

INSTITUTO DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA

Efecto negativo de la furosemida en el curso de la hemorragia subaracnoidea

Dra. Amalia Arango, Dr. Joaquín Galarraga

Arango, A.; J. Galarraga: *Efecto negativo de la furosemida en el curso de la hemorragia subaracnoidea.*

Se realizó un estudio comparativo de 106 pacientes que presentaban una hemorragia cerebral, fallecidos en el Instituto de Neurología y Neurocirugía; 81 de los cuales estaban bajo tratamiento con furosemida (a 20 de los mismos se les asoció un antibiótico nefrotóxico del tipo ceporán y la gentamicina); el resto no recibió este tipo de medicamento. Se trató de demostrar el posible daño renal, fundamentalmente tubular, que dicho diurético pudiera provocar, valorándose parámetros clínicos, humorales e hísticos. En nuestro estudio no se verificaron lesiones hísticas renales secundarias a la furosemida ni a los antibióticos potencialmente nefrotóxicos. Resaltamos el valor protector de la furosemida sobre el túbulo renal, cuando es administrado antes que los nefrotóxicos.

INTRODUCCION

En los últimos años se han logrado importantes progresos en el tratamiento del edema y de la hipertensión endocraneana, en el curso de la hemorragia subaracnoidea,¹² debido, en gran medida, al desarrollo de unidades de cuidados intensivos y al empleo combinado de la hiperventilación, el manitol, los esteroides y la furosemida,^{3,4} esta última resulta útil por su capacidad de reducir la hipertensión endocraneana por deshidratación cerebral y, lo más importante, por su efecto significativo sobre la producción del líquido cefalorraquídeo.¹

La función renal puede comprometerse con el uso de este potente diurético, ya sea por acción tóxica directa sobre los túbulos proximales, principalmente cuando se asocia con determinado antibiótico, o más raramente, al provocar una nefritis intersticial alérgica.^{5,6,7}

El objetivo del presente trabajo es estudiar los efectos nocivos de la furosemida sobre el riñón.

MATERIAL Y METODO

Para este estudio se seleccionó un grupo de 106 pacientes fallecidos por hemorragia subaracnoidea, en el Instituto de Neurología y Neurocirugía.

Se tabularon los datos generales en cuanto a la edad, sexo, color de la piel y antecedentes patológicos personales de los pacientes. Se hizo un estudio comparativo desde el punto de vista clínico, humoral e hístico renal, entre un grupo de pacientes sometidos a tratamiento con furosemida, en ocasiones asociado con antibióticos potencialmente nefrotóxicos, y otro grupo de enfermos virgen de dicho tratamiento.

Atendiendo al volumen urinario se clasificó como poliuria, en relación con posible daño renal y no efecto medicamentoso del diurético, cuando los valores en mililitros de orina se mantuvieron por encima de 3 000 *ml* por día, después de las 48 horas de utilizado el medicamento; y anurla; si ésta descendió a menos, de 100 *ml* en 24 horas.

Se realizó estudio periódico del sedimento Urinario.

Se midió, en forma seriada, las concentraciones en suero de urea, creatinina y ácido úrico.

El estudio hístico de los riñones se realizó posmortem.

Se obtuvo cortes de la muestra incluida en parafina mediante un micrótopo horizontal Spencer de 6 mieras. La técnica de tinción empleada fue la de hematoxilina y eosina de Schiff, y tricrómica de Masson.

RESULTADOS

En los 106 enfermos que presentaban hemorragia subaracnoidea la edad promedio fue de 46 años, al ser la mínima de 14 y la máxima de 84 años; el mayor número de enfermos se agrupó entre los 41 y 50 años de edad (28,30 %) (tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los pacientes por grupos de edad

Grupo de edad	No. de pacientes	%
Menor de 20	2	1,88
21 a 30	10	9,15
31 a 40	21	19,81
41 a 50	30	28,30
51 a 60	26	24,52
61 a 70	13	12,26
70	4	3,77
Total	106	100

Fuente: Historias clínicas del INN.

La enfermedad fue 1,98 veces más frecuente en el sexo femenino (tabla 2).

Tabla 2. Distribución de los pacientes según el sexo

Sexo	No. de pacientes	%
Femenino	67	63,20
Masculino	39	36,80
Total	106	100

Fuente: Historias clínicas del INN.

Los pacientes de color de piel blanca representaron el 62,27 % de los casos, negra el 26,41 % y mestiza el 11,32 % (tabla 3).

Tabla 3. Distribución de los pacientes según color de la piel

Color de la piel	No. de pacientes	%
Blanca	66	62,27
Negra	28	26,41
Mestiza	12	11,32
Total	106	100

Fuente: Historias clínicas del INN.

El antecedente patológico más frecuente fue la hipertensión arterial en el 40,56 % de los enfermos, ya sea en forma aislada (32,06 %) o asociada con la sepsis urinaria (8,50 %). Uno de los enfermos hipertensos presentaba una insuficiencia renal crónica.

En el 52,83 % de los casos no se registraron antecedentes patológicos previos (tabla 4).

En 81 de los enfermos (76,43 %) fue necesaria la administración de furosemida, y se asoció en 20 con cefalesporina o gentamicina (tabla 5).

En estos enfermos medicados con furosemida, la diuresis se consideró normal en el 86,42 %; se mantuvo la poliuria en el 12,34% y se instaló una anuria en el 1,23%, la cual se observó en un enfermo que se encontraba en coma sobrepasado con paro respiratorio. La asociación de la furosemida con otras sustancias nefrotóxicas, fundamentalmente antibióticos, no tuvo gran repercusión sobre el comportamiento de la diuresis, pues en 19 de 20 enfermos bajo estas condiciones, la eliminación urinaria se mantuvo normal, y estuvo aumentada solamente en 1 (tabla 6).

Tabla 4. Frecuencia de enfermedades previas

Enfermedad	No. de pacientes	%
Hipertensión arterial	34	32,06
Hipertensión arterial y sepsis urinaria	9	8,50
Sepsis urinaria	7	6,41
No enfermedad previa	56	52,83
Total	106	100

Fuente: Historias clínicas del INN.

Tabla 5. Pacientes sometidos a tratamiento con furosemida

Furosemida	No. de pacientes	%
Uso	81	76,43
No uso	25	23,57
Total	106	100

Nota: En 20 de los 81 enfermos asociados con otras nefrotoxias.

Fuente: Historias clínicas del INN.

Tabla 6. Comportamiento de la diuresis en 81 enfermos medicados con furosemida

Diuresis	No. de pacientes	%
Normal	70 (19)*	86,82
Aumentada	10 (1)*	12,34
Disminuida	1	1,23
Total	81	100

* Número de pacientes a los que se les asoció un antibiótico nefrotóxico.
Fuente: Historias clínicas del INN.

En 25 enfermos hubo elevación de la urea, en 6 de los cua es se acompañó de aumento de la concentración de creatmma. En 5 enfermos hubo discreta elevación de la concentración de creatimna en lada.

En el resto de los enfermos (51), tanto la urea como la creatinina se mantuvieron en cifras normales (tabla 7).

Tabla 7. Comportamiento humoral de los 81 pacientes bajo tratamiento con furosemida

Resultado	No. de pacientes	%
Urea:		
Normal	56	69,13
Elevada	25	30,86
Creatinina:		
Normal	70	86,46
Elevada	11	13,58

Fuente: Historias clínicas del INN.

El ácido úrico no tuvo relación con los anteriores parámetros.

El estudio parcial de orina no fue de utilidad diagnóstica, pues en 45 enfermos demostró resultados normales. Resultaron 36 estudios anormales. En 20 se encontraron las alteraciones propias de la sepsis urinaria, donde predominaba la leucocituria, piuria e incluso la bacteriuria. La presencia de proteinuria, cilindria y células de descamación renal junto con la hematuria, era sugestivo de daño de parénquima renal en los 16 restantes.

En 72 de los fallecidos se realizó la necropsia, de los cuales 55 habían estado sometidos a tratamiento con furosemida; los 17 restantes no recibieron ninguna sustancia potencialmente nefrotóxica.

El estudio anatomopatológico de los riñones del grupo de pacientes que recibió tratamiento con furosemida mostró alteraciones en 43 de ellos, mientras que en el grupo de los no tratados mostró alteraciones de los riñones en 15 pacientes (tabla 8).

Tabla 8. Resultado del estudio histico del riñón en 72 pacientes necropsiados

Uso de furosemida	Histología normal	Histología alterada	Total
No	2 (2,77 %)	15 (20,83 %)	17 (23,61 %)
Sí	12 (16,66 %)	43 (58,33 %)	55 (76,39 %)

Fuente: Historias clínicas del INN.

En los 55 enfermos tratados, la lesión más frecuente fue la pielonefritis crónica, seguida por la nefrosis por hipoxia o *shock*. No se detectaron lesiones tubulares proximales, de membrana basal o de tipo glomerular, que pudieron inducir a la causa de lesión nefrotóxica del diurético (tabla 9).

Tabla 9. Resultado de la necropsia de 55 pacientes bajo tratamiento con furosemida

Histología	No. de pacientes	%
Pielonefritis crónica	33	60,00
Nefrosis osmótica	2	3,63
Nefrosis por hipoxia y <i>shock</i>	8	14,54
Normal	12	21,81
Total	55	100

Fuente: Historias clínicas del INN.

La pielonefritis crónica también fue la lesión más frecuente de los enfermos a quienes no se les había practicado tratamiento potencialmente nefrotóxico (tabla 10).

Tabla 10. Resultado de la necropsia de 17 pacientes a quienes no se le había practicado tratamiento ofensor renal

Histología	No. de pacientes	%
Pielonefritis crónica	9	52,94
Glomerulonefritis crónica	1	5,88
Nefrosis por hipoxia y <i>shock</i>	5	29,41
Normal	2	11,76
Total	17	100

Fuente: Historias clínicas del INN.

Es interesante señalar que de los enfermos bajo tratamiento y con lesión hística de pielonefritis crónica, 2 tenían anomalías congénitas (riñón en herradura y riñón poliúístico). La nefroangioesclerosis benigna se asoció sólo en 5 casos.

Las lesiones tubulares en este grupo fueron diagnosticadas como de causa hipóxica en el curso del *shock* en 9 casos, por lo típico de la alteración del túbulo; además, en 2 de estos casos observaron lesiones de nefrosis osmótica. Lesión puramente osmótica tubular se observó en 3 casos de pielonefritis crónica.

En este grupo, un enfermo presentó metástasis renal en el curso e un carcinoma bronquial.

Como se puede comprobar, la lesión tubular sólo se presentó en autopsiados de un total de 72 fallecidos, y es más frecuente la nefrosis tubular por hipoxia y *shock*.

CONCLUSIONES

1. En nuestra casuística se pudo observar que, a pesar de la alta incidencia de la hipertensión arterial en este grupo de enfermos, la consecuencia a largo plazo sobre la vasculatura renal no fue importante. Sólo en 6 de los 72 casos autopsiados se evidenció vasculopatía hipertensiva, aun tratándose de hipertensos moderados y, en algunos casos, severos, muchos de los cuales no seguían el tratamiento hipotensor en forma regular, datos que no se corresponden con lo Informado por otros autores.⁸
2. La sepsis urinaria, pobremente referida por nuestros enfermos, tuvo una alta incidencia en el material necrótico, donde se evidenció signos histicos de pielonefritis crónica, en 42 de los 72 casos estudiados (56,94 %), lo que confirma lo ya referido en la literatura de la lesión intersticial silente.⁹
3. El uso de la furosemlida, en ocasiones en dosis elevadas y sostenidas generalmente, mostró, desde el punto de vista clínico, los efectos secundarios inherentes a su administración,⁷ pero no las lesiones tóxicas graves renales del tipo de la nefritis intersticial alérgica o la lesión tubular proximal, con daño de la membrana basal.^{5,6} Estas reacciones secundarias fueron fácilmente controladas, al basarnos en un estricto balance hidromineral y ácido básico e impartir la terapéutica correctora oportuna.
4. En 11 de los 81 pacientes sometidos a tratamiento diurético ocurrió un cambio en el volumen urinario, poliuria y oligoanuria, que alertó sobre el posible daño renal, dato que obligó a su comprobación humoral. Encontramos 6 casos (7,40 %) con aumento de urea, creatinina y ácido úrico, así como con orinas alteradas sugestivas de lesión renal. El resto de los enfermos estudiados no se comportó de esa manera; en ocasiones resultó incongruente la relación entre el volumen urinario y las cifras de los catabolitos nitrogenados encontrados.
5. En algunos de los enfermos era lógico relacionar la elevación de la urea con el efecto deshidratante de los medicamentos empleados. No se encontró explicación para el aumento aislado de la creatinina.
6. Es interesante resaltar que la sepsis urinaria se detectó en 20 enfermos, en discordancia con la pobreza de la anamnesis, pero no así con la histología, por ser la pielonefritis crónica la lesión renal más frecuente de nuestra casuística (56,94 %). Y nos preguntamos hasta qué punto ella puede ser la causa o condición de la disfunción tubular.
7. Como se refleja en nuestros datos necróticos, no se comprobó lesión tubular de origen medicamentoso.
8. La lesión tubular más frecuentemente diagnosticada fue la provocada por el *shock* y la hipoxia, dato lógico en nuestros enfermos en estado crítico con disfunción de tallo y pérdida del tono vasomotor, con repercusión sobre corazón y riñones. Como la sepsis es una compilación asociada con el cuadro edematoso cerebral, el no haber encontrado tubulopatía medicamentosa por furosemlida en estos pacientes, se debe, según nuestro criterio, al efecto protector que sobre el riñón ejerce la furosemlida administrada previamente a los antibióticos potencialmente nefrotóxicos, informado también por otros autores.

RECOMENDACIONES

En el presente estudio se pudo descartar la lesión hística renal secundaria a la administración de furosemida o de antibióticos potencialmente nefrotóxicos.

En consecuencia, recomendamos:

1. Si ha de administrarse la furosemida asociada con antibióticos nefrotóxicos, comenzar siempre por la furosemida.
2. De iniciarse el tratamiento con antibióticos nefrotóxicos, no utilizar posteriormente la furosemida.
3. Llevar a cabo siempre un buen control hidromineral y ácido-básico cuando se empleen dosis elevadas de diurético.
4. Tratar los síntomas de las reacciones secundarias a la furosemida cuando se presentan.

SUMMARY

Arango, A.; J. Galarraga: *Negative effect of furosemide in the course of subarachnoid hemorrhage.*

A comparative study of 106 patients, who presented cerebral hemorrhage and died at the Institute of Nephrology and Neurosurgery, was carried out. Eighty one of the patients were under treatment with furosemide (to 20 of them a nephrotoxic antibiotic, ceporan and gentamicin type, was associated); to the rest of the patients this type of drug was not administered. To demonstrate possible renal damage, mainly tubular damage, provoked by such diuretic, was intended, therefore, clinical, humoral and histic parameters were valued. Neither renal histic lesions secondary to furosemide nor potentially nephrotoxic antibiotics were verified in our study. Protective value of furosemide on renal tubulus, when administered before nephrotoxics, is outlined.

RÉSUMÉ

Arango, A.; J. Galarraga: *Effect négatif du furosémide au cours d'une hémorragie sous-arachnoidienne.*

Il a été réalisé une étude comparative portant sur 106 malades qui présentaient une hémorragie cérébrale et qui sont décédés à l'institut de Neurologie et de Neurochirurgie, dont 81 étaient sous traitement par furosémide (chez 20 on a associé ce médicament à un antibiotique néphrotoxique du type céporan et à la gentamicine); le reste n'a pas reçu ce type de médicament. A partir de l'évaluation des paramètres cliniques, humoraux et tissulaires, cette étude tente de démontrer la possible atteinte rénale, notamment tubulaire que ce diurétique pourrait entraîner. Il n'a pas été constaté de lésions tissulaires rénales secondaires au furosémide ni aux antibiotiques en puissance néphrotoxiques.

Il est souligné la valeur protectrice du furosémide sur le tubule rénal, lorsqu'il est administré avant que les néphrotoxiques.

BIBLIOGRAFIA

1- Long, D. M.; R. Maxwell; K. A. Cloi: A New Therapy Regime for Brain Edema. Dynamics of Brain Edema. Edited by Hamna M Pappius-Williams, 1976. Pp. 292, 300.

2 - Smith, R. R.: Non-operative Treatment of Subarachnoid Hemorrhage. Neurological Surgery. Cap. XLVI. 3:1645-7662, 1982. Yourmans, Saunders Comp.

3. *Molina, H.*: Aneurismas saculares intracraneales múltiples. Estudio de 87 pacientes Tesis de grado. P. 186, 1978.
4. *Pool, J. L. et al.*: Aneurysms and Arteriovenous Anomalies of the Brain, Diagnosis and Treatment. New York, Coonston and London, Holber Medical Division. Horpor Row Publishers, 1965.
5. *Lyons, H. et al.*: Allergic interstitial nephritis causing reversible renal failure in four patients with idiopathic nephrotic syndrome. N England J Med 28, 8: 124-128 1973.
6. *Doods, M. G.; R. D. Foord*: Enhancement by potent diuretics of renal tubular necrosis induced by cephaloridine. Br J Pharmacol 40: 227-256, 1970.
7. *Allison, E. M.; A. C. Kennedy*: Diuretic in chronic renal disease: a study of high dosage of furosemide. Clin Sci 171-187, 1971.
8. *Cecil Loeb*: Tratado de Medicina Interna, Vol. II, Phlladelfia, Saunders, Co 1977 Pp. 1165-1179.
9. *Cecil Loeb*: Tratado de Medicina Interna, Vol. II, Philadelphia, Saunders, Co. 1977 Pp. 1363-1370.
10. *Linton, A. L.*: Acute renal failure. Can Med Assoc J 110, 8: 949-951, 1974.
11. *Bailey, R. R+ R. Natale; D. I. Turnbull*: Protective effect of furosemide in acute renal failure. Clin Sci Mol Med 45: 1, 1973.
12. *Hollenberg, N. K.; D. F. O. Adams*: In: Acute renal failure due to Nefronotoxins. Renal Hemodynamic and anglografics studies in man. N Eng J Med 282: 1329, 1970.

Recibido: 24 de octubre de 1985

Aprobado: 30 de octubre de 1985

Dra. *Amalia Arango*

Instituto de Neurología y Neurocirugía

29 y D, Vedado, municipio Plaza de la Revolución

Ciudad de La Habana, Cuba