías probablemente eran por factores hereditarios o congénitos causando modificación en la acción de Furosemida intravenosa provocando Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM), también estos eran pacientes indisciplinados con malos hábitos de vida (Alcohólicos, fumadores, con mala alimentación).

En el estudio realizado se encuentra que los pacientes también se les administraba otros medicamentos a demás de Furosemida los cuales son: Ceftriaxona en un 46% presentando este gran incidencia, al igual que Ranitidina 46%, continuándole Isosorbide 31%, Aspirina 23%, Digoxina 15%, Metrocloramida 15%, Insulina NPH 15% y Fluconazol 8% esto por la presencia de múltiples patologías a demás de Insuficiencia Renal Aguda (IRA). (Ver Gráfico N° 4.1.6 B)

Gráfico N°4.1.6B- Se Determina en los pacientes con Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) la administración de fármacos que influyen como factores de riesgo en la terapia de Furosemida I.V.



Fuente: Base de datos extraída de los expedientes clínicos de pacientes ingresados al Hospital “Escuela Roberto Calderón Gutiérrez” de Enero 2006 a octubre 2010.Elaborado por el Investigador.

Berkow, M. D. Robert explica en su obra Manual Merck que muchos factores pueden aumentar la probabilidad de una reacción adversa al fármaco estos incluyen el uso simultaneo de varios fármacos por ciertas enfermedades y factores hereditarios. El número

y la gravedad de las reacciones adversas aumentan de formas desproporcionadas con la cantidad de fármacos ingeridos explica Berkow, M. D. Robert.

En el estudio todos los fármacos administrados eran para tratar las múltiples patologías que presentaban los pacientes con IRA, la IRA era producto de una complicación de una enfermedad grave y Furosemida I.V causaba interacción farmacológica al ser administrada en conjunto con estos fármacos. Esto era lo que provocaba que se dieran Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM).

Pero hay que destacar la importancia que tenía la administración de estos fármacos en los pacientes. El fármaco mayormente utilizado fue la Ceftriaxona 46%, los pacientes necesitaban éste fármaco como terapia para la neumonía, esta patología fue la segunda que presentaba mayor incidencia, también se utiliza en la bronquitis crónica.

Se puede destacar que la Digoxina fue utilizada en 15% aun que puede potenciar el efecto de la Furosemida en los pacientes con IRA, produciendo disminución de la concentración de potasio; pero no se puede obviar su utilización en pacientes que presentan Cardiopatías.

Ranitidina es administrada en 46% porque son pacientes con periodos largos de hospitalización, sin una buena alimentación y no pueden digerir los alimentos y necesitan protector gástrico, otro de los fármacos es la Metoclopramida en un 15% que ayuda a mejorar la motilidad gástrica y evita los vómitos al igual que la Insulina NPH 15% utilizado en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II.

Otros fármacos administrados era la Isosorbide 31% utilizado como un vasodilatador coronario en el tratamiento de la angina de pecho e insuficiencia cardiaca congestiva. Y otros como Aspirina 23% es un nombre comercial del Ácido acetilsalicílico que por su amplia difusión ha llegado a identificarse erróneamente con este.

El Ácido acetilsalicílico es un fármaco analgésico antipirético y antirreumático utilizado en la reducción de la fiebre y mejoría del dolor y la inflamación en estos pacientes, y el Fluconazol 8% que es un antimicótico de los azoles sistémicos utilizado en el tratamiento de micosis Vaginal, de mucosas, vulvovaginal incluso dermatofitosis.

APARTADO V

5.1- CONCLUSIONES

1. Las edades de mayor incidencia de los pacientes con IRA que presentaron RAM por la administración de Furosemida I.V estaban entre 36-51 años 39%, el sexo que mas predomino fue el femenino, 62%.
2. El intervalo de tiempo y la dosis administrada de Furosemida I.V de mayor incidencia fue de 40 mg cada 6-8 horas, 80%
3. La Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) que más se presentó fue Poliuria 100% clasificada de tipo A, Hiponatremia 77% de tipo C, Ototoxicidad 77% de tipo B, Hipocaliemia 62% de tipo C, y Hipocloremia 38% de tipo C.
4. Los principales factores de riesgo asociados a la administración de Furosemida I.V es la presencia de patologías en mayor incidencia estaba Cardiopatía y Neumonía y la administración de otros fármacos en mayor incidencia estaba Ceftriaxona, Ranitidina e Isosorbide.
5. Se acepta la hipótesis planteada la dosis de Furosemida I.V de 40 mg administrada en pacientes de 20-80 años, hospitalizados por Insuficiencia Renal Aguda (IRA), produce mayor incidencia de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) de tipo A en comparación con las otras reacciones tipo C, y más aun por la presencia de diferentes patologías y fármacos que son factores de riesgos.

5.2- RECOMENDACIONES

1. Al médico y el personal de enfermería que tengan precaución en la administración de Furosemida I.V por la presencia de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM), principalmente en pacientes mayores de 36 años y del sexo femenino por que puede causar reacciones como desequilibrio en el bance de líquidos y electrolitos.
2. Al médico y el personal de enfermería que eviten las dosificaciones prolongadas y continuas de Furosemida I.V en los pacientes con Insuficiencia Renal Aguda (IRA) y utilizar la menor dosis capaz de producir la diuresis deseada por que en estos pacientes la vida media se ve aumentada hasta por 24 horas y puede causar RAM.
3. Al director y personal de salud de este hospital se recomienda intensificar los estudios sobre RAM y su clasificación según el riesgo, para que tengan mayor información y puedan profundizar sobre las mismas.
4. A los médicos y personal de enfermería que tengan precaución cuando administren Furosemida I.V en los pacientes con IRA que presentan otras patologías y tienen terapias múltiples por que puede provocar alteraciones en la farmacocinética, farmacodinamia aumentando la presencia de RAM.
5. Al director y personal de salud, que elaboren un protocolo para registrar las RAM de los Fármacos y así poder controlar la prescripción y administración, formando las bases para un sistema de Farmacovigilancia que garantizaría el uso racional de medicamentos y beneficiaría a los pacientes del Hospital .

5.3- BIBLIOGRAFÍA

1. **Álvarez M. Juan.** El Manual Merck. 10ª edición. Harcourt. Madrid, España. 1999.
2. **Berkow, Robert.** et al. Manual Merck de información médica para el hogar. Océano grupo editorial, S.A. edición española. España, 2005. 44, 45, 627, 636, 637p.
3. **Braunwald F, Kasper.** et al. Harrison Principios de medicina Interna, 16ª edición. Mc Graw - Hill Interamerican editores S, A de CV. México 2006, 279, 288, 293, 1809, 1814-1818p.
4. **Dinarte Mendoza Carlos.** et al. Reacciones Adversas Medicamentosas en el hospital Manolo Morales Peralta, 1992, Tesis de Lic. Medicina. Managua, Nicaragua. UNAN-Managua.
5. **Goodman & Gilman.** Las bases farmacológicas de la terapéutica, volumen I. 9na edición. Mc Graw Hill. 2007. 749 p.
6. **Hernández Sampieri Roberto, Fernández-Collado Carlos, Baptista Lucio Pilar.** Metodología de la Investigación, 4ª. edición., Mc. Graw Hill, México.1998.
7. **Instituto Nacional de información de desarrollo (INIDE) y Ministerio de salud de la República de Nicaragua.** Informe final. Encuesta de demografía y salud 2006/07. Nicaragua. 2008
8. **King Strasinger, Susan.** Líquidos Corporales y Análisis de orina, 3ra edición. El manual moderno. S. A de C. V. México, 1991, 124-128p.
9. **Laporte Joan Ramón, Tagnoni Gianni.** Principios de epidemiología del medicamento, 2da edición. Masson-Salvat Medicina. España. 1993.....P
10. **Nicaragua. Ministerio de Salud. Boletín epidemiológico.** Volumen 24. Numero 1. Perfil epidemiológico del país. Marzo 2003.
11. **Nicaragua. Ministerio Salud.** Formulario nacional de medicamento, 6ta edición. 2005. 196-197p
12. **Rafael V.** et al. Diccionario Mosby, medicina, enfermería y ciencias de la salud. 5ta edición. Harcourt. Madrid, España. 1998.

13. **Solís P Patricio.** Conocimiento médico del las reacciones adversas medicamentosas del hospital Manolo Morales Peralta, 1994. Tesis de Maestría, Managua, Nicaragua, UNAN-Managua. 59p.
14. **Thomson. PLM.** Diccionario de especialidades farmacéutico, 35ava edición. Información Aventis pharma 2005, 836p.

Web grafía

15. **AIS-Nicaragua.** Boletín de información médica terapéutica. FÁrmacovigilancia. Nicaragua. Septiembre 2005.

Disponible en: <http://www.aisnicaragua.org/download/boletines/Bol27.pdf>.
Consultada 25/07/2010.
16. **Gómez, Gómez, Elsa.** Equidad Género y salud: retos para la acción. Revista panamericana de la salud.

Disponible en: www.scielosp.org/scielo.php
Consultada 02/07/2010
17. **Vademécum.** Diccionario de especialidades farmacéuticas. Furosemida, 2010.
Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma04/f062.htm>. Consultada 01/08/2010.

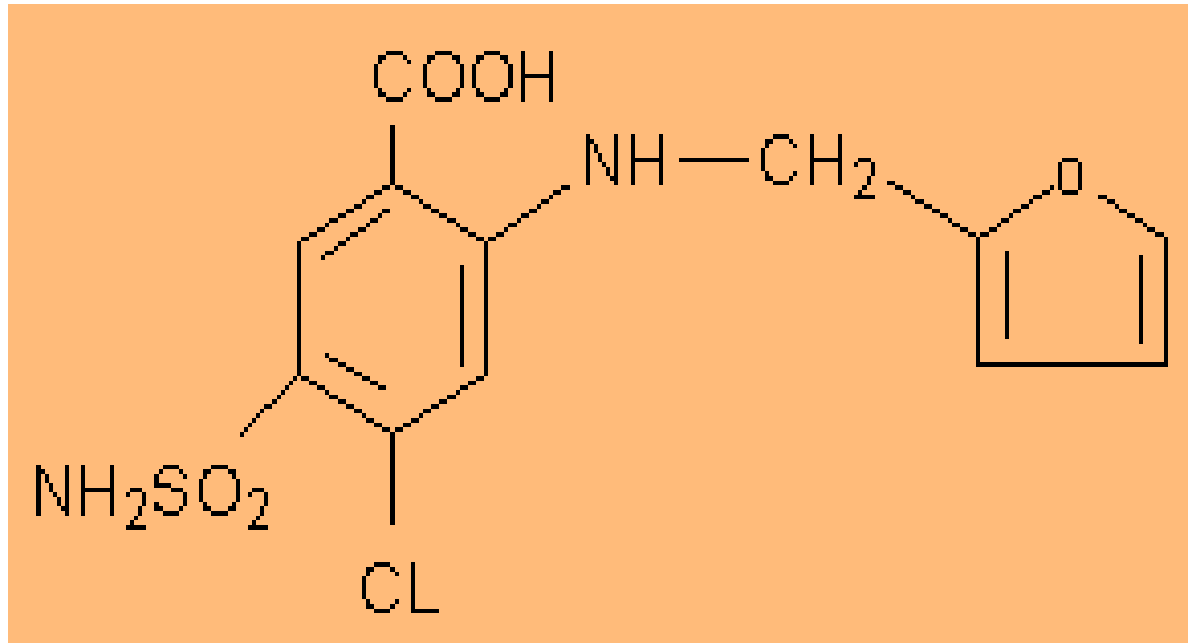
Entrevista

18. Cano, Nubia. Insuficiencia Renal Aguda en Nicaragua. Nicaragua. 05/08/2010, 2:30 PM)

ANEXOS

ANEXO 1.

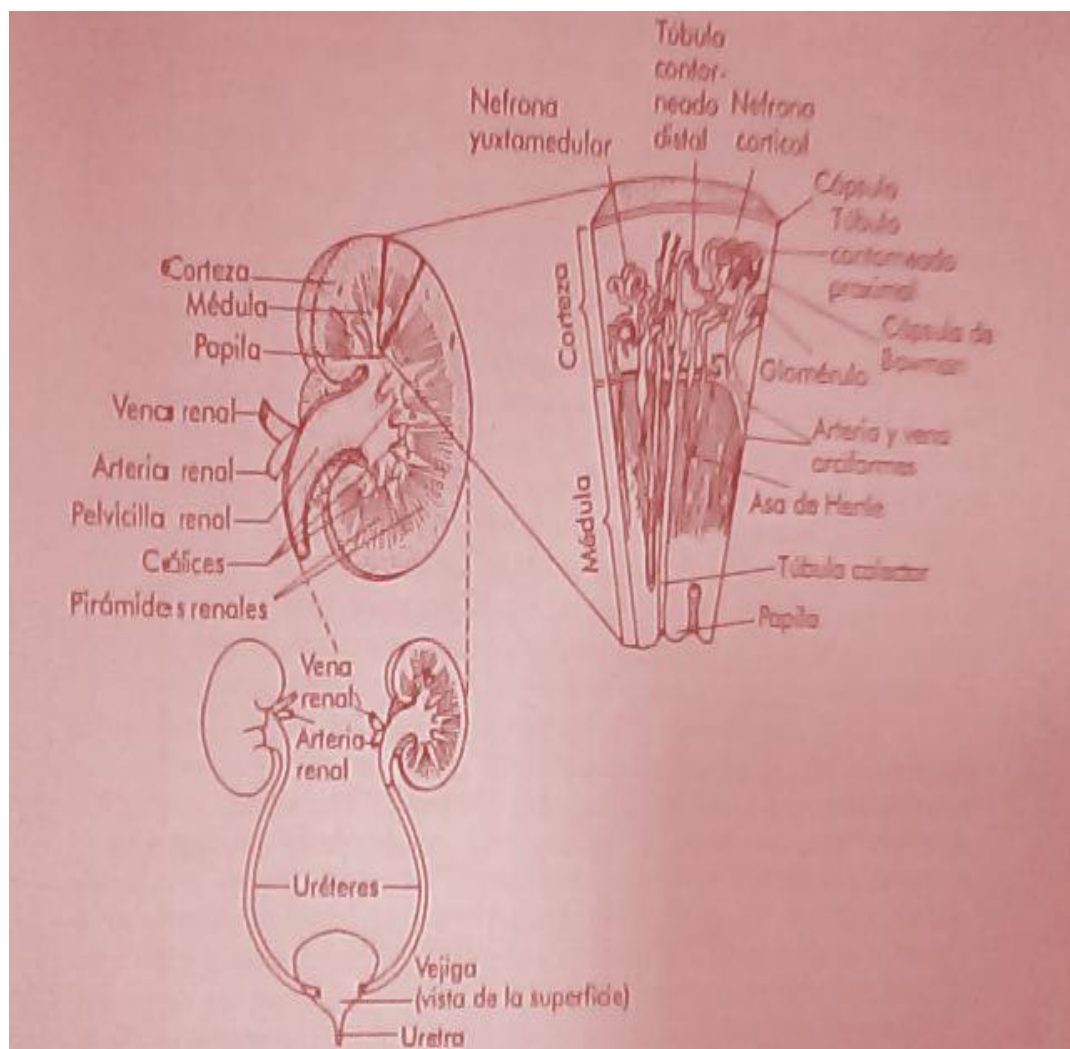
IMAGEN N°A.-Estructura molecular de Furosemida.



Fuente: Goodman & Gilman, 2007

ANEXO 2.

IMAGEN B.- Estructura interna de los riñones.



(Fuente: King Strasinger, Susan. 1991)

ANEXO 3.

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

1.-Datos generales

Fecha de ingreso [] Tipo de ingreso [] Edad []

Fecha de egreso [] Tipo de egreso [] Sexo []

2.-Datos farmacológicos y terapéuticos.

- Dosis de Furosemida administrada.

20 mg [] 40 mg [] Mas []

- Intervalo de tiempo usado para administración de las dosis de Furosemida.

c/6 horas [] c/8 horas [] c/12 horas c/24 horas []

- Reacciones adversas medicamentosas por la administración de Furosemida.

Poliuria [] Hipovolemia [] Hipocaliemia []

Azoemia [] Hiperuricemia [] Ototoxicidad []

Hiperglucemia [] Anemia [] Hipersensibilización [] Otras []

- Duración del tratamiento con Furosemida en [] Días
- Otras Patologías que presentan los pacientes con insuficiencia renal aguda.

Hipertensión [] Cardiopatía [] Neumonía []

Insuficiencia respiratoria aguda [] Diabetes mellitus tipo 2 []

Bronquitis [] Insuficiencia hepática [] Lupus eritematoso []

Otras []

- Otros Fármacos administrados a los pacientes en conjunto a Furosemida

ANEXO 4.

TABLA N° 4.1.1A- Rango de edades de los pacientes ingresados por Insuficiencia Renal Aguda que presentaron RAM por las terapias de Furosemida I.V en el Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez”.

Rango de edades	Número de pacientes	%
20-35 años	2	15.4%
36-51 años	5	38.4%
52-66 años	2	15.4%
67-80 años	4	30.8%
Total	13	100%

Fuente: Base de datos, expedientes de pacientes ingresados al Hospital Escuela “Roberto Calderón Gutiérrez” de Enero 2006 a octubre 2010. Elaborado por: Investigador.

ANEXO 5.

TABLA N° 4.1.1B- Sexo de los pacientes ingresados por Insuficiencia Renal Aguda que presentaron RAM por las terapias de Furosemida I.V en el Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez”.

Sexo	Número de pacientes	%
Femenino	8	61.60%
Masculino	5	38.40%
Total	13	100%

Fuente: Base de datos, expedientes de pacientes ingresados al Hospital Escuela “Roberto Calderón Gutiérrez” de Enero 2006 a octubre 2010. Elaborado por: Investigador.

ANEXO 6.

TABLA N° 4.1.2- Intervalos de tiempo y dosis de Furosemida I.V administradas a los pacientes que presentaron RAM, ingresados por Insuficiencia Renal Aguda al Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez”.

Intervalo de Dosis	Número de pacientes	%
Cada 6-8 horas (40 mg)	10	76.9
Cada 12 horas (60 mg)	1	7.7
Cada 24 horas (80 mg)	2	15.4
Total	13	100

Fuente: Base de datos, expedientes de pacientes ingresados al Hospital Escuela “Roberto Calderón Gutiérrez” de Enero 2006 a octubre 2010. Elaborado por: Investigador.

ANEXO 7.

TABLA N° 4.1.3- Principales Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) por las terapias de Furosemida I.V en los pacientes ingresados por Insuficiencia Renal Aguda al Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez”.

Reacciones Adversas	Número de pacientes	%
Poliuria	13	100
Hiponatremia	10	76.9
Hipocaliemia	8	61.5
Hipocloremia	5	38.4
Ototoxicidad	12	92.3

Fuente: Base de datos, expedientes de pacientes ingresados al Hospital Escuela “Roberto Calderón Gutiérrez” de Enero 2006 a octubre 2010. Elaborado por: Investigador.

ANEXO 8.

TABLA N°4.1.4- Clasificación de las Principales Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) presentes por las terapias de Furosemida I.V en los pacientes ingresados por Insuficiencia Renal Aguda al Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez”.

	RAM- TIPO A	RAM-TIPO B	RAM- TIPO C	RAM-TIPO D	
Poliuria	20%	-	-	-	
Hiponatremia	-	-	20%	-	
Hipocaliemia	-	-	20%	-	
Hipocloremia	-	-	20%	-	
Ototoxicidad	-	20%	-	-	
Total	20%	20%	60%	-	100%

Fuente: Base de datos, expedientes de pacientes ingresados al Hospital Escuela “Roberto Calderón Gutiérrez” de Enero 2006 a octubre 2010. Elaborado por: Investigador.

ANEXO 9.

TABLA N° 4.1.5A- Otras patologías son los principales factores de riesgos en los pacientes que presentaron RAM por las terapias de Furosemida I.V, ingresados por Insuficiencia Renal Aguda al Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez”.

Otras Patologías	Número de pacientes	%
Cardiopatía	5	38.5
Neumonía	3	23.1
Diabetes mellitus tipo II	2	15.4
Bronquitis Crónica	1	7.7
Insuficiencia Hepática	1	7.7
VIH (SIDA)	2	15.4

Fuente: Base de datos, expedientes de pacientes ingresados al Hospital Escuela “Roberto Calderón Gutiérrez” de Enero 2006 a octubre 2010. Elaborado por: Investigador.

ANEXO 10.

TABLA N° 4.1.5B- Otras fármacos administrados son los principales factores de riesgos en los pacientes que presentaron RAM por las terapias de Furosemida I.V, ingresados por Insuficiencia Renal Aguda al Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez”.

Otros Fármacos Utilizados	Número de pacientes	%
Ceftriaxona	6	46.2
Digoxina	2	15.4
Ranitidina	6	46.2
Metroclorpramida	2	15.4
Fluconazol	1	7.7
Aspirina 100 mg	3	23.1
Insulina NPH	2	15.4
Isosorbide	4	30.8

Fuente: Base de datos, expedientes de pacientes ingresados al Hospital Escuela “Roberto Calderón Gutiérrez” de Enero 2006 a octubre 2010. Elaborado por: Investigador.

ANEXO 11.

ABREVIATURAS

ACE	Enzima Convertidora de Angiotensina.
AINES	Anti-inflamatorios no esteroídeos.
ATN	Necrosis Tubular Aguda.
ATP_{asa}	Trifosfatasa de adenosina.
AVP	Vasopresina.
CDI	Diabetes Insípida Central.
C	Ión Carbono.
Ca⁺	Ión Calcio.
Cl⁺	Ión Cloro.
ECA	Enzima Convertidora de la Angiotensina.
ECC	Ensayos Clínicos Controlados.
ECF	Fluido Extracelular.
GFR	Filtración Glomerular.
H⁺	Ión Hidrógeno
HDL	Triglicéridos de alta densidad.
I.M	Intramuscular.
IRA	Insuficiencia Renal Aguda.
IUPAC	Unión International de Química Pura y Aplicada.
I.V	Intravenosa.
K⁺	Ión Potasio
LDL	Lipoproteínas de baja densidad.

N	Nitrógeno.
Na⁺	Ión Sodio.
NaCl	Cloruro de sodio.
NDI	Diabetes Insípida Nefrogenas
NSAID	Antiinflamatorios no esteroideos
O	Oxígeno
O.M.S	Organización Mundial de la Salud.
PH	Porcentaje de Hidrógeno
P_{cr}	Creatinina Sérica
RAM	Reacciones Adversas Medicamentosas.
RDS	Síndrome de Dificultad Respiratoria
RM	Resonancia Magnética.
S	Azufre.
TAD	Tensión Arterial Diastólica.
TAS	Tensión Arterial Sistólica.
TC	Tomografía axial Computarizada.
U_{cr}	Eliminación urinaria de creatinina.
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

ANEXO 12.

GLOSARIO

Acufenos: Los acufenos son una experiencia subjetiva del paciente, que debe diferenciarse de los sonidos y ruidos que son escuchados por el médico y frecuentemente también por el paciente.

Adenosina: Compuesto derivado del ácido nucleico, que está integrado por adenina y un azúcar, la D-ribosa. La adenosina es el elemento molecular principal de los nucleótidos y de los ácidos nucleicos.

Arginina (Arg): Aminoácido producido por la digestión o por la hidrólisis de las proteínas, que durante el ciclo de la urea se forma por la transferencia de un átomo de nitrógeno desde el aspartato a la citrulina.

AINE: Analgésicos no esteroideos, que permiten el ejercicio y otras medidas de soporte al suprimir la inflamación y el dolor articular, así como el espasmo muscular.

Alcalosis: Estado anormal de los líquidos corporales, caracterizado por una tendencia al aumento del pH, debido, por ejemplo, a un exceso de bicarbonato alcalino o a deficiencia de ácidos.

Aminoglucósidos: Antibiótico

Antidiurético: 1. relativo a la supresión de la producción de orina. 2. agente antidiurético. La hormona antidiurética (vasopresina), producida en el hipotálamo y almacenada en el lóbulo posterior de la hipófisis, suprime la producción de orina al estimular la reabsorción de agua en los túbulos distales y colectores del riñón.

Anuria: Incapacidad para orinar, interrupción de la producción de orina o producción de un volumen inferior a 100-250 ml por día. La anuria puede deberse a insuficiencia o disfunción renal, a un descenso de la presión sanguínea por debajo de los valores necesarios para mantener la presión de filtración renal o bien a una obstrucción de las vías urinarias.

Aunque es posible vivir hasta 2 semanas en estado de anuria, puede sobrevenir la muerte en las 24 horas siguientes a la pérdida total de la función urinaria. Algunos tipos de anuria son: anuria angioneurótica, anuria obstructiva, anuria por cálculos, anuria posrenal, anuria prerrenal y anuria renal.

Ascitis: Acumulación anormal de líquido intraperitoneal que contiene grandes cantidades de proteínas y de electrolitos. Esta alteración puede acompañarse de distensión abdominal generalizada, hemodilución, edema o disminución de la producción de orina. La ascitis es una complicación de la cirrosis, la insuficiencia cardíaca congestiva, las nefrosis, las neoplasias malignas, las peritonitis y de diversas enfermedades micóticas y parasitarias.

Biodisponibilidad: Grado de actividad o cantidad de un fármaco u otra sustancia administrada que está disponible para actuar en el tejido diana.

Bronquitis Crónica: Enfermedad respiratoria debilitante muy frecuente, caracterizada por un gran aumento en la producción de moco por las glándulas de la tráquea y bronquios que produce tos con expectoración durante al menos tres meses al año durante más de dos años consecutivos.

Calciuria: Presentación de sales de calcio en la orina.

Carcinogénesis: Proceso de iniciación e inducción de la formación de un cáncer.

Cardiopatía: Enfermedad del corazón.

Cefalea: Dolor de cabeza de cualquier causa. Algunos tipos de cefalea son: cefalea funcional, cefalea migrañosa, cefalea orgánica, cefalea sinusal y cefalea tensional.

Cisplatino: Antineoplásico, tratamiento de tumores testiculares y ováricos metastáticos.

Ciclosporina: Grupo de metabolitos biológicamente activos de *Tolypocladium inflatum* gams. Las formas principales son las Ciclosporina A y C, con efectos inmunosupresores, antifúngicos y antipiréticos. Actúan sobre los linfocitos T.

Colestipol: Fármaco hipolipemiante que actúa secuestrando las sales biliares del intestino, por lo que no se absorben las grasas, indicado en la hipercolesterinemia y contraindicado en obstrucción biliar o hipersensibilidad conocida al medicamento, sus efectos secundario son erupción cutánea, impactación fecal y estreñimiento y deficiencia de vitamina A, D y K.

Depleción: Pérdida de sal del organismo por eliminación exagerada de líquidos corporales por transpiración, diarrea, vómitos o micción, sin la correspondiente reposición.

Diabetes mellitus tipo II: diabetes mellitus no insulino dependiente.

Diuresis: Mayor formación y secreción de orina.

Diuréticos: Se dice del fármaco u otra sustancia que tiende a promover la formación y excreción de orina.

Edema: Acumulación anormal de líquido en el espacio intersticial de los tejidos, como en el saco pericárdico, espacio intrapleural, cavidad peritoneal, o cápsulas articulares.

Endolinfa: Líquido del laberinto membranoso del oído interno.

Enzima: Proteína producida por las células vivas que cataliza las reacciones químicas de la materia orgánica. La mayoría de las enzimas se produce en cantidades mínimas y cataliza reacciones que tienen lugar en el interior de las células.

Exantemas: Erupción cutánea que puede tener las características diagnósticas específicas de una enfermedad infecciosa. La varicela, el sarampión, la roséola infantil y la rubéola suelen caracterizarse por un tipo de exantema especial. Algunos tipos de exantema son: exantema del pañal, exantema en alas de mariposa, exantema medicamentoso y exantema por calor.

Fluctuaciones: movimiento ondulante de un líquido en una cavidad corporal tras succión o variación en un valor fijo o masa

Glomerulonefritis: Inflamación del glomérulo renal, caracterizada por proteinuria, hematuria, disminución de la producción de orina y edema. Algunos tipos de Glomerulonefritis son: Glomerulonefritis aguda, Glomerulonefritis crónica y Glomerulonefritis subaguda.

Hiperaldosteronismo: (aldosteronismo); Situación caracterizada por la hipersecreción de aldosterona, que tiene lugar como enfermedad primaria de la corteza suprarrenal o, más frecuentemente, como trastorno secundario que aparece en respuesta a diversos procesos patológicos extrasuprarrenales.

El aldosteronismo primario, también denominado síndrome de Conn, puede estar producido por una hiperplasia suprarrenal o bien por un tumor secretor de aldosterona. El aldosteronismo secundario se asocia con un incremento de la actividad de renina plasmática y puede ser consecuencia de un síndrome nefrótico, de cirrosis hepática, de edema idiopático, de insuficiencia cardíaca congestiva y de traumatismos, quemaduras u otros tipos de estrés.

Hipercalemia: Elevación de la cantidad del potasio sanguíneo por encima de lo normal. Suele aparecer en la insuficiencia renal aguda.

Hiperfosfatemia: Aumento de la concentración de fosfato plasmático por encima de 4,5 mg/dl (1,46 mmol/l).

Hiperuricemia: Gota; enfermedad asociada con un error congénito del metabolismo del ácido úrico que se caracteriza por el aumento de producción de éste o la disminución de su excreción.

Hipocaliemia: Disminución de los niveles circulantes de potasio, el principal catión intracelular.

Hipocloremia: Disminución de los niveles circulantes de cloro en sangre provocados por excreción inadecuada.

Hiponatremia: Niveles anormalmente bajos en sodio en sangre, provocados por una excreción inadecuada de agua o por un exceso de agua en sangre circulante.

Hipotensión: Enfermedad en la que la presión sanguínea no es la adecuada para la perfusión y oxigenación normal de los tejidos. Puede estar ocasionada por la expansión del espacio intravascular, por la disminución del volumen intravascular o por una contractilidad cardíaca disminuida.

Hipotonía: Alteración caracterizada por un tono o tensión disminuidos que puede afectar a cualquier estructura corporal.

Hipotónicos: (de una solución) que tiene una concentración de soluto inferior a otra solución, ejerciendo así menos presión osmótica que esa solución, como el suero salino hipotónico que contiene menos sal que la presente en los líquidos intra o extracelulares. En una solución hipotónica las células se expanden.

Homeostasis: Mantenimiento del medio interno en un estado relativamente constante gracias a un conjunto de respuestas adaptativas que permiten conservar la salud y la vida.

Ictericia: Coloración amarillenta de la piel, mucosas y conjuntivas causada por cifras de bilirrubina en sangre superiores a las normales. Los enfermos pueden presentar náuseas, vómitos, dolor abdominal y color oscuro en la orina. Constituye un síntoma de muchos trastornos.

Inhibición: (en fisiología) limitación, comprobación o detección de la acción de un órgano o célula, o reducción de una actividad fisiológica, mediante estimulación antagónica.

Insuficiencia hepática: Cuadro en el que el hígado es incapaz de llevar a cabo correctamente su función o es incapaz de satisfacer las demandas metabólicas. Entre los síntomas comunes de este trastorno están la fatiga, la anorexia y la debilidad; la ictericia indica una obstrucción biliar, mientras que la fiebre suele acompañar a las hepatitis víricas o alcohólicas.

Insuficiencia Renal Aguda: Incapacidad de los riñones para excretar los productos de desecho, concentrar la orina y conservar los electrólitos.

Intersticiales: Relativo o perteneciente al espacio entre tejidos, por ejemplo el líquido intersticial.

In vitro: (de una reacción biológica) que se produce en un aparato de laboratorio.

In vivo: (de una reacción biológica) que se produce en un organismo viviente.

Isquemia: Disminución del aporte de sangre a un órgano o a una zona del organismo. Algunas causas de isquemia son: embolismo arterial, arteriosclerosis, trombosis, vasoconstricción o hemorragia.

Mineralocorticoide: Hormona segregada por la corteza adrenal que mantiene el volumen sanguíneo normal, favorece la retención de sodio y agua y aumenta la excreción urinaria de potasio e hidrogeniones.

Necrosis: Muerte tisular local que se produce en grupos de células como respuesta a enfermedades o lesiones.

Nicturia: Micción nocturna, especialmente cuando es excesiva. Aunque puede ser síntoma de nefropatía, también aparece en ausencia de enfermedad en personas que beben una cantidad excesiva de líquidos, especialmente alcohol o café, antes de acostarse, o en aquellas que padecen una enfermedad prostática.

Neumonía: Inflamación aguda de los pulmones, habitualmente producida por la inhalación de neumococos de la especie *Diplococcus pneumoniae*.

Oncótico: Relativo a la presencia de un tumor.

Ortostática: Perteneciente a una posición erecta o de pie.

Osmolaridad: Presión osmótica de una solución expresada en osmoles o miliosmoles por kilo de solución.

Ototoxicidad: Dícese de la sustancia que tiene un efecto perjudicial sobre el VIII par craneal o sobre los órganos de la audición y el equilibrio. Fármacos ototóxicos comunes son los antibióticos aminoglucósidos, aspirina, Furosemida y quinina.

Polaquiuria: Trastorno caracterizado por una frecuencia miccional elevada.

Poliarteritis: Trastorno inflamatorio que afecta a varias arterias.

Poliuria: Excreción de una cantidad anormalmente grande de orina.

Polaquiuria: Trastorno caracterizado por la micción excesivamente frecuente de orina.

Prostaglandinas: Uno de los diversos potentes ácidos grasos no saturados de tipo hormonal que actúan en concentraciones sumamente pequeñas sobre órganos diana locales.

Se producen en pequeñas cantidades y tienen una gama amplia de efectos importantes. Algunos de los usos farmacológicos de las prostaglandinas son la terminación del embarazo y el tratamiento del asma y de la hiperacidez gástrica.