

ÍNDICE	2
TÍTULO	3
MARCO TEÓRICO	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
HIPÓTESIS	16
OBJETIVOS	17
MÉTODO	18
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	20
UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA	21
INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN	23
DESARROLLO DEL PROYECTO	23
DISEÑO DE ANÁLISIS	24
IMPLICACIONES ÉTICAS	25
RESULTADOS	26
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIÓN	40
BIBLIOGRAFÍA	41

TÍTULO.

Papel de la espironolactona en la prevención de alteraciones electrolíticas y en el estado ácido base secundarias al uso de furosemide en el paciente crítico.

MARCO TEÓRICO.

Los trastornos de líquidos y electrolitos tienen una frecuencia muy alta en el paciente críticamente enfermo, alteraciones que deben recibir atención oportuna en la unidad de cuidados intensivos (1).

El manejo apropiado del reemplazo de fluidos intravenosos es un aspecto clave en el tratamiento del paciente crítico, este tratamiento va encaminado a mejorar el estado hemodinámico y disminuir los efectos neurotóxicos de la injuria renal, la razón fundamental de la terapia hídrica en la insuficiencia renal aguda se justifica en la idea de que en el paciente críticamente enfermo la falla renal aguda prerrenal se presenta con mayor frecuencia debido a un volumen intravascular inadecuado como causa de hipoperfusión renal y esta a su vez conduce a necrosis tubular aguda (2).

De acuerdo con este mapa conceptual la oliguria en la enfermedad crítica está relacionada inicialmente con una tasa de filtración glomerular reducida y retención de sodio y agua aumentadas, por esta razón se considera que la falla renal aguda es consecuencia de un gasto cardiaco reducido, hipotensión sistémica y reflejos neuroendocrinos activados. Aunque esto puede ser reversible inicialmente, si la isquemia renal es persistente las nefrotoxinas filtradas en los túbulos renales causan daño tubular y conducen a necrosis tubular aguda que conduce a falla renal sostenida. La administración de fluidos en este contexto, por lo tanto, apunta a revertir la isquemia renal, diluir las nefrotoxinas y prevenir el daño recurrente que pudiera comprometer la recuperación renal (2).

Los episodios de oliguria e hipotensión sostenida sugieren desafíos en la administración de fluidos intravenosos con la finalidad de mantener una tasa de filtrado glomerular adecuada y como consecuencia un volumen urinario normal, mantener el gasto cardiaco y tener al paciente con un adecuado volumen intravascular (2).

En la actualidad el beneficio de este abordaje está siendo desafiado por la evidencia de que un balance de líquidos positivo del orden del 5 al 10% de superficie corporal está asociado con disfunción orgánica sin evidencia de

algún efecto benéfico en la función renal, sin embargo, la resucitación adecuada con fluidos es esencial, el tratamiento oportuno puede evitar o limitar las complicaciones mencionadas previamente y se debe considerar el fundamento fisiológico de la terapia con fluidos para prevenir tanto el infratratamiento como la expansión excesiva de volumen (3).

La filtración glomerular requiere un gradiente de presión transglomerular adecuado, el cual es determinado en su mayoría por el flujo renal total, el tono arteriolar glomerular y la presión coloidosmótica de las proteínas plasmáticas. Un determinante mayor en la presión de perfusión renal es la presión arterial sistémica por lo tanto la fluidoterapia está dirigida a restaurarla, el gasto cardiaco además es fundamental para un flujo sanguíneo renal adecuado (2).

La administración de fluidos dirigida a restaurar la presión arterial sistémica funciona mecánicamente incrementando la precarga y el volumen sistólico. La respuesta del gasto cardíaco a los fluidos es dependiente del volumen de la reserva venosa central y el tono venoso. En hipovolemia, la terapia con fluidos restablece el volumen diastólico final del ventrículo derecho, y es un primer paso esencial en la resucitación (4).

Desafortunadamente, los objetivos convencionales de la resucitación con fluidos y la restauración de la presión arterial, la presión venosa central y el gasto urinario, son sólo medidas indirectas del gasto cardíaco y no indican el adecuado restablecimiento de la irrigación sanguínea orgánica (4). De manera similar, los efectos de la enfermedad crítica, enfermedad crónica preexistente y farmacoterapia, pueden de manera impredecible alterar los determinantes de la respuesta a fluidos como la compliance miocárdica y contractilidad, resistencia vascular sistémica, la distribución regional del flujo sanguíneo, la capacitancia venosa y la permeabilidad capilar.

Estos efectos hacen que la resucitación con volumen sea muy variable en extensión y duración y hace que la evaluación del reemplazo con fluidos sea muy desafiante, en esta circunstancia la terapia con líquidos es ineficiente para restaurar la estabilidad hemodinámica y se requieren entonces volúmenes excesivos. Es de suponerse por lo tanto que se requiere de una monitorización

invasiva si está disponible, para guiar el tratamiento y de esta manera asegurar un volumen intravascular adecuado y prevenir la sobrecarga de fluidos (5).

El riñón está mejor adaptado para conservar sodio y agua que para excretar el exceso de ambos. Durante la enfermedad aguda factores como la hipotensión, lesión de los tejidos, dolor, entre otros, causaran activación del sistema nervioso simpático, respuesta del sistema renina angiotensina aldosterona y secreción aumentada de hormona antidiurética, que sobrepasan los mecanismos homeostáticos normales y favorecen la retención de sodio y agua. Por lo tanto, la relación entre ingreso de líquidos y natriuresis es débil y la administración de fluidos intravenosos para mantener un gasto urinario conducen a una acumulación de agua y sodio (6).

Otro aspecto importante en el equilibrio de líquidos entre el espacio intravascular y el extravascular es la presión coloidosmótica, esta se ve afectada por la permeabilidad capilar aumentada que ocurre durante la enfermedad aguda, esto es importante porque la lenta restitución del volumen vascular podría contribuir a la resistencia diurética (7).

La excesiva sobrecarga de líquidos y el edema visceral resultante es un factor de riesgo para hipertensión intraabdominal, la hipertensión intraabdominal reduce el flujo sanguíneo renal e incrementa la presión del espacio de Bowman (8). En ausencia de hipertensión intraabdominal evidente, el edema intersticial renal solo puede afectar la función renal ya que el riñón es un órgano encapsulado y es afectado por el incremento de la presión venosa que genera disminución del flujo sanguíneo y de la tasa de filtración glomerular (8).

Fisiológicamente, la sobrecarga de fluidos resulta en edema de tejidos, alteración en la difusión de metabolitos y oxígeno, tejidos con arquitectura distorsionada, obstrucción del flujo sanguíneo capilar y del drenaje linfático y alteración celular que podrían entonces contribuir a la disfunción orgánica progresiva. Estos efectos son pronunciados en órganos encapsulados (como el hígado y los riñones) que carecen de la capacidad para acumular volumen adicional sin un incremento de la presión intersticial y el compromiso del flujo sanguíneo. El edema miocárdico puede empeorar la función ventricular, la entrega de oxígeno y la conducción intraventricular sincronizada. La función

hepática puede, de manera similar, ser comprometida por el edema intersticial. La recuperación de la función gastrointestinal, cicatrización de las heridas y la coagulación son también afectadas de manera adversa por el edema intersticial (2).

Los efectos adversos de la sobrecarga de fluidos, son tal vez más evidentes en los pulmones, donde una reanimación con dosis altas de fluidos puede llevar a edema pulmonar agudo. En pacientes con lesión pulmonar aguda establecida, análisis retrospectivos y prospectivos, multicéntricos, randomizados y controlados, han dado evidencia que la asociación entre balances de fluidos más positivos dan resultados pulmonares más pobres (9).

Una vez establecida la sobrecarga de fluidos es difícil de resolver y podría resultar en intentos inapropiados de normalizar el balance de fluidos de forma rápida, lo que puede llevar a complicaciones futuras. Ante esta circunstancia es importante saber cómo debemos ajustar el manejo de fluidos en pacientes con enfermedad aguda e insuficiencia renal aguda (10).

Se recomienda para una adecuada reanimación con fluidos, una adecuada monitorización de tal manera que la reanimación con líquidos sea eficiente, el monitoreo invasivo permite el inicio oportuno de vasopresores o soporte inotrópico y nos aporta datos importantes de una volemia adecuada. Están disponibles numerosos métodos para la evaluación de la precarga pero son medidas únicamente útiles como su interpretación clínica, posterior a la reanimación aguda con fluidos y el uso de vasopresor o inotrópico (5).

Es necesario el mantenimiento del volumen intravascular y la prevención de la sobrecarga hídrica y la retención de sodio, la tendencia actual sugiere que tan pronto como sea posible los balances neutrales o incluso negativos de sodio y agua son más prometedores en el pronóstico del paciente (11), los diuréticos de asa son frecuentemente empleados en este contexto pero su uso puede ser complicado por anomalías electrolíticas, el empeoramiento de la función renal y la resistencia progresiva a diuréticos, la resistencia puede ser superada por la administración de diuréticos que actúen en el túbulo distal y túbulos colectores. La terapia con diurético puede inducir hipernatremia, hipokalemia, incluso puede empeorar la función renal o no ser capaz de inducir la uresis

suficiente, existen otras alternativas como terapia continua de reemplazo renal que ha mostrado algunos beneficios (12).

Si la remoción de fluidos es excesiva o fuera de ritmo con el relleno intravascular, la hipovolemia inducida puede afectar el gasto cardiaco, activar el sistema neurohumoral, retener sodio y agua y generar disturbios electrolíticos, incluso incrementar el riesgo de lesión renal recurrente (2).

El volumen sanguíneo circulante se rige por un sistema de retroalimentación a través de sensores de volumen que se encuentran en el seno carotideo, las aurículas y la arteria eferente del riñón, el resultado final de cualquier cambio en el volumen sanguíneo circulante es un cambio en la excreción final de sodio por los riñones (1).

La disminución del volumen arterial efectivo trae como consecuencia una regulación compensatoria con tres ejes (11,12):

1. Activación neurohumoral.
2. Activación del sistema renina angiotensina aldosterona.
3. Aumento de la secreción de vasopresina.

La sobrecarga clínica de líquidos por lo tanto es debida a un incremento sobrecompensatorio en la retención de sodio y agua debido a estos mecanismos (11,12).

La disrupción de las fuerzas de Starling que regulan la transferencia de fluidos entre el espacio intravascular e intersticial debido al síndrome de fuga capilar o en disfunción endotelial por sepsis cuyo mecanismo fisiopatológico es la separación de las uniones entre las células endoteliales, da como resultado la salida de líquido hacia el tercer espacio y es causa de edema, ascitis y derrame pleural entre otros, esto a su vez puede dar una disminución relativa del espacio intravascular y conducir a perfusión insuficiente y disfunción orgánica (13).

La expansión del volumen extra e intracelular puede ser cuantificada usando una variedad de técnicas de bioimpedancia. La titulación de la remoción de fluidos para tales medidas puede garantizar que se evite la remoción excesiva.

Para la ultrafiltración durante hemodiálisis, el monitoreo del volumen sanguíneo (medición continua del hematocrito), permite la detección temprana de un relleno intravascular inadecuado, lo que permite que las tasas de remoción de fluidos sean ajustadas de tal manera que esa hipotensión intradialítica y la lesión renal recurrente puedan ser prevenidas. Finalmente, el péptido natriurético cerebral (BNP) y moléculas relacionadas, que son biomarcadores de insuficiencia cardíaca congestiva, han sido correlacionadas con medidas ecocardiográficas y de bioimpedancia de sobrecarga de fluidos en pacientes con terapia de reemplazo renal (2).

La medición del péptido natriurético cerebral podría mejorar la evaluación del grado de sobrecarga de fluidos, particularmente en la presencia de insuficiencia cardíaca coexistente; aunque su interpretación requeriría una disección de las contribuciones relativas a la línea de base de la enfermedad cardíaca y sobrecarga de fluidos superimpuesta a un elevado nivel de péptido natriuréticos cerebral (2,7).

La lesión renal aguda es muy común y su incidencia aumenta en pacientes hospitalizados, se estima que el 6% de los pacientes críticos ingresados a la unidad de cuidados intensivos desarrollan lesión renal aguda severa y aproximadamente el 70% recibirá tratamiento sustitutivo renal (14).

En algún momento, por otra parte, la enfermedad grave complicada por insuficiencia renal aguda se asocia con alta morbilidad, mortalidad y mayor uso de recursos para la salud. Hay pocas intervenciones que han demostrado tener impacto en el curso clínico y en el resultado del paciente en estado crítico una vez que la insuficiencia renal aguda se ha establecido. Sin embargo, sigue el cuestionamiento respecto al papel de las intervenciones realizadas en este contexto (14).

El furosemida es un diurético que actúa en la porción ascendente gruesa del asa de Henle e inhibe el transporte de sodio, potasio y cloro mediante la inhibición de la proteína cotransportadora de la bomba Na/K/Cl sobre la superficie celular de la membrana luminal, además inhibe también la reabsorción de calcio y magnesio con lo que incrementa su eliminación, entonces favorece la eliminación de sodio, potasio, cloro y agua. Teóricamente

puede reducir la demanda de oxígeno a nivel tubular renal, datos experimentales sugieren que dosis bajas de furosemida en infusión puede atenuar la isquemia/reperfusión y la apoptosis inducida por la transcripción de genes asociado a insuficiencia renal aguda. Estos datos apoyan que la administración oportuna de furosemida puede atenuar o reducir la gravedad de la falla renal aguda. La furosemida también puede tener un papel importante para mantener la homeostasis de líquidos, este fármaco sigue siendo el diurético de asa más común prescrito en los pacientes críticos (7,14).

Dado que el fracaso renal agudo espontáneamente poliúrico tiene mejor pronóstico que el anúrico, una de las expectativas del diurético es transformar el fracaso renal del paciente que llega oligúrico en poliúrico. Es indispensable para iniciar este tratamiento mantener un volumen intravascular adecuado para evitar complicaciones posteriores (1, 2, 14, 15).

El potasio se filtra libremente en el glomérulo, pero es ampliamente reabsorbido en el túbulo proximal y en el asa de Henle, aproximadamente el 10% de la carga filtrada llega a la nefrona distal donde se excreta. Así, la tasa de secreción de potasio en la nefrona distal, determinara la velocidad de excreción de potasio (16).

Dos de los más importantes determinantes fisiológicos de la excreción renal de potasio son la secreción de mineralocorticoides y la excreción distal de sodio, existe una dependencia entre la excreción de potasio y los niveles de aldosterona, independientemente del estado de volumen. Cuando los pacientes tienen sobrecarga de volumen la secreción de aldosterona se suprime, cuando hay depleción de volumen (hiperaldosteronismo secundario) se incrementa la liberación de aldosterona, en ambos casos la homeostasis del potasio se mantiene, la alteración en este equilibrio explica muchas de las causas renales de hipokalemia (12).

Los diuréticos que favorecen la excreción de sodio (por ejemplo diurético de asa) por el riñón, pueden provocar depleción de volumen que conduce a un aumento secundario en la secreción de aldosterona. La combinación de un aumento en la actividad mineralocorticoide y la entrega distal de sodio y agua, conduce a la pérdida renal de potasio e hipokalemia (12,16).

La aldosterona, es un mineralocorticoide que se sintetiza principalmente en las mitocondrias de las células en la zona glomerulosa de la glándula suprarrenal, también puede ser sintetizado en sitios extra-adrenales, como la musculatura y el miocardio, esta hormona promueve la reabsorción de sodio y excreción de potasio (12).

Como todas las hormonas esteroideas la aldosterona se sintetiza a partir del colesterol a través de una serie de pasos que utiliza el sistema citocromo p450 (12).

La aldosterona actúa uniéndose a los receptores mineralocorticoides epiteliales en los túbulos colectores renales y en el tejido cardiaco por receptores no epiteliales. En los conductos colectores de la cortical renal la aldosterona activa los canales apicales de sodio y aumenta la expresión de la bomba de Na/K ATPasa con RNA mensajero. La bomba de sodio potasio ATPasa modula el gradiente electroquímico de sodio y potasio, por lo tanto, la secreción de aldosterona da como resultado en aumento de reabsorción de sodio, excreción de potasio e iones hidrogeno y retención de agua (12).

La perfusión renal reducida es una causa importante de la activación de la aldosterona, la reducción en el flujo sanguíneo renal es detectada por barorreceptores renales que estimulan la secreción de renina y esta a su vez escinde a angiotensinogeno y angiotensina I que es convertida por su enzima a angiotensina II, un importante estimulador de la secreción de aldosterona. La secreción de aldosterona también está regulada por la concentración de potasio sérico, corticotropina, endotelina, catecolaminas y vasopresina (12).

La aldosterona puede contribuir al estado edematoso y a los disturbios hidroelectrolíticos, cuando se administra diurético de asa a dosis altas ya sea en bolos o en infusión continua se puede provocar un hiperaldosteronismo secundario con la consecuente retención de sodio, hipokalemia y alcalosis metabólica(1, 7, 12).

La espironolactona es un diurético ahorrador de potasio antagonista de la aldosterona, actúa solo en presencia de aldosterona, se liga al receptor proteico citológico e impide, que este adquiera la configuración activa, se anula así la

translocación al núcleo, y los efectos que llevan a la síntesis de proteínas de transporte activo. El bloqueo de la acción de la aldosterona en el túbulo colector y en el túbulo distal, produce, (al contrario de la aldosterona), un aumento de la excreción de sodio y cloro, y una disminución de la eliminación de potasio, hidrógeno, y amonio (1,7).

La espironolactona es un diurético ampliamente utilizado en el tratamiento de los estados edematosos causados o exacerbados por el hiperaldosteronismo, particularmente en pacientes con cirrosis, debido a su acción como ahorrador de potasio también se usa en combinación con diuréticos de asa o tiacídicos para evitar la hipokalemia, también es eficaz en hipertensión resistente, aldosteronismo primario y en insuficiencia cardiaca documentándose en el estudio RALES como un fármaco que aumenta la sobrevida y en el estudio EPHEBUS en el contexto de falla cardiaca aguda posterior a infarto agudo al miocardio.

Estudios recientes sugieren que es un fármaco seguro en el tratamiento del estado edematoso cuando se da un seguimiento adecuado y monitoreo estricto de los pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El manejo inicial del paciente crítico exige en muchas ocasiones, la administración de fluidos a dosis altas con la finalidad de mantener un estado hemodinámico óptimo y así garantizar la perfusión tisular. Para lograrlo es necesario utilizar diversas medidas como el uso líquidos cristaloides, coloides, derivados sanguíneos y el apoyo de inotrópicos y vasopresores. La terapia guiada por objetivos ha mostrado mejores resultados en el pronóstico de los pacientes, sin embargo, gran parte de ellos terminan con una sobrecarga hídrica que repercute en la función de otros órganos debido a lesión pulmonar, hipertensión intraabdominal y edema cerebral, que aunado a una de las principales comorbilidades que se presenta en el paciente crítico, y que es la disfunción renal aguda, constituye un reto para el médico intensivista en el manejo, toda vez que cada intervención farmacológica involucra la adición de volumen intravascular en un paciente que probablemente tiene síndrome de fuga capilar por disfunción endotelial y que la eliminación de líquidos por parte del riñón se ve afectada con la consecuente formación de un círculo vicioso que incrementa la estancia hospitalaria y la mortalidad.

Actualmente uno de los pilares en el tratamiento de pacientes graves con sobrecarga hídrica en la unidad de cuidados intensivos, es la administración de diurético y de manera principal los que actúan en el asa de Henle. El tratamiento diurético en la sobrecarga hídrica se fundamenta con recientes publicaciones que concluyen que un balance de líquidos positivo del orden del 5 al 10% de superficie corporal está asociado con disfunción orgánica e incremento en la mortalidad

Con la finalidad de evitar tanto la sobrecarga hídrica como sus complicaciones, es necesario monitorizar de forma estrecha los electrolitos séricos y el estado ácido base de los pacientes. La hipernatremia, hipokalemia y alcalosis metabólica son alteraciones secundarias al uso de furosemida y pueden presentarse en cualquier etapa del tratamiento. Estas alteraciones incrementan la estancia hospitalaria y la mortalidad por lo que deben tratarse de forma oportuna. La espironolactona al ser un antagonista de la aldosterona

que promueve natriuresis y disminuye la excreción de potasio puede atenuar las complicaciones previamente mencionadas.

Por lo tanto, teóricamente es posible que la espironolactona pueda controlar las alteraciones producidas por la furosemida, pero su efecto en este contexto no está documentado, por lo que se propuso la siguiente pregunta de investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Es de utilidad el empleo de espironolactona en el manejo de los pacientes con sobrecarga hídrica para prevenir las alteraciones electrolíticas y en el estado ácido base, asociadas a la terapéutica con furosemida?

HIPÓTESIS 1

El uso concomitante de espironolactona y furosemida previene las alteraciones electrolíticas y preserva el equilibrio ácido básico del paciente con relación a aquellos que solos son tratados con furosemide.

OBJETIVO GENERAL:

Determinar si la espironolactona previene las alteraciones electrolíticas y del estado ácido básico secundarias al uso de furosemida en el paciente crítico con sobrecarga hídrica.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- 1.- Determinarla frecuencia de las alteraciones electrolíticas en los pacientes manejados con furosemide.
- 2.- Determinar la frecuencia de las alteraciones electrolíticas en los pacientes manejados con furosemide más espironolactona.
3. Determinar la frecuencia de alteraciones en el estado ácido base (alcalosis metabólica) en los pacientes tratados con furosemide.
4. Determinar la frecuencia de alteraciones en el estado ácido base (alcalosis metabólica) en los pacientes tratados con furosemide más espironolactona.
- 5.- Comparar la incidencia de alteraciones hidroelectrolíticas y del estado ácido base en los pacientes manejados con furosemide con los pacientes manejados con furosemide espironolactona
- 6.- Determinar si es menor o no la incidencia y el riesgo de presentar alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido básico en el grupo de pacientes manejados con furosemide espironolactona en relación a aquellos manejados únicamente con furosemide.

MATERIAL Y MÉTODO.

TIPO DE ESTUDIO:

1. Cohorte, retrospectivo.

MATERIAL Y MÉTODO:

Se recopilaron los expedientes de la Unidad de Terapia Intensiva del centro médico ISSEMyM, durante el periodo de enero a diciembre del 2012, que cumplieron los criterios de ingreso mencionados para este estudio.

Se identificaron y clasificaron aquellos pacientes con sobrecarga hídrica de 5 a 10% de superficie corporal calculada con referencia en el peso al ingreso a unidad de cuidados intensivos y que fueron manejados con furosemide como monoterapia (grupo control) o furosemide mas espironolactona (grupo de estudio).

Se documentaron diariamente los niveles de electrolitos en sangre específicamente sodio, potasio y cloro, así como los valores gasométricos diarios incluyendo pH, PaO₂, PaCO₂, bicarbonato y EB durante el periodo de estudio.

Se identificaron las alteraciones electrolíticas y de equilibrio ácido básico tal como, hipernatremia, hipokalemia, hiperkalemia, alcalosis metabólica en cada grupo de estudio

Con los resultados obtenidos, se calcularon estadísticas descriptivas de tendencia central como medios y medianas, así como medidas de dispersión tal como desviaciones estándar, además de obtener porcentajes para descripción de las estadísticas descriptivas.

Una vez identificados los probables sesgos en las características generales de cada grupo, se realizaron comparaciones de medias para evaluar si existe o no

diferencia entre las variables consideradas en cada grupo. Así mismo se determinara el riesgo que se tiene de presentar estas alteraciones con cada uno de los tratamientos contemplados en el estudio.

VARIABLES:

Nombre de la variable.	Definición conceptual	Definición operativa	Definición estadística
Hipernatremia	Concentración de sodio sérico que excede los 145 mmol/litro.	Concentración de sodio reportada en sangre mediante el sistema <i>modular pe corelse serie 2394-09</i> superior a 145 mmol/litro	Cuantitativa, continua, dependiente
Alcalosis metabólica	Déficit primario de la concentración de hidrogeniones extracelulares, que puede originarse en una ganancia de bicarbonato o una pérdida primaria de hidrogeno, esto trae como consecuencia una elevación del bicarbonato o un aumento del pH sanguíneo.	Definida de acuerdo a resultado en gasometría <i>con gasómetro ab1800 flex</i> como un pH mayor a 7.45 o un bicarbonato plasmático mayor de 25 mmol/lt.	Cualitativa nominal, dependiente.
Hipokalemia.	Concentración de potasio sérico menor a 3.5 mmol/litro	Concentración de potasio reportada en sangre mediante el sistema <i>modular pe corelse serie 2394-09</i> menor a 3.5 mmol/litro.	Cuantitativa, continua, dependiente.
Uso de espironolactona.	Fármaco diurético antagonista de la aldosterona	Administración vía oral de 100 a 300 mg de espironolactona.	Independiente.

UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA

1.- CRITERIOS DE INGRESO.

1. Expedientes de pacientes mayores de 15 años.
2. Diagnóstico sepsis grave o choque séptico.
3. Diagnóstico de falla renal aguda.
4. Que ameriten tratamiento con furosemida en infusión o en bolos.
5. Con sobrecarga hídrica (incremento de 5 kg o más en cualquier momento de su estancia en terapia intensiva).

2.- CRITERIOS DE NO INGRESO

1. Expedientes de pacientes con contraindicación a la vía oral.
2. Expedientes de pacientes que requieren apoyo vasopresor.
3. Expedientes de pacientes con falla renal anúrica.
4. Expedientes de pacientes con falla renal con depuración de creatinina menor de 30 ml/min.
5. Expedientes de pacientes embarazadas
6. Expedientes de pacientes con alteración hidroelectrolítica hiperkalemia, hiponatremia o acidosis metabólica.

4.- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

1. Expedientes de pacientes a los cuales se les inicio sustitución de la función renal.
2. Expedientes de pacientes que murieron antes de las 72 horas de iniciado el protocolo.

INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

Hoja de enfermería y resultados de laboratorio, hoja de recolección de datos (anexo 1) y hoja de captura de datos del cómputo.

DESARROLLO DEL PROYECTO

El proyecto se realizó en el centro médico ISSEMyM Arturo Montiel Rojas, se llevó a cabo una vez aceptado por el comité de investigación, se revisaron los expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos en el periodo comprendido de enero a diciembre del 2012 que cumplieron los criterios de ingreso para el estudio, un grupo fue tratado con furosemida en infusión continua o en bolos con dosis máxima de 1 gramo en 24 hrs y en el segundo brazo se administró furosemida más espironolactona a dosis de 100 a 300 mg, se midieron las variables mencionadas cada 24 hrs, para recolectar datos se utilizó la hoja de enfermería, hoja de recolección de datos (anexo 2) el sistema de cómputo y los resultados de sodio, potasio y pH de acuerdo a los exámenes de laboratorio realizados en esta unidad, se identificaron las alteraciones electrolíticas (hipernatremia e hipokalemia) y alcalosis metabólica en cada grupo analizado y se plasmó en la hoja de recolección de datos para posteriormente realizar el análisis estadístico y comparar ambos grupos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se aplicó análisis estadístico descriptivo para las variables demográficas de los pacientes tal como edad, género y días de estancia. Utilizando para tal fin medidas de tendencia central tal como medias y medianas para las variables cuantitativas y para las cualitativas se aplicaron medidas de razón tal como porcentajes.

La estadística comparativa entre los grupos comprendió la aplicación de la chí cuadrada para establecer una diferencia entre el grupo control y el de estudio, con referencia a si desarrollaron o no complicaciones metabólicas. Así mismo se realizó un análisis de correlación para una variable cualitativa entre los grupos comparados, para establecer la relación que existe entre las mediciones de sodio, pH y potasio, así como se estableció el riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas de usar o no espironolactona al tratamiento médico en la unidad de terapia intensiva.

IMPLICACIONES ÉTICAS

El proyecto se ajustó al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud así como a la declaración de Helsinki, por lo que se inició al contar con la aprobación del comité de investigación y ética del centro médico ISSEMyM.

Se mantendrá la confidencialidad de todos los pacientes.

De acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, este estudio es considerado con riesgo mayor al mínimo, como lo indica en el artículo 17 de dicho reglamento, se realizará una investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas.

RESULTADOS.

Se revisaron 500 expedientes de los cuales 48 reunieron los criterios de inclusión y posteriormente se excluyeron 12 por presentar al menos un criterio de eliminación. De estos expedientes 14 correspondieron al género femenino (46.7%) y 16 al género masculino (53.3%) (Grafica 1.)

Del total de expedientes incluidos, 15 de ellos fueron tratados con furosemide (50%) y 15 de ellos con furosemide más espironolactona (50%). Grafica 2.

En el grupo de pacientes tratados con furosemide, 9 de ellos (60%) no presentaron alcalosis metabólica y 6 de ellos (40%) la presentaron, mientras que en el grupo tratado con espironolactona adicional, ninguno de ellos presento alcalosis metabólica. $p= 0.008$ y RR 0. (Tabla 1) (Gráficas 3 y 4.)

Referente a los niveles séricos de sodio, en el grupo pacientes tratados con furosemide 8 (53.3%) presentaron cifras de sodio $> 146\text{mg/dl}$ y 7 (46.7%) se mantienen en rangos normales de 135 a 145 mg/dl. Mientras que en el grupo de estudio 11 (73.3%) se mantienen con sodio entre 135 y 145mg/dl, 2 de ellos (13.3%) presentaron sodio mayor a 146mg/dl y 2 de ellos (13.3%) menor a 135 mg/dl. Grafica 5 y 6. $p= 0.05$ y RR: 0.25 (Tabla 2)(Graficas 5 y 6)

Con respecto a los niveles de potasio, de los pacientes tratados con furosemide 9 (60%) presentaron potasio entre 3.5 y 5.2 y 6 (40%) menor de 3.5 mg/dl, mientras que los que se trataron con furosemide mas espironolactona 11(73.3%) mantienen potasio normal y 4 (26.7%) potasio menor de 3.5. $p= 0.7$ RR:0.65 (Tabla 3) (Grafica 7 y 8)

Los requerimientos de potasio en pacientes tratados con furosemide fueron de 1992 mEq con una media de 132.8 mEq/día (DE 115.7) y en el caso de los pacientes tratados con furosemide más espironolactona el requerimiento total fue de 1440 mEq con una media de 96 mEq/día (desviación estándar 38.07). Grafica 9.

El volumen urinario promedio en pacientes tratados con furosemide fue de 2.93 ml/kg/hr con una varianza de 1.1ml y una desviación estándar de 1.06.y en el grupo tratado con furosemide más espironolactona fue de 2.7 ml con una varianza de 1.3 ml y desviación estándar de 1.1ml.(Grafica 10).

De los 30 pacientes analizados, el volumen urinario promedio fue de 2.8 ml con una varianza de 1.2 ml. Con un balance hídrico en pacientes con furosemide promedio de 7110ml y un balance hídrico en paciente con furosemide más espironolactona promedio de 7704ml.



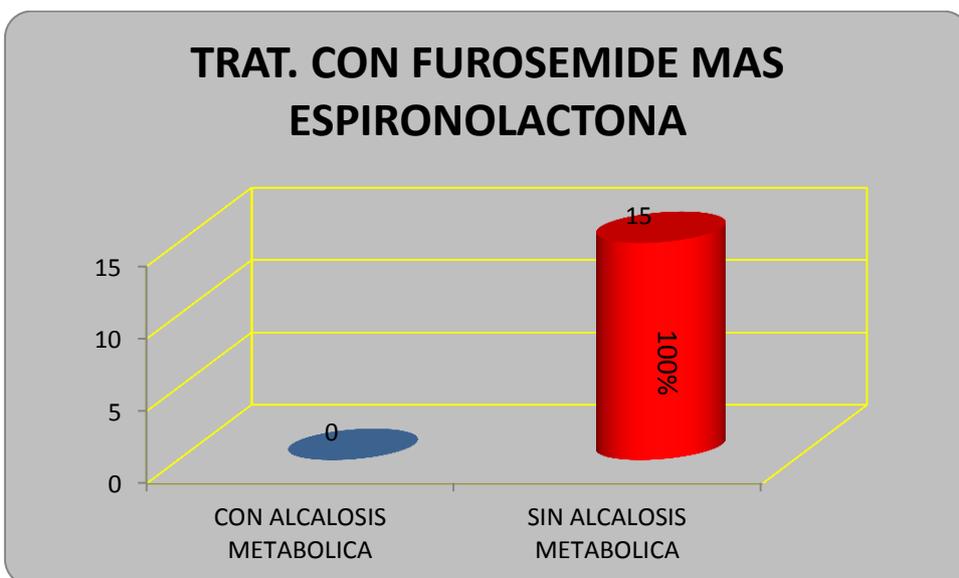
Grafica 1. Muestra el Total de expedientes por Sexo.



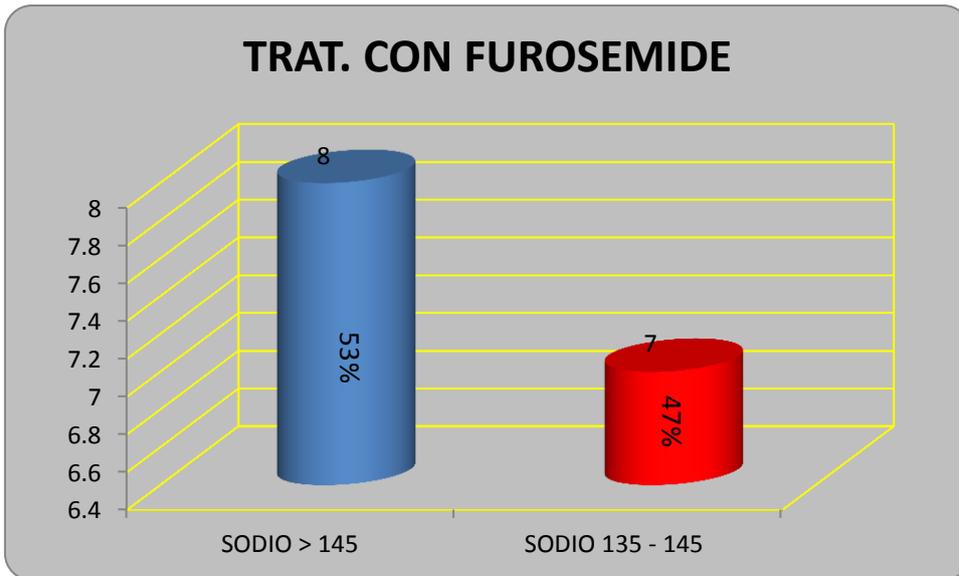
Gráfica 2. Muestra el total Expedientes analizados de acuerdo al tratamiento utilizado.



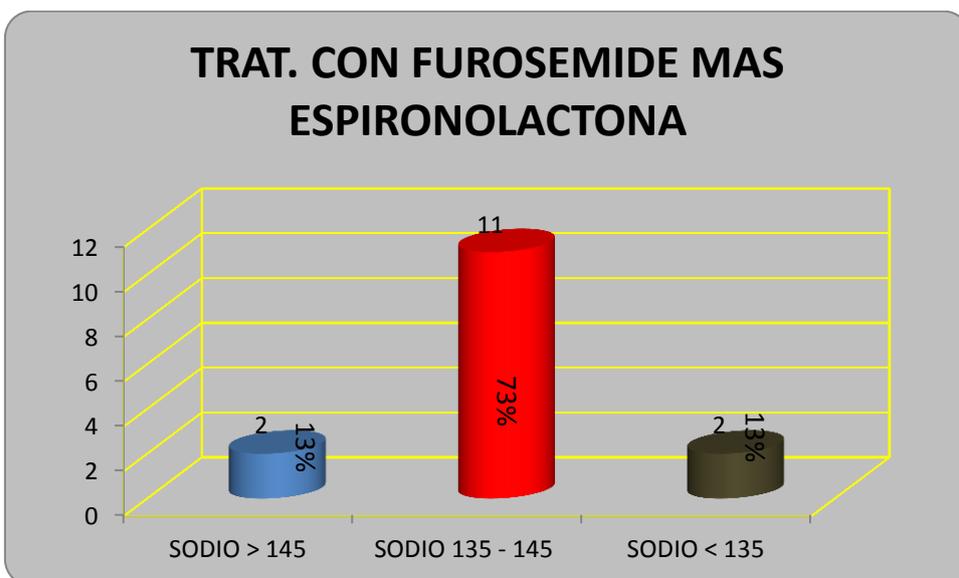
Grafica 3. Muestra la presentación de la alcalosis metabólica en el grupo tratado con furosemide.



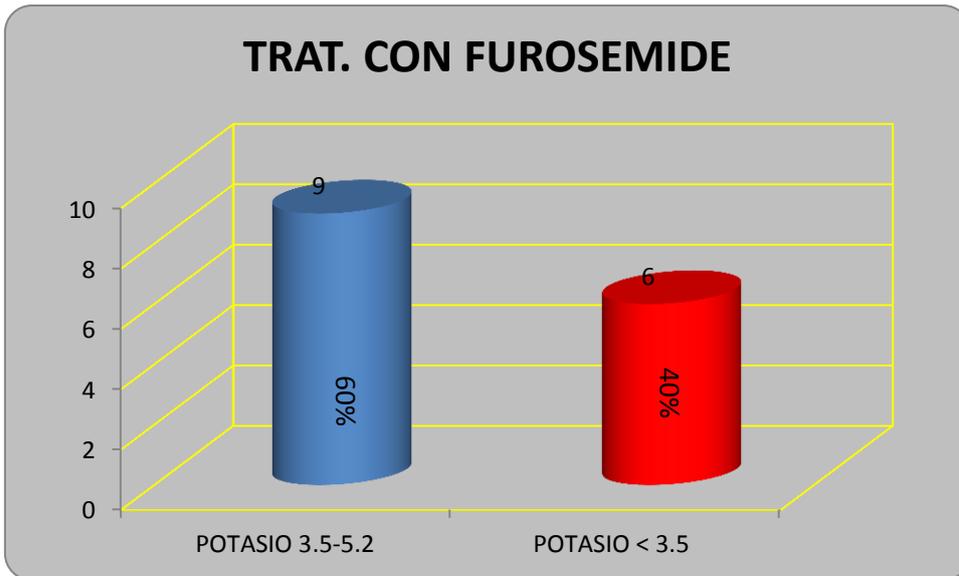
Grafica 4. Muestra la presentación de alcalosis metabólica en el grupo tratado con furosemide más espironolactona



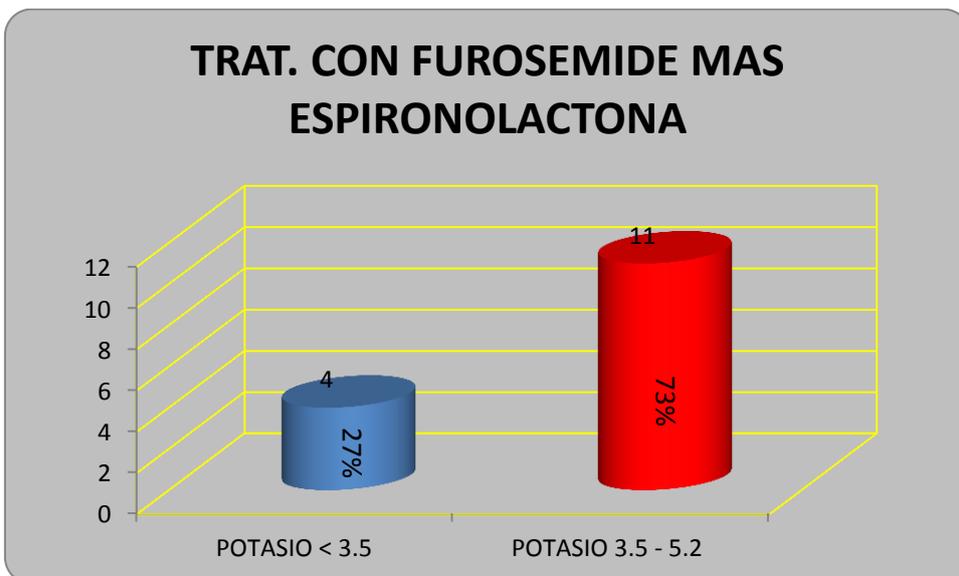
Grafica 5. Muestra los niveles séricos de sodio en el grupo tratado con furosemide.



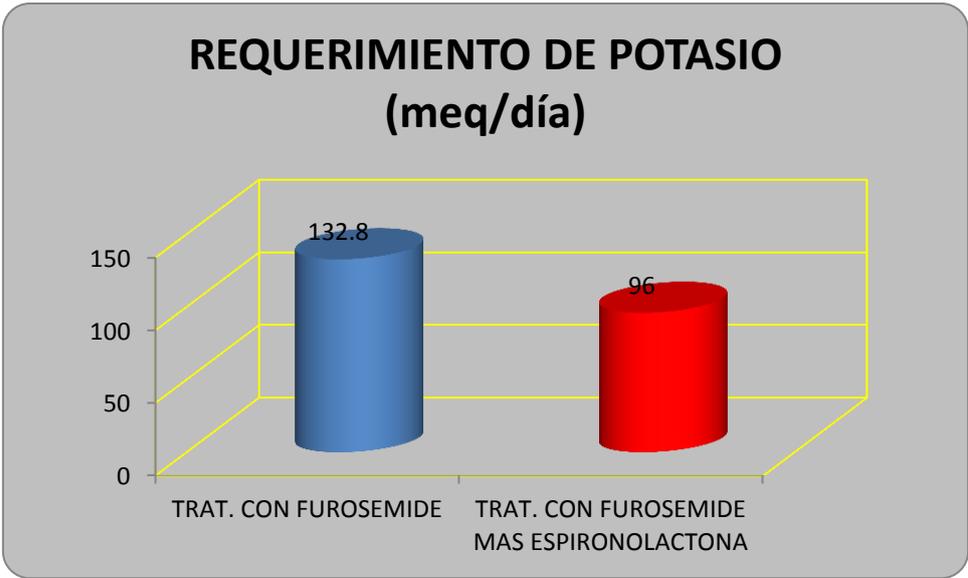
Grafica 6. Muestra los niveles séricos de sodio en el grupo tratado con furosemide más espironolactona.



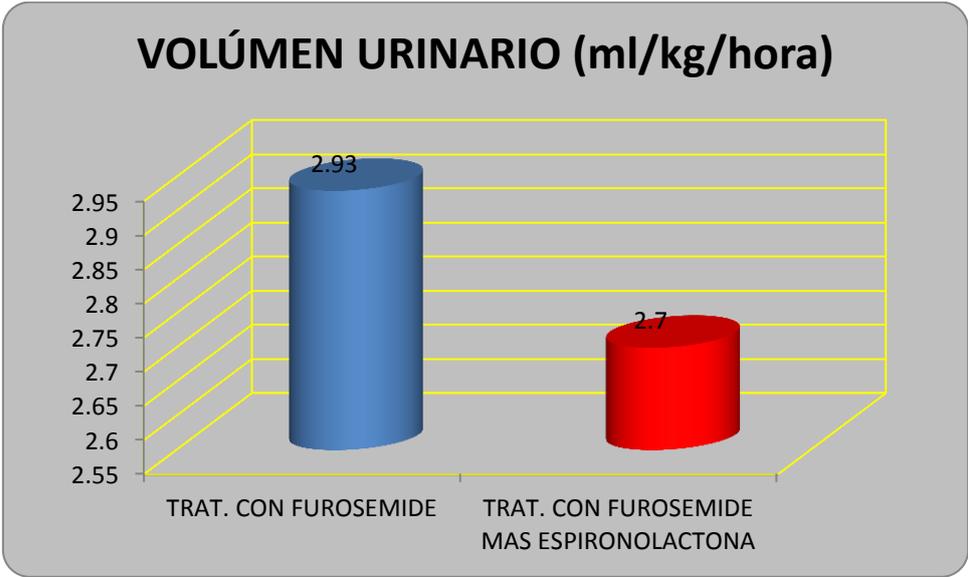
Grafica 7. Muestra los niveles séricos de potasio en el grupo tratado con furosemide.



Grafica 8. Muestra los niveles séricos de potasio en el grupo que recibió tratamiento con furosemide mas espironolactona.



Grafica 9. Muestra los requerimientos de potasio promedio en 24 horas en ambos grupos de tratamiento.



Grafica 10. Muestra el volumen urinario por kilogramo de peso en ambos grupos.

Tratamiento	con alcalosis metabolica	sin alcalosis metabolica	total
Furosemide mas espirolactona	0	15	15
Furosemide	6	9	15
Total	6	24	30
Riesgo relativo:	0		

Tabla 1. Riesgo relativo para alcalosis metabólica

Tratamiento	Sodio mayor de 145 mEq.	Sodio entre 135 y 145	Total
Furosemide mas espirolactona	2	13	15
Furosemide.	8	7	15
Total	10	20	
Riesgo relativo	0.25		

Tabla 2. Riesgo relativo para hipernatremia.

Tratamiento	Hipokalemia	Sin hipokalemia	total
Furosemide mas espirolactona	4	11	15
Furosemide	6	9	15
Total	10	20	
Riesgo relativo	0.65		

Tabla 3. Riesgo relativo para hipokalemia.

Tabla de contingencia No.1 , Que relaciona los porcentajes de alcalosis metabólica con respecto al tratamiento utilizado

		Alcalosis		Total
		no	si	
Tratamiento	Recuento	9	6	15
	Furosemide			
	% dentro de Tratamiento	60.0%	40.0%	100.0%
	% dentro de Alcalosis	37.5%	100.0%	50.0%
	% del total	30.0%	20.0%	50.0%
	Recuento	15	0	15
	Espiro/furosemide			
	% dentro de Tratamiento	100.0%	0.0%	100.0%
	% dentro de Alcalosis	62.5%	0.0%	50.0%
% del total	50.0%	0.0%	50.0%	
Total	Recuento	24	6	30
	% dentro de Tratamiento	80.0%	20.0%	100.0%
	% dentro de Alcalosis	100.0%	100.0%	100.0%
	% del total	80.0%	20.0%	100.0%

Tabla 1 bis. Que demuestra los valores de p por método de la chi cuadrada para alcalosis metabólica.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7.500 ^a	1	.006		
Corrección por continuidad ^b	5.208	1	.022		
N de casos válidos	30				

Tabla de contingencia No 2 Que relaciona los porcentajes de hipernatremia con respecto al tratamiento utilizado

		Hipernatremia		Total
		NO	SI	
Tratamiento	Recuento	7	8	15
	Furosemide			
	% dentro de Tratamiento	46.7%	53.3%	100.0%
	% dentro de Hipernatremia	35.0%	80.0%	50.0%
	% del total	23.3%	26.7%	50.0%
	Recuento	13	2	15
	Espirofurosemide			
	% dentro de Tratamiento	86.7%	13.3%	100.0%
	% dentro de Hipernatremia	65.0%	20.0%	50.0%
Total	% del total	43.3%	6.7%	50.0%
	Recuento	20	10	30
	% dentro de Tratamiento	66.7%	33.3%	100.0%
	% dentro de Hipernatremia	100.0%	100.0%	100.0%
	% del total	66.7%	33.3%	100.0%

Tabla 2 bis. Que demuestra los valores de p por método de la chi cuadrada para hipernatremia.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.400 ^a	1	.020		
Corrección por continuidad ^b	3.750	1	.053		
Razón de verosimilitudes	5.683	1	.017		

Tabla de contingencia No. 3, Que relaciona los porcentajes de hipokalemia con respecto al tratamiento utilizado.

		Hipokalemia		Total
		NO	SI	
Tratamiento	Recuento	9	6	15
	Furosemide			
	% dentro de Tratamiento	60.0%	40.0%	100.0%
	% dentro de Hipokalemia	45.0%	60.0%	50.0%
	% del total	30.0%	20.0%	50.0%
	Recuento	11	4	15
	Espiro/furosemide			
	% dentro de Tratamiento	73.3%	26.7%	100.0%
	% dentro de Hipokalemia	55.0%	40.0%	50.0%
Total	% del total	36.7%	13.3%	50.0%
	Recuento	20	10	30
	% dentro de Tratamiento	66.7%	33.3%	100.0%
	% dentro de Hipokalemia	100.0%	100.0%	100.0%
	% del total	66.7%	33.3%	100.0%

Tabla 3 bis. Que demuestra los valores de p, por método de la chi cuadrada para hipokalemia.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.600 ^a	1	.439		
Corrección por continuidad ^b	.150	1	.699		
Razón de verosimilitudes	.603	1	.437		
Estadístico exacto de Fisher				.700	.350
Asociación lineal por lineal	.580	1	.446		
N de casos válidos	30				

a. 0 casillas (0.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5.00.

DISCUSIÓN.

Se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo para describir los efectos de la espironolactona asociada a furosemide en el equilibrio de los niveles de sodio, potasio y bicarbonato contra pacientes solo tratados con infusión o bolos de furosemide.

La espironolactona es un antagonista competitivo del receptor de aldosterona que provoca y promueve natriuresis, conservación del potasio y disminuye la pérdida de hidrogeniones por el riñón, el uso más común es compensar la pérdida de potasio causada por diuréticos utilizados comunemente como son las Tiazidas y diuréticos de ASA, se ha sugerido su beneficio para algunos paciente con vigilancia estrecha de electrolitos séricos particularmente el potasio.

De lo descrito anteriormente se planteó la hipótesis de que la espironolactona asociada al tratamiento con furosemide puede disminuir la hipernatremia, la alcalosis metabólica y la hipokalemia, por lo que se analizaron 15 expedientes de pacientes tratados con furosemide y 15 expedientes de pacientes tratados con furosemide mas espironolactona, encontrando resultados que pudieran ser significativos en el grupo tratado con espironolactona, tomando en cuenta que el furosemide es un diurético de ASA que actúa en la porción ascendente gruesa del asa de Henle e inhibe el transporte de sodio, potasio y cloro mediante la inhibición de la proteína cotransportadora de la bomba Na/K/Cl sobre la superficie celular de la membrana luminal, además inhibe también la reabsorción de calcio y magnesio con lo que incrementa su eliminación, entonces favorece la eliminación de sodio, potasio, cloro y agua.

Así que cuando se administra a dosis altas puede desencadenarse resistencia a diurético sobre todo cuando los pacientes se encuentran con cierto grado de insuficiencia renal aguda, esta resistencia favorece la hipernatremia. Además durante cualquier etapa del tratamiento se puede presentar hiperaldosteronismo secundario, una complicación frecuente sobre todo cuando los pacientes se encuentran con balances negativos y el volumen

intravascular disminuye de forma brusca con respecto al llenado intravascular, esto ocasiona activación del sistema renina-angiotensina aldosterona con la consecuente retención de sodio y agua y la eliminación de potasio e hidrogeniones ocasionando de esta manera hipernatremia, hipokalemia y alcalosis metabólica.

Otra situación que favorece la activación de la aldosterona es la perfusión renal reducida, la reducción en el flujo sanguíneo renal es detectada por barorreceptores renales que estimulan la secreción de renina y esta a su vez escinde a angiotensinogeno y angiotensina I que es convertida por su enzima a angiotensina II, un importante estimulador de la secreción de aldosterona.

La aldosterona puede contribuir al estado edematoso y a los disturbios hidroelectrolíticos, para contrarrestar este efecto además de mantener a los pacientes con volumen urinario adecuado de acuerdo a su peso se administró espironolactona ya que teóricamente su mecanismo de acción está dado por el bloqueo de la aldosterona en el túbulo colector y en el túbulo distal, produciendo así, (al contrario de la aldosterona), un aumento de la excreción de sodio y cloro, y una disminución de la eliminación de potasio, hidrógeno y amonio.

Bellomo y cols, realizaron un estudio controlado, doble ciego con placebo con 2 grupos de pacientes a los cuales administraron 300 mg de espironolactona por día mientras recibían infusión de furosemide, en su estudio reportan que no hubo efectos significativos sobre la incidencia o severidad de la hipernatremia al contrario de lo que evaluamos nosotros y además no ejerce efectos significativos sobre el equilibrio del potasio coincidiendo con nuestro estudio, comenta también que no se puede excluir la posibilidad de que estadísticamente puedan surgir diferencias significativas en estudios más amplios con mayor poder estadístico.

Teóricamente sabemos que la espironolactona puede disminuir la alcalosis metabólica y la hipernatremia de manera significativa, no así en el control del

potasio comparado con la monoterapia a base de furosemide y esto se debe a que la espironolactona favorece la eliminación de sodio e hidrogeniones al antagonizar de manera competitiva la aldosterona.

Teniendo este respaldo teórico, se puede explicar que hayamos encontrado que en el grupo tratado con espironolactona, los requerimientos de potasio en 24 horas y a los 5 días de tratamiento, son menores. Esto se atribuye a que la espironolactona es un fármaco ahorrador de potasio a pesar de que en el estudio realizado, la estadística no es significativa pero creemos que se debe a falta de muestra.

El cambio en la concentración de sodio y la presentación de alcalosis metabólica muestra una tendencia positiva debido al efecto de la espironolactona que justificaría la realización de estudios con un número mayor de pacientes.

CONCLUSIÓN.

1. La espironolactona se asocia a una disminución del riesgo de alcalosis metabólica cuando se asocia al tratamiento con furosemide.
2. La espironolactona asociada a furosemide se asocia con una disminución del riesgo de hipernatremia e hipokalemia, disminuye además los requerimientos de potasio en 24 hrs.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Sanjay S, Tomas MZ. Oliguria, Volume Overload, Na⁺ Balance, and Diuretics. *CritCareClin*. Apr 2005;21(2):291-303.
2. John RP, Jorge EE, Valentina L, Claudio R, Rinaldo B. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. Feb 2010;6(2):107–115
3. Hoi PS, Frank MH, King CC, Wing WY. Interaction between fluid balance and disease severity on patient outcome in the critically ill. *J Crit Care*. Dec 2011;26(6)613–619
4. David SS, Laurie AL. Mean Arterial Pressure: Therapeutic Goals and Pharmacologic Support. *Crit Care Clin*. Apr 2010;26(2):285-293.
5. Pinsky MR, Brophy P, Padilla J, Paganini E, Pannu N. Fluid and volume monitoring. *Int J ArtifOrgans*. Feb 2008;31(2):111-26.
6. Shaun C, Edwin A. Peripheral Edema. *Am J Med*. Nov 2002;113(7):580-586.
7. Lisa CC, Guido B, John CB. Revisiting salt and water retention: new diuretics, aquaretics, and natriuretics. *Med Clin N Am*. Mar 2003;87(2)475-491.
8. Manu LN, Inneke ED, Intra-Abdominal Hypertension: Evolving Concepts. *ClinChestMed*. Mar 2009;30(1):45-70.
9. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid

management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* Jun 15 2006;354(24):2564–2575.

10. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP. et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* Aug 2009; 76(4):422-427.
11. Rosenberg AL, Andrew L, Dechert RE, Park PK, Bartlett RH. Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *J. Intensive Care Med.* Jan 2009;24(1), 35-46.
12. Asare K. Management of loop diuretic resistance in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm.* Sep 15 2009;66(18):1635-1640
13. Robert WS. Water and Sodium Retention in Edematous Disorders: Role of Vasopressin and Aldosterone. *Am J Med* 2006;119(7A):S47–S53
14. Imran M, Stephanie AN. Mechanisms, Detection, and Potential Management of Microcirculatory Disturbances in Sepsis. *Crit Care Clin* April 2010;26(2):393–408.
15. Bagshaw SM, Gibney RT, McAlister FA, Bellomo R. The SPARK Study: a phase II randomized blinded controlled trial of the effect of furosemide in critically ill patients with early acute kidney injury. *Trials.* May 2010;11:50.
16. Van der Voort PH, Boerma EC, Koopmans M, Zandberg M, de Ruiter J, Gerritsen RT, et al. Furosemide does not improve renal recovery after

hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial. *Crit Care Med.* Feb 2009;37(2):533–538.

17. Palmer BF. Approach to Fluid and Electrolyte Disorders and Acid-Base Problems. *Prim Care.* Jun 2008;35(2):195-213.
18. Kellum JA. Determinants of Plasma Acid-Base Balance. *Crit Care Clin.* Apr 2005;21(2):329-346