

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

T.D
T/34

Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología

Estudio de Utilización de Diuréticos en el Hospital
Universitario Virgen Macarena

229 28
Alena Raffette

Tesis Doctoral presentada por:

JAIME TORELLO ISERTE

Sevilla, 1992.

Jaime Torello

R. 19594

ANEXO 14

IMPRESO DE PRESENTACION DE LA TESIS DOCTORAL

APELLIDOS..... TORELLO ISERTE NOMBRE..... JAIME

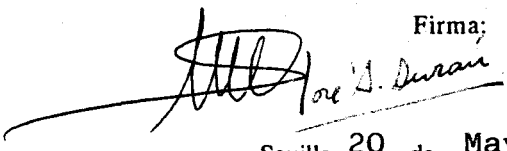
PROGRAMA DE DOCTORADO FARMACOLOGIA (Anterior al R.D. 185/1985 del 23 de Enero de 1985).....

DEPARTAMENTO EN QUE HA REALIZADO LA TESIS FARMACOLOGIA, PEDIATRIA Y RADIOLOGIA.....

TITULO DE LA TESIS ESTUDIO UTILIZACION DE DIURETICOS EN EL HOSPITAL U. VIRGEN MACARENA.....

D./DÑA. JOSE ANTONIO DURAN QUINTANA Y D^a M^a ISABEL SERRANO MOLINA.....

....., del Departamento de FARMACOLOGIA, PEDIATRIA Y RADIOLOGIA....., como Director de la Tesis de referencia autoriza su presentación.

Firma:


Sevilla 20 de Mayo de 19 92.....

D./DÑA. JOSE ANTONIO DURAN QUINTANA Y D^a M^a ISABEL SERRANO MOLINA.....


..... del Departamento de FARMACOLOGIA, PEDIATRIA Y RADIOLOGIA....., como Director de la Tesis/Tutor⁽²⁾ del alumno de referencia autoriza su presentación.

Firma:


Sevilla 20 de Mayo de 19 92.....

El Departamento de FARMACOLOGIA, PEDIATRIA Y RADIOLOGIA..... con fecha autoriza la presentación de la Tesis de referencia.



El Director del Departamento

 Firmado: Prof. J.S. Serrano Molina
 Sevilla 26 de Mayo de 19 92.....

(1) Catedrático, Profesor Titular, Catedrático E.U., etc.
 (2) Táchese lo que no proceda. Este apartado se rellenará sólo en el caso de ser dos los Directores de Tesis, o de que el Director de la Tesis no sea Profesor del Departamento responsable.




DEDICATORIA

a Paloma

a mis padres

y a Marina

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. D. José A. Duran Quintana y la Profesora Dra. Dña. María I. Serrano Molina, por la dirección y estímulo en la realización de la presente Tesis Doctoral.

Al Profesor Dr. D. José S. Serrano Molina, y resto de componentes del Departamento de Farmacología por su colaboración.

A mis compañeros Residentes de Farmacología Clínica por su amistad y participación en el presente trabajo.

Al Profesor Dr. D. Juan Ramón Castillo Ferrando, por su comprensión e interés.

A los Dres. Jose Miguel Cisneros y José Luis Caceres, por su amistad, apoyo moral y valiosa ayuda.

Al Profesor Dr. D. Josep M^a Arnau, por contagiarme su entusiasmo por los EUM.

INDICE

I. <u>INTRODUCCION</u>	15
1. Necesidad de evaluar el uso de medicamentos....	16
1.1. Volumen en la oferta.....	16
1.2. Restricción legislativa.....	17
1.3. Distribución mundial.....	17
1.4. Formación e información sobre medicamentos.....	18
2. Estudios de utilización de medicamentos (EUM)..	20
2.1. Concepto y antecedentes.....	20
2.2. Objetivos.....	21
2.3. Lugar e interrelaciones.....	22
2.4. Perspectivas.....	23
3. Técnicas cuantitativas.....	26
3.1. Valor económico y número de unidades vendidas.....	26
3.2. Dosis diaria definida (DDD).....	26
3.2.1. Introducción.....	27
3.2.2. Concepto y características.....	27
3.2.3. Recomendaciones de la OMS.....	28
3.2.4. Fuentes de información.....	31
3.2.4.a. En estudios de consumo extrahospitalarios.....	31
3.2.4.b. En estudios de consumo hospitalarios.....	33
3.2.5. Cálculo del número de DDD.....	34
3.2.5.a. En estudios de consumo	

extrahospitalarios.....	34
3.2.5.b. En estudios de consumo hospitalarios.....	36
3.2.6. Ventajas.....	37
3.2.7. Inconvenientes.....	38
3.2.8. Aplicaciones.....	41
3.2.8.a. Cálculo incidencia de reacciones adversas	41
3.2.8.b. Uso relativo.....	43
3.2.8.c. Coste tratamiento día.....	44
3.2.8.d. Índice de exposición.....	44
4. Técnicas cualitativas.....	45
4.1. Valor intrínseco.....	45
4.1.1. Concepto.....	45
4.1.2. Aplicaciones.....	47
4.1.2.a. Caracterizar la oferta de medicamentos	47
4.1.2.b. Análisis cualitativo de consumo	47
4.1.2.c. Valoración del impacto de medidas formativas y/o reguladoras	48
4.1.2.d. Aplicación al ámbito hospitalario.....	49
4.1.2.e. Como parámetro de orientación metodológica..	50

	10
4.1.3. Limitaciones.....	51
4.2. Clasificación de los medicamentos.....	52
4.3. Estudios sobre los hábitos de prescripción	53
4.3.1. Auditoría terapéutica.....	54
4.3.1.a. Antecedentes.....	54
4.3.1.b. Metodología.....	55
4.3.1.c. Aplicaciones.....	63
4.3.2. Estrategias para mejorar la prescripción.....	64
4.3.2.a. Programas administrativos.	64
4.3.2.b. Programas educativos.....	65
4.4. Estudios dirigidos al usuario.....	65
4.4.1. Automedicación.....	67
4.4.2. Grado de cumplimiento terapéutico.....	68
4.4.3. Información al paciente.....	69
5. Fisiología renal.....	72
5.1. Regulación renal del balance de agua y sal.....	72
5.1.1. Túbulo proximal y glomérulo.....	72
5.1.2. Asa de Henle y túbulo distal (parte inicial).....	74
5.1.3. Túbulo distal terminal y tubo colector.....	76
5.2. Mecanismos humorales reguladores del	

metabolismo hidro-electrolítico.....	77
5.2.1. Sistema renina-angiotensina- aldosterona.....	77
5.2.2. Hormona antidiurética.....	78
5.2.3. Hormona natriurética.....	78
5.3. Indicadores de la función renal.....	79
5.3.1. Monitorización de la diuresis....	79
5.3.2. Análisis de sangre.....	80
5.3.2.a. Urea.....	80
5.3.2.b. Creatinina.....	81
5.3.3. Aclaramiento renal.....	81
5.3.4. Aclaramiento osmolar y de agua... 83	
5.3.5. Excrección fraccional de sodio... 84	
5.3.6. Cociente sodio/potasio urinario.. 84	
5.3.7. Determinación del equilibrio ácido-base.....	85
6. Clasificación de los diuréticos.....	85
6.1. Diuréticos de máxima eficacia, o del asa, o de techo alto.....	86
6.2. Diuréticos de eficacia intermedia.....	88
6.3. Diuréticos de eficacia reducida.....	89
6.3.1. Diuréticos ahorradores de potasio.....	89
6.3.1.a. Inhibidores de la aldosterona.....	90
6.3.1.b. Triamterene y amiloride... 91	

	12
6.3.2. Diuréticos osmóticos.....	92
6.3.3. Inhibidores de la anhidrasa carbónica.....	93
7. Aplicaciones terapéuticas.....	95
7.1. Insuficiencia cardíaca congestiva.....	95
7.2. Edemas y ascitis de la cirrosis.....	97
7.3. Insuficiencia renal aguda.....	99
7.4. Edemas del síndrome nefrótico.....	99
7.5. Hipertensión arterial.....	100
7.6. Hipertensión endocraneal.....	101
7.7. Intoxicaciones.....	102
7.8. Otras aplicaciones.....	102
7.9. Resistencia y tolerancia a los diuréticos.....	103
8. Efectos adversos.....	104
8.1. Consideraciones generales.....	104
8.2. Tiacidas.....	105
8.3. Furosemida.....	111
8.4. Ahorradores de potasio.....	114
8.5. Valoración del riesgo en situaciones especiales.....	117
9. Interacciones farmacológicas.....	120
9.1. Interacciones graves.....	122
9.2. Interacciones que disminuyen el efecto terapéutico.....	125
9.3. Otras interacciones.....	127
10. Estudios de utilización de diuréticos.....	128

	13
10.1. En la hipertensión arterial.....	128
10.2. En geriatría.....	130
10.3. En relación a sus efectos adversos....	131
II. <u>PLANTEAMIENTO</u>	133
III. <u>PACIENTES Y METODOS</u>	137
1. Diseño y características generales del estudio.....	138
2. Criterios de inclusión y exclusión.....	139
3. Obtención de los datos.....	140
4. Manejo de los resultados y análisis estadístico.....	143
IV. <u>RESULTADOS</u>	146
1. Características generales de la muestra..	147
2. Tratamiento diurético.....	150
2.1. Cuantitativos.....	150
2.2. Cualitativo (auditoría terapéutica)	154
3. Diuresis.....	155
4. Evolución clínica.....	156
5. Pruebas complementarias.....	157
6. Reacciones adversas.....	159
V. <u>DISCUSION</u>	161
VI. <u>CONCLUSIONES</u>	185
VII. <u>RESUMEN</u>	190

VIII. <u>GRAFICOS</u>	195
IX. <u>TABLAS</u>	250
X. <u>BIBLIOGRAFIA</u>	256
XI. <u>ABREVIATURAS</u>	277
XII. <u>APENDICE I</u>	281
XIII. <u>APENDICE II</u>	291
XIV. <u>APENDICE III</u>	294
XV. <u>APENDICE IV</u>	299

I. INTRODUCCION

1. Necesidad de evaluar el uso de los medicamentos

La necesidad se comprende al analizar algunos aspectos que describen la situación actual:

1.1. Volumen en la oferta

Si bien la oferta de medicamentos difiere entre los distintos países y tiene un carácter dinámico (evolución temporal) se puede asumir que en general, es muy voluminosa. Actualmente existen 13.000-15.000 principios activos en el mundo, introduciéndose cada año 5.000 nuevos medicamentos en terapéutica¹. En nuestro país en 1989, a pesar de haberse retirado un importante número de medicamentos, se disponía aún de 2.963 principios activos y de 10.126 presentaciones farmacéuticas¹. Al gran volumen de la oferta referida contribuye, en gran medida, la posibilidad de poder registrar distintas especialidades farmacéuticas que contienen un mismo principio activo, así como la existencia de medicamentos "yo también"^{1,2}. En definitiva, este gran volumen en la oferta puede inducir confusión en la cadena terapéutica (médico-farmacéutico-enfermería-usuario)^{1,2}.

1.2. Restricción legislativa

Este volumen en la oferta varía, cuantitativa y cualitativamente, en los diferentes países por el carácter, restrictivo o no, de sus respectivas legislaciones. Algunos países, como EEUU, tienen una política de registros de carácter restrictivo (Food and Drug Administration). Igual sucede en los Países Nórdicos con la llamada "cláusula de necesidad", por la cual sólo se introduce un nuevo medicamento en el mercado si éste aporta alguna ventaja relevante respecto a los ya existentes^{1,2}. Además, incluye también la obligatoriedad de revisarlos periódicamente en función de los nuevos conocimientos que se hayan desarrollado. Por el contrario en otros países, como en España, ha existido hasta ahora una gran permisividad². Si bien es difícil saber cuáles son las consecuencias sanitarias que se derivan de estas diferencias entre países, puede asegurarse que disponer de un gran número de medicamentos no tiene que acompañarse de un mayor nivel de calidad sanitaria².

1.3. Distribución mundial

Además de las diferencias que se derivan de las distintas reglamentaciones o normativas sobre política de registros, existen otras, aún mayores, sobre la

distribución internacional de medicamentos, que dependen en parte de factores políticos o socioeconómicos^{1,2}. Así, en los países subdesarrollados existe una clara infrautilización (el 63% de la población mundial consume sólo el 22,1% del mercado farmacéutico internacional), careciendo incluso de los medicamentos más esenciales¹. Por el contrario, en los países desarrollados existe un abuso manifiesto (el 37% de la población mundial consume el 77,9% del mercado farmacéutico internacional) y se asiste a lo que podría considerarse como una epidemia de reacciones adversas a medicamentos¹.

1.4. Formación e información sobre los medicamentos

En diversos trabajos se ha demostrado el menor tiempo que ocupa la formación sobre terapéutica en el curriculum de Medicina, sobre todo en relación al diagnóstico^{3,4}. Por otro lado, en la mayoría de Facultades de Medicina de nuestro país sólo se imparte Farmacología General y ello en 3º curso, cuando todavía no se han adquirido los conocimientos teóricos ni prácticos de Patología Médica⁴. Si bien aquella constituye una disciplina indispensable, puede mantenerse que está más orientada a describir moléculas que a resolver problemas clínicos⁴. Esta laguna pretende cubrirse mediante la asignatura de

Farmacología Clínica al final de la licenciatura. A pesar de las recomendaciones al respecto de la OMS⁵, en nuestro país sigue siendo una asignatura opcional; la situación en el resto de Europa es, así mismo, desigual⁵.

Pero si la formación farmacológica del médico pregrado resulta preocupante, peor parada queda su información sobre medicamentos durante el ejercicio profesional, pues no existe ninguna vía oficial que, en este sentido, regule su formación continuada. Esto resulta paradójico si se tiene en cuenta que la Farmacología es una de las áreas de la Medicina en la que resulta más necesario una mayor y más constante actualización. Uno de los pocos caminos alternativos es la realización de los Cursos Monográficos del Doctorado. No obstante, hay que señalar que son voluntarios, están mediatizados por la Tesis Doctoral (se suelen vivir como un obligado paso previo a la misma) y, en cualquier caso, son insuficientes. En la práctica la mayoría de médicos quedan a expensas de la información sistemática, "persuasiva" y sesgada de los laboratorios farmacéuticos³. La influencia de estos, o de los Vademecum a pesar de su cuestionable veracidad ha sido ampliamente demostrada^{3,6-8}. Las posibles alternativas que se han puesto recientemente en marcha para paliar esta situación se analizan en otros apartados.

2. Estudios de utilización de medicamentos (EUM)

2.1. Concepto y antecedentes

Según la OMS serían aquellos estudios que investigan diferentes aspectos relacionados con: "la comercialización, la distribución, la prescripción y utilización de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes"⁹.

En la historia de este tipo de estudios, cabe destacar las siguientes fechas^{2,10}:

- 1969: Creación del Drug Utilization Research Group (DURG), Oslo.

- 1974: Se crea el Nordic Council on Medicines (NCM), para la armonización legislativa y administrativa en materia de medicamentos en los países nórdicos.

- 1975: La Norsk Medisinaldepot, publica una lista de Dosis Diaria Definida (DDD) de medicamentos en Noruega, clasificadas según la European Pharmaceutical Market Research Association (EPHRA).

- 1979: Creación del EURO-WHO "Studies in Drug Utilization" (conceptos, metodología, fuentes de información, perspectivas futuras, etc).

- 1986: La Nordic Statistics on Medicines recoge estadísticas (1981-1983) e índices con todos los

medicamentos en los países nórdicos, clasificados según ATC y DDD establecidos hasta el momento.

- 1988: Publicación de la utilización por subgrupos en los países nórdicos correspondientes al período 1984-1986.

- Creación actual de Bases de datos específicas para investigación farmacoepidemiológica en EEUU y Europa^{11,12}.

- 1992: Constitución del Grupo de trabajo DURG-España.

2.2. Objetivos de los estudios de utilización

Los objetivos que persiguen los EUM son¹³:

- Contribuir al establecimiento de las relaciones beneficio/riesgo y de la eficiencia de la terapéutica farmacológica.

- Señalar, tras una correcta interpretación de la situación clínicas, el uso inadecuado o subóptimo de fármacos, individualmente o de grupos terapéuticos.

- Estimar la exposición a fármacos en grupos de población específicos.

- Cuantificar la incidencia y naturaleza de las reacciones adversas.

- Medir los cambios en la prescripción, ventas y utilización de los fármacos a lo largo del tiempo, particularmente tras la adopción de medidas

informativas y/o reguladoras.

2.3. Lugar e interrelaciones de los EUM

Los EUM constituyen una encrucijada dentro de las actividades de la Farmacología Clínica.

Su principal objetivo es comprobar si existe concordancia entre los presupuestos o las conclusiones de los Ensayos Clínicos Controlados (ECC) y la práctica clínica. Por otro lado, los ECC pueden realizarse según las observaciones o conclusiones de los EUM.

También se relacionan con la farmacovigilancia (FV), al ser frecuente que en ellos se recoga información sobre los efectos adversos. A la inversa, a partir de los datos de FV se pueden hacer EUM (por ejemplo, en subgrupos específicos de pacientes de alto riesgo).

Son una herramienta insustituible para identificar problemas asistenciales, por lo que permiten adecuar la información contenida en los boletines informativos de cualquier naturaleza.

Permiten evaluar la eficacia de las medidas reguladoras tomadas, tanto a nivel nacional (por ejemplo, de los Programas para la Selección y Regulación de Medicamentos, PROSEREMES) como local (por ejemplo la política de antibióticos de un hospital determinado). En este sentido, la creación de una

subcomisión permanente de EUM, dentro de la de Comisión de Farmacia y Terapéutica de los hospitales, puede ser un marco ideal para el desarrollo de estos estudios^{14,15}.

Por último, los EUM también se relacionan con otras áreas, como la Farmacocinética, cuando se hacen estudios sobre pauta posológica, monitorización de niveles plasmáticos, etc.¹.

Desgraciadamente, en la mayoría de ocasiones los EUM son de carácter descriptivo y no suelen ir seguidos de medidas para modificar los problemas detectados; más excepcional aún es la reevaluación de dichas medidas. Tampoco son frecuentes los estudios de otro tipo (por ejemplo, ECC) que intenten verificar las hipótesis generadas en los EUM.

2.4. Perspectivas de los EUM

Existe actualmente en nuestro país una tendencia positiva en varios aspectos. Por un lado, se está mejorando la oferta existente, retirando del mercado los medicamentos obsoletos o con una mala relación beneficio/riesgo. Esta retirada, comenzada en 1984, se realiza mediante los PROSEREMES¹⁶. Estos programas se están desarrollando periódicamente y, en cada fase, se estudian determinados grupos terapéuticos. Desde su implantación ha disminuido el número de principios activos y presentaciones y se ha incrementado la

prescripción de medicamentos con valor intrínseco elevado, así como ha disminuido el uso de los que tienen un valor intrínseco relativo (los dudosos-nulos e inaceptables permanecen estables)¹.

Por otro parte, se han introducido cambios legislativos más exigentes en cuanto al registro de nuevos medicamentos. Existe, además, una tendencia en la realización de ECC, a homologar los criterios metodológicos, éticos, etc, a los de la CEE, que se basan en las Buenas Prácticas Clínicas¹⁷⁻²⁰.

En cuanto a la información sobre medicamentos, en distintas comunidades autonómicas, en los últimos años, se han comenzado a editar una serie de boletines de información terapéutica dirigidos a médicos y/o farmacéuticos, que proporcionan una información científica e independiente^{21,22}. Además, en la mayoría de los Centros de Farmacovigilancia se editan periódicamente boletines monográficos sobre temas de farmacovigilancia^{23,24}. Algunos hospitales cuentan con sus boletines terapéuticos propios, publicados por los Servicios de Farmacología Clínica y/o Farmacia. Se han desarrollado Centros de Información de medicamentos y de Consultas terapéuticas en algunos Servicios de Farmacología Clínica, donde se ofrece información integrada de conceptos farmacocinéticos, farmacodinámicos, clínicos y epidemiológicos; en ellos se atienden las consultas, formuladas por escrito o

telefónicamente, y tienen un ámbito de actuación hospitalario y comunitario²⁵.

De todo lo anterior puede deducirse que, al mejorar la oferta, surgen una serie de circunstancias que se deben tener en cuenta: en el futuro se deberán enfatizar los aspectos cualitativos (consumo por subgrupos terapéuticos y por medicamentos, elección de tratamiento, etc.) antes que los cuantitativos en los EUM; cada vez más los EUM irán encaminados a optimizar el uso de los medicamentos y la elección entre distintos fármacos (cada vez mejor evaluados); es probable que los estudios de sobreutilización absoluta (hasta ahora mayoritarios) pasen a un segundo lugar; se potenciarán las medidas de intervención y posterior evaluación; será imprescindible una colaboración interdisciplinaria entre todos los profesionales sanitarios (médicos, farmacólogos clínicos, farmacéuticos, diplomados en enfermería, etc.); se promoverá la formación de verdaderos especialistas en EUM, que los realizarán con continuidad y no de forma coyuntural.

Por último es preciso destacar el papel que en ellos pueden jugar a nivel hospitalario los Servicios de Farmacología Clínica y Farmacia Hospitalaria. En este sentido, la nueva Ley del Medicamento contempla la realización sistemática de este tipo de estudios, dentro de las funciones ordinarias de los Servicios o

Unidades de Farmacología Clínica²⁰. A nivel comunitario la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios se ha referido al importante papel a desarrollar en este campo por los coordinadores del medicamento de los distritos sanitarios de atención primaria²⁶. Además ha marcado unas directrices para la realización de estudios postcomercialización donde destaca el papel coordinador o consultivo que pueden jugar los Centros Regionales de Farmacovigilancia²⁷.

3. Técnicas cuantitativas

3.1. Valor económico y número de unidades vendidas

Tiene cierto interés conocer el gasto farmacéutico per capita en relación al total del gasto sanitario. Sin embargo, estos datos tienen como limitaciones el distinto nivel económico de los diferentes países y la existencia de diferentes especialidades y presentaciones para un mismo principio activo^{1,2}.

Por otra parte, conocer el número de unidades vendidas no sirve para comparar datos entre diferentes países pues existen diferencias en las cantidades de presentación de los envases^{1,2}.

3.2. Dosis diaria definida (DDD)

3.2.1. Introducción

La necesidad de crear una nueva unidad de medida que tuviera carácter universal y pudiera ser útil para realizar estudios comparativos de consumo en investigación médica, surge en el contexto de las limitaciones inherentes a los estudios ya descritos sobre valor económico y unidades vendidas^{2,10,28}.

Esta unidad técnica de medida fué propuesta por el DURG que publicó inicialmente una lista de DDD de todos los fármacos de uso sistémico registrados en Noruega en 1975²⁸. Al ser una lista reducida (sólo incluía 750 principios activos) y con objeto de poder realizar estudios internacionales se completó posteriormente con una lista común para los cinco países nórdicos (Dinamarca, Finlandia, Islandia, Noruega y Suecia). Desde entonces, el NCM edita periódicamente la Nordic Statistics on Medicines²⁹, única fuente en que se pueden consultar las DDD establecidas, correspondientes a las especialidades farmacéuticas comercializadas en dichos países.

3.2.2. Concepto y características

La DDD se define como la dosis media diaria de mantenimiento de un medicamento para su principal indicación -o una de sus principales-, por una vía de

administración determinada. Debe expresarse siempre en cantidad de principio activo (mg,g,etc)²⁸.

Su valor reside en que al relacionarla con las ventas realizadas en una unidad de tiempo y en una población determinada, nos proporciona una buena estimación de la fracción de sujetos/pacientes dentro de la comunidad que pueden potencialmente estar expuestos a un fármaco^{2,10,28}.

Las DDD son establecidas por un grupo de clínicos expertos del DURG, a partir de la experiencia acumulada y de las recomendaciones de la literatura científica^{2,10,28}.

Es importante destacar su carácter arbitrario y por tanto que en absoluto deben tomarse como las dosis aconsejadas^{2,10,28}.

3.2.3. Recomendaciones de la OMS

Dichas recomendaciones son las siguientes^{28,30}:

Las DDD utilizadas deberán ser las establecidas por el NCM. En caso de utilizar otras DDD deberá especificarse la referencia bibliográfica en que se fundamenta. Si el autor se viera en la necesidad de establecer una DDD provisional para un medicamento nuevo o que no figurase en otras listas, se hará considerando su indicación principal y resaltando la provisionalidad de la misma. Todas estas precauciones

tienen por objeto evitar errores en las estimaciones comparativas en caso de usar DDD diferentes.

Siempre que sea posible, la DDD se establecerá en peso de sustancia activa. Si ésta no es ponderable, se establecerá en las denominadas por el NCM "UD", unidad que se aplica en los estudios de consumo de combinaciones a dosis fijas.

La UD corresponde a la dosis diaria media establecida expresada en número de unidades de dosificación (comprimidos, cápsulas, etc.).

La normativa del NCM para la designación de las UD en medicamentos que no sean susceptibles de disponer de una DDD en peso de sustancia activa es la siguiente:

- tabletas, supositorios, óvulos vaginales:
1 UD = 1 tableta, 1 supositorio, 1 óvulo vaginal.
- polvo para uso oral: 1 UD= 1 gramo de polvo.
- polvo para inyección: 1 UD= 1 gramo de polvo.
- preparaciones líquidas para uso oral (jarabes, soluciones, suspensiones, etc.): 1 UD= 5ml de la preparación.
- preparaciones líquidas para uso parenteral:
1 UD = 1 ml de preparación.
- preparaciones líquidas para uso rectal: 1 UD= 1 ml de la preparación.
- gotas oculares, óticas o nasales: 1 UD= 1 gota

de la preparación.

- cremas vaginales: 1UD = 1 dosis, 1 aplicación.

La expresión de la DDD, cuando se trate de un principio activo ponderable, se hará en función de la cantidad designada como tal para el mismo (gramos, miligramos, micromoles, megaunidades, etc) empleando las abreviaturas usuales: g, mg, mcg, mmol, MU, etc.

Para designar la vía de administración se utilizarán las mismas abreviaturas empleadas por el NCM: oral, O; parenteral, P; rectal, R; vaginal, V.

Las DDD se establecen para dosis de adultos. Para estudios pediátricos se tendrían que efectuar las correcciones oportunas o bien expresar las DDD en unidades de dosificación pediátricas.

Si un medicamento tiene una dosis de ataque distinta a la de mantenimiento, se elige esta última como DDD.

Cuando un medicamento puede utilizarse a dosis profilácticas o terapéuticas, se utilizarán para el cálculo de la DDD la dosificación terapéutica salvo que la dosificación principal del fármaco sea la profiláctica.

En el caso que un medicamento contenga varios principios activos, la DDD deberá establecerse en relación con el efecto terapéutico, la dosis recomendada por los fabricantes y las dosis de otros medicamentos pertenecientes al mismo grupo. Estas

condiciones no afectan a los medicamentos que asocian alguna sustancia para facilitar su administración, absorción o difusión.

Las DDD de un determinado fármaco son generalmente idénticas para las distintas vías de administración del mismo, salvo que existan problemas de biodisponibilidad o las vías de administración se utilicen para situaciones distintas. En este sentido y sólo cuando se considere necesario al valorar productos de administración parenteral deberá ajustarse -idealmente- en relación a su equivalencia terapéutica respecto a la vía oral^{10,28}. Esto supone que ambas dosis administradas por distinta vía hayan demostrado igual eficacia clínica en ensayos clínicos controlados. Cuando no se dispone de dicha información ni tampoco conocemos su bioequivalencia, sólo podremos recurrir al ajuste según biodisponibilidad.

3.2.4. Fuentes de información

3.2.4.a. En estudios de consumo extrahospitalarios

En España pueden obtenerse los datos de consumo consultando los bancos de datos ESPES (Especialidades Farmacéuticas Españolas) y ECOM (Especialidades consumidas en la Seguridad Social) que fueron creados y puestos en marcha por el CINIME (Centro de

Información de Medicamentos, bancos de datos)^{10,31}.

El banco de datos ESPES contiene datos identificativos, terapéuticos, económicos, etc. de los medicamentos comercializados en nuestro país. El banco de datos ECOM contiene datos de consumo en la Seguridad Social a nivel estatal y provincial y temporal incorporando 2 años de consumo y series temporales anuales que se han ido incorporando paulatinamente desde su creación. Con el fin de poder obtener índices comparativos, se utilizan también datos poblacionales mediante los cuales se relacionan el consumo de medicamentos en unidades y valores con el número de personas que consumen estos medicamentos^{10,31}.

Su principal ventaja estriba en que son datos censales, incluyendo el consumo global de la Seguridad Social. Además al estar interrelacionados ambos bancos de datos, podemos correlacionar la especialidad farmacéutica con su consumo, clasificación terapéutica, composición, etc. Ello permite seleccionar las especialidades farmacéuticas que posean una composición determinada o que pertenezcan a un subgrupo terapéutico concreto así como su consumo en un año determinado, bien en todo el país o discriminando por provincias^{10,31}.

Otra fuente de información es el IMS (International Marketing System), empresa patrocinada por la industria que realiza estudios internacionales

de consumo. Esta fuente presenta importantes limitaciones. Los datos que aporta son muestrales, obteniéndose a partir de las ventas de una muestra representativa de farmacias y otra muestra de médicos prescriptores. Además el carácter confidencial junto a la carestía de su suscripción lo hacen menos accesible^{10,31}.

3.2.4.b. En estudios de consumo hospitalarios

En este caso la fórmula empleada para calcular el consumo será distinta (Ver apartado 3.2.5). Para ello necesitaremos saber la distribución del número de camas por Servicios médicos, así como su índice de ocupación anual, trimestral o mensual, según cual sea el objeto del estudio. Ambos datos son facilitados por la Administración del hospital.

Por otro lado y a partir del Servicio de Farmacia Hospitalaria podremos obtener el consumo de "unidosis" o "dosis unitaria", o en su defecto -que es lo más habitual- tendremos que contentarnos con un listado elaborado a partir de las peticiones de medicamentos cursadas por los distintos Servicios médicos.



3.2.5. Cálculo del número de DDD

3.2.5.a. En estudios de consumo extrahospitalarios

Como en realidad lo que se calcula es el número de DDD/1000 habitantes/día, algunos autores proponen el término de DOSIS HABITANTE DIA (DHD)¹⁰, cuya fórmula es la siguiente:

$$\text{DHD} = \frac{\text{nº UVE} \times \text{nº FF/E} \times \text{C/FF} \times 1000 \text{ habitantes}}{\text{DDD} \times \text{nº habitantes} \times 365 \text{ días}}$$

nº UVE = número de unidades vendidas en un año.

nºFF/E = número de formas farmacéuticas por envase

(por ejemplo, 10 comprimidos por envase)

C/FF = contenido en principio activo por forma farmacéutica.

El producto de los 3 parámetros del numerador equivale a la cantidad ponderal de medicamento vendido, obviando así las diferencias de contenido y número de unidades por envase que existen entre los distintos países.

La DDD es la dosis diaria definida del principio activo en su principal indicación. En caso de que ésta no conste en el NCM²⁹, puede utilizarse la dosis media

que conste en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas³², para la principal o principales indicaciones.

El número de habitantes se refiere a la población en la que se está estudiando el consumo y que es la potencialmente expuesta al medicamento.

En la práctica, si estamos analizando el consumo de varios fármacos en una misma comunidad y durante un mismo período de tiempo, es posible simplificar las operaciones utilizando como factor común la constante de población y tiempo (Kpt)¹⁰.

1000 habitantes

$$\text{Kpt} = \frac{\text{1000 habitantes}}{\text{nº habitantes x 365 días}}$$

El consumo de cada principio activo en DHD se puede obtener de dos formas. Si todas las especialidades en que se comercializa están normalizadas (que contienen la misma concentración y mismo número de formas farmacéuticas por envase), se pueden sumar las unidades vendidas ya que son homogéneas y aplicar la fórmula. Si las especialidades no están normalizadas se obtienen las DDD/1000 habitantes/día de cada especialidad y después se suman éstas¹⁰.

3.2.5.b. En estudios de consumo hospitalarios

En estos estudios no se calcula el número de DDD/1000 habitantes/día sino el número de DDD/100 estancias/día¹⁰.

$$\text{nº DDD} = \frac{\text{nº UUE} \times \text{nº FF/E} \times \text{C/FF}}{\text{DDD} \times \text{nº estancias/día} \times \text{T (días)}} \times 100$$

nº UUE = número de unidades utilizadas durante el período de estudio expresadas en envases; si lo que se utilizan son dosis unitarias se sustituirá el nº UUE por nº de dosis unitarias y el nº de FF/E por nº FF/dosis unitaria.

El nº de estancias/día se obtiene de multiplicar el nº de camas del hospital o de los Servicios médicos correspondientes por el índice de ocupación anual, trimestral o mensual según disponibilidad de la Administración del centro y cual sea el objeto del estudio (por ejemplo, fármacos cuya prescripción puede variar en relación a una distinta prevalencia de la patología a tratar a lo largo del año, como sucede con los antibióticos).

En principio las DDD empleadas deben ser las fijadas por el NCM²⁹, sin embargo este punto es controvertido, pues su aplicación tiene una serie de limitaciones. Para ello se han propuesto algunas alternativas para su cálculo que se discuten en el apartado 3.2.7.

3.2.6. Ventajas

A continuación se describen las principales ventajas que ofrece el uso de la DDD^{1,10,28}:

A diferencia de los estudios de valor económico y de unidades de venta, proporciona una estimación de la fracción de población teóricamente expuesta al fármaco, lo que tiene mayor interés desde el punto de vista médico.

Permite comparaciones internacionales, nacionales o entre cualquier área geográfica que nos interese estudiar desde un punto de vista sanitario.

Además posibilita la comparabilidad entre una o distintas poblaciones a lo largo del tiempo, conociendo de este modo la evolución temporal tanto cuantitativa como cualitativa de consumo. De tal forma que se pueden comparar perfiles globales de consumo de grupos o

subgrupos terapéuticos en distintos países³³⁻³⁵. Ello puede ser un indicador indirecto de la calidad del sistema sanitario, siendo a su vez una herramienta útil para identificar ciertas desviaciones de la prescripción (por ejemplo, si observamos un número alto de DDD correspondiente a un grupo terapéutico de valor intrínseco dudoso/nulo, o incluso inaceptable) (Ver apartado 4.1.). Por otro lado, puede servir para sugerir hipótesis epidemiológicas sobre una posible mayor prevalencia de una determinada enfermedad en una comunidad.

De lo anterior se desprende su potencial uso para evaluar el eventual impacto de determinadas medidas correctoras (educativas y/o reguladoras) que se hayan introducido en el sistema sanitario.

3.2.7. Inconvenientes

Entre sus inconvenientes o limitaciones^{1,10,28} cabe señalar que:

En la práctica clínica la dosis está sujeta a una amplia variabilidad interindividual, derivada de factores como la edad, peso del paciente, patología de base (insuficiencia hepática y/o renal, etc.), o de la asociación con otros fármacos³⁶.

Con cierta frecuencia existe más de una indicación, cada una con distinta posología y que no

tiene porque coincidir con la establecida por el NCM.

La DDD en muchas ocasiones no equivale a la dosis diaria media prescrita, por lo que en estos casos puede utilizarse en lugar de la DDD, la Dosis diaria prescrita (DDP) que se utilice en el medio que sea objeto de estudio. En algunos casos es manifiesto que las DDD fijadas por el NCM son distintas que las dosis utilizadas en nuestro medio (por ejemplo, el ácido pipemídico, de uso casi exclusivo en el tratamiento de las infecciones urinarias, tiene una DDD de 2g, mientras que en nuestro medio la pauta generalizada es de 800 mg/día³⁷. En este ejemplo si se hubiera calculado mediante la DDD, el consumo total sería falsamente inferior al real³⁸.

En ocasiones es necesario realizar un estudio transversal para analizar cual es la prescripción media real, porque el fármaco a estudiar se emplea a dosis variables y su indicación principal en el hospital es distinta de la que se contempla en la DDD del NCM.

En realidad este es un hecho frecuente en los EUM hospitalarios, pues las dosis que se utilizan son en ocasiones mucho mayores que la DDD, por lo que si se emplea esta última cometeremos una sobreestimación de su prescripción. En este sentido ha habido iniciativas de crear para determinados grupos terapéuticos, como los antibióticos, unos criterios para asentar la dosis media real³⁹.

Por otro lado existiría una ventaja adicional derivada de la flexibilidad del concepto de DDP, que permitiría detectar cambios en la fracción de población expuesta a un fármaco a lo largo del tiempo, cuando las DDP y la prevalencia de la patología hayan cambiado (por ejemplo, cuando se haya pasado de una situación de uso de DDP altas para patología poco prevalente -en cuyo caso serían pocos los expuestos al fármaco-, a una situación de uso de DDP bajas y patología más prevalente, con el consecuente aumento del número de enfermos tratados)³⁸.

La DDD y la DDP no equivalen a la Dosis diaria consumida (DDC). Es evidente que este es otro obstáculo importante pues en el fondo desconocemos la fracción de la población "realmente" expuesta al fármaco³⁸.

En general en los EUM extrahospitalarios el problema fundamental reside en el incumplimiento⁴⁰.

A nivel hospitalario teóricamente es más controlable. Sin embargo en la mayoría de hospitales de nuestro país no está aún implantado el sistema de distribución "unidosis" o "dosis unitaria", por lo que ha de remitirse a las peticiones de medicamentos cursadas al Servicio de Farmacia y no siempre se puede garantizar que en los Botiquines existan unos niveles de stocks permanentes; además pueden utilizarse para uso de personal empleado y familiares¹⁰.

Por último, la DDD será poco útil cuando hay

muchas combinaciones de fármacos a dosis fijas¹.

3.2.8. Aplicaciones

3.2.8.a. Cálculo de incidencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Para poder valorar el riesgo de un medicamento es imprescindible analizar tanto la gravedad como la frecuencia de aparición de efectos indeseables. En este sentido debe resaltarse la contribución de la DDD aplicada al campo de la Farmacovigilancia. Estableciéndose la incidencia a partir de la siguiente relación^{1,38}:

número de RAM

DDD/1000habitantes/día

El denominador se asume que corresponde a la población que está expuesta en un período de tiempo determinado.

El número de RAM va a depender del método de

farmacovigilancia que se haya aplicado. En general estos estudios se han desarrollado mediante un sistema internacional promovido por la OMS, conocido como Tarjeta Amarilla (TA) y que está basado en la notificación voluntaria de sospechas de RAM por parte de los médicos. Estas notificaciones son remitidas a los respectivos centros regionales y/o nacionales, y estos a su vez están conectados con un centro coordinador internacional en Uppsala (Suecia). En cada centro se evalúan las sospechas de las RAM recibidas, mediante la aplicación de algoritmos⁴¹ que permiten establecer el grado de relación causal entre el/los acontecimiento/s patológico/s y la administración de uno o varios fármacos. De tal forma que el número de RAM del numerador no incluiría las notificaciones anuladas ni aquellas en las que no se encontró una relación consistente con el fármaco.

En rigor, debemos hablar de estimación y no de cálculo, y aún así está claro que siempre cometeremos una infraestimación, puesto que las RAM "reales" siempre serán muchas más que las notificadas, mientras que el número de DDD basado en las ventas será siempre mayor que el consumo "real". No obstante el cálculo de la incidencia con este método ha sido muy útil. En nuestro país ha servido para cuantificar el riesgo de ciertos medicamentos. Así mediante el Sistema Español de Farmacovigilancia se consiguió establecer una

incidencia de agranulocitosis por cinepazida de (93/1.000.000)^{1,42}, lo que supuso su retirada del mercado en 1987.

No se escapa la utilidad que puede tener comparar distintas alternativas terapéuticas, la evolución en el tiempo de ventas y RAM, o de estos datos entre distintos países³⁸.

Por último hay que considerar que esta aplicación tiene más interés en las RAM dosis-dependiente o tóxicas que en las producidas por reacciones de hipersensibilidad¹.

3.2.8.b. Uso relativo

Se ha introducido un parámetro interrelacional denominado uso relativo (UR), que es el coeficiente entre las DHD de los medicamentos que guardan una relación o es interesante relacionar¹⁰:

$$\text{UR a/b} = \frac{\text{DDD/1000 habitantes/día (medicamento A)}}{\text{DDD/1000 habitantes/día (medicamento B)}}$$

Dos ejemplos muy ilustrativos que utiliza este autor son los de vacunas/gammaglobulinas y antidiabéticos orales/insulinas.

3.2.8.c. Coste tratamiento día (CTD)

Se puede calcular a partir de la DDD o, si se conoce, de la DDP (que puede corresponderse mejor con la dosis real administrada). Si esto se acompaña de un estudio de prescripción, al conocer la indicación por la que se ha prescrito, podremos comparar el coste real observado con lo que hubiera sido el coste teórico si se hubiera administrado a la dosis y durante el tiempo recomendados en los estándares terapéuticos.

Tiene interés especialmente para comparar el CTD de distintas especialidades que tienen la misma composición o para comparar el CTD de especialidades con distintos principios activos pero que se utilizan para una misma indicación. Esta comparación permitirá definir la eficiencia de los distintos medicamentos o especialidades que tienen la misma o similar eficacia¹⁰. Este tipo de parámetro se puede aplicar a estudios de Coste/Beneficio⁴³.

Estos estudios estarían claramente justificados para fármacos caros cuya prescripción y/o uso pueda ser inadecuado⁴⁴ cuando, como ya se ha comentado, existan alternativas igualmente eficaces⁴⁵ o en los casos de mala praxis de tratamientos excesivamente prolongados (por ejemplo, profilaxis quirúrgica)⁴⁶.

3.2.8.d. Índice de exposición (IE)

Es un indicador intermedio que ha sido manejado tanto en EUM por la FDA, como en nuestro país⁴⁷. Consiste en el número de unidades de dosificación (cápsulas, comprimidos, inhalaciones, etc.) que recibe 1 persona en 1 año. Para calcularlo es preciso conocer la población, las unidades vendidas y la media ponderada de unidades de dosificación por envase. Por ejemplo 30 para antiasmáticos significa que 1 persona tomaría 30 unidades de dosificación (cápsulas, inhalaciones..) al año de antiasmáticos. Es una unidad técnica de comparación de utilización intermedia entre las Unidades Vendidas/persona protegida y las DHD.

4. Técnicas cualitativas

4.1. Valor intrínseco

4.1.1. Concepto

El concepto de valor intrínseco (VI) fué introducido por Laporte y cols⁴⁸, consolidandose como un parámetro útil dentro de los estudios cualitativos de consumo, con distintas aplicaciones potenciales. Conforme a él, los fármacos se calificaron inicialmente como de valor intrínseco elevado (eficacia clínica demostrada, por ejemplo, antibióticos sólo), relativo (asociación de un principio activo de VI elevado con

otro innecesario o inactivo, por ejemplo, diacepam + vitamina B6), dudoso (por ejemplo, antidiabéticos orales), nulo (eficacia no demostrada, por ejemplo, "vasodilatadores cerebrales"), e inaceptable (generalmente asociaciones fijas con una relación beneficio/riesgo desfavorable, por ejemplo, de antiepilépticos o de psicofármacos)^{2,48}. Recientemente existe la tendencia a agrupar en un sólo grupo a los de VI dudoso y/o nulo, pues en ambos casos se trata de fármacos en los que no existe una demostración convincente de su eficacia¹.

El VI para cada fármaco, sólo se podría atribuir después de efectuar un análisis crítico de los ensayos clínicos controlados (ECC) que se disponga hasta aquel momento; no bastará encontrar publicaciones positivas sobre la eficacia del mismo sino que aquellas deberán cumplir una metodología adecuada (randomización, grupo placebo, etc.)^{49,50}, que le confieren cierta objetividad. En el caso de las de VI inaceptable el análisis es más global: se trata de relacionar el beneficio potencial (información proporcionada en los ECC) con los eventuales riesgos de efectos indeseables (se precisa completar la información a partir de estudios de farmacovigilancia).

4.1.2. Aplicaciones

4.1.2.a. Caracterizar la oferta de medicamentos

Permite realizar estudios comparativos internacionales, a partir de las especialidades farmacéuticas registradas en cada país². Lógicamente, como puede intuirse, la proporción de medicamentos de VI dudoso/nulo y/o inaceptables será mayor en aquellos países cuya legislación es más permisiva y mayor la oferta de mercado² (Ver 1.1 y 1.2). En este sentido se comprende que este tipo de estudios no se hayan prodigado tanto en los países nórdicos como los de metodología relacionada con la DDD, al gozar tradicionalmente estos países de un mercado más racional². En realidad se trata de un parámetro útil para valorar la calidad de la Administración sanitaria en materia de registro de medicamentos, que no tiene necesariamente porque guardar relación con la prescripción real (en nuestro país un 70% de las ventas del total de la oferta está comprendido en sólo 500 especialidades)¹.

4.1.2.b. Análisis cualitativo de consumo

Mediante la combinación de las metodologías de las DDD y del valor intrínseco (Ver 3.2.5), se puede

conseguir tener una primera aproximación cualitativa sobre la calidad de la prescripción que, además, permitirá realizar estudios comparativos internacionales² y nacionales¹, así como observar su evolución en el tiempo^{1,2}. Algunos de los estudios realizados en nuestro medio, muestran una estrecha correlación entre la distribución del VI de la oferta y de la prescripción^{6,7}.

4.1.2.c. Valoración del impacto de medidas informativas y/o reguladoras

No tendría mucho sentido identificar los grupos terapéuticos con VI dudoso/nulo o inaceptable de la oferta o del consumo, si no se tomaran medidas correctoras de tipo regulador o informativo, respectivamente. En este sentido en nuestro país, desde 1984, se han puesto en marcha una serie de Programas de Selección y Regulación de Medicamentos (PROSEREME), que han supuesto la retirada progresiva de fármacos que pertenecían a los grupos antes mencionados. Esto se ha acompañado de estudios periódicos (cada 5 años) de como se distribuye el VI de las 500 especialidades más vendidas y de mayor valor económico (los que se consideran representativos, al constituir el 70% del total de la oferta). Se ha observado, a lo largo del tiempo, una tendencia positiva en los porcentajes de VI

elevado (aumento), y en los de valor relativo e inaceptable una disminución¹. Así mismo estas desviaciones de la prescripción suponen una valiosa orientación para poder enfatizar su mal uso en las distintas actividades docentes de los pre y postgraduados, así como en la edición de todo tipo de boletines terapéuticos independientes y Guías Farmacológicas⁵¹.

4.1.2.d. Aplicación al ámbito hospitalario

El VI puede también servir para caracterizar la oferta a nivel hospitalario, donde, actualmente, la oferta en general ha pasado a ser más racional al estar sujeta a criterios más restrictivos, pues la inclusión de nuevos fármacos se decide en la correspondiente Comisión de Terapéutica.

De mayor interés sea, quizás, analizar el VI de las prescripciones de fármacos no incluidos en la Guía o Formulario del Hospital⁵²⁻⁵⁴; ello permite detectar peticiones de fármacos de dudosa eficacia o inaceptables -ocasionalmente caros-⁵³, identificar posibles vacíos terapéuticos con la consiguiente proposición de futura incorporación de los mismos^{52,54}, siendo además de gran interés la comparación coste/beneficio de las distintas alternativas⁵⁴ y el análisis de la justificación a partir de las hojas de

petición⁵⁴.

4.1.2.e. Como parámetro de orientación metodológica

Dependiendo del VI, los objetivos y el diseño de un estudio de utilización de medicamentos (EUM) van a ser diferentes⁵⁵:

Así los EUM de fármacos con VI dudoso, nulo o inaceptable suelen plantearse como estudios de prescripción-indicación. Los objetivos habitualmente se dirigen a valorar los costes per se, comparativamente con fármacos sanitariamente más importantes o con aquellos que han demostrado ser eficaces para la misma indicación. También será de interés estudiar su potencial de producir RAM (no todos los placebos son inocuos), pudiendo calcular el índice de exposición, así como analizar su uso en poblaciones de riesgo. Otro objetivo sería comparar la falta de eficacia y la diferencia en su consumo respecto a medicamentos eficaces para la misma indicación.

Por otra parte en los fármacos de VI elevado el diseño preferible es el de indicación-prescripción. Los objetivos se orientarán más bien hacia un posible uso inadecuado (indicación incorrecta, DDP, elección y duración de tratamiento, uso en poblaciones específicas, cumplimiento, etc.). Así mismo tendrá interés también estudiar la posible

sobre/infrautilización absoluta o relativa. Dentro de la sobreutilización absoluta podrá relacionarse la prevalencia de la enfermedad respecto a las DDD/DDP así como los costes y RAM correspondientes, y en los casos de sobreutilización relativa comparar el beneficio, beneficio/riesgo, beneficio/coste, y beneficio-riesgo/coste entre el mismo o distintos grupos farmacológico (DDD/DDP).

4.1.3. Limitaciones

No cabe duda de que esta calificación está sujeta a una cierta subjetividad por parte del investigador; por ejemplo, según los criterios más o menos restrictivos, los placebos no inocuos, en lugar de nulos, se pueden considerar inaceptables.

El VI es un parámetro cambiante en el tiempo, pues un fármaco puede demostrar su eficacia en futuros ECC, o los distintos sistemas de farmacovigilancia pueden descubrir riesgos hasta entonces desconocidos.

En cualquier caso su limitación más relevante consiste en que un VI elevado no es sinónimo de adecuación en la indicación (pues está puede ser incluso aberrante por ejemplo, digoxina para tratar una insuficiencia renal, antibióticos para la gripe, etc.) ni de prescripción correcta, (cuando por ejemplo, se utiliza en forma de una especialidad que contenga

dosis insuficientes, o tenga una mala biodisponibilidad)².

4.2. Clasificación de los medicamentos

Para poder establecer un mismo lenguaje y que la información sea intercambiable, nacional e internacionalmente, es imprescindible emplear una misma clasificación cuando se realizan estudios de utilización de medicamentos o de farmacovigilancia^{1,2}. Se utiliza habitualmente la clasificación Anatómica Químico-Terapéutica (Anatomical Therapeutic Chemical Classification, ATC), basada en las normas de la "European Pharmaceutical Market Research Association" (EPHRA) y del International Pharmaceutical Market Research Group (IPMRG). En este sistema, los medicamentos son divididos en 13 grupos principales (primer nivel, anatómico) que son subdivididos en un segundo y tercer nivel (subgrupos terapéuticos y clínicos, respectivamente). La clasificación ATC fue ampliada posteriormente por el Nordic Council on Medicines mediante la adición de un 4º y un 5º nivel (subgrupo químico-terapéutico y entidad química, respectivamente)⁵⁶.

Las dos limitaciones principales las plantean los fármacos con más de una indicación o las combinaciones a dosis fijas; en ambos casos debe decidirse la

clasificación en función de la indicación principal. El problema de las combinaciones a dosis fijas es mayor en los mercados donde son muy numerosas (caso de España, donde constituyen la mitad de la oferta), que en el resto (por ejemplo, en los países nórdicos donde son sólo el 10% de los medicamentos)¹.

4.3. Estudios sobre los hábitos de prescripción

Existen numerosos factores de distinta naturaleza que influyen en la prescripción médica, entre los que destacan: el volumen y calidad de la oferta de medicamentos, las características de la información farmacológica sobre los mismos, así como las derivadas del modelo asistencial. Como la mejora de estos factores predispone a una prescripción más adecuada, su conocimiento será fundamental cuando se planteen los objetivos de estos estudios, la planificación de su diseño o la adopción de ciertas medidas de intervención.

Los estudios de consumo (mediante las DDD o el análisis del valor intrínseco), pueden reflejar en parte cuáles son las líneas generales de los hábitos de prescripción. Sin embargo, tienen una limitación que resulta determinante : los fármacos con valor intrínseco elevado pueden consumirse mucho pero

prescribirse mal. En este sentido los estudios específicos sobre hábitos de prescripción suponen un salto cualitativo importante al investigar la adecuación de la indicación, de la dosis empleada, duración del tratamiento, etc.^{2,57,58}. El caso más paradigmático de este tipo de estudios lo constituye la auditoría terapéutica, que consiste en: un análisis pormenorizado de distintos aspectos clínico-terapéuticos que condicionan la prescripción; el establecimiento de criterios básicos que permitan su evaluación, así como en la planificación de las diversas medidas que puedan modificar los problemas que se hayan identificado⁵⁷.

4.3.1. Auditoría terapéutica

4.3.1.a. Antecedentes

La necesidad de conocer el grado de eficacia de las técnicas utilizadas para la promoción de la salud desde una vertiente epidemiológica^{2,58}, ha determinado la creación de unos criterios y métodos de evaluación de los cuidados médicos y del uso apropiado de la medicación^{14,57}.

La auditoría terapéutica tiene su origen en los programas sobre control de calidad destinados a mantener estándares de cuidados médicos y a promover la

mejoría de los servicios al paciente⁵⁷. Estos programas fueron desarrollados por asociaciones profesionales americanas de gran prestigio como la Joint Commission on Accreditation (1951) que está compuesta entre otras por la American Hospital Association y la American Medical Association⁵⁷.

La aplicación más específica al campo de la medicación fué introducida por Rucker⁵⁹, acuñando el término de Drug Utilization Review (DUR). Su objetivo principal es racionalizar la prescripción. En realidad, se trata de analizar hasta que punto dicha prescripción se corresponde con los conocimientos científicos⁵⁷. Este análisis no tiene un interés meramente académico, por el contrario tiene una indudable trascendencia sanitaria. Así se ha demostrado que hasta en un 4-7% de los pacientes dados de alta en el hospital, la causa o la exacerbación de la morbilidad estaba relacionada con el uso inadecuado de la prescripción previa al ingreso⁶⁰. Del mismo modo, se ha podido constatar que un uso incorrecto de los antibióticos se puede asociar a ineficacia. Pudiendo aumentar en un 150% la estancia hospitalaria⁶¹.

4.3.1.b. Metodología

- **Tipos de estudios:** Se trata de estudios observacionales, distinguiéndose dos grandes tipos en

función de cuál sea la forma de abordar el estudio.

En los estudios de prescripción-indicación, primero se identifican los enfermos que están recibiendo la medicación que interesa investigar, y luego se analiza la adecuación de sus indicaciones así como distintas circunstancias o condicionantes de su uso^{1,62}. En el ámbito hospitalario la identificación de los pacientes se facilita, si el Servicio de Farmacia dispone de un sistema de unidosis informatizado.

Por el contrario en los estudios de indicación-prescripción, a partir de la identificación de uno o varios diagnósticos registrados al ingreso, durante la estancia o en el alta hospitalaria, se investiga el esquema terapéutico seguido, así como el resto de incidencias en la evolución clínica que se consideren de interés^{1,62}. Ambos tipos de estudios, suelen realizarse a partir de las historias clínicas, pudiendo tener un sentido retrospectivo o prospectivo.

Los estudios retrospectivos son los más frecuentes⁵⁷, consisten en la identificación de una muestra representativa de pacientes o de historias clínicas. En este caso, después del alta hospitalaria se revisan los acontecimientos patológicos ocurridos y las actitudes terapéuticas tomadas. Sirven para describir el perfil terapéutico observado y compararlo con el propuesto en los estándares de referencia. Su

realización requiere poco personal y probablemente interfiere menos con los hábitos espontáneos de prescripción que los estudios prospectivos. Además pueden ser el punto de partida de futuros estudios prospectivos. Sin embargo, la calidad de la información que proporcionan diferirá según cual sea el objetivo del estudio. En este sentido, pueden ser útiles, por ejemplo, para analizar una pauta de tratamiento (que esté perfectamente recogida en la hoja de tratamiento de enfermería). Por el contrario, no será un buen método para identificar reacciones adversas a medicamentos, pues muchas de éstas no se anotan en la historia clínica al ser muy conocidas o no se descubren más que con una encuesta dirigida.

En los estudios prospectivos, a partir de la identificación de la muestra de pacientes se hace un seguimiento continuado hasta el alta hospitalaria o el momento que se considere oportuno, en función de los objetivos del estudio.

Lógicamente la fiabilidad en la recogida de los datos así como la posibilidad de colaboración por parte de los médicos responsables de los pacientes sujetos a estudio hacen que la calidad de la información de estos estudios sea mucho mayor que en los de carácter retrospectivo^{1,2,62,63}.

Los estudios prospectivos de incidencia se consideran el sistema ideal de valoración pero son

complejos, tienen un elevado coste y requieren de personal muy especializado^{62,63}. Cuando no pueden realizarse la OMS recomienda efectuar estudios transversales (cross-sectional). Estos consisten en efectuar un corte "transversal o fotográfico" durante un tiempo determinado^{62,63}. Además, cuando se hacen varios cortes (estudios transversales acumulativos), se les concede prácticamente el mismo valor que a los de incidencia. Sin embargo, a pesar de estas ventajas sólo permiten generar hipótesis. No pudiendo establecer inferencias causales^{62,63}.

También hay que tener en cuenta en el planteamiento metodológico cuál es el ámbito sanitario en el que se va a desarrollar el estudio, pues tanto las condiciones patológicas, las posibilidades terapéuticas, como la infraestructura logística difieren notablemente entre el medio hospitalario y la atención primaria.

- Fuentes de información: Tanto en el proceso de elaboración de un estudio de hábitos de prescripción como a la hora de valorar y comparar los resultados puede ser de gran utilidad la consulta de fuentes especializadas^{11,12}. En los EEUU la FDA publica anualmente una revisión de los fármacos utilizados en atención primaria a nivel nacional. Ello permite

identificar grupos de edad, sexo y otros caracteres demográficos en relación a los patrones de uso de fármacos. En este sentido existen una serie de bases de datos que pueden consultarse para realizar investigaciones en Farmacoepidemiología, EEUU cuenta entre otras con la del Group Health Cooperative of Puget Sound (utilizada en el Boston Collaborative Drug Surveillance Program), la Medicaid, etc.^{11,12}. Entre las Europeas destacan la Prescription Pricing Authority británica y las correspondientes a los países nórdicos^{11,12}. En España, sólo se dispone de bases de datos sobre consumo (Ver 3.2.4.a.). Su utilidad es por tanto orientativa, debiéndose completar con la búsqueda bibliográfica de los trabajos publicados en nuestro medio^{33-35,37,39,44-46,54}.

- **Diseño:** Para poder diseñar el protocolo de recogida de datos y analizar o evaluar la adecuación de la prescripción deben contemplarse en la auditoria terapéutica los siguientes parámetros⁵⁷:

Determinar los elementos que serán objeto de estudio (profilaxis, tratamiento, duración del mismo, controles básicos de laboratorio, RAM, efectividad del tratamiento..).

Definir los criterios contemplados para cada uno de los elementos anteriormente citados (por ejemplo en profilaxis interesará conocer si las intervenciones

quirúrgicas son limpias y no contaminadas, etc.). Estos criterios son absolutos y se predeterminan sobre los óptimos en el objetivo a lograr o la evolución del proceso.

Establecer los estándares, que son las circunstancias ante las cuales un criterio determinado se aprueba o falla, mientras que las excepciones son circunstancias específicas que anulan los estándares. Los criterios operativos de la auditoría terapéutica se basan en una exhaustiva revisión bibliográfica que permite tomar posiciones finales frente a la cuestión de la auditoría. Sobre los criterios planteados se adoptan posiciones del 100% de sometimiento a estos o del 0%⁵⁷. Para algunos grupos terapéuticos existen estándares universalmente admitidos, por ejemplo en cuanto a los criterios de profilaxis y a la elección del tratamiento antibiótico⁶⁵⁻⁶⁹. En general se concede más valor a los estándares bibliográficos basados en una opinión consensuada de un gran número de expertos^{68,69} que no a los criterios de un prestigioso autor.

En el protocolo de recogida de datos (1 para cada enfermo) debe constar toda la información que se considere de interés: datos de filiación y epidemiológicos, patología de ingreso o motivo del estudio, así como patología de base asociada, pautas de tratamiento, pruebas diagnósticas que orienten sobre el

diagnóstico, la evolución clínica o la detección de eventuales RAM, etc. Es aconsejable que dicho protocolo sea lo más simple y operativo posible, omitiéndose toda información que resulte superflua para los objetivos del estudio. En su manejo será importante que los monitores estén familiarizados con el modelo de historia clínica, la interpretación de pruebas complementarias así como con la farmacología clínica del producto⁵⁷. En este sentido, es preciso señalar que la validez del estudio no sólo depende de que su diseño sea correcto sino también de la calidad prestada en el proceso de recogida de datos⁵⁷.

Por otro lado, metodológicamente es importante tener en cuenta que en este tipo de estudios existe una amplia variabilidad de objetivos específicos. En este sentido algunos autores han propuesto unas listas-guía a partir de criterios seleccionados¹⁴. Así, cuando el estudio se centra en la politerapia pueden analizarse las interacciones, la justificación de combinaciones a dosis fijas o el papel coadyuvante de ciertos medicamentos¹⁴. Si el objetivo es valorar una posible sobre/infraprescripción será preciso conocer la incidencia de la patología a tratar⁵⁷. En otros casos, algunos estudios frontera como los de farmacocinética pueden ser muy útiles para evaluar y objetivar la adecuación de la pauta posológica tanto en cuanto a eficacia como a toxicidad^{1,14,70,71}. En general, siempre se

consideran de especial interés los estudios que valoran globalmente el coste/eficacia-riesgo de las distintas alternativas terapéuticas para una indicación determinada, ya que permiten establecer criterios racionales en la selección de medicamentos^{57,72}.

En última instancia, los estudios sobre hábitos de prescripción tienen como finalidad identificar los problemas derivados de una prescripción irracional. Por ésta se entiende, cualquiera de estas variantes⁷³:

- prescripción extravagante. uso de un fármaco más caro cuando existe otro con más experiencia de uso, más barato y que sigue siendo adecuado.

- Sobreprescripción. Uso de fármacos para indicaciones en las que son ineficaces o para las cuáles presentan una relación beneficio/riesgo negativa.

- Prescripción incorrecta o inadecuada. Medicación equivocada para una indicación determinada.

- Prescripción múltiple. Uso innecesario de más de una medicación.

-Infraprescripción. Dosis o cantidad inadecuada.

En este contexto, cabe destacar que el papel de los Servicios de Farmacología Clínica es fundamental tanto en el diseño como en la evaluación de estos estudios^{2,57} si tenemos en cuenta su complejidad al requerir un análisis crítico integrado de conocimientos

farmacocinéticos, farmacodinámicos, clínicos y epidemiológicos.

Por otro lado, a nivel hospitalario los Comités de Farmacia y Terapéutica constituyen una plataforma idónea para promover este tipo de estudios^{15,57}. En algunos países constan de Subcomités expresamente dedicados a la realización de estudios de utilización de medicamentos⁵⁷. Nada mejor para identificar los problemas locales, readaptar la oferta de medicamentos incluidos en el Formulario, elaborar protocolos de tratamiento, editar boletines terapéuticos para que se difundan los resultados obtenidos en el hospital, y sobre todo para garantizar la continuidad de estos estudios. Desgraciadamente, en nuestro país existen pocos hospitales donde estas actividades se desarrollen de forma regular.

4.3.1.c. Aplicaciones

- Estudios realizados en poblaciones de riesgo
 - . embarazadas⁷⁴⁻⁷⁶
 - . geriatría^{77-80,81}
 - . pediatría^{80,81}
- Fármacos de uso restringido⁴⁵
- Fármacos no incluidos en el Formulario del hospital⁵⁴.
- De reciente comercialización⁷²

- De elevado coste⁴⁴
- Uso en indicaciones específicas⁸²

4.3.2. Estrategias para mejorar la prescripción

Dado el impacto sanitario y económico de una mala prescripción, estos estudios tendrían poco sentido si no se propusieran una serie de medidas de intervención para intentar corregirlas. A la hora de planificar cualquiera de estos programas es muy importante tener en cuenta la multitud de factores que influyen en la prescripción. En este sentido se han desarrollado distintos estudios sobre aspectos psicosociales de la prescripción, modelos cognitivos de la misma así como otras variables. Simultáneamente se han desarrollado una serie de estrategias destinadas a intentar corregir las desviaciones de la prescripción. Son referidas por algunos autores como "teorías de persuasión"^{83,84}.

4.3.2.a. Programas administrativos

Se trata de una serie de medidas de tipo directo:

- Restricciones en la prescripción. (Formulario de hospital, recetas de petición extraordinaria)^{83,84}.
- Consulta a especialistas para fármacos de uso restringido (Comisión de Antibióticos)^{83,84}.
- Incentivos económicos^{83,84}.
- Protocolos de tratamiento médico⁸³⁻⁸⁵.

4.3.2.b. Programas educativos

Son programas que inciden de una forma más indirecta.

- Estudios poco controlados (no randomizados..)
- Estudios bien controlados (grupo control no sujeto a la medida educativa).
- Formación continuada a nivel de atención primaria, hospitales universitarios, enfermería.

Dentro de estos programas educativos existen a su vez distintas modalidades: información audiovisual, impresa, de retroinformación a partir de análisis de consumo, sesiones de grupo, información personalizada, etc.^{83,84}.

Por último, para poder conocer el impacto de las medidas educativas y/o administrativas tomadas, es imprescindible una reevaluación mediante un nuevo estudio de prescripción^{57,83,84}. Dicha reevaluación será metodológicamente más correcta si existe un grupo control^{83,84}. En nuestro medio son escasos este tipo de estudios⁸⁶.

4.4. Estudios dirigidos al usuario

Con ellos se investiga el grado de información y la actitud de los pacientes o usuarios en relación al medicamento^{2,87,88}. En general se desarrollan en el ámbito

extrahospitalario: consultas externas de hospital, centros de atención primaria y encuestas domiciliarias^{89,90}.

Surgen como consecuencia de las limitaciones cuantitativas y/o cualitativas inherentes tanto a los estudios sobre la oferta de medicamentos o a los que analizan hábitos de prescripción^{2,38}. Es preciso tener en cuenta que una oferta adecuada y una calidad de prescripción óptima, no garantizan un uso correcto de los medicamentos. Por tanto, para conseguirlo es necesario determinar, y en su caso corregir, las posibles desviaciones de la terapéutica originadas por el propio paciente.

En estos estudios -metodológicamente de campo- se valoran distintos aspectos que ya han sido considerados anteriormente: valor intrínseco de los fármacos realmente consumidos, carácter de medicamentos esenciales o no, identificación indirecta de patología crónica basados en el cumplimiento de ciertos hábitos higiénico-dietéticos, etc.^{2,51,89,90,91}.

Sin embargo, su principal interés proviene de la superación de las limitaciones de los datos de consumo (DDD).

Estos se refieren a especialidades prescritas en el Sistema Nacional de Salud, no teniendo en cuenta las que se obtienen directamente en la oficina de farmacia o, en otros países, en distintos establecimientos

comerciales (las denominadas especialidades "over the counter")^{2,38}. Se comprende así la importancia que adquiere el investigar y mejorar la automedicación, sobre todo si se tiene en cuenta la magnitud económica de este problema (6,2% del gasto farmacéutico en 1987) y su trascendencia clínica práctica⁹².

Otro punto de interés con estos estudios se centra en la valoración del cumplimiento, pues una adecuada prescripción no siempre va seguida de un buen cumplimiento^{29,40}.

4.4.1. Automedicación

Aunque su práctica ha sido tradicionalmente objeto de crítica, se asume actualmente que un cierto grado de automedicación es necesario. En este sentido se han pronunciado tanto la OMS como nuestra administración sanitaria, mediante la divulgación a la población general sobre uso de medicamentos para aliviar o tratar patología menor^{93,94}.

Sin embargo, el problema de esta automedicación responsable estriba en su potencial abuso o uso incorrecto. Ya sea como consecuencia de su falta de control, del confusionismo generado por la abundancia de productos "yo también", de las posibles inadecuaciones de la dosis y en general de sus distintas condiciones de uso^{2,89}.

Todo ello puede derivar, en posibles iatrogenias: efectos adversos dosis dependientes, hipersensibilidad cruzada, interacciones, tolerancia, dependencia psíquica y/o física, síndromes de abstinencia evitables, etc.

Dentro de este apartado se pueden incluir los estudios sobre botiquines caseros y cuidados de la población respecto a los mismos (número de medicamentos, conservación, caducidad, medidas de seguridad al alcance de menores, etc.)^{95,96}.

4.4.2. Grado de cumplimiento terapéutico

El interés de los estudios sobre el grado de cumplimiento radica, fundamentalmente, en que permite identificar -y en su caso corregir- el fracaso terapéutico evitable (pseudofracaso terapéutico).

En las situaciones clínicas agudas un mal cumplimiento puede demorar o impedir la eficacia de un tratamiento. En estos casos la falta de adherencia a la terapéutica suele deberse a una comprensión incorrecta de la pauta posológica prescrita, por la predisposición favorable del paciente.

Sin embargo, el verdadero incumplimiento -el intencional- se da en patologías crónicas, especialmente cuando la prescripción es profiláctica o cuando el paciente lleva largos periodos de tiempo

asintomático. Ello da lugar al fracaso terapéutico, que puede significarse como aumento del número de recidivas, confusión diagnóstica y planteamientos innecesarios de nuevas alternativas terapéuticas.

Existen una serie de condicionantes del incumplimiento entre los que destaca el número de administraciones diarias. Eso explica que, en los últimos años, haya existido una intensa promoción de las distintas formulaciones de liberación retardada o sostenida, destacando que ayudan a mejorar el cumplimiento al disminuir el número de tomas. No hay que olvidar, sin embargo, que estos preparados pueden asociarse a una mayor incidencia de efectos adversos⁹⁸.

Por otro lado, se dispone de una serie de técnicas, directas e indirectas, para detectar el incumplimiento. Excepto la determinación aislada y por sorpresa de los niveles plasmáticos en aquellos fármacos que presentan una buena relación entre su concentración plasmática y sus efectos farmacológicos, el resto de las técnicas son poco aplicables en la práctica, sobre todo por su elevado coste^{2,40,99}.

4.4.3. Información al paciente

Existe entre los pacientes un interés creciente por estar informados sobre la eficacia, ventajas, uso y posibles reacciones adversas de los medicamentos⁹⁷.

Ello se ve propiciado por los medios de comunicación, organizaciones de consumidores, etc.

En algunos países anglosajones (Inglaterra, EEUU, Suecia) cuentan desde hace años con distintas fuentes de información sobre los medicamentos, dirigidas a los pacientes y a la comunidad con el objetivo de elevar la educación de los pacientes en materia de medicamentos⁹⁷.

En general, se considera de interés facilitar una información sencilla y clara sobre la dosis, la frecuencia de las tomas y la duración del tratamiento, así como sobre la administración de los medicamentos en relación a las comidas, el alcohol, o las situaciones de riesgos^{92,97}. También puede informarse acerca de los riesgos posibles: efecto terapéutico excesivo (intoxicación digitálica, hemorragia por anticoagulantes, coma hipoglucémico), efectos adversos inevitables (efectos anticolinérgicos de los psicofármacos), reacciones de hipersensibilidad, etc.⁹⁷ Conviene recordar que existen grupos de pacientes, por ejemplo, los geriátricos, que requieren un trato especial sobre el particular^{100,101}.

En cualquier caso, es importante analizar siempre una serie de determinantes (relación médico-enfermo, condicionantes psicológicos, socio-económicos, culturales, etc.) para que a partir de ellos, y en función de los recursos sanitarios disponibles, se

intente realizar la campaña educativa más adecuada^{40,87,88,89,96}. En este sentido se han desarrollado distintas propuestas, entre las que cabe destacar la edición de "prospectos para el paciente" (package insert)⁹², que intentan evitar el tecnicismo de los prospectos comerciales al uso (dirigidos al médico), así como la de "boletines informativos" (leaflets) sobre determinados grupos de fármacos (AINEs, diuréticos, broncodilatadores, etc.)^{87,88}. Estudios controlados han demostrado el impacto positivo de estos métodos en cuanto a un mejor conocimiento y actitud de los usuarios sobre los medicamentos, así como un mayor grado de satisfacción respecto a la información facilitada^{87,88}. En nuestra comunidad se pueden planificar este tipo de campañas educativas que, teniendo en cuenta la infraestructura existente en atención primaria, partirían con la ventaja de una colaboración multidisciplinaria en cada distrito sanitario (especialistas en medicina familiar y comunitaria, epidemiólogo, coordinador del medicamento, técnico de educación para salud, etc.)¹⁰². Por otra parte, las recientes medidas reguladoras tomadas por la administración sanitaria (nuevas recetas con mayor dedicación a las instrucciones al paciente¹⁰³, cartillas de largo tratamiento¹⁰⁴ pueden favorecer un uso mejor de los medicamentos por parte del usuario.

5. Fisiología renal

Los diuréticos reducen el volumen de líquido extracelular, lo que sirve, por ejemplo, para prevenir o aliviar el edema^{105,106}. Este efecto lo producen aumentando la excreción urinaria de sal y secundariamente de agua, al reducir la reabsorción de sodio y cloro en los túbulos renales¹⁰⁵⁻¹¹³. La diuresis resultante está influida por el lugar de acción del diurético y, en menor medida, por distintos mecanismos reguladores del metabolismo hidro-electrolítico (hemodinámicos y hormonales)^{107-110,112,113}. La selección y el uso apropiado de los diuréticos requiere conocer la regulación renal del balance de agua y sal, así como el lugar y mecanismo de acción de los distintos tipos de diuréticos^{108,109,113}.

5.1. Regulación del balance de agua y sal

5.1.1. Túbulo Proximal y Glomérulo

Aproximadamente 180 litros de agua se filtran a través del glomérulo diariamente. En condiciones normales, se reabsorbe más del 99% del filtrado glomerular¹⁰⁵⁻¹¹⁰. La mayor parte del sodio filtrado (50-60%) se reabsorbe isoosmóticamente en el túbulo contorneado proximal. En su porción inicial tiene lugar la reabsorción de sodio mediante un proceso de transporte activo, acoplado eléctricamente a la reabsorción de glucosa y aminoácidos y no eléctricamente a la reabsorción de bicarbonato^{106,109,110}. La glucosa, los aminoácidos y los fosfatos, compiten por el gradiente electroquímico del sodio disponible. El balance del bicarbonato sódico, principal determinante del equilibrio ácido-base, está relacionado con la secreción tubular de hidrogeniones, proceso mediado por la anhidrasa carbónica^{105-110,114}. Dado que el bicarbonato es el principal anión que acompaña la reabsorción de sodio, el filtrado que ha sobrepasado la parte inicial del túbulo contorneado proximal contiene una alta concentración de cloruro, que difunde pasivamente hacia fuera de la luz, junto con el sodio, en la última parte del túbulo contorneado proximal.

La parte recta del túbulo proximal también reabsorbe el líquido tubular isoosmóticamente, pero está menos involucrada que la parte contorneada en el transporte de bicarbonato, glucosa y aminoácidos. En esta parte recta son secretados la mayoría de los

diuréticos al interior del túbulo renal^{106,110}. La reabsorción de sodio en el túbulo proximal está relacionada directamente con la tasa de filtración glomerular e, inversamente, con el volumen del líquido extracelular. Aunque diferentes agentes humorales y otros factores pueden alterarla marcadamente, los segmentos más distales de la nefrona pueden reabsorber el sodio no reabsorbido en el túbulo proximal. Por esta razón, los diuréticos que inhiben la reabsorción de sodio sólo en el túbulo proximal son relativamente ineficaces¹⁰⁶⁻¹¹⁰.

5.1.2. Asa de Henle y Túbulo distal (parte inicial)

La parte del filtrado glomerular que no se reabsorbe en el túbulo proximal pasa al asa de Henle. La capacidad del riñón para diluir o concentrar la orina, depende de la reabsorción de cloruro sódico en el asa. El segmento descendente es muy permeable al agua e impermeable a los solutos. Su función primaria es la de equilibrar osmóticamente el líquido tubular. Dado que el intersticio medular contiene concentraciones elevadas de sal y urea, el líquido tubular se convierte en hipertónico a medida que se acerca a la punta del asa, al salir su contenido acuoso hacia el intersticio para disminuir su concentración^{106,109,110}.

El segmento delgado ascendente es altamente

permeable al sodio y al cloro e impermeable al agua; por consiguiente, ambos iones difunden al intersticio mediante transporte pasivo¹⁰⁵⁻¹¹⁰. Aproximadamente el 15-20% del sodio y del cloro filtrados se reabsorben en el segmento grueso ascendente del asa de Henle, que es impermeable al agua, por un mecanismo de cotransporte; es decir, el transporte activo de cloruro depende de la presencia de un proceso de cotransporte de sodio y potasio ($1\text{Na}^+, 1\text{K}^+, 2\text{Cl}^-$). La energía para este proceso proviene del gradiente de la membrana luminal. En la parte medular de este segmento, el cloruro sódico pasa desde la luz del asa al intersticio medular, creando una concentración progresivamente mayor desde la corteza a la médula, que proporciona la fuerza osmótica que hace posible la concentración urinaria^{109,110}.

Además, también hay reabsorción de cloruro sódico sin agua en el segmento grueso ascendente cortical y en el túbulo distal inicial (segmento cortical diluyente); dicha reabsorción no contribuye a la hipertonicidad medular, lo que permite la dilución urinaria en ausencia de hormona antidiurética^{106,110}.

Las células epiteliales especializadas del segmento ascendente del asa de Henle y del aparato yuxtaglomerular, están en estrecha proximidad con las arteriolas glomerulares (mácula densa)^{107,110}. El transporte de cloruro sódico al interior o a través de estas células, está activado por un mecanismo de



retrocontrol que ajusta la tasa de filtración glomerular a la capacidad de reabsorción de la nefrona. Es uno de los mecanismos que regula la excreción de agua y sal de acuerdo con las necesidades corporales y, además, protege contra la deplección de volumen cuando falla la reabsorción tubular^{107,109,110,113}.

La reducción de la tasa de filtración glomerular, tras la hipoperfusión renal, también puede prevenir la hipoxia renal regional. El segmento grueso ascendente medular del asa de Henle es particularmente sensible a la falta de oxígeno. Al reducirse la necesidad de reabsorción de solutos en este lugar, la disminución del filtrado glomerular reduce las necesidades de oxígeno, pudiendo prevenirse la anoxia^{106,110}.

5.1.3. Túbulo contorneado distal terminal y Tubo Colector

La reabsorción de sodio se relaciona con la secreción de potasio e hidrogeniones, proceso sujeto a la influencia permisiva de la aldosterona, que actúa principalmente en el túbulo colector cortical¹⁰⁷⁻¹¹⁰. La regulación final de la excreción de sodio probablemente ocurre en el túbulo colector papilar. Existen diversos factores interrelacionados, que influyen en la reabsorción a este nivel. Entre ellos: la tasa de eliminación tubular de líquido y electrolitos, la concentración de aldosterona circulante, el equilibrio

ácido-base del organismo, la concentración sérica de potasio, las concentraciones relativas de potasio e hidrogeniones en la célula tubular, las concentraciones de aniones reabsorbibles y no reabsorbibles en el filtrado glomerular y el volumen de líquido extracelular^{106,110}.

5.1. Mecanismos humorales reguladores del metabolismo hidro-electrolítico

5.2.1. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

La renina es una enzima proteolítica, sintetizada y almacenada en el riñón, que se libera sobre todo por la reducción en la presión de perfusión renal. Reacciona con un sustrato formado en el hígado para producir angiotensina I. Esta prohormona se hidroliza en angiotensina II mediante una enzima convertora a nivel pulmonar. La angiotensina II actúa en los receptores del músculo liso vascular, sistema nervioso central y corteza adrenal produciendo vasoconstricción, aumentando la respuesta del sistema nervioso simpático, reduciendo el tono vagal e induciendo la secreción de aldosterona. Ello da lugar al aumento de las resistencias vasculares periféricas, del ritmo y del gasto cardiaco, así como de la reabsorción de sodio y agua. La consecuencia es el aumento de la presión

arterial, que activa un mecanismo de retroalimentación en el asa, que reduce la secreción de renina. El sistema renina-angiotensina-aldosterona no interviene en el mantenimiento de la homeostasis circulatoria en condiciones de normovolemia y normonatremia, pero tiene gran importancia durante la deprivación de sodio o la deplección de volumen¹⁰⁵⁻¹¹⁰.

5.2.2. Hormona Antidiurética (ADH)

Actúa en el tubo colector cortical aunque, es liberada en la hipófisis posterior cuando se necesita conservar el agua corporal. Bajo su influencia los tubos colectores se vuelven más permeables al agua, que difunde a la zona medular hipertónica y regresa a través de los capilares, a la circulación general. El resultado es la formación de una orina concentrada. La ADH también facilita la difusión de la urea del tubo colector medular al intersticio medular, lo cual contribuye a la hipertonicidad medular. En la ausencia de esta hormona, el líquido tubular hipotónico apenas se reabsorbe y es excretado como orina diluida¹⁰⁷⁻¹¹⁰.

5.2.3. Hormona natriurética

Es un péptido aislado en las aurículas de los mamíferos, por lo que también se denomina factor

natriurético auricular. Induce una diuresis rápida, con natriuresis, que se acompaña de caída de la presión arterial. En el riñón produce un marcado aumento de la tasa de filtrado glomerular y, posiblemente, un incremento del flujo sanguíneo medular, con "lavado" del gradiente medular.

Sus concentraciones plasmáticas están elevadas en las sobrecargas de volumen (insuficiencia cardíaca congestiva severa, insuficiencia renal crónica, etc). No se conoce con certeza su papel en la regulación de la presión arterial, ni su valor terapéutico en ciertos trastornos como la insuficiencia cardíaca y la hipertensión^{106,110}.

5.3. Indicadores de la función renal

Aunque la proteinuria indica alteración glomerular y la cilindruria en el sedimento orienta sobre posible afectación del parénquima renal, los principales parámetros de la función renal con utilidad clínico-terapéutico son^{105,114}:

5.3.1. Monitorización de la diuresis

Destaca tanto su sencillez como su utilidad para: establecer la gravedad y el grado del funcionalismo renal; conocer las pérdidas de líquidos en situaciones

críticas, en las que es preciso monitorizar el balance hídrico; establecer los criterios de ajuste posológico o cambio terapéutico en distintas patologías donde se usan los diuréticos^{51,105,113,115,116}. Además permite calcular, junto con los otros datos, el aclaramiento de la creatinina^{110,115}.

5.3.2. Análisis de sangre

La forma más sencilla y fiable es determinar en ella la concentración de productos nitrogenados habitualmente excretados por la orina. Los más fáciles de dosificar, que no los más importantes, son la urea, la creatinina y el ácido úrico¹¹⁴.

5.3.2.a. Urea

Es el principal metabolito de las proteínas y constituye el 50% de los solutos contenidos en la orina. Su concentración normal en sangre oscila entre 0,10 y 0,40 g/l (en la actualidad se tiende a expresar como BUN, blood urea nitrogen, es decir, nitrógeno ureico en sangre). Como el nitrógeno constituye aproximadamente la mitad de la molécula de urea, el BUN normal se halla entre 5 y 20 mg/dl. Sin embargo, tanto la concentración urea como la de BUN, resultan imperfectas para valorar la función renal, ya que

dependen de varios factores (aporte de proteínas de la dieta, catabolismo proteico endógeno y volumen de la diuresis). Por otra parte, su concentración en sangre sólo aumenta cuando se ha producido una pérdida aproximada del 50% de la función renal^{105,114,117}.

5.3.2.b. Creatinina

Es un producto del metabolismo muscular. Su concentración en plasma depende menos de la ingesta y del catabolismo proteico que la urea, por lo que es más fiable como índice de retención nitrogenada. Al igual que aquella, sólo aumenta su concentración normal (1,2mg/dl) cuando la función renal disminuye a menos de la mitad. Los estados de rabdomiolisis pueden provocar elevaciones de la creatinina que no guardan relación con la cifra de urea en sangre. Además, su determinación puede interferirse por distintas sustancias endógenas o exógenas (fármacos)^{105,114,117}.

5.3.3. Aclaramiento renal

Expresa la relación existente entre la cantidad de la sustancia eliminada a través del riñón (producto de su concentración en la orina y del volumen minuto de orina) y su concentración plasmática. El resultado se expresa en ml/min y equivale al volumen de plasma que

es completamente depurado de dicha sustancia en la unidad de tiempo durante su paso por los riñones^{110,114}. Se trata de un volumen "virtual", más que real, dado que no existe un volumen de plasma que sea completamente depurado a su paso por el riñón. Sin embargo, es un valor equivalente a la excreción renal realizada. Aunque se puede calcular el aclaramiento de cualquier sustancia que se excrete por orina, en la práctica clínica se utiliza el aclaramiento de la creatinina endógena^{105,114,117}.

Dicha prueba es de utilidad clínica para medir el filtrado glomerular. Se basa en que la creatinina se excreta prácticamente toda por filtración glomerular, sin apenas sufrir reabsorción o secreción a nivel tubular. Es un método de fácil realización, que sólo precisa conocer la concentración de creatinina en plasma y orina y el volumen urinario^{110,114}.

Este parámetro es un indicador del grado de funcionalismo renal^{105,110,114,117}. En terapéutica, es útil para establecer estrategias terapéuticas (por ejemplo, en la insuficiencia renal), y muy práctico para ajustar la dosis de muchos fármacos que se eliminan en gran parte inalterados por el riñón¹¹⁸. En este sentido, existen nomogramas que permiten calcular la depuración endógena de creatinina, a partir de datos básicos del paciente como edad, sexo, peso y concentración de creatinina sérica^{51,113,115}. También hay tablas para el

ajuste de dosis, en las que se recomienda disminuir la dosis y/o aumentar el intervalo de administración, según el fármaco en cuestión y el aclaramiento de la creatinina^{51,113,115}.

5.3.4. Aclaramiento osmolar. Aclaramiento de agua libre.

Al igual que se hace con el aclaramiento de cualquier sustancia, puede calcularse el volumen de sustancias osmolares según el volumen de plasma depurado por minuto. Esta depuración osmolar relaciona los osmoles que entran en la orina/minuto con la concentración osmolar plasmática¹¹⁰. Aclaramiento de agua libre: Cuando el riñón forma orina más diluida que el plasma, es porque se elimina del filtrado glomerular una proporción mayor de agua que de otras sustancias. El exceso de agua eliminado se llama agua libre y el volumen plasmático total/minuto que se aclara por este exceso se denomina aclaramiento de agua libre. Se calcula restando el volumen orina/minuto del aclaramiento osmolar. Es parámetro importante porque señala la rapidez con que los riñones cambian la osmolaridad del líquido corporal. También tiene interés para establecer el grado de restricción hídrica en pacientes con ascitis¹¹⁹. El aclaramiento de agua libre puede ser positivo, caso en el que se elimina agua en

exceso, o negativo, cuando lo que se está eliminando en exceso son los solutos¹¹⁰.

5.3.5. Excreción fraccional de sodio

Normalmente la excreción de cloruro sódico es igual a la ingesta del mismo. En un paciente con oliguria (diuresis < 400ml/día), la excreción fraccional de sodio es un buen índice para saber si se ha producido deterioro tubular agudo. Se calcula multiplicando la concentración de sodio en la orina por la concentración de creatinina plasmática y dividir el producto por la multiplicación de las concentraciones urinaria de creatinina y plasmática de sodio; como se trata de una fracción, debe multiplicarse el resultado final por cien. Para calcularla, basta por tanto con determinar el sodio y la creatinina en el plasma y la orina¹⁰⁵.

En pacientes oligúricos porque el riñón está respondiendo a la deplección de volumen de líquido extracelular, la fracción de sodio será baja (generalmente inferior al 1%); por el contrario, en los que han sufrido una lesión renal causante de necrosis tubular aguda la fracción de sodio es alta (superior al 1% y, amenudo, excede el 3%)^{105,117}.

5.3.6. Cociente Sodio/Potasio urinario

Existen autores que lo propugnan como indicador de estrategias terapéuticas, como para comprobar que hay respuesta renal al tratamiento con espironolactona en un cirrótico con ascitis; si dicho cociente es mayor o igual a 1 se considera que no existe respuesta, por lo que deberá aumentarse la dosis^{119,120,121}.

5.3.7. Determinación del equilibrio ácido-base

Tiene interés porque el riñón actúa como mecanismo compensador de las acidosis y alcalosis respiratorias, aumentando o disminuyendo respectivamente, la concentración de bicarbonato. Además, ocasionalmente, el origen del trastorno del equilibrio ácido-base puede ser de origen renal: acidosis metabólica secundaria a uremia; acidosis tubular renal; y alcalosis metabólica derivada de una reabsorción excesiva de bicarbonato sódico y mantenida por un flitrado glomerular disminuido^{105,110,114,117}.

5. Clasificación de los diuréticos

Actualmente se considera la más práctica la que combina criterios de eficacia clínica, sitio de acción y estructura química, de esa manera, se distinguen^{108,122}:

- Diuréticos de máxima eficacia: Diuréticos del asa
- Diuréticos de eficacia intermedia:

Benzotiazidas y análogos

- Diuréticos de eficacia reducida: Ahorradores de potasio; Diuréticos osmóticos; Inhibidores de la anhidrasa carbónica

6.1. Diuréticos de máxima eficacia, o del asa, o de techo alto

Son los que logran una mayor diuresis. Los más utilizados son: furosemida, ácido etacrínico y bumetanida.

Mecanismo de acción: El tiempo de aparición y la duración de la diuresis son menores que con cualquier otro grupo de diuréticos. Actúan en la cara luminal de las células epiteliales de la rama ascendente gruesa del asa de Henle, donde inhiben el mecanismo de cotransporte para la entrada de sodio y cloro en más de un 15%. Además, aumentan el flujo sanguíneo renal sin incrementar la tasa de filtración, especialmente cuando se administran por vía intravenosa. Tal cambio en la hemodinámica renal reduce la reabsorción de líquidos y electrolitos en el túbulo proximal y puede aumentar la respuesta diurética inicial. Sin embargo, su duración es relativamente breve al ponerse en marcha mecanismos compensadores. El aumento de la excreción de potasio y de la concentración de ácido úrico son debidos, probablemente, a los mismos

mecanismos de acción que las tiazidas. También incrementan la excreción de calcio y magnesio en cuantía proporcional a la de sodio. A diferencia de las tiazidas, no aumentan la reabsorción de calcio en el túbulo distal. Esta acción es la base de su uso en la hipercalcemia sintomática. En la nefrona distal, la excreción de amonio explica la génesis y mantenimiento de la alcalosis metabólica inducida por estos diuréticos^{108,112,122,123}.

Farmacocinética: Se absorben rápidamente, si bien su biodisponibilidad puede ser variable: furosemida, 65%; bumetanida, 95%. Su acción, por vía oral, comienza a los 10-30 minutos y alcanzan el efecto máximo a los 20-40 minutos, con una duración de 4-6h. Por vía intravenosa el comienzo de acción se aprecia en 2 minutos, pero esta ventaja sólo es útil en circunstancias muy urgentes, como el edema agudo de pulmón. Es dudoso que por esta vía se consiga un efecto de mayor intensidad que por vía oral, mientras que la ototoxicidad sí se observa con más frecuencia. En consecuencia, la vía oral es la de elección. Se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas y son rápidamente secretados en el túbulo proximal. Su metabolización es variable. La furosemida la sufre en un 50%. En caso de insuficiencia renal, por un lado se prolonga su vida media pero, por otro, disminuye la capacidad de hacer llegar el fármaco a su sitio de

acción^{108,112,122-124}.

6.2. Diuréticos de eficacia intermedia

Mecanismo de acción: Su acción principal es la inhibición de la reabsorción de cloro, sodio y agua en la porción inicial del túbulo contorneado distal. La xipamida, a diferencia de las demás tiazidas, mantiene su eficacia diurética en caso de insuficiencia renal. Como no modifican el flujo renal, el aumento de la presión intratubular -secundario a la inhibición de reabsorción de agua- hace caer la presión de filtración en el glomérulo, lo que en ocasiones aumenta la urea en sangre. Aumentan de forma moderada la eliminación urinaria de sodio, cloro y agua, elevando la fracción de eliminación de sodio entre el 5 y el 10%. Su eficacia es similar para todas las tiazidas (la de la xipamida puede aproximarse a la de los diuréticos del asa), si bien su potencia y duración de acción varían considerablemente de unas a otras. Entre sus efectos farmacológicos cabe destacar: su acción hipotensora; inhiben la secreción tubular activa de ácido úrico produciendo hiperuricemia; reducen la tolerancia a la glucosa, por lo que pueden producir hiperglucemia y agravar una diabetes, por mecanismo no bien conocido (reducción de la secreción de insulina en el páncreas o bloqueo parcial de la utilización de la

glucosa)^{108,112,122,124}.

Farmacocinética: Todas las tiazidas presentan buena absorción oral, con una biodisponibilidad que oscila entre el 60% y el 95%; la insuficiencia cardíaca -una de sus indicaciones- puede reducir la velocidad de absorción. La unión a las proteínas plasmáticas es variable; en general se unen entre el 85 y el 95%. Son excretadas por transporte activo en el túbulo proximal, en proporciones muy variables; este transporte es inhibido por el probenecid y compiten por él con el ácido úrico. Por otro lado, una cantidad muy variable se metaboliza y elimina por vías extrarrenales. La variabilidad de su vida media de eliminación, permite establecer criterios de elección en el uso de estos diuréticos; en este sentido se clasifican en: de acción corta (6-12h), como la clorotiazida; de acción intermedia (8-24h), como la hidroclorotiazida, la indapamida y la xipamida; y de acción prolongada (24-72h), como la clortalidona^{108,112,122,124}.

6.3. Diuréticos de eficacia reducida

6.3.1. Diuréticos ahorradores de potasio

Por inhibir la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado distal y en la porción inicial del tubo colector, reducen su intercambio con el potasio y

disminuyen la eliminación del mismo. Su acción diurética es escasa (el aumento de la fracción de eliminación de sodio que inducen no supera el 5%), pero puede ser mayor cuando existe hiperactividad del túbulo distal por el hiperaldosteronismo primario, o secundario a la acción de los diuréticos de asa. Su valor reside, sobre todo, en que interfieren la pérdida de potasio. Existen dos clases de ahorradores de potasio se distinguen^{108,112,122,126}:

6.3.1.a. Inhibidores de la aldosterona

Mecanismo de acción: La espironolactona tiene una estructura similar a la aldosterona. La canrenona es un metabolito de la espironolactona que, si bien tiene una potencia menor, es hidrosoluble, lo que permite su administración intravenosa. Ambas inhiben de manera competitiva, esteroespecífica y reversible, la acción de la aldosterona a nivel de su receptor específico, que se encuentra en el citoplasma de las células epiteliales del túbulo distal. Impiden que la aldosterona promueva la síntesis de las proteínas necesarias para facilitar la reabsorción de sodio. Como sólo son activos en presencia de aldosterona, su eficacia diurética será función de la intensidad con que la aldosterona esté contribuyendo a la retención de sodio y de agua, y a la pérdida de potasio^{108,112,122,126,127}.

Farmacocinética: La absorción oral de espironolactona puede mejorar cuando su administración es postprandial, pudiendo alcanzar una biodisponibilidad del 90%. Se fija a las proteínas plasmáticas en un 90%. Parte de ella se metaboliza en canrenona, a la que debe parte (del 33 al 75%) de su actividad antialdosterónica. La vida media de la canrenona (10-22h), es dependiente de la dosis; se convierte en ácido canrenónico, que es conjugado y eliminado por la orina y la bilis. La espironolactona tarda en actuar 1-3 días, tiempo necesario para que se agoten las proteínas previamente inducidas por la aldosterona; por este motivo es incorrecto aumentar la dosis en las primeras 48-72h^{108,112,122,126,127}.

6.3.1.b. Triamtereno y amilorida

Mecanismo de acción: Actúan en el túbulo contorneado distal y comienzo del colector. Provocan un cambio en el potencial eléctrico de la luz tubular, normalmente negativo como consecuencia de la salida de sodio hacia el interior de las células; ello contribuye al gradiente electroquímico que facilita la salida de potasio y de hidrogeniones. Ambos fármacos reducen el potencial negativo antes citado, porque bloquean el movimiento pasivo de sodio desde el líquido tubular a las células y al espacio intersticial. Por tanto, su

acción es independiente de la actividad de la aldosterona. En consecuencia, producen una moderada saluresis, reducen la eliminación de potasio y elevan el pH urinario^{108,112,122,126}.

Farmacocinética: La biodisponibilidad del triamtereno es superior a la de la amilorida, alcanzando también antes el efecto máximo (2 y 6 horas, respectivamente). El triamtereno se une a las proteínas plasmáticas en un 50-55% y se metaboliza con rapidez (hidroxilándose) en el hígado; posteriormente se conjuga con un éster sulfato, pero mantiene actividad biológica, y se elimina por el riñón. Su vida media es de 2-4 horas. Tanto la insuficiencia hepática como la renal prolongan su actividad. La amilorida se elimina por la orina sin metabolizar; su vida media es de 6-9h^{108,112,122,126}.

6.3.2. Diuréticos osmóticos

Son sustancias de bajo peso molecular, osmóticamente activas y farmacológicamente inertes; filtradas en el glomérulo, no son reabsorbidas (o sólo parcialmente) en el resto de la nefrona. Los principales son: manitol, urea, glucosa, glicerina e isosorbide. El manitol es una hexosa polihidroxilada, formada de la reducción de la manosa; como su absorción intestinal es impredecible y se metaboliza

abundantemente en el hígado, se administra por vía intravenosa.

El manitol retiene agua dentro del túbulo proximal, e impide que acompañe al sodio en su reabsorción. Esta acción se desarrolla a lo largo de toda la nefrona, incluso a nivel del tubo colector, donde impide la reabsorción de agua aún en presencia de ADH.

Por otra parte, la presencia de manitol en el líquido extracelular estimula la salida del agua intracelular, lo que provoca una expansión pasajera del volumen plasmático y del extracelular, así como una reducción del espacio intracelular. Esto puede producir hiperosmolaridad con hiponatremia dilucional, si la función renal es insuficiente. En estas circunstancias existe el riesgo de congestión y edema pulmonar, sobre todo si hay insuficiencia cardíaca^{108,112,122,128}.

6.3.3. Inhibidores de la anhidrasa carbónica

Son derivados sulfamídicos que inhiben la anhidrasa carbónica en las células de los túbulos renales, sobre todo en el túbulo contorneado proximal. La más utilizada es la acetazolamida.

La anhidrasa carbónica cataliza la reacción intracelular que convierte (con la intervención del agua) el dióxido de carbono en ácido carbónico, el cual

origina iones bicarbonato e hidrogeniones. Normalmente estos últimos son segregados a la luz tubular, donde reacciona con los iones bicarbonato filtrados. La inhibición del enzima evita esta reacción y, por tanto, se imposibilita la reabsorción de cloro. En secciones más distales de la nefrona el cloro es reabsorbido, mientras que sólo parte del bicarbonato lo será. En consecuencia, aumenta la eliminación de bicarbonato, sodio y agua. La orina es alcalina y se produce una acidosis que reduce la eficacia de dosis subsiguientes del diurético. En el túbulo distal se favorece la pérdida de potasio, por aumentar su intercambio con el sodio.

La acetazolamida también actúa en otros procesos de secreción en los que interviene el transporte de bicarbonatos y de hidrogeniones; el más destacado es el de la producción de humor acuoso en la cámara anterior del ojo. Allí inhibe su formación, por lo que se emplea en el tratamiento del glaucoma. La acidosis que produce puede estimular el centro respiratorio.

Entre sus efectos indeseables, destacan: acidosis metabólica hiperclorémica, fosfaturia e hipercalciuria, ésta con producción de cálculos renales; también puede ocasionar hipokaliemia intensa^{108,122,129}.

7. Aplicaciones terapéuticas

7.1. Insuficiencia cardíaca congestiva

En la insuficiencia cardíaca aguda los diuréticos reducen la presión y el volumen diastólico ventricular (precarga), disminuyendo la congestión. Su efecto sobre el gasto cardíaco depende de la presión de llenado: si ésta se mantiene, el volumen minuto no se modifica, pero si la disminución de la precarga es excesiva, el volumen minuto disminuye^{108,122}. El inconveniente de los diuréticos en este uso es la variabilidad de la respuesta: mientras que en unos pacientes se aprecia una clara disminución de la precarga a los 15 minutos de la administración intravenosa de furosemida, otros requieren dosis repetidas^{108,122,130}. Por otra parte, la acción de los diuréticos es similar a la de los vasodilatadores venosos, pudiendo sumarse ambas acciones; ello hace peligrosa la utilización de los vasodilatadores, cuando la presión capilar pulmonar ha sido normalizada con diuréticos^{108,122}.

En la insuficiencia cardíaca crónica moderada, especialmente si está en ritmo sinusal, se intenta controlar al paciente con un diurético y se añade un digitálico si la respuesta no es adecuada. Pueden utilizarse, indistintamente, diuréticos de acción moderada, como las tiazidas, o dosis bajas de

diuréticos del asa por vía oral; estas dosis se doblan sucesivamente si se dan de modo fraccionado^{108,122,130,131}. Los principales problemas a considerar en su empleo son: a) riesgo de hipopotasemia e hipomagnesemia, que facilitan la aparición de arritmias digitálicas^{108,122,132-134}, que se evita asociando complementos de potasio, o de magnesio; su utilidad es discutible¹³⁴. b) desarrollo de hiperaldosteronismo secundario, facilitado por la propia insuficiencia cardíaca y por la acción del diurético; además de agravar la hipopotasemia, reduce la eficacia del diurético (se evita o corrige con espironolactona)^{108,122}.

Cuando la insuficiencia cardíaca es grave o resistente, lo más adecuado es utilizar diuréticos del asa. Puede intentarse: a) aumentar la dosis, teniendo en cuenta que dosis únicas de 200mg de furosemida (o superiores), rara vez aumentan la respuesta y si agravan la toxicidad; b) estudiar si hay hiperaldosteronismo y tratarlo; c) asociar diuréticos con distintos mecanismos de acción, por ejemplo, tiazida + diurético del asa + espironolactona, teniendo en cuenta que, si hay restricción de sodio, puede producirse hiponatremia^{108,122,130}.

Si existe fallo renal se preferirán los diuréticos del asa o la xipamida a las tiazidas, ya que la acción de éstas disminuye en relación al filtrado glomerular y es prácticamente nula por debajo de 30ml/min. En

cualquier caso, en los pacientes renales, se extremará la vigilancia de los ahorradores de potasio, por el riesgo de hiperkaliemia y acidosis^{122,130,134}.

En el edema agudo de pulmón los diuréticos del asa son coadyuvantes de otras medidas terapéuticas (morfina, oxígeno, vasodilatadores), empleándose por vía i.v. La furosemida es, además, dilatador venoso, por lo que reduce la congestión pulmonar a los pocos minutos de su administración, incluso antes que se establezca la acción diurética; se empieza con 40mg administrados en varios minutos, que pueden aumentarse hasta 200mg según la respuesta^{108,122,130,135}; cuando se precisa la administración parenteral en pediatría, deberá ajustarse la dosis¹³⁶. Puede emplearse también la bumetanida i.v. a dosis de 1-3mg. Una vez resuelto el acceso agudo, se continúa con la vía oral para evitar recidivas.

En la insuficiencia cardíaca izquierda sin edema agudo de pulmón, la furosemida oral puede mejorar la congestión pulmonar, con mejoría subjetiva, aunque su acción no se acompañe de una acción diurética llamativa.

7.2. Edemas y ascitis de la cirrosis

La utilización de diuréticos en esta enfermedad está condicionada por el grave riesgo de su empleo, y

por la frecuente presencia de hiperaldosteronismo e insuficiencia renal. La ascitis, "per se", raramente supone una amenaza para la vida, mientras que una diuresis agresiva puede originar hipopotasemia (facilitada por el hiperaldosteronismo), empeoramiento de la encefalopatía hepática (por la hipopotasemia y la azotemia), deplección del volumen intravascular, insuficiencia renal progresiva y muerte^{116,119,122}. Cuando se decida su empleo, aparte de otras medidas terapéuticas previas, no se debe forzar la diuresis; es suficiente con reducir el peso a razón de 500-1.000g diarios, si hay edemas, y, 125-250 g diarios, si no los hay. El diurético de elección es la espironolactona, empezando con 100mg/día y aumentandolo cada 3-5 días, hasta un máximo de 400mg/día. Si no se tolera, se utiliza la amilorida, comenzando con 5mg/12h, y aumentando progresivamente hasta 10mg/12h. Si no hay respuesta, se puede añadir furosemida (20mg/12h, aumentandolo si es preciso hasta 120mg/día) , u otros diuréticos del asa a dosis equivalentes; debe vigilarse la posible deplección del volumen, y la aparición de una encefalopatía o de una insuficiencia renal^{108,116,119,122,127,137}. Cuando no hay insuficiencia renal, la asociación de ahorradores y eliminadores de potasio consigue una buena acción diurética, sin necesidad de recurrir a altas dosis de espironolactona. Cuando hay insuficiencia renal, la

respuesta a los diuréticos es muy pobre; es preferible entonces la espironolactona al triamtereno o a la amilorida, ya que el acceso de estos diuréticos a su lugar de acción está muy comprometido^{108,116,122}.

7.3. Insuficiencia renal aguda

La furosemida o el manitol son útiles para prevenir o tratar la necrosis tubular aguda. La furosemida se utiliza a dosis altas, 250mg en infusión i.v. de 1h; si no se consigue una diuresis de 40-50ml/h, se aumenta a 500mg en 2h y, si no hay respuesta, a 1000mg en 4h. El mayor riesgo es el de la ototoxicidad, especialmente si se administra con antibióticos aminoglucósidos. El manitol se administra en infusión i.v. de 12,5-25g (50-100ml de una solución al 25%) en 5-10min para conseguir una diuresis mayor de 50ml/h; si no hay respuesta, se repite 1 h más tarde. El riesgo del manitol es la insuficiencia cardíaca y el edema pulmonar. A veces se combina furosemida (40-80mg) con la infusión de manitol^{108,122,138}.

7.4. Edemas del síndrome nefrótico

En este caso, los diuréticos se deben utilizar con precaución; en efecto, los enfermos pueden tener un volumen plasmático bajo al comienzo del tratamiento,

que sería agravado por el uso inadecuado de diuréticos, originando hipotensión, fracaso renal agudo o trombosis. Se empezará con dosis bajas; en los casos moderados pueden utilizarse indistintamente tiazidas o diuréticos del asa. Cuando se prevea la necesidad de dosis altas, son más convenientes la furosemida o la bumetanida; se comienza con 40 mg de furosemida o 1mg de bumetanida, por vía oral, y se dobla sucesivamente la dosis hasta alcanzar 240-480mg/día de furosemida o 6-10mg/día de bumetanida. Si no hay buena respuesta, puede probarse una dosis más baja (20-40mg) por vía i.v., ya que la presencia de edemas en la mucosa intestinal reduce la absorción digestiva del diurético. Otras causas de resistencia pueden ser la restricción inadecuada de sodio, o la presencia de hiperaldosteronismo secundario. En casos particularmente resistentes, pueden asociarse tiazidas y furosemida^{108,116,122}.

7.5. Hipertensión arterial

Suelen utilizarse como tratamiento de inicio las tiazidas solas, en hipertensiones leves o moderadas; se combinan con otros antihipertensivos en escalones sucesivos. En pacientes con alteraciones renales (filtrado glomerular inferior a 25ml/min) es necesario

utilizar furosemida, 80-220mg/día, por vía oral, aunque la xipamida también parece eficaz. En las urgencias hipertensivas se utiliza la furosemida, por vía parenteral, como coadyuvante de otra medicación^{108,139,140}.

7.6. Hipertensión endocraneal

La indicación más precisa es el edema cerebral progresivo con peligro de herniación. Se emplean los diuréticos osmóticos, siendo el manitol el más usado. Como pasan con dificultad la barrera hematoencefálica, ejercen su presión osmótica desde la circulación cerebral, reduciendo el espacio extracelular encefálico y, finalmente, el intracelular. Su eficacia se ve limitada porque al suspender su administración, puede aparecer un fenómeno de rebote, con exacerbación de los síntomas.

En el edema cerebral, el manitol se emplea a la concentración del 20%. En los pacientes con traumatismo cerebral y riesgo de la ruptura de la barrera hematoencefálica, la dosis ha de bajarse a 0,25-0,5g/kg, en infusión de 30-60 min. También la furosemida i.v., a dosis de 1mg/kg, reduce la presión endocraneal, en parte por su acción diurética y en parte por reducir directamente el transporte de sodio en el cerebro. En el infarto y en la trombosis cerebral

no están indicados los diuréticos osmóticos en los 2 primeros días; sólo después, si hay signos clínicos que indiquen empeoramiento de la evolución por edema cerebral, está justificado su empleo^{108,141,142}.

7.7. Intoxicaciones

La eliminación de la sustancia tóxica responsable mediante diuresis forzada, sólo es útil cuando: la sustancia se distribuye por el plasma, se une poco a las proteínas plasmáticas, y se excreta por la orina en forma activa. Está contraindicada cuando hay insuficiencia renal, cardiopatía, edema cerebral, síndrome de sufrimiento respiratorio del adulto, o hipopotasemia. Junto a la diuresis forzada, se debe alcalinizar o acidificar la orina, según que la sustancia a eliminar se ionice como ácido o como base, para así facilitar su excreción^{108,142,143}.

7.8. Otras aplicaciones

Cabe destacar en este apartado: la utilidad de las tiazidas en la hipercalcemia idiopática, que puede acompañarse de cálculos renales; el empleo de furosemida en el tratamiento agudo de las hipercalcemias, porque facilita la eliminación renal de calcio; La eficacia de la acetazolamida

en el tratamiento del glaucoma de ángulo cerrado, como coadyuvante de otras medidas, a dosis de 500mg i.v. más 500mg oral, hasta que la presión intraocular se normalice; en el tratamiento crónico del glaucoma simple también se usa acetazolamida, 62,5-250 mg, 2-4 veces al día, por vía oral, hasta reducir la presión intraocular^{108,142}.

7.9. Resistencia y tolerancia a los diuréticos

Existen circunstancias que reducen la eficacia de los diuréticos, exigiendo el empleo de dosis más elevadas (resistencia). Entre ellas se encuentran: los edemas (cardíacos, cirróticos o nefróticos), que aumentan la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal; la azotemia, que reduce el paso de los diuréticos a su lugar de acción; y los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, que reducen la acción de la furosemida.

El desarrollo de tolerancia puede tener diversas causas. La más frecuente es la aparición de hiperaldosteronismo secundario a la acción de los diuréticos; también, la disminución del filtrado glomerular en el caso de las tiazidas, triamtereno o amilorida; por último, los inhibidores de la anhidrasa carbónica disminuyen su efecto en presencia de acidosis^{108,122,144}.

8. Efectos adversos

8.1. Consideraciones generales

Las primeras tiacidas se introdujeron en terapéutica hace más de 30 años y, en general, puede considerarse como seguras al presentar una baja frecuencia de reacciones adversas importantes¹³⁴. En este sentido, el empleo de dosis cada vez menores de las mismas, ha reducido la frecuencia e importancia de algunos de sus efectos indeseables descubiertos al principio de su comercialización (hipotensión, deshidratación, disminución del filtrado glomerular, hipokaliemia severa)¹³⁴. En realidad, las altas dosis utilizadas en aquellos años eran injustificadas, al presentar estos fármacos una curva dosis-respuesta aplanada¹³⁴.

No obstante, a pesar del uso actual de dosis reducidas, existen situaciones problemáticas (interacciones, situaciones de riesgo, etc.) en las que debe evitarse, la sobredosificación relativa¹³⁴.

El cambio de tiacidas a diuréticos de asa, realizado en la mayoría de los pacientes, ofrece escasas ventajas e, incluso, puede empeorar su calidad de vida al aumentar la frecuencia de la micción¹³⁴.

Por otro lado, la valoración global respecto a la relación beneficio-riesgo de estos fármacos está sujeta

a cierta controversia. Así, si bien los diuréticos se consideran fármacos seguros, se ha especulado que sus efectos metabólicos podrían predisponer a infarto agudo de miocardio (IAM) o muerte súbita. En otras palabras, el tratamiento diurético resultaría, a la larga, peligroso o arriesgado¹⁴⁵. Por el contrario, otros estudios como el MRC¹⁴⁶ y el EWPHE¹⁴⁷, no encontraron diferencias de IAM o muerte súbita respecto al placebo. Incluso en el MRC se apreció una disminución del 67% de los accidentes cerebrovasculares y del 20% de todas las complicaciones vasculares en el grupo tratado con diuréticos. Es preciso señalar que la dosis del diurético (bendrofluazida) utilizada era innecesariamente alta (10mg/día), y no se hizo profilaxis de la hipokaliemia. Por otro lado, en el MRC y en el IPPPSH no se evidenciaron desventajas cuando se comparaba con los beta bloqueantes^{146,148}.

8.2. Tiacidas

Cardiovasculares

La sensación de mareo es frecuente al principio del tratamiento; sin embargo, la hipotensión postural es rara.

A pesar que se han asociado a un aumento de IAM y muerte súbita, los resultados no parecen ser concluyentes¹³⁴.

Endocrino-metabólicos

- Metabolismo de la glucosa

No existen dudas que empeoran el control de los diabéticos, pero su papel en la diabetes o en la hiperglucemia "de novo" no está bien definido¹⁴⁹. Dicho papel puede depender de la dosis y del balance electrolítico. De cualquier forma los diuréticos de acción prolongada alteran con más frecuencia este metabolismo. En el EWPHE¹⁵⁰ se observó que el aumento de glucosa en el tratamiento con tiacidas está relacionado con la disminución de potasio; Sin embargo, en otros estudios, la corrección de la hipopotasemia no modificó la tolerancia a la glucosa, la secreción de insulina o la hemoglobina glucosilada¹⁵¹.

En realidad se desconoce desde el punto de vista de riesgo cardiovascular que es más importante si la disminución de la hipertensión o la hiperglucemia¹³⁴.

- Hiperuricemia

Todos los diuréticos pueden causarla por un mecanismo doble: aumento de la reabsorción de ácido úrico en el túbulo proximal (secundario a la deplección de volumen) y competencia con los mecanismos de transporte de excreción tubular¹³⁴.

Este efecto adverso es más frecuente en el hombre que en la mujer¹⁴⁶. Suele ser asintomático en pacientes que toman tiacidas, mientras que puede manifestarse clínicamente en los tratados con diuréticos del asa.

- Metabolismo lipídico

A corto plazo las tiacidas producen un incremento de colesterol total, de las fracciones colesterol-LDL y VLDL, así como de los triglicéridos. Aunque el efecto sobre el colesterol-HDL es variable, existe la tendencia de admitir el aumento de los cocientes LDL-C/HDL o TC/HDL-C¹⁵¹. No está claro que estos cambios se relacionen con la dosis ni con la hipokaliemia. Estos trastornos aparecen en las 2 primeras semanas y persisten al menos durante 6-12 meses^{152,153}.

Los resultados de los distintos estudios que valoran la producción de efectos adversos de las tiacidas a largo plazo son controvertidos¹⁵³⁻¹⁵⁵.

Hidroelectrolíticos

- Hiponatremia

Antiguamente con el uso de mercuriales y tiacidas a dosis altas, era relativamente frecuente. En la actualidad, con el empleo de dosis bajas, ha disminuido su frecuencia. Es difícil discernir si se trata de una hiponatremia real o dilucional. En ocasiones se ha asociado al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, habiéndose descrito casos para la combinación hidroclorotiacida-amiloride. Se presenta en sujetos de edad avanzada, sin deplección de sal, con encefalopatía (potencialmente mortal) y con natremias de 105mmol/l. En este sentido, hay que valorar el

riesgo derivado de dicha asociación al usarla en los ancianos. Las medidas terapéuticas más seguras son las conservadoras (retirada del fármaco y restricción hídrica). La corrección brusca de la natremia puede conllevar daño neurológico permanente^{134,156}.

- Hipokaliemia

Ha sido el efecto adverso de estos fármacos más debatido. Algunos de los puntos sobre este particular, son: aunque las tiacidas aumenten la excreción de potasio en la mayoría de los pacientes no se produce deplección de los depósitos orgánicos, a pesar de tratamiento a largo plazo¹⁵⁷. El riesgo de hipokalemia clínicamente relevante apenas existe en los hipertensos y es mayor en cirrosis hepática y en insuficiencia cardíaca con hiperaldosteronismo secundario^{134,157}; en pacientes que toman digitálicos, las hipokaliemias moderadas pueden ser peligrosas al aumentar la toxicidad de aquellos^{122,158}; la hipokalemia puede producir arritmias en pacientes que presentaban, antes de iniciar el tratamiento diurético, cardiomegalia, ECG anormales, o extrasístoles ventriculares frecuentes^{132,134}; es posible que algunos pacientes refractarios al tratamiento diurético sean sensibles al mismo cuando se corrigen las cifras de potasio¹⁵¹; la hipokalemia puede ser debida también a hiperaldosteronismo primario, hepatopatía crónica y abuso de regaliz o laxantes¹⁵⁹; en los pacientes que

responden al tratamiento diurético y que no pertenecen a ningún grupo de riesgo de los mencionados, la hipokalemia leve no reviste importancia, pudiendo prescribirse las tiacidas solas. La monitorización de la kalemia, sólo estaría indicada si existen dichos factores de riesgo, en caso de síntomas sugestivos (mialgias, parestesias, etc.) o si se asocian tiacidas y diuréticos del asa¹³⁴; no se considera adecuado el empleo de combinaciones a dosis fijas de tiacidas y ahorradores de potasio¹³⁴; en caso necesario es preferible administrar cada diurético por separado; la respuesta a los suplementos de potasio es imprevisible, siendo relativamente ineficaces incluso a dosis altas¹⁶⁰; además, su administración con diuréticos introduce un nuevo riesgo de toxicidad esofágica; los preparados de liberación sostenida sólo trasladan el problema del esófago al intestino¹³⁴; por otra parte, se ha demostrado que el aporte dietético de potasio (frutas como el plátano) puede ser suficiente¹⁶¹.

- Hipomagnesemia

Aunque se ha insistido mucho en el riesgo asociado a hipomagnesemia de IAM, arritmias, delirio, convulsiones, coma y fibrilación ventricular, parece que dicho riesgo está supervalorado, posiblemente por un sesgo comercial¹⁶².

Las tiacidas, pueden causar hipomagnesemia y disminución del magnesio intracelular (que no responde

a los suplementos de potasio). En estas circunstancias, en caso de insuficiencia cardiaca podría haber refractariedad al tratamiento diurético (que, además, suele asociarse a hiponatremia). También existe hipomagnesemia en sujetos hipertensos o con litiasis renal.

Recientemente se ha puesto en duda que los diuréticos produzcan deplección del potasio intracelular, así como su implicación en el desarrollo de arritmias o refractariedad al tratamiento; igualmente se ha confirmado que no es necesaria la monitorización de la magnesemia ni la prevención de descenso mediante ahorradores de potasio¹³⁴.

Hepáticos

El uso de tiacidas en pacientes con cirrosis se asocia a una frecuencia elevada de hipokalemia y asterixis, pudiendo desencadenar incluso un cuadro de encefalopatía hepática^{163,164}.

Otros

En algunas situaciones clínicas el manejo de las tiacidas supone un riesgo mayor: gota, diabetes e insuficiencia hepática avanzada. En pacientes digitalizados debe evitarse la hipokalemia. Por último, no deben usarse las tiacidas en la insuficiencia renal moderada o grave, pues no tienen efecto natriurético

cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 25 ml/min¹³⁴.

8.3. Furosemida

Para este diurético no se han descrito reacciones de hipersensibilidad. Se considera que el 95% de sus efectos adversos son dosis-dependientes¹⁶⁵.

Cardiovasculares

Puede producir hipotensión postural y síncope, sobre todo si se asocia a otros fármacos hipotensores. Las reacciones adversas secundarias a la deplección del volumen extracelular constituyen el 9% del total¹⁶⁵. Así mismo, puede dar lugar a una caída inmediata de la presión de llenado en el ventrículo izquierdo, y eventual agravamiento de una insuficiencia cardíaca crónica estable, cuando se administra por vía intravenosa¹³⁴.

Endocrino-metabólicos

Los efectos de la furosemida sobre el metabolismo lipídico son similares a los de las tiacidas¹⁵².

La disminución de la tolerancia a la glucosa que produce es relativamente infrecuente¹³⁴. Por último, tanto la hiperuricemia asintomática como la gota son más frecuentes y más pronunciadas que con las

tiacidas¹³⁴.

Hidroelectrolíticos

Representan el 23% de las reacciones adversas en pacientes hospitalizados¹⁶⁵. No obstante, al igual que las tiacidas, generalmente se trata de cambios bioquímicos sin relevancia clínica¹³⁴.

Aunque aumenta la excreción de magnesio, calcio y sodio, tales efectos carecen de trascendencia clínica cuando se utiliza a dosis normales. En cuanto al calcio, al contrario que las tiacidas, la furosemina no facilita su absorción en el túbulo distal, pudiendo causar hipercalcemia transitoria (esto resulta útil en el tratamiento de la hipercalcemia). En niños prematuros puede causar hiperparatiroidismo secundario, que conduce a una pérdida de calcio óseo; dicha pérdida es muy superior a la de los niños normales, lo que se acompaña de un riesgo real de calcificación renal¹³⁴.

Hematológicos

Al igual que para las tiacidas se han descrito discrasias hemáticas como agranulocitosis o anemia hemolítica. Sin embargo, la reacción adversa más frecuente es la plaquetopenia que suele ser leve y asintomática¹⁶⁶⁻¹⁶⁸.

Hepáticos y gastrointestinales

La furosemida puede desencadenar encefalopatía hepática, incluso a dosis bajas. Las náuseas, vómitos y diarrea representan menos del 1% del total de los efectos adversos, cuando se administra a dosis normales. Esta incidencia es mayor cuando se emplean dosis altas o existe uremia^{134,167,168}.

Sistema urinario

La excesiva diuresis y consiguiente deshidratación que produce puede llevar a una disminución del filtrado glomerular y aumento del BUN. Dicho riesgo supone el 8% de todos los efectos indeseables. En los ancianos con hipertrofia prostática puede inducir retención urinaria aguda e incontinencia por rebosamiento. Como otros diuréticos puede causar nefritis intersticial^{134,167,168}.

Cutáneas

Son infrecuentes, pero ocasionalmente graves (dermatitis exfoliativa, eritema multiforme), especialmente a dosis altas y en pacientes con insuficiencia renal^{134,167,168}.

Ototoxicidad

A dosis elevadas y, especialmente, a concentraciones séricas superiores a 50 microgramos/ml, la furosemida puede causar ototoxicidad (tinnitus, vértigo e, incluso, hipoacusia a veces

irreversible)^{134,167,168}. La hipoacusia para agudos, a menudo subclínica, puede ponerse de manifiesto hasta en el 6,4% de los pacientes cuando se practica audiometría¹⁶⁹. Por tanto, deberían utilizarse otros fármacos alternativos en pacientes con otopatía y evitar la administración de fármacos ototóxicos, como los aminoglucósidos^{122,170}.

Otros

La furosemida puede ser muy útil en la insuficiencia renal aguda, debe manejarse con precaución en caso de insuficiencia hepática y está contraindicada en el coma hepático. El empleo de dosis elevadas en pacientes con uremia es potencialmente ototóxico.

Conviene señalar que distintos estudios han evidenciado el riesgo de recidiva o descompensación de la patología de base (hipertensión, insuficiencia cardíaca) cuando se suspende bruscamente un tratamiento intensivo con furosemida.

En cuanto a los posibles riesgos de su uso durante el embarazo, están relacionados con los efectos hemodinámicos que comporta. No existen evidencias de embriotoxicidad en el hombre¹³⁴.

8.4. Ahorradores de potasio

Espironolactona

Sistema nervioso central

Casi el 10 % de los pacientes cirróticos en tratamiento con espironolactona presentan astenia, somnolencia y confusión; sin embargo, estos síntomas también podrían ser atribuibles a la encefalopatía hepática¹⁶⁴.

Endocrino-metabólicos

En el varón, las más características derivan de sus efectos antiandrogénicos. La ginecomastia es frecuente y depende de la dosis y el tiempo de tratamiento; en los cirróticos es difícil discernir de la ginecomastia propia de la enfermedad. Además, pueden observarse pérdida de la libido, impotencia y oligospermia. En la mujer puede asociarse a congestión mamaria dolorosa, pero lo más frecuentes son los cambios en menstruales (menorragia, metrorragia o amenorrea)^{122,127,134,167,168}.

Por otra parte, pueden disminuir el colesterol-HDL, los triglicéridos y el ácido úrico. No afecta, prácticamente, al metabolismo de la glucosa¹⁷¹.

Hidroelectrolíticos

La hiperkalemia es, sin duda, el trastorno hidroelectrolítico más importante y frecuente¹⁷². El riesgo de aparición aumenta cuando se administra a los



ancianos, en la insuficiencia renal o con suplementos de potasio¹⁷³. En estos casos es preciso monitorizar sus niveles séricos, pues a partir de 6,6-9,3 mmol/L existe riesgo de arritmias graves e, incluso, parada cardíaca¹⁵⁹. Otras situaciones de riesgo serían la insuficiencia hepática, las asociaciones a otros ahorradores de potasio y el empleo de dosis superiores a 200mg/día¹³⁴.

Otros

Los trastornos gastrointestinales, en forma de náuseas y vómitos, pueden presentarse hasta en el 11% de los enfermos¹³⁴.

Se han descrito algunos casos de carcinoma de mama asociado al uso de espironolactona. En este sentido conviene aclarar, que se ha observado que los metabolitos de la espironolactona tienen propiedades carcinogénicas en algunos animales de experimentación. El Comité de Seguridad de Medicamentos británico decidió restringir el uso de este fármaco suprimiendo sus indicaciones para la hipertensión y el tratamiento del edema idiopático, al considerar que existían alternativas terapéuticas más seguras¹⁷⁴.

Amiloride

La hiperkalemia secundaria a este fármaco es más frecuente en los diabéticos; la hiponatremia puede ser

grave cuando se asocia a las tiacidas.

No está comprobado que sea ventajoso sustituir las tiacidas por amiloride para evitar la aparición de hipokalemia, hiperuricemia e hiperglucemia. Si bien parece que se alteran menos estos parámetros, no suele ser suficiente como tratamiento aislado para controlar la hipertensión arterial^{134,167,168}.

8.5. Valoración del riesgo en situaciones especiales

Diuréticos en el embarazo

Su uso, especialmente en la preeclampsia, puede disminuir el filtrado glomerular y, con ello, una perfusión inadecuada del útero y la placenta, con trastornos bioquímicos en la madre y el feto.

Actualmente se concede menos peso a estos hechos que a los resultados de algunos ECC de diseño y ejecución rigurosos. En un metáanálisis reciente la administración de diuréticos se asoció a una disminución de la mortalidad perinatal (en un 10%) y del número de abortos (33% menos). En conclusión, si bien existen otros tratamientos antihipertensivos, de elección durante el embarazo, el uso de diuréticos no parece tan pernicioso como se había pensado¹⁷⁵.

Diuréticos en geriatría

Clásicamente se ha concedido gran importancia a la

hipotensión ortostática y a la hipokaliemia inducida por los diuréticos; un estudio prospectivo indicó que este problema se observa sobre todo en pacientes mayores de 90 años tratados con diuréticos del asa¹⁷⁶. En estos enfermos, es preciso tener en cuenta que puede potenciarse el efecto diabetógeno de estos fármacos al asociarse con glucósidos cardíacos¹³⁴.

Abuso de diuréticos

Un ejemplo característico sería su empleo en el tratamiento de la obesidad. La utilización de dosis excesivas de diuréticos en sujetos sanos, puede provocar hipotensión, deshidratación e hipokaliemia y, la furosemida, además, tetania por hipocalcemia. En caso de abuso de estos fármacos puede desarrollarse un edema "idiopático" secundario a hiperaldosteronismo, o un síndrome de Bartter (hipokalemia e hiperreninemia sin hipertensión)^{134,177}.

Efectos sobre el riñón

Si se tiene en cuenta el amplio uso de estos fármacos su nefrotoxicidad es rara. Sin embargo pueden producir nefritis intersticial. Aparece a las 4-10 semanas de iniciado el tratamiento, en forma de

insuficiencia renal no oligúrica y, ocasionalmente, con fiebre y eosinofilia¹³⁴. Aunque ceden espontáneamente tras la supresión del fármaco, puede ser precisa la corticoterapia.

Combinaciones a dosis fijas

A pesar que en nuestro medio existe un uso generalizado de tiazidas asociadas a potasio, se trata de una práctica peligrosa pues, además de no prevenir la hipokaliemia, se asocian a un riesgo de ulceración esofágica¹³⁴. La asociación de tiazidas y ahorradores de potasio sí previene la hipokaliemia inducida por aquellas aunque, al existir una amplia variabilidad interindividual en la respuesta, puede manifestarse desde hipokaliemia a hiperkaliemia^{134,158}. Sólo una minoría de pacientes se beneficiaría de la combinación de tiazidas y beta-bloqueantes; con este régimen terapéutico se produce mayor hiperglucemia que cuando ambos fármacos se administran por separado¹³⁴.

9. Interacciones farmacológicas

Como comenta Prescott "Es posible que los peligros de la politerapia hayan sido exagerados, y los clínicos resulten más confundidos que ayudados por las tablas exhaustivas de interacciones en gran parte teóricas y no confirmadas"¹⁷⁸.

En realidad la incidencia de interacciones farmacológicas, dentro del conjunto de las reacciones adversas a medicamentos, oscila entre el 2% en programas de notificación espontánea (Comité sobre Reacciones Adversas a Fármacos de Nueva Zelanda) y el 6,9% en los de monitorización intensiva hospitalaria (Boston Collaborative Drug Surveillance Program y similares)^{179,180}.

Es preciso tener en cuenta la especial dificultad diagnóstica que tienen este tipo de reacciones adversas, en parte derivada del desconocimiento actual sobre distintos aspectos de sus mecanismos de producción; También contribuye, la plural naturaleza farmacocinética y/o farmacodinámica de las interacciones, junto con su amplia variabilidad interindividual¹⁷⁸; por último, no se debe olvidar la coexistencia de más de una interacción potencial -ocasionalmente de signo contrario-, y de patología asociada contributiva. En la práctica, además, resulta a veces difícil establecer la relación temporal entre los fármacos sospechosos, la posible reacción adversa

que producen, así como valorar la evolución del efecto indeseable tras la supresión de los mismos.

El interés de las interacciones farmacológicas que presentan los diuréticos se centra en varios aspectos. Por un lado son fármacos que a menudo se administran de forma crónica y en politerapia, lo que se acompaña de una mayor incidencia de efectos adversos, debidos en parte a las interacciones¹⁷⁸.

Por otra parte, cabe señalar el extenso uso de diuréticos en enfermedades capaces de determinar, por sí mismas, cambios fundamentalmente farmacocinéticos, que pueden predisponer o distorsionar los mecanismos de producción de las interacciones farmacológicas^{178,179,181}. Son conocidas, por ejemplo, las modificaciones en la absorción, y especialmente en la distribución, metabolización y eliminación de los fármacos que se observan en tres de las principales indicaciones de los diuréticos (insuficiencias cardiaca, hepática y renal)^{178,179,181}. Estos cambios no tienen relevancia clínica en los fármacos con un amplio margen terapéutico -como los diuréticos-, pero sí pueden tener consecuencias graves para fármacos con estrecho margen terapéutico (digoxina, teofilina, anticoagulantes y antidiabéticos orales) que son muy utilizados en las patologías antes citadas. En estos casos, es aconsejable la monitorización de sus concentraciones plasmáticas^{181,182}.

En las interacciones farmacológicas de los diuréticos que se refieren a continuación, no se describe la potenciación de sus efectos terapéuticos (por ejemplo, cuando se asocian a otros antihipertensivos). Se han seleccionado las que tienen trascendencia clínica, basándose en la bibliografía especializada sobre el tema^{178,106,108,122,134,183-185}. Tampoco se han incluido las interacciones de los diuréticos con fármacos de uso hospitalario y por especialistas (antineoplásicos, anestésicos generales, etc.). Su ordenación se ha intentado de una forma más práctica que académica. De esta manera, se han distinguido:

9.1. Interacciones graves

Digoxina

La hipokalemia inducida por las tiacidas y los diuréticos del asa puede aumentar la toxicidad de los digitálicos. En el apartado de efectos adversos (Ver apartado 8.2.), se discute la trascendencia clínica de esta interacción y las distintas medidas para prevenirla. Los controles del potasio plasmático estarían especialmente indicados en pacientes de edad avanzada, cuando se emplean diuréticos del asa -particularmente a dosis altas-, o si aparecen signos clínicos sugestivos de hipokaliemia.

Por otra parte, se ha descrito que la

espironolactona podría incrementar en un 30% la digoxinemia y atenuar el efecto inotrópico positivo de la digoxina¹⁸⁷. La importancia clínica de estas observaciones es incierta.

Potasio

La administración de suplementos de potasio junto con diuréticos ahorradores de potasio puede -lógicamente- producir hiperkaliemia. Cuando está dentro de los límites 6,6-9,3 mmol/L), supone una amenaza potencial para la vida por el riesgo de parada cardíaca. Se consideran situaciones de riesgo, el uso de dosis superiores a 200 mg/d de espironolactona, la edad avanzada, el fallo hepático y, sobre todo, la insuficiencia renal, que podría asociarse a hiperkaliemia hasta en un 42% de los casos¹⁸⁶. Es preciso tener en cuenta que los sustitutos dietéticos, empleados en la dieta hiposódica, constituyen una fuente adicional de ingreso de potasio que a veces pasa desapercibida. En cualquier caso lo mejor es evitar dicha asociación (diuréticos ahorradores de potasio + suplementos de potasio) pues no está justificada y su relación beneficio-riesgo es claramente desfavorable.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) pueden producir hiperkaliemia cuando se asocian a diuréticos ahorradores de potasio, especialmente en presencia de insuficiencia renal¹⁸³⁻¹⁸⁵.

Teofilina

En algunos asmáticos los niveles plasmáticos de teofilina pueden aumentar en un 20% cuando se les administra furosemida por vía intravenosa, siendo por ello aconsejable su monitorización¹⁸⁸.

Aminoglucósidos

La furosemida incrementa el riesgo de ototoxicidad de los antibióticos aminoglucósidos, al disminuir su aclaramiento cerca de un 35%¹⁸⁹. La expresión clínica va desde ligera hipoacusia reversible a sordera permanente. Los pacientes con patología auditiva o nefropatía previas, son los que tienen mayor riesgo. En estas situaciones la bumetanida es el diurético del asa de elección, al estar desprovista de ototoxicidad.

Por otra parte, al disminuir el aclaramiento de los aminoglucósidos, con el consiguiente aumento sus niveles plasmáticos, aumenta también el riesgo de nefrotoxicidad.

Por tanto debe intentar reservarse dicha combinación (diuréticos del asa-aminoglucósidos) para situaciones estrictamente necesarias, en las que no

existan alternativas más seguras. En cualquier caso, resulta de gran ayuda disponer de las concentraciones séricas de los aminoglucósidos.

Cefalosporinas

Aunque por un mecanismo desconocido, la administración conjunta de cefalosporinas y furosemida produce mayor toxicidad renal¹⁸³⁻¹⁸⁵. En el caso de cefalosporinas particularmente nefrotóxicas (por ejemplo, la cefaloridina) se ha postulado que la furosemida disminuiría su aclaramiento.

Litio

La eliminación renal de este fármaco es sodio dependiente y como la hiponatremia es uno de los efectos indeseables más comunes de los diuréticos (tiacídicos y del asa), se comprende que los pacientes en tratamiento con litio puedan intoxicarse fácilmente. El único diurético que parece seguro en estos pacientes es el amiloride¹⁹⁰. En cualquier caso, la gravedad de la intoxicación por litio y su estrecho margen terapéutico, hacen imprescindible el control de la litemia.

9.2. Interacciones que disminuyen el efecto terapéutico

Aunque no necesariamente graves este tipo de

interacciones son de gran interés práctico, pues permiten identificar el pseudofracaso terapéutico.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Pueden interferir el efecto natriurético e hipotensor de los diuréticos tiacídicos y de los del asa. Sus probables mecanismos de acción serían la inhibición la síntesis de prostaglandinas a nivel renal, así como su capacidad de retener sodio y agua. La interacción resulta especialmente manifiesta con la indometacina, mientras que el sulindac es -en este sentido- el más seguro. Por tanto, es muy importante monitorizar la diuresis y la tensión arterial, así como investigar la toma de AINES ante toda supuesta refractariedad al tratamiento diurético.

Por otra parte, la administración simultánea de AINES y diuréticos, especialmente ahorradores de potasio, puede causar fallo renal. Dicha interacción esta descrita, entre otros, para indometacina y el ácido mefenámico. De hecho la indometacina es capaz de causar por sí sólo hiperkaliemias ($>6,0$ mmol/l) en el 12% de pacientes. Los ancianos y los pacientes con insuficiencia renal presentan un riesgo mayor. Por todo ello, la asociación de diuréticos ahorradores de potasio y AINES debería prescribirse sólo cuando sea esencial, monitorizando cuidadosamente la función renal y el potasio sérico^{134,183-185}.

Fenitoina

A pesar de su uso más limitado, puede disminuir la eficacia del tratamiento diurético al disminuir la absorción de furosemida hasta en un 50%¹⁹¹.

9.3. Otras interacciones

Teniendo en cuenta que enfermedades tan frecuentes como la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca son dos de las principales indicaciones de los diuréticos, su utilización en tales procesos puede desarrollar, además de los efectos adversos propios (hiperglucemia, hiperuricemia e hiperlipidemia, etc.), una interacción con los fármacos utilizados para tratar dichos trastornos metabólicos yatrógenos. Así, las tiacidas aumentan la toxicidad del alopurinol al reducir su eliminación renal, la colestiramina disminuye la absorción de los diuréticos tiacídicos, etc. Dentro de estas interacciones destaca el empeoramiento de la diabetes y la dificultad de su control en pacientes sometidos a tratamiento con antidiabéticos orales y diuréticos del asa o tiacidas. La valoración ponderada de los efectos beneficiosos de los diuréticos y de sus riesgos metabólicos en términos de mortalidad y complicaciones cardiovasculares está todavía por determinar¹³⁴.

10. Estudios de utilización de diuréticos

Existen algunos estudios que valoran el uso de diuréticos en atención primaria^{192,193}. Pueden distinguirse en ellos, según la temática, tres áreas específicas: la mayoría son sobre utilización de fármacos antihipertensivos^{193-197,200,201}; otro grupo es el referido al uso de fármacos en geriatría²⁰²⁻²⁰⁸; y, por último, los estudios que se centran en los posibles riesgos asociados a estos medicamentos^{134,202,207,209-215}.

Cabe resaltar que la mayoría se han efectuado en el ámbito de la atención primaria, salvo los llevados a cabo en hospitales geriátricos para crónicos²⁰², o en residencias de ancianos^{205,207,208}.

10.1. En la hipertensión arterial

La metodología y objetivos de estos estudios suelen consistir en un corte transversal a nivel nacional, con objeto de recabar información acerca de los patrones de uso de los antihipertensivos, particularmente en cuanto a la variabilidad de los costes, características de los pacientes y hábitos de prescripción de los médicos generales¹⁹⁴. Se valoran también las tendencias de la prescripción de antihipertensivos en determinados países durante períodos largos de tiempo, analizando la evolución del

consumo en DDD/1000habitantes/día y el coste mensual de los diferentes subgrupos de antihipertensivos¹⁹⁵. En otras ocasiones se distingue que el uso de antihipertensivos sea de inicio o de mantenimiento, analizando el grado de cumplimiento o la adecuación a los patrones de uso respecto a las propuestas de terapéutica escalonada de la OMS¹⁹⁶.

La mayoría de estos estudios destacan la progresiva tendencia a usar antagonistas del calcio o inhibidores de la enzima convertora, en vez de diuréticos, a pesar de tener un coste mucho más elevado¹⁹³⁻¹⁹⁷. De ahí que enfatizen la necesidad de realizar nuevos estudios, para intentar objetivar si existen beneficios que justifiquen dicho coste¹⁹³⁻¹⁹⁷.

Otros autores se han planteado temas más puntuales, como el problema que plantea el pago de estos fármacos -en general de uso crónico- por parte de los pacientes, en función del sistema de cobertura de las prestaciones farmacéuticas¹⁹⁷; o bien las posibles diferencias de elección de tratamiento, obtenidas a través de un cuestionario entre distintos especialistas, basadas en determinadas características de los pacientes (por ejemplo, patología asociada)²¹⁶.

Por otra parte, también se ha intentado evaluar los cambios en los patrones de uso de los antihipertensivos, después de la implantación de programas específicos (como el MONICA, puesto en marcha

por la OMS). Sobre este particular se han publicado los resultados de algunos países, que han utilizado distritos sanitarios control o estudios de cohortes^{199,200}.

En nuestro país se han realizado estudios sobre la evolución del consumo, comparándose con la de otros países³⁵, o entre las diferentes Comunidades Autónomas²¹⁷, así como sobre el cumplimiento y seguimiento de la hipertensión en un medio urbano²¹⁸; también se han llevado a cabo estudios prospectivos de utilización de antihipertensivos en atención primaria, que valoran -además- la relación beneficio/riesgo de los distintos subgrupos de estos fármacos.

10.2. En geriatría

Los diuréticos son los fármacos más consumidos por esta población. Entre el 33 y el 40% de los ancianos de >65 años ingresados en hospitales geriátricos o en residencias de ancianos toman diuréticos²⁰²⁻²⁰⁶.

En un estudio llevado a cabo en un hospital geriátrico, en el que se analizaron el tratamiento diurético, los datos bioquímicos, la duración de los ingresos, el tipo de diuréticos elegido según el grado de insuficiencia renal, así como las potenciales interacciones farmacológicas se comprobó que la indicación mayoritaria fué la insuficiencia cardíaca

congestiva, seguida de la hipertensión²⁰². También se han efectuado estudios similares en residencias de ancianos²⁰⁵; en nuestro medio sólo se dispone del porcentaje de uso de diuréticos respecto al total de fármacos usados en varias residencias de ancianos^{207,208}.

También se ha analizado el diferente uso de diuréticos en relación a la edad²¹⁹. Según un estudio transversal de los fármacos dispensados en oficinas de farmacia, los diuréticos ocupan el segundo lugar, detrás de los psicotropos²¹⁹.

Por último, existen estudios que abordan aspectos más concretos, como el mayor consumo de determinados fármacos -entre ellos los diuréticos- en pacientes con fractura de cadera²²⁰; sobre los riesgos evitables de determinados tratamientos farmacológicos -por ejemplo, una prescripción inadecuada de diuréticos en ancianos de >80 años-; o en relación a su infrautilización terapéutica.

10.3. En relación a sus efectos adversos

La mayoría de estos estudios tratan sobre: a) las alteraciones metabólicas provocadas por los diuréticos u otros antihipertensivos, como hiperglucemia o diabetes²⁰⁹, hiperuricemia²¹⁰, o dislipemias²¹¹; b) la posible asociación entre estos fármacos y diversas alteraciones electrolíticas como hiponatremia, hipo o

hiperkaliemia, hipomagnesemia, y su asociación a arritmias²¹². La relevancia clínica -desde el punto de vista epidemiológico- de estos supuestos riesgos frente a los demostrados beneficios, son en la actualidad objeto de controversia¹³⁴.

Por otro lado, existen distintos estudios sobre las potenciales interacciones farmacológicas entre los diuréticos y otros fármacos, tanto en pacientes adultos como en ancianos^{202,207}.

También se han analizado, la frecuencia y evitabilidad de las admisiones en un Servicio de Cardiología en relación a los posibles efectos adversos y/o fracasos terapéuticos relacionados con la dosis de diferentes fármacos cardiovasculares, entre ellos los diuréticos²¹³.

En cuanto a otras patologías o indicaciones de gran impacto hospitalario (insuficiencia cardíaca congestiva aguda, ascitis, etc.) llama la atención la escasez de estudios al respecto. Sólo se encuentran sobre el manejo de la insuficiencia cardíaca congestiva en la práctica clínica, bien desde una perspectiva global, bien en relación a la sobreprescripción de digitálicos en la insuficiencia cardíaca con ritmo sinusal y su frecuente asociación a diuréticos^{214,215}.

II. PLANTEAMIENTO

Los EUM comienzan a diferenciarse como una nueva área de investigación en 1969, con la constitución en Oslo del Drug Utilization Research Group¹⁰. Desde entonces se han consolidado progresivamente, en sus vertientes epidemiológica, socioeconómica y asistencial^{2,10}. Paralelamente han desarrollado una metodología propia que permite realizar estudios de consumo de fármacos comparativos entre distintas áreas geográficas y entre períodos de tiempo diferentes^{2,10}. En nuestro país el auge que los EUM han experimentado en los últimos años, ha conducido a la constitución del Grupo de trabajo DURG-España (Barcelona, 28-3-92)²²¹. Conviene precisar que una reciente revisión sobre los EUM efectuados en atención primaria y publicados en España, indica que, en ellos, son más frecuentes las descripciones cuantitativas que las cualitativas²²².

Las ventajas de este tipo de estudio son: Ser el único método que permite describir y evaluar el uso real de los medicamentos, tanto cuantitativa como cualitativamente; a partir de los problemas identificados se pueden tomar las medidas de intervención oportunas; por último, hacer posible la realización de estudios seriados de utilización para observar el impacto de las medidas adoptadas^{2,222}.

Aunque los EUM suelen realizarse sobre fármacos de

comercialización reciente, sobre todo para comprobar si desplazan a otros anteriores, también puede tener interés efectuarlos sobre fármacos usados desde hace años; especialmente cuando tienen gran trascendencia terapéutica, como ocurre con los diuréticos. En este sentido existen tres aspectos principales, que justificarían el interés de efectuar un EUM -de ámbito hospitalario- sobre diuréticos. En primer lugar, el que constituyan uno de los grupos terapéuticos más ampliamente utilizados en el hospital²⁰²; después, la gravedad de sus indicaciones mayoritarias en el medio hospitalario (ICC descompensada, ascitis), lo que demuestra que se trata de un problema sanitariamente relevante; finalmente, la escasez de EUM de diuréticos, a pesar de la copiosa bibliografía que existe sobre ellos^{192,193-197,200-215}. Por otra parte, aún aceptando una variabilidad inter e intraindividual en la respuesta a estos fármacos, existen una serie de criterios consensuados sobre la estrategia terapéutica a seguir en las distintas patologías en que están indicados; ello permite realizar una evaluación cualitativa de su uso^{106,108,109,113,116,117,119-123,125,126,130,135}.

En la presente tesis, además de revisar la literatura más actual sobre los EUM en general, y los diuréticos en particular, se ha efectuado un estudio

sobre la utilización de diuréticos en el Hospital Universitario " Virgen Macarena ", con objeto de:

- Efectuar una descripción general de las características de la población estudiada.

- Analizar de forma pormenorizada el tratamiento diurético tanto desde un punto de vista cuantitativo como -sobre todo- cualitativo (auditoría terapéutica).

- Valorar la eficacia de dicho tratamiento mediante la monitorización de la diuresis y el análisis de la evolución clínica.

- Registrar la posible repercusión del mismo sobre las pruebas complementarias, así como sus posibles efectos adversos y potenciales interacciones farmacológicas.

III. PACIENTES Y METODOS

1. Diseño y características generales del estudio

El estudio ha sido realizado en el Hospital Universitario "Virgen Macarena" de Sevilla. Se trata de un hospital de tercer nivel de atención sanitaria que, en Diciembre de 1989, disponía de 901 camas²²³, distribuidas fundamentalmente en Medicina Interna (MI) (233), Unidad de Cuidados Intensivos Generales (UCIG) (17), Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios (UCIC) (13), Cirugía (130), Cirugía Cardiovascular (CCV) (22), Ginecología (80), Pediatría (140), Traumatología (66) y Otros (200), según datos proporcionados por la Administración del hospital.

Como características del centro cabe señalar: que el Servicio de Medicina Interna está escasamente diferenciado, y especialidades como Cardiología o Digestivo no constituyen formalmente Servicios propios (si bien, existe una tendencia "práctica" a ingresar los enfermos con este tipo de patologías en determinadas salas del hospital); el reciente desarrollo del Area de Observación; la prestación del servicio de hospitalización domiciliaria; estar sometido a una importante presión asistencial (en Diciembre de 1989 se atendieron 13.709 urgencias, con un porcentaje total de urgencias ingresadas de 11,67%)²²³ en parte debido a su amplia cobertura de población, si se tiene en cuenta que es uno de los tres

hospitales de Sevilla capital y que, además, atiende a gran parte de los pueblos adyacentes.

En una primera fase, se efectuó un estudio transversal del tipo prescripción-indicación un día designado aleatoriamente (12-12-89). Se identificaron, a partir de las hojas de tratamiento incluidas en las historias clínicas, todos los pacientes a los que ese día se les había prescrito tratamiento diurético. Se dispuso de una lista de todas las especialidades farmacéuticas que contenían diuréticos -estuvieran o no incluidas en la Guía del hospital-, para facilitar la identificación de los mismos.

Además se confeccionó una plantilla que contenía unos datos mínimos de filiación de tales pacientes (nombre y apellidos, Servicio y cama donde estaba en ese momento ingresado, fecha de ingreso, así como número de historia clínica), con objeto de poder identificar a esta población y proceder a su evaluación en una fase posterior del estudio.

2. Criterios de inclusión y exclusión

Todo paciente ingresado al que el día 12-12-89 se le prescribió cualquier tratamiento diurético. No se excluyó a nadie por motivos de edad, sexo, motivo de prescripción del diurético, patología de ingreso y/o patología de base o asociada, estado evolutivo de la

enfermedad o tratamiento coadyuvante.

Se excluyeron los pacientes que ese día estaban en hemodiálisis, pues el origen de la prescripción era casi siempre extrahospitalario; así como, los ingresados en la Unidad de Hospitalización Domiciliaria (UHD).

3. Obtención de los datos

Al cabo de un mes del corte transversal se inició un estudio de tipo retrospectivo, a partir de las historias clínicas de los pacientes identificados previamente y que ya habían sido dados de alta. Dichas historias fueron facilitadas por los Archivos Centrales del Hospital, de la UCIG y del Area de Observación de Medicina Interna (OMI).

La recogida de datos se efectuó mediante protocolo estructurado diseñado "ad hoc" (Apéndice I), en el que conviene clarificar una serie de aspectos:

- Antecedentes clínicos:

Si bien este campo era de carácter abierto, sólo se recogió información sobre la patología de base y/o asociada que pudiera tener algún tipo de interés para el estudio: por su carácter epidemiológico (por ejemplo, diabetes o cardiopatía isquémica), porque

podiera condicionar la elección del diurético (por ejemplo, insuficiencia renal u otopatía), o por la evolución clínica y/o duración del ingreso (por ejemplo, neoplasia); no se registraron otras patologías que, en principio, carecían de interés (por ejemplo, lumbociática).

- Estudios complementarios:

Se recogió información sistemática sobre tensión arterial, ionograma, urea, creatinina, glucosa, lípidos y ácido úrico, así como sobre el aclaramiento de creatinina o los índices plasmático/urinarios de sodio y potasio (cuando se disponía de ellos). Con ello se pretendía valorar el grado de función renal, la patología asociada que pudiera condicionar el tratamiento o detectar una posible toxicidad diurética. Así mismo se registraron algunos predictores de mal pronóstico como la disminución del tiempo de protrombina o la hipoalbuminemia.

Cabe señalar que en los casos en los que se dispuso de más de un resultado analítico, se consideraron preferentes los patológicos (según valores de referencia de los Servicios de Bioquímica y Hematología de nuestro hospital).

- Controles básicos:

Se registraron sistemáticamente, dado su gran interés para el estudio, la diuresis de 24h y el peso basal diario (siempre que se dispuso de dicha información), fundamentalmente para valorar la eficacia o el fracaso terapéutico, así como la adecuación de la estrategia terapéutica.

- Tratamiento diurético:

Se recogió información sobre el fármaco: dosis, vía, intervalo y duración del tratamiento. Se consideró como tanda distinta cualquier cambio de la dosis, intervalo, vía y/o asociación a otro diurético.

También se recogió información sobre el motivo del cambio de tanda.

- Reacciones adversas e interacciones

farmacológicas:

El protocolo incluía una lista-guía de los efectos adversos más frecuentes o graves descritos para los diuréticos, elaborada a partir de las fuentes bibliográficas utilizadas habitualmente para este fin^{134,167,168}. Cuando se sospechó una posible reacción adversa, la información básica sobre la misma se recogió en el formato de Tarjeta Amarilla (TA) (Apéndice II), siguiendo en la terminología y en su clasificación por aparatos y sistemas, la codificación

de la OMS utilizada en el programa de notificación espontánea de reacciones adversas (TA).

En cuanto a las interacciones farmacológicas se registraron las potenciales y no sólo las verosímiles. En este sentido, también se elaboró una lista-guía de las más frecuentes o clínicamente relevantes previa revisión de la bibliografía especializada^{134,167,168,183-185}.

Ambas listas-guía permitieron un análisis dirigido y sistemático para todas las historias clínicas.

- Auditoría terapéutica:

A partir de la información obtenida en las historias clínicas y el Apéndice I, se adaptó el modelo de auditoría terapéutica utilizado por otros autores⁵⁷, a las necesidades del presente estudio, empleando estándares de referencia específicos sobre el tema^{106,108,109,113,116,117,119-123,125,126,130,135}. Se utilizaron dos modelos, uno para cada una de las indicaciones más frecuentes: ascitis e insuficiencia cardíaca congestiva (Apéndices III y IV, respectivamente). En cada uno de ellos, se contempla la adecuación de la estrategia terapéutica seguida, en función de una serie de criterios y excepciones.

4. Manejo de los resultados y análisis estadístico

Los datos contenidos en el Apéndice I se registraron en un ordenador personal mediante un programa en DBASE III plus realizado "ad hoc", para facilitar su posterior análisis.

Aunque por el diseño del estudio los resultados son fundamentalmente descriptivos, en ciertos parámetros se ha podido aplicar un análisis estadístico.

Para la comparación de las proporciones simples, o de proporciones en muestras independientes o apareadas, se ha utilizado el estadígrafo "chi" cuadrado y, en su caso, la corrección por discontinuidad de Yates, o la prueba exacta de Fischer^{62,63}.

De esta forma se han analizado: a) La posible relación entre determinadas patologías y los motivos de ingreso. b) El mayor uso de espironolactona según la indicación terapéutica y las diferencias en el uso combinado de furosemida y espironolactona (tanto en relación a las dos indicaciones más frecuentes -insuficiencia cardíaca y ascitis-, como en su distinto uso para la insuficiencia cardíaca en Medicina Interna y Cirugía Cardiovascular). c) Las dosis de furosemida utilizadas en ambos Servicios para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. d) La comparación de los exitus del estudio frente al global del hospital en Diciembre de 1989. e) La duración de la estancia hospitalaria según la evolución clínica (favorable, complicaciones,

exitus). f) La comparación entre los exitus y el motivo de ingreso cardiovascular o digestivo. g) La distinta prevalencia de reacciones adversas según sexo. h) El análisis de los distintos parámetros de la auditoría terapéutica, teniendo en cuenta si las variables cualitativas se ajustaban o no a lo propuesto en los estándares.

La diuresis de la población estudiada presentó una distribución normal. Se efectuó un análisis de regresión simple entre la diuresis media como variable dependiente y diferentes variables independientes (edad, creatinina, urea). Todos los análisis estadísticos se efectuaron mediante los programas KWIKSTAT y MICROSTA.

Por último, el grado de causalidad de las reacciones adversas (definida, probable, posible, condicional) se efectuó aplicando el algoritmo de Karl-Lasagna modificado, que es el utilizado en el programa de TA de la OMS⁴¹.

IV. RESULTADOS

1. Características generales de la muestra

El día que se efectuó el corte transversal (12-12-89), estaban en tratamiento diurético 126 pacientes, lo que supone un 16% del total de los ingresados. De los 126 se han analizado 89 pacientes (71%), pues en el resto no se encontró la historia clínica (16%), o su información era incompleta (13%) (Gráfico 1). Las historias clínicas no encontradas correspondían a Observación (13), UCIG (4), Cirugía (3), Ginecología (1).

La mayoría de los enfermos en tratamiento diurético (47,3%) estaban ingresados en Medicina Interna (Gráfico 2). Sin embargo, en cuanto al grado de uso relativo (ajustado según número de camas por Servicio) destacaban por su mayor utilización: Cirugía Cardiovascular (59,1%) y Observación (52,5%). En ambos casos las diferencias eran significativas, $X^2 = 14,31$ ($p < 0,001$), respecto al uso de diuréticos en Medicina Interna.

La media de la duración del ingreso de la población estudiada fué de 30,88 días. Su representación pormenorizada se ilustra en el Gráfico 3. Cabe destacar que sólo un 19% fué dado de alta durante la primera semana del ingreso, mientras que el 43% de los pacientes permanecieron ingresados más de un mes. Por otra parte, cabe también señalar que

la estancia media de los pacientes ingresados el mes que se realizó el estudio, en el mismo hospital, fué ostensiblemente menor (12,61 días)²²³.

Los diuréticos fueron prescritos a 45 hombres y 46 mujeres, no encontrándose diferencias relevantes en cuanto al empleo de diuréticos en las distintas edades, entre ambos sexos. Dicha utilización seguía una distribución normal (Gráfico 4). La edad media de los pacientes en tratamiento diurético fué de 60,76 años (D.S.= 15,9). Sólo un 7% de los pacientes tenían 40 años o menos, mientras que hasta un 51% tenían más de 60 años. Cabe destacar que el uso de diuréticos en dicha población geriátrica presenta unas implicaciones clínico-terapéuticas propias.

Aunque no era uno de los objetivos principales del estudio, una importante proporción de las historias clínicas carecían de información sobre hábitos tóxicos (55%), o el tratamiento previo al ingreso (34%).

Entre las causas que motivaron el ingreso, según la historia clínica cabe destacar que un 40% de los pacientes presentaban 2 o más motivos de ingreso. En el Gráfico 5 se ilustra la distribución nosológica de las causas de ingreso, según expresión clínica. De los 132 motivos de ingreso registrados, los más frecuentes (52%) fueron los cardiovasculares, a los que siguieron los digestivos (17%). Quizás merece también detacarse, por sus implicaciones pronósticas, que un 6% de los

enfermos ingresaron por algún proceso neoplásico.

El 79% de los pacientes presentaban 2 o más patologías. La clasificación nosológica de las 246 patologías recogidas, revela un predominio de las de naturaleza cardiovascular (59%) (Gráfico 6), cuya distribución se representa en el Gráfico 7. En cuanto a otras patologías asociadas destacar el 11% de endocrino-metabólicas, el 82% de las cuales correspondieron a diabetes mellitus.

En cuanto a la relación entre el motivo de ingreso por causa cardiovascular y la existencia de hipertensión arterial o diabetes mellitus se observó que la primera no era la patología asociada más frecuente ($p = 0,351$), mientras que la diabetes sí lo era ($p = 0,050$). Por otra parte, la cardiopatía isquémica se asoció de forma significativa a edema agudo de pulmón ($p = 0,014$).

En cuanto a las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes durante su ingreso, relacionadas con el tratamiento diurético, las más frecuentes fueron, en ese orden las cardíacas y las hepáticas: se observaron un total de 134 manifestaciones clínicas cardíacas en 50 pacientes. Cabe destacar, por su gravedad, que un 26% de los mismos presentaba edema agudo de pulmón, un 12% cardiopatía isquémica, y un 8% Shock cardiogénico (Gráfico 8). El grado de insuficiencia cardíaca

congestiva que fué la sintomatología más frecuente (94%), según la clasificación funcional de la New York Heart Association fué de grado III/IV en el 62% de los casos. La patología hepática fué la segunda que precisó con más frecuencia tratamiento diurético. La descripción de sus manifestaciones clínicas queda reflejada en el Gráfico 9, dónde puede observarse que prácticamente todas ellas pueden considerarse como predictoras de mal pronóstico.

2. Tratamiento diurético

2.1. Cuantitativo

En los 91 pacientes en los que se dispuso de dicha información, se efectuaron un total de 213 tandas de tratamiento diurético. Cabe destacar que, si bien la indicación mayoritaria fué patología aguda (descompensación de una insuficiencia cardíaca), en la mayoría de los pacientes (81%) se utilizaron de 1 a 3 tandas mientras que en el resto (19%) se efectuaron 4 tandas o más. La distribución de los 126 diuréticos prescritos queda reflejada en el (Gráfico 10), donde se observa un uso mayoritario de furosemida (59%), seguido de espironolactona (27%).

De las 74 ocasiones en las que se prescribió furosemida, el número de tandas fué de 3 o menos en el

77% de los casos y mayor o igual 4 en el 23%. La principal indicación (Gráfico 11) fué insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en el 50% de los casos, destacando por su gravedad que un 19% fué edema agudo de pulmón (EAP). La segunda indicación fué la ascitis (15%), mientras que tan sólo en un (5%) de las ocasiones se empleo como antihipertensivo. De las 168 ocasiones en las que se utilizó este diurético destaca que en un 45% fué vía intravenosa (43% Intravenosa directa y 2% perfusión), empleándose en el resto de ocasiones (55%) la vía oral. En cuanto a la duración de cada tanda (Gráfico 12), si bien ésta fué variable lo más llamativo es que en un 66% duró 7 días o menos. La distribución de los cambios de tanda de furosemida durante la primera semana de tratamiento se muestran en el Gráfico 13. La distribución de la dosis diaria según indicación (Gráfico 14), en las 167 ocasiones en las que se dispuso de dicha información fué de 40mg (37%) y de 20mg (18%), que se corresponden con la cantidad contenida en los comprimidos y ampollas para administración oral y parenteral, respectivamente. Cuando se compara la dosis diaria de furosemida en la insuficiencia cardíaca y en la ascitis en términos relativos (ajustada según el número de pacientes tratados para dicha indicación), se observa como el uso de dosis superiores o iguales a 40mg fué similar para ambas patologías, mientras que dosis de 20mg sólo se

administran en ICC, correspondiendo todas a administración intravenosa (Gráfico 15).

De las 34 ocasiones en las que se prescribió espironolactona en la mayoría sólo se utilizó 1 tanda de espironolactona (76%). La distribución del grado de uso según su indicación se muestra en el Gráfico 16. De las 46 tandas prescritas en total, destaca que hasta un 46% duró 7 días o menos (Gráfico 17). En este sentido los cambios realizados durante la primera semana se reflejan en el Gráfico 18. La distribución de la dosis diaria según indicación corresponde a 100mg (67%) y 200mg (28%) fundamentalmente (Gráfico 19). Cuando se compara la dosis diaria de espironolactona en la ICC y en la ascitis en términos relativos (ajustada según el número de pacientes tratados para dicha indicación), se observa un mayor uso de dosis superiores en la ascitis (Gráfico 20), siendo dicha diferencia significativa ($p = 0,034$).

El uso combinado de furosemida y espironolactona presentó dos aspectos de interés. Por un lado, todos los pacientes con ascitis hepática -excepto uno- recibieron tratamiento con ambos fármacos. Por otro, sólo al 39% de los ICC a los que se administró furosemida se les añadió tratamiento con espironolactona (Gráfico 21); dicha diferencia resultó ser estadísticamente significativa

($p = 0,001$). Los pacientes con ICC en tratamiento diurético estaban ingresados mayoritariamente en MI (31, 70%), CCV (12, 27%) y UCIC (1, 2%). La comparación del tratamiento combinado (furosemida y espironolactona) revela que dicha asociación fué significativamente mayor en CCV que en MI ($p < 0,001$) (Gráfico 22). Por otra parte, la comparación de las dosis de furosemida empleadas en los pacientes con ICC (Gráfico 23) demuestra una diferencia significativa ($p = 0,032$) en el sentido de un uso de menores dosis en CCV respecto a MI.

El uso de otros diuréticos fué minoritario, correspondiendo a: hidroclorotiazida + amiloride, 7 pacientes (4 HTA, 2 ICC, 1 EAP); clortalidona, 5 pacientes (4 HTA, 1 EAP); acetazolamida, 4 pacientes (3 glaucomas, 1 alcalosis metabólica); clortalidona + espironolactona, 2 pacientes (1 HTA, 1 ICC); y manitol 1 paciente para profilaxis quirúrgica en cirugía digestiva.

Los motivos de los cambios de tratamiento se ilustran en el Gráfico 24, en la que cabe destacar un 34% en los que no había datos clínicos ni complementarios en la historia clínica que permitieran conocer el motivo. Por otra parte, un 17% de los cambios fué por fallo terapéutico y un 6% lo fueron por posibles reacciones adversas.

El tratamiento coadyuvante se refleja en el

Gráfico 25, donde cabe señalar que el 18% de los que recibieron suplementos de potasio correspondió a ICC; mientras que en los pacientes con ascitis destacaba la utilización de albúmina (7%) y la práctica de paracentesis (5%).

2.2. Cualitativo (auditoría terapéutica)

En general, las dietas hiposódica e hídrica se efectuaron correctamente, considerándose inadecuadas en un 6,5% y 31,6% de las ocasiones, respectivamente (Tabla I). En la valoración de la estrategia terapéutica en ICC (Tabla II), destaca que en el 56% de los pacientes fué incorrecta la velocidad de infusión intravenosa de furosemida, y que hasta en el 44% de los mismos no se aumentó la dosis de furosemida de forma reglada ante la falta de respuesta diurética. En la estrategia terapéutica de la ascitis (Tabla III), señalar que en el 63% de los casos se cambió la dosis de espironolactona en las primeras 48 horas de iniciado el tratamiento, administrándose en intervalos inferiores a las 24 horas en un 57% de los pacientes. Además, se añadió injustificadamente furosemida como segundo diurético en el 60% de las ocasiones. La profilaxis de hipopotasemia en ICC (Tabla IV), mediante espironolactona o suplementos de potasio se consideró inadecuada en un 40% y 39% de los casos,

respectivamente. De los pacientes ascíticos, en 4 se practicó paracentesis y a 2 se les administró albúmina; la valoración de dichas actitudes terapéuticas se expone en la Tabla V. En cuanto a los controles básicos (Tabla VI), si bien en la mayoría de pacientes se dispuso de información sobre tensión arterial, ionograma y urea o creatinina, no se pesó al 98% de los pacientes con ICC ni al 91% de los ascíticos. Tampoco se monitorizó la diuresis en el 28% de los pacientes con ICC ni en el 9% de los ascíticos.

3. Diuresis

La diuresis media del conjunto de la población estudiada presentó una distribución normal (Gráfico 26) y se correlacionó inversamente -de forma casi significativa- con la urea ($p = 0,056$) (Gráfico 27) y con la edad ($p = 0,066$) (Gráfico 28). La curva de la diuresis media de los pacientes de edad superior o igual a 65 años y con cifras de urea o creatinina aumentadas fue más aplanada que la de los pacientes de la misma edad cuya urea o creatinina eran normales; estando en aquellos más representadas las diuresis inferiores a 1000ml/día (Gráfico 29). La distribución de la diuresis media varió según la indicación clínica, correspondiendo proporcionalmente las superiores a los pacientes con EAP, las intermedias

al resto de ICC y las menores a los pacientes ascíticos (Gráfico 30). En relación a la dosis diaria, cabe destacar que el empleo de dosis superiores a 40mg de furosemida y a 100mg de espironolactona no se acompañó de un incremento de la diuresis (Gráficos 31 y 32).

4. Evolución clínica

La evolución clínica fué mayoritariamente favorable (72%), aunque destaca un alto porcentaje de exitus (21%) (Gráfico 33), que correspondieron a 11 hombres y 8 mujeres. Este porcentaje es ostensiblemente mayor del total de ingresados durante el mismo mes (Diciembre de 1989) en el mismo hospital (2,9%)²²³. El Gráfico 34 muestra como la estancia media de los exitus se sitúa en un valor intermedio, entre la de los grupos de enfermos con evolución favorable y desfavorable (o con complicaciones). La única diferencia significativa se encontró al comparar la mayor estancia media del grupo con complicaciones respecto al de evolución favorable ($p = 0,047$). Los principales motivos de ingreso en el grupo de exitus fueron los de causa cardiovascular y digestiva, siendo sus cifras similares en términos absolutos (Gráfico 35). Sin embargo, al comparar los motivos de ingreso cardiovascular y digestivos globales con los del grupo de exitus, aparecen proporcionalmente más representados los digestivos en los pacientes cuyo desenlace fué

mortal (Gráfico 36). En el grupo de exitus el número de pacientes (en valores absolutos) que ingresaron por motivos cardiovasculares, fué mayor que por digestivos ($p = 0,05$); por el contrario, en términos relativos la relación se invierte, constatándose una evolución peor entre los que ingresaron por causa digestiva ($p = 0,06$) Gráfico 37. En cuanto a la mortalidad en los ingresos por motivo cardiovascular, destacar que las 2 patologías que se asociaron a una mayor mortalidad fueron IAM y EAP (Gráfico 38); y entre los digestivos: rectorragias, ictericia y trombosis portal (Gráfico 39). La distribución de la patología de base y/o asociada global y del grupo de exitus fué similar (Gráfico 40). Dentro del total de los datos, la patología que se asoció a mayor mortalidad fué la cardiopatía isquémica.

Cabe señalar que, en el grupo de exitus, la respuesta diurética fué menor que en el global, cuando se comparan las curvas de sus diuresis medias (Gráfico 41).

5. Pruebas complementarias

Las alteraciones de la tensión arterial sistólica y/o diastólica estan representadas en el Gráfico 42, donde llama la atención que un apreciable porcentaje de pacientes (16%), presentó en algún momento cifras de

hipotensión sistólica (inferiores o iguales a 100 mmHg). En el conjunto de la población estudiada, se observó una correlación significativa entre las cifras de urea y creatinina ($p < 0,001$) (Gráfico 43). En una proporción importante de casos se registraron niveles plasmáticos de urea y creatinina elevados (Gráfico 44). Se efectuaron determinaciones del ionograma en 84 pacientes. Entre los trastornos más relevantes, cabe resaltar las alteraciones del potasio superiores a 5mEq/l en el 19% y superiores a 6,6mEq/l en el 6%, y en un 9% apareció hipopotasemia ($K < 3,5mE/l$). La hiponatremia ($Na < 135mEq/l$) se evidenció en el 26% (Gráfico 45). Entre las alteraciones endocrino-metabólicas (Gráfico 46) más relevantes destacan: La glucemia que fué superior a 120 mg/dl en un 44% de los enfermos, y superior a 105mg/dl en un 56% de los mismos; sólo un 5% presentó hipoglucemias. En un 13% de los casos el ácido úrico fué superior a 7mg/dl. En cuanto a los lípidos plasmáticos, cabe distinguir entre las alteraciones del colesterol total (13% hipocolesterolemia, 14% hipercolesterolemia) y las de los triglicéridos (17% aumento, 9% descenso). Además se detectaron las siguientes alteraciones de la función hepática: a) El 9% de los pacientes tenía hipoalbuminemia ($<3,5gr\%$). b) El tiempo de protrombina y el parcial de tromboplastina estaban prolongados en un 9% y 5%, respectivamente (Gráfico 47).

6. Reacciones adversas

Si bien en el 32% de los pacientes se sospechó reacción adversa a medicamento (RAM), cabe destacar que hasta en un 79% de los casos la relación causal sólo pudo considerarse como "posible" (Gráfico 48). Las posibles RAM se observaron con mayor frecuencia entre las mujeres (68%, $p=0,028$) (Gráfico 49). Sin embargo, no se hallaron diferencias en cuanto a la edad entre los varones (media= 61,5 rango 43-81) y las mujeres (media= 66,7 rango 43-84) que padecieron RAM. En el 80% de los casos los fármacos sospechosos de producir RAM fueron los diuréticos, cuya distribución proporcional se muestra en la (Gráfico 50). En cuanto a la distribución de las RAM por aparatos y sistemas, cabe reseñar entre las más frecuentes las de tipo electrolítico (30%), endocrino-metabólicos (28%), y renales (22%) (Gráfico 51); fueron mayoritariamente detectados gracias a la habitual práctica hospitalaria de controles bioquímicos. Hasta un 79% de los pacientes se les prescribió o administró uno o más fármacos que pudieron interactuar con los diuréticos (Gráfico 52). Los grupos terapéuticos que con mayor frecuencia podrían haber disminuido el efecto diurético fueron los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (46%) y los corticoides (18%) (Gráfico 53). En cuanto a los que podrían haber aumentado la toxicidad diurética, destaca

la digoxina (45%). Por otra parte, alrededor del 20% de los pacientes tomaban otros fármacos de frecuente uso, que podrían haber aumentado la toxicidad de los diuréticos (Gráfico 54).

V. DISCUSSION

El presente estudio presenta una serie de limitaciones y posibles sesgos que se refieren a continuación: a) Al ser de tipo epidemiológico descriptivo, su utilidad principal reside desde el punto de vista de la investigación etiológica en la generación de hipótesis; y en cuanto a la planificación, sirve para la identificación de problemas y necesidades, establecimiento de prioridades y posible evaluación de programas. Sin embargo, no permite establecer inferencias causales²²⁴. b) Por su carácter retrospectivo está sujeto a los posibles sesgos de información, que son frecuentes en los estudios cuyos datos proceden exclusivamente de las historias clínicas, sin verificación alguna⁶². c) El denominado "sesgo de Berkson", inherente a los estudios hospitalarios, sólo afectaría a su validez externa^{62,225}. d) Por tratarse de un estudio de utilización de medicamentos del tipo prescripción-indicación, no permite estimar la fracción de pacientes tratados con dichos fármacos para una patología determinada (por ejemplo, no se sabe cuántos hipertensos se trataron con diuréticos pero, del total de ingresados en el hospital que tomaron diuréticos, si se conoce la proporción que corresponde al tratamiento antihipertensivo).

En nuestro estudio el porcentaje de pacientes en tratamiento diurético fué la mitad del de otro estudio realizado en un hospital geriátrico²⁰². Ello se podría

explicar porque el uso de diuréticos aumenta con la edad; así se ha observado que, alrededor de la quinta parte de pacientes mayores de 65 años, toman diuréticos, mientras que esta cifra podría aumentar hasta la mitad de los mismos cuando tienen más de 80 años^{203,204}. En este sentido, cabe precisar que en nuestro estudio, si bien la edad media de los pacientes en tratamiento diurético fue de casi 60 años, el denominador global del hospital probablemente fue bastante inferior, al incluirse los pacientes pediátricos y las mujeres jóvenes asistidas en Obstetricia.

Por otra parte, en nuestro medio el porcentaje de pacientes en tratamiento diurético fue de 11,9% en un estudio efectuado en 10 residencias geriátricas de la provincia de Sevilla²⁰⁷. Si bien, cabe tener en cuenta que en la población no hospitalaria el uso de diuréticos puede variar (por ejemplo, un mayor uso como antihipertensivo). En este sentido, en un reciente estudio prospectivo realizado en 2 centros de atención primaria de Sevilla, se observó que hasta el 30% de los pacientes hipertensos estaban en tratamiento diurético²²⁶. No se debe olvidar el valor relativo de la comparación de estas cifras, ya que se trata de estudios realizados en medios asistenciales diferentes (hospital general, hospital geriátrico, residencias de ancianos, datos poblacionales de consumo y centros de

salud).

En cualquier caso el tratamiento diurético ocupa todavía un lugar importante, de forma que buena parte de la población hospitalaria y extrahospitalaria recibe dicho tratamiento.

De hecho, nuestro porcentaje podría haber sido mayor si no existiera la Unidad de Hospitalización Domiciliaria (UHD), que en Diciembre de 1989 tenía 35 pacientes ingresados y no se incluyeron en el estudio. Este tipo de asistencia se considera como una extensión del hospital²²⁷ y se dirige a pacientes cuyo estado patológico no precisa de la infraestructura hospitalaria y sin embargo necesitan vigilancia activa y asistencia compleja que no pueden ser prestadas por los equipos de atención primaria²²⁷. Las UHD sólo han de ingresar a pacientes que precisen hospitalización por padecer procesos agudos o descompensación de procesos crónicos, sin criterios de inestabilidad o gravedad que hagan preveer una mala evolución y que provengan de otros servicios del hospital. Otras características son: 1) atención continuada las 24h. 2) disposición permanente de la infraestructura diagnóstica y terapéutica del hospital²²⁷.

La patología más frecuente de nuestro estudio fue la ICC, susceptible de ingresar en varios Servicios, dependiendo de varios factores: etiología, estado evolutivo, patología asociada o, simplemente, número de

camas disponible (dado el elevado índice global de ocupación de Diciembre de 1989, 88,4%). Entre los Servicios hospitalarios en los que se puede ingresar una patología cardiovascular, están: Observación de Medicina Interna (OMI), Medicina Interna (MI), Unidad de Cuidados Intensivos Generales (UCIG), Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios (UCIC) o Cirugía Cardiovascular (CCV). En cualquier caso, dado el bajo número de enfermos del estudio, no se ha podido precisar si estos factores influyeron en el Servicio donde fueron ingresados los pacientes.

En cuanto a la distribución por Servicios el mayor uso correspondió a MI, lo cual es lógico si se tiene en cuenta que es el Servicio que dispone de mayor número de camas y que el tipo de patología que requirió más a menudo tratamiento diurético era tributario de ingreso en dicho Servicio. Sin embargo, el dato que refleja el uso real es el uso relativo (es decir, el ajustado según el número de camas). En este sentido en determinados Servicios (OMI, CCV, UCIG y UCIC), se usan proporcionalmente más los diurético que en MI (en OMI y CCV las diferencias fueron significativas); Ello es comprensible si se considera que la indicación mayoritaria fué ICC.

La duración media del ingreso en la población estudiada fué casi tres veces superior a la del total de pacientes ingresados en dicho mes, en el mismo

hospital²²³. Ello puede explicarse por tratarse de pacientes con una patología crónica que, por sí misma, supone una fase evolucionada de la enfermedad. Además eran pacientes con edad media avanzada, lo cual indica: una menor capacidad en los mecanismos homeostáticos, una mayor tendencia a la pluripatología (hasta el 79% presentaban 2 o más patologías y, por tanto, recibían politerapia) y la predisposición a una evolución más tórpida y a la aparición de interacciones farmacológicas y/o RAM¹⁸². Como factor añadido, el 6% de los enfermos ingresaron por algún proceso neoplásico - en general en fase avanzada o terminal-. Casi la mitad de los pacientes permanecieron ingresados más de 1 mes, es decir, se pueden considerar estancias prolongadas; esto fué suficientemente representativo en MI y en CCV; en el resto de Servicios el porcentaje de pacientes con estancia prolongada fué incluso mayor, pero no tenía valor dado su escaso número (menos de 5 pacientes). En cuanto a las patologías motivo de estancia prolongada destacan las neoplasias, seguidas en orden decreciente de las ascitis, las ICC, los EAP, los IAM y los angor; en el resto de patologías el número de pacientes era muy bajo (menos de 5) y no pudo ser valorado.

En el análisis global de los datos no se observaron diferencias entre ambos sexos, ni en cuanto a las principales patologías, los motivos de ingreso,

o las patologías de base. En relación a estas últimas cabe señalar que todos los pacientes con cardiopatía isquémica tenían más de 40 años. Respecto a la distinta prevalencia de dichas patologías según sexo, cabe recordar que la hipertensión arterial (HTA) sería más frecuente en mujeres, pero las formas graves predominan más en el varón²²⁸; la diabetes mellitus aparece con frecuencia similar en ambos sexos, si bien la forma juvenil tendría un ligero predominio en hombres y la de comienzo tardío en mujeres²²⁸; y que la cardiopatía isquémica afectaría en una proporción hombre/mujer de 10/1 por debajo de los 45 años y de 2/1 a partir de esa edad²²⁸.

Algo más de la mitad de las historias clínicas carecían de información sobre hábitos tóxicos, situación incongruente si se considera su interés etiológico, pronóstico y clínico-terapéutico (cabe recordar que las 2 patologías más frecuentes fueron la ICC y la ascitis). En este sentido, es bien conocida la relación del alcohol con la miocardiopatía, la cardiopatía isquémica, la HTA, y la hepatopatía (cirrosis)^{228,229}; El tabaco, por su parte, lo estaría con la cardiopatía isquémica, la HTA, y las enfermedades asociadas a la ICC que pueden entorpecer su evolución (por ejemplo, la bronquitis crónica obstructiva)^{228,229}. Además, tanto el tabaco como el alcohol, pueden modificar la respuesta al tratamiento por cambios

farmacocinéticos (ambos se comportan como inductores enzimáticos) o farmacodinámicos (aumento de la diuresis tras la ingesta alcohólica)^{182,228}. La adicción a drogas por vía parenteral también puede originar valvulopatías y hepatitis B^{228,229}.

Un hecho a destacar en las historias clínicas es que en la tercera parte de ellas no constaba el tratamiento previo al ingreso; ello a pesar que prácticamente todos los pacientes tenían patología crónica y que dicha información puede ser útil en el planteamiento de la estrategia terapéutica.

En cuanto a los motivos de ingreso, en la mayoría el diagnóstico estaba bien establecido y eran esperables, dado que los diuréticos continúan siendo la base del tratamiento farmacológico, se puede distinguir: a) los ingresos por enfermedades cardiovasculares; suponen el 10,2% del total de causas de ingresos²³⁰, que en nuestro estudio se eleva al 52% lo que se explicaría porque la ICC y la HTA, por ese orden, son las enfermedades en las que más se usan los diuréticos, sobre todo en pacientes geriátricos²⁰²; b) los ingresos de naturaleza digestiva; son la primera causa de ingreso en algunos estudios²³⁰, pero en el nuestro fue la segunda. b) los ingresos de causa renal; en nuestro estudio fueron menores que los referidos por otros autores²³⁰; esto podría explicarse porque en ellos se considera una patología mucho más amplia

(Genitourinaria) y en el nuestro estudio se excluyeron los pacientes sometidos a hemodiálisis²³⁰. Por el contrario, en otras ocasiones los motivos de ingreso no guardan relación directa con el tratamiento diurético; así ocurre en: a) las patologías que influyen en las causas de ingreso cardiovascular como, por ejemplo, la bronquitis obstructiva crónica reagudizada, o el asma bronquial (su frecuencia como motivo de ingreso es inferior al de otro estudio²³⁰; ello se explica porque en dicho estudio se tomaban todos los ingresos hospitalarios de cualquier naturaleza que se produjeron en los hospitales de Barcelona en 1986, mientras que en el nuestro sólo los que se acompañaban de complicación (cardiovascular o de otro tipo) a los que se administró tratamiento diurético; b) las prescripciones indirectas; su frecuencia es similar en nuestro estudio y en el de otros investigadores²³⁰, cuando se analizan, por ejemplo, las ascitis secundarias a metástasis abdominales que precisaban tratamiento diurético.

La patología de base y/o asociada siguió una distribución similar a la de los motivos de ingreso; predominó, por tanto, la cardiovascular. Sin embargo llama la atención que, en segundo lugar de frecuencia, aparezca la patología endocrino-metabólica, mayoritariamente la diabetes, conocida causa de riesgo cardiovascular^{228,229}. Concretamente, en nuestro estudio



la diabetes mellitus constaba como patología asociada en el 25,84% de las historias clínicas y la HTA en el 35,95%, mientras que en un estudio local sobre la prevalencia de los factores de riesgo de cardiopatía coronaria arteriosclerótica, se observó que en la población general sólo un 6,59% tenían hiperglucemias superiores a 140mg/dl, y un 29,26% tensiones arteriales diastólicas superiores a 90mmHg²³¹; sin embargo es preciso señalar que, el diseño de esta tesis no permite discernir si las patologías eran o no secundarias a tratamiento diurético crónico previo al ingreso, o si dicho tratamiento pudiera haber agravado la patología de base. El hecho de que la diabetes, pero no la HTA, se asociara de forma significativa con los motivos de ingreso cardiovascular, sugiere un mayor peso como factor de riesgo, en los ingresos hospitalarios tributarios de tratamiento diurético. Sin embargo, no se puede excluir que los médicos, en los ingresos cardiovasculares, anoten más en la historia clínica la diabetes que la HTA; además, la cardiopatía isquémica no asociada a ICC no precisa tratamiento diurético y, por tanto, dicho subgrupo no se incluyó en el estudio.

Al analizar el subgrupo de pacientes con cardiopatía isquémica como patología de base y/o asociada, destaca que casi la tercera parte de estos pacientes tenían antecedentes de hipertensión arterial, algo menos de la mitad tenían diabetes y un 17.39%

ambas patologías. Al menos una quinta parte eran fumadores, aunque hay que tener en cuenta que en muchas historias faltaba información sobre hábitos tóxicos. De los mencionados factores de riesgo cardiovascular el único que se asoció de forma significativa fue la diabetes.

El que el diurético más utilizado fuera uno de de techo alto (furosemida), estaría relacionado con una mayor gravedad o estado evolutivo más avanzado de los procesos patológicos de base (ICC/ascitis). Dada la gran presión asistencial y el dispositivo de UHD, sólo se ingresan los pacientes más graves, que precisan más cuidados, o con cuadros refractarios al tratamiento ambulatorio con diuréticos de eficacia ligera o moderada. De hecho las principales indicaciones de la furosemida, en orden de frecuencia, fueron: ICC destacando, dentro de ella, por su gravedad, el EAP; la segunda fue la ascitis, y sólo en una minoría de casos la hipertensión. Se debe aclarar que, si bien el diseño del estudio (prescripción-indicación) no permite conocer la fracción de hipertensos hospitalizados tratados con diuréticos, probablemente su número sería mayor dada la prevalencia de HTA en la comunidad (29,26%)²³¹ y entre la patología de base de nuestros pacientes (35,95%). Ocurre, sin embargo, que, a nivel hospitalario, se utilizan a menudo otros antihipertensivos (antagonistas del calcio, IECA...) de

probada eficacia tanto en el tratamiento de mantenimiento, como en el de las crisis hipertensivas²³².

Otro dato que refleja la gravedad de la patología a tratar, es el amplio uso de la vía I.V., sobre todo en la ICC descompensada.

Los numerosos cambios de tanda encontrados en los primeros días del tratamiento se explicarían porque en este tipo de patología aguda (ICC descompensada, EAP..) la respuesta terapéutica en las primeras 24-36h puede ser muy variable. En cuanto a la dosis diaria de furosemida empleada, la más baja correspondió al tratamiento de la ICC por vía I.V. (ampollas de 20mg); sin embargo, la más utilizada fué la de 40mg/día por vía oral, aproximadamente en la mitad de los pacientes con ascitis y un tercio de las ICC; dosis superiores sólo fueron necesarias en un porcentaje reducido de pacientes; en otras palabras, se utilizaron dosis menores de furosemida en la ICC que en la ascitis, sobre todo a expensas de la dosis de 20mg de administración I.V..

En relación a la espironolactona su indicación mayoritaria fué ICC en términos absolutos, pero en términos relativos lo fué la ascitis (todos los pacientes con ascitis se trataron con espironolactona). Como es conocido no se puede valorar el efecto farmacológico de este diurético hasta que pasen 48-

36horas^{106,108,122,126}; en este sentido, cabe señalar que en la mayoría de los pacientes las tandas del diurético se cambiaron durante los primeros 3 días. Las dosis empleadas fueron superiores en la ascitis que en la ICC; en realidad en la ICC se prescribe para prevenir la hipopotasemia en pacientes de riesgo o para tratar un cierto grado de hiperaldosteronismo secundario. Sin embargo, en la ascitis puede haber mayor refractariedad y ser precisas dosis mayores¹¹⁶; dado que excepto uno, todos los pacientes con ascitis tomaban también furosemida, no puede atribuirse que las dosis menores de espironolactona en ICC lo fueran por su asociación con la furosemida.

Por lo que se refiere al uso combinado de diuréticos, destaca el mayor uso de furosemida + espironolactona en la ascitis que en la ICC; ello estaría relacionado con el uso de espironolactona como 1ª elección en la ascitis, a la que debe añadirse furosemida en las que no responden al tratamiento. En la ICC avanzada o aguda descompensada el tratamiento de elección es la furosemida (utilizada en todos nuestros pacientes), pero el añadir espironolactona no va a depender del grado de ICC, sino de otras circunstancias (existencia de un cierto grado de hiperaldosteronismo secundario, uso como profiláctico de hipopotasemia en pacientes de riesgo, por ejemplo, en digitalizados. En cualquier caso la diferencia en el uso combinado de

dichos diuréticos, se manifestó como un mayor empleo en CCV que en MI. En relación al párrafo anterior, el porcentaje de pacientes digitalizados con riesgo de hipopotasemia en CCV era superior al de MI. Las dosis de furosemida en CCV fueron menores que en MI, posiblemente porque en CCV se usa con frecuencia asociada a la espironolactona, o porque se trata de pacientes quirúrgicos por prótesis valvular que, en el momento del ingreso, están compensados (al contrario que otros pacientes, que ingresan en una situación más inestable y de mayor gravedad). El uso de otros diuréticos fué minoritario, destacando la asociación a dosis fijas de tiazidas + ahorradores de potasio, a pesar que su empleo está desaconsejado ^{106,108,122}. Por otra parte, en un tercio de las ocasiones no se precisaba el motivo del cambio de tratamiento; es arriesgado señalar si se siguieron criterios clínicos subjetivos o, simplemente, no se consiguió ese dato en la historia clínica.

En la mayoría de los pacientes en los que se efectuó la auditoría se monitorizó la diuresis, pero sólo en dos se dispuso del peso corporal y en ninguno de los ascíticos se obtuvo el cociente Na/K urinario; como existe consenso universal sobre la utilidad de estos parámetros para valorar la eficacia del tratamiento diurético y ajustar la dosis ^{106,116,119,120-122,130,135}, la evaluación de la auditoría se ha visto

dificultada. Lo más interesante de este análisis cualitativo es, probablemente, el porcentaje de uso incorrecto o inadecuado de los diuréticos (%IC), que sirve para identificar problemas en su manejo y para efectuar medidas informativas con objeto de mejorar su uso; cabe aclarar que el referido porcentaje comprende tanto los casos en los que se aplicó incorrectamente un determinado criterio, como aquellos en los que debiéndose aplicar no se hizo. La dieta hiposódica se efectuó, en general, correctamente. Sin embargo, sólo en 4 de los 7 casos de ascitis en los que se practicó dieta hídrica estricta ($< 1000\text{ml/día}$), dicha restricción estaba justificada (en tres ocasiones por hiponatremia dilucional y, en la otra, por I. renal + oliguria)^{116,119,120,130,135}.

En cuanto a la estrategia terapéutica de la ICC, en 5 de los 6 casos de grado I/II, se prescribió incorrectamente furosemida (en principio, son tributarios de dieta hiposódica + tiazidas)^{130,135}. Una justificación posible es que se tratara de casos en los que había fracasado el tratamiento tiazídico previo al ingreso (hecho que no constaba en la historia clínica), o que por la presión asistencial se empleen tratamientos más agresivos (pretendiendo una respuesta precoz). El intervalo de administración de la furosemida oral fué correcto en la casi totalidad de los casos (1-2/24h); sin embargo, tan sólo en un caso

dicha administración fué excéntrica para evitar la dosis nocturna y las consecuentes molestias de la micción nocturna, y con ello la facilitación del descanso¹²³. La pauta de administración I.V. de furosemida (20mg/min si la función renal era normal, o 4mg/min en caso de insuficiencia renal) para intentar prevenir ototoxicidad sólo se prescribió de forma reglada menos de la mitad de los casos^{106,134,233}. El aumento de la furosemida I.V. (40mg a los 30/60/90 minutos) cuando no existe respuesta diurética, medida aceptada universalmente, no se llevó a cabo ni en la mitad de los pacientes^{120,123,130,135}.

En la estrategia terapéutica en la ascitis sorprende que en 2 casos, se añadió tratamiento diurético a pesar de estar en un caso contraindicado (encefalopatía hepática) y en otro existía una buena respuesta al tratamiento diurético (pérdida de peso > 200gr/día)^{116,119,120}. En una quinta parte de los casos se prescribió espironolactona sólo a pesar de estar contraindicada, por insuficiencia renal y/o hiperpotasemia^{122,126}. En ningún caso se pudo comprobar si la dosis inicial era correcta, al no disponer del cociente Na/K urinario^{120,121}. En más de la mitad de los pacientes se administró más de una dosis diaria, cuando el tiempo de vida media del fármaco lo hace innecesario^{122,126}; además no se administró postprandial, a pesar que algunos autores apuntan que así puede

mejorar su absorción¹²⁷. En una quinta parte de los casos se ajustó la dosis antes de transcurrir 2-4 días, cuando todavía no se puede evaluar el efecto terapéutico de la espironolactona^{106,108,122,126}; también fue incorrecta, en más de la mitad de los casos, la incorporación de furosemida antes de transcurrir esos 3-4 días del tratamiento con espironolactona. En la mitad de las ocasiones la dosis inicial de 40mg/día de furosemida se realizó en 1 toma, cuando lo correcto es en 2; en la otra mitad en la que se administró más de 1 vez al día, sólo en 1 enfermo se evitó la dosis nocturna. En muchas ocasiones, (63%) el ajuste de dosis se consideró inadecuado al estar el enfermo respondiendo bien a la inicial^{116,119,120}.

El uso profiláctico de suplementos de K y de espironolactona en la ICC fué incorrecto en 4 de cada 10 casos; hay que aclarar que como este uso es controvertido, sólo se consideró inadecuado cuando existían contraindicaciones formales (por ejemplo, insuficiencia renal y/o hiperpotasemia)^{122,126}. En cuanto al tratamiento coadyuvante en la ascitis (paracentesis y administración de albúmina), no estaría justificado en la mitad de aquella ni en el 18% de la última, según los criterios seguidos en la auditoría.

Por último, en relación a los controles básicos realizados, en el 28% de los pacientes con ICC y en el 9% de los ascíticos no se monitorizó la diuresis; en

ambas patologías la toma del peso basal del paciente fue una excepción antes que una norma. A pesar de la utilidad de ambos controles para valorar la eficacia terapéutica^{116,119,120,130,135} sorprende el escaso número de ocasiones en los que se registran y utilizan, aunque se comprende la dificultad en pesar a determinados pacientes (EAP, fase aguda de IAM.); el que para obtener este dato se precise la colaboración de los diplomados de enfermería o de los auxiliares de clínica, no justifica la inhibición del médico, que debe solicitarlo y exigirlo.

Los resultados encontrados en la monitorización de la diuresis se correspondieron, en general, con lo que es conocido: relación negativa con la edad, urea y creatinina^{110,228,229}. El empleo de dosis superiores a 40mg/día de furosemida o a 100mg/día de espironolactona no se asoció a un incremento de la diuresis. Dado que dicha práctica terapéutica puede aumentar la toxicidad^{134,167,168}, deberá reservarse para aquellos casos refractarios al tratamiento con dosis menores.

En cualquier caso, es preciso aclarar que estos datos son de difícil interpretación por varias razones: se refieren a la diuresis media diaria y la dosis media diaria de diuréticos; no existió homogeneización en la monitorización de la diuresis (variabilidad interobservador-enfermería); la propia fisiopatología renal dificulta la interpretación (por ejemplo, la

poliuria puede corresponder a la fase inicial de una insuficiencia renal); por último, la toma de dosis altas de un diurético, en pacientes oligúricos, puede distorsionar los resultados (en este sentido no se efectuó un análisis por subgrupos pues, al ser un estudio retrospectivo, estos datos hubieran tenido poca validez).

En cuanto a la evolución clínica, cabe resaltar que el subgrupo de pacientes en tratamiento con diuréticos que ingresan en el hospital presentan un alto riesgo pronóstico, como lo demuestra el que su mortalidad sea 7 veces superior a la del total de ingresados en el mismo mes²²³. Ello, en parte puede explicarse porque en los datos globales del hospital, se incluyen Servicios como Pediatría u Obstetricia cuya mortalidad es probablemente baja respecto a MI que es donde estaban ingresados la mayoría de pacientes en tratamiento diurético. Además, los exitus pueden estar ligeramente sobreestimados pues sus historias clínicas no se extravían o pasan a otro Servicio por un nuevo ingreso. Por otro lado, no sorprende que la duración de la estancia media de los exitus sea intermedia entre los de evolución favorable y los que fueron dados de alta que presentaron complicaciones; se debe recordar que el desenlace mortal puede sobrevenir de forma precoz en relación al ingreso, o tras una larga serie de complicaciones. El elevado número de exitus que

hemos encontrado se explica en parte por las causas expuestas anteriormente (edad media avanzada, pluripatología, politerapia y sus consiguientes riesgos...; ver apartado sobre estancia hospitalaria), pero las causas más determinantes son la gravedad y mal pronóstico de los principales motivos de ingreso. En este sentido cabe recordar que las causas principales de muerte en la población general serían: cardiovasculares (43%), neoplasias (25,9%) y digestivas 6,9%²³⁰. En nuestro estudio las causas de muerte cardiovasculares y digestivas fueron similares en términos absolutos (42 y 37% respectivamente) pero, en términos relativos, predominaron los digestivos (21 y 36%, respectivamente). Ello se explica porque en los ingresos cardiovasculares había pocos EAP y/o IAM, que se asociaron con la mayor mortalidad; por el contrario, en los digestivos predominó la ascitis asociada a factores o complicaciones graves como encefalopatía hepática, trombosis portal, ictericia^{228,229}; además en 2 casos que ingresaron por rectorragia (sin ascitis), el desenlace fue fatal. En cuanto a la patología asociada fué similar en el grupo de exitus que en el global, siendo la cardiopatía isquémica la que se asoció a mayor mortalidad. Por último, en el grupo de exitus la respuesta diurética fué menor que la media del conjunto de pacientes; ello podría indicar la mayor presencia de complicaciones renales en la insuficiencia cardíaca o

en la ascitis, o un fallo en las funciones del riñón como órgano vital^{116,135}.

El valor de las alteraciones de las pruebas complementarias es limitado, al registrarse sólo el dato patológico aislado, cambiante en el tiempo en un mismo paciente. Es decir, más que para confirmar una patología estable, o su alteración analítica, servirían para conocer el porcentaje de pacientes que las presentan en algún momento de su ingreso. Así, que el 16% de los pacientes, tuvieran tensiones arteriales sistólicas inferiores o iguales a 100mmHg, podría explicarse por el empleo mayoritario de diuréticos potentes, por un fallo cardíaco izquierdo anterógrado, o por la redistribución del volumen plasmático en la ascitis^{116,228,229}. Lo mismo puede decirse del importante porcentaje de pacientes con urea y creatinina aumentadas (57% y 40%, respectivamente), explicables con la edad media avanzada de la población estudiada y con las propias complicaciones renales de la patología mayoritaria (ICC-insuficiencia renal, ascitis-insuficiencia renal funcional)^{110,228,229}. Entre los trastornos más destacados figuran: a) electrolíticos: en los pacientes con hipopotasemia 3 estaban en tratamiento digitálico, con el consiguiente aumento potencial de su toxicidad^{134,167,168}, la hiponatremia podría corresponder a una hiponatremia dilucional característica de la ascitis, a una excesiva o

incorrecta sueroterapia, o ser secundaria al tratamiento natriurético^{116,228,229}. En los casos con hiperpotasemia 9 estaban tomando ahorradores de potasio, 4 suplementos de potasio y 3 IECA; cabe señalar que no puede excluirse la hiperpotasemia ficticia por suero hemolizado. La hiperpotasemia fue más frecuente en el grupo de exitus que en el resto, 31.6% y 13.9% respectivamente. b) endocrino-metabólicas: casi en la mitad de los pacientes se observaron en alguna ocasión glucemias superiores a 120mg/dl, a pesar de que la diabetes sólo constaba como patología asociada en la cuarta parte de la población estudiada; más frecuentemente entre los que estaban en tratamiento crónico antes del ingreso; c) alteraciones hepáticas: con frecuencias inferiores al 10% se encontraron hipoalbuminemia, disminución del índice de protrombina, y aumento del tiempo parcial de tromboplastina, que reflejan la severidad de la hepatopatía y son predictores de mal pronóstico^{228,229}.

En la gran mayoría de las ocasiones sólo se pudo establecer una relación de causalidad "posible" entre los fármacos sospechosos y los efectos indeseables encontrados⁴¹. La evaluación de dicha causalidad resultó muy compleja, por varios motivos: a) el carácter retrospectivo del estudio; b) la existencia de pluripatología y politerapia. c) la falta de información sobre el desenlace, al no retirarse la

medicación. d) la presencia de un posible sesgo protopático (I. renal-diuréticos). e) la existencia de otras patologías causales alternativas (por ejemplo, la hipotensión arterial, insuficiencia renal, hiperpotasemia, etc. pueden explicarse en el contexto de la evolución de la patología de base que se está tratando -ICC-I. renal, ascitis-I. renal funcional-). f) el elevado porcentaje de interacciones potenciales, correspondientes a aumento de la toxicidad. La mayor incidencia de posibles RAM entre las mujeres podría explicarla el que, las de edad avanzada, se acepta que son el subgrupo de población en el que aquellas se presentan con mayor frecuencia¹⁸⁰. El mayor porcentaje de RAM de los diuréticos respecto a otros fármacos es lógico, dado el tipo de estudio y la lista-guía de RAM selectivas de diuréticos empleada.

El análisis de las pruebas complementarias fue, en el 60% de los casos método para la detección de RAM; su naturaleza consistió en alteraciones electrolíticas y endocrino-metabólicas, la mayoría sin trascendencia clínica. El predominio de este tipo de RAM, coincide con el encontrado por otros autores en pacientes hospitalizados tratados con furosemida¹⁶⁵ y se explicaría por el mecanismo de acción de los diuréticos y porque en los estudios retrospectivos pueden pasar desapercibidas las reacciones adversas clínicas (no recogidas en la anamnesis). El porcentaje de

interacciones potenciales con los diuréticos utilizados fue ostensiblemente superior al detectado en un estudio realizado en un hospital geriátrico (79 frente al 27%, respectivamente)²⁰². Entre las más frecuentes, coincidentes con nuestro estudio, estarían: los AINES, la asociación IECA + ahorradores de potasio²⁰². El mayor interés de estas interacciones potenciales sería el informativo, permitiendo la adopción de medidas preventivas.

VI. CONCLUSIONES

- 1a. En un estudio de utilización de medicamentos de tipo retrospectivo, como el presente, existen dificultades para obtener determinado tipo de información clínico-terapéutica.
- 2a. La utilización de diuréticos en el Hospital Uiversitario Virgen Macarena es elevada, particularmente en los Servicios de Cirugía Cardiovascular y Medicina Interna, y en pacientes ancianos.
- 3a. Los ingresos que reciben tratamiento diurético, corresponden mayoritariamente a insuficiencia cardíaca y ascitis, que presentan -además- criterios de gravedad.
- 4a. Los pacientes hospitalizados y en tratamiento diurético presentan pluripatología; ello junto a la usual gravedad de los procesos que requieren dicho tratamiento, condiciona una estancia más prolongada que la media global del hospital.
- 5a. En los ingresos de naturaleza cardiovascular, la diabetes mellitus consta en la historia clínica más a menudo que la hipertensión, siendo dicha diferencia significativa.

- 6a. El diurético más utilizado es la furosemida como tratamiento de la insuficiencia cardíaca descompensada, lo que implica un amplio uso de la vía intravenosa.
- 7a. En la mayoría de los pacientes se constatan errores en la administración de furosemida: velocidad de infusión inadecuada, aumento arbitrario de la dosis, o intervalo de administración incorrecto.
- 8a. El uso combinado de furosemida y espironolactona es significativamente más frecuente en el tratamiento de la ascitis que en el de la insuficiencia cardíaca. Dicho tratamiento se utiliza más y a menores dosis, con diferencias estadísticamente significativas, en Cirugía Cardiovascular que en Medicina Interna.
- 9a. La valoración objetiva de la eficacia y por tanto de la estrategia terapéutica es difícil por una serie de factores: cambios prematuros en la pauta posológica de espironolactona, ausencia de información sobre el peso basal y el cociente Na/K urinario, así como la relativamente escasa monitorización que se hizo de la diuresis.

- 10a La respuesta diurética, es en general, menor en los pacientes de edad avanzada, y con cifras de urea o creatinina elevadas; por otra parte, el empleo de dosis altas de furosemida o espironolactona no se acompaña necesariamente de un incremento de la diuresis.
- 11a Los pacientes en tratamiento con diuréticos presentan una mortalidad más elevada que el resto de la población hospitalaria.
- 12a El grupo de exitus presentó una respuesta diurética menor que la del total de pacientes en tratamiento diurético; sin embargo, la distribución de motivos de ingreso y patología asociada fue similar.
- 13a En gran parte de los pacientes se detectan trastornos electrolíticos y metabólicos, derivados posiblemente del tratamiento diurético, entre los que destacan: hipo/hiperpotasemia, hiponatremia, hiperglucemia y elevación de la urea o de la creatinina.

- 14a El diseño del estudio y la complejidad de las patologías a tratar dificultan la detección y evaluación de las posibles reacciones adversas, condicionando que la mayoría de ellas sean alteraciones de las pruebas complementarias.
- 15a La frecuencia con que se asocian a los diuréticos otros fármacos (AINES, corticoides, digoxina, IECA, aminoglucósidos, cefalosporinas y teofilinas) hace previsible la existencia de potenciales interacciones farmacológicas con eventual relevancia clínica.

VII . RESUMEN

El empleo racional de los medicamentos exige la realización de estudios de utilización de los mismos. Para la OMS, los estudios de utilización de medicamentos investigan diferentes aspectos relacionados con "la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes". Estudios de este tipo en relación a los fármacos diuréticos no son frecuentes, menos aún en nuestro país y dentro de ellos la mayoría se han efectuado en atención primaria.

La presente Tesis Doctoral está estructurada en dos partes: En la primera, se ha realizado una revisión bibliográfica actualizada de los EUM y de los diuréticos. En la segunda, se ha efectuado un estudio sobre la utilización de diuréticos en el Hospital Universitario Virgen Macarena. En dicho hospital, se realizó un estudio de tipo prescripción-indicación mediante un corte transversal, en el que se identificaron todos los pacientes que el día 12-12-89 estaban en tratamiento con diuréticos. Mediante un protocolo estructurado se recogieron todos los datos clínico-terapéuticos relevantes. Posteriormente, se llevó a cabo una auditoría terapéutica para las dos indicaciones más frecuentes de estos fármacos en nuestro hospital: insuficiencia cardíaca y ascitis. Para la comparación de proporciones

simples, o de proporciones apareadas, se ha utilizado el estadígrafo "chi" cuadrado y, en su caso, la corrección por discontinuidad de Yates o la prueba exacta de Fischer. Además se efectuó un análisis de regresión simple entre la diuresis media como variable dependiente y diferentes variables independientes (edad, urea, creatinina).

Los resultados más relevantes en cuanto a las características generales de la muestra fueron: El 16% del total de ingresados estaban en tratamiento diurético; fueron atendidos mayoritariamente en Medicina Interna (47,3%); la duración media de la estancia hospitalaria fue de 30,8 días; las causas más frecuentes del ingreso fueron las cardiovasculares (52%); el 79% de los pacientes presentaban 2 o más patologías; la sintomatología predominante era la cardíaca y hepática, reuniendo en ambos casos criterios de gravedad. En cuanto al tratamiento diurético: Las principales indicaciones de la furosemida fueron la ICC (50%) y la ascitis (15%); la espironolactona se utilizó en todos los pacientes con ascitis y en el 39% de los pacientes con insuficiencia cardíaca se asoció a la furosemida, siendo esta práctica más habitual en Cirugía Cardiovascular que en Medicina Interna; hasta en una tercera parte de los casos, no se pudo objetivar en la historia clínica, cual era el motivo del cambio de tratamiento. La diuresis media se correlacionó

inversamente con la urea y la edad. En relación a la evolución clínica: Fue mayoritariamente favorable (72%), no obstante, destaca un porcentaje elevado de exitus (21%); en estos últimos los motivos de ingreso más frecuentes fueron IAM, EAP, rectorragia, ictericia y trombosis portal. En cuanto al análisis de las reacciones adversas: En el 32% de los pacientes se sospechó una RAM, si bien en la mayoría de ellos sólo pudo considerarse como posible. Fueron más frecuentes en las mujeres, predominando las de tipo electrolítico, endocrino-metabólicas, y renales.

De la discusión de los resultados generales y auditoría terapéutica, las conclusiones más relevantes son: los ingresos que reciben tratamiento diurético, corresponden mayoritariamente a ICC y ascitis, que presentan -además- criterios de gravedad; en la mayoría de los pacientes se constatan errores en la administración de furosemida: velocidad de infusión inadecuada, aumento arbitrario de la dosis, o intervalo de administración incorrecto; la valoración objetiva de la eficacia y por tanto de la estrategia terapéutica es difícil por una serie de factores: cambios prematuros en la pauta posológica de espironolactona, ausencia de información sobre el peso basal y el cociente Na/K urinario, así como la relativamente escasa monitorización que se hizo de la diuresis; la respuesta diurética, es en general, menor en los pacientes de

edad avanzada, y con cifras de urea o creatinina elevadas; sin embargo, el empleo de dosis altas de furosemida o espironolactona no se acompaña necesariamente de un incremento de la diuresis; los pacientes en tratamiento con diuréticos presentan una mortalidad más elevada que el resto de la población hospitalaria.

VIII. GRAFICOS

Gráfico 1. POBLACION ESTUDIO (C.TRANSVERSAL)

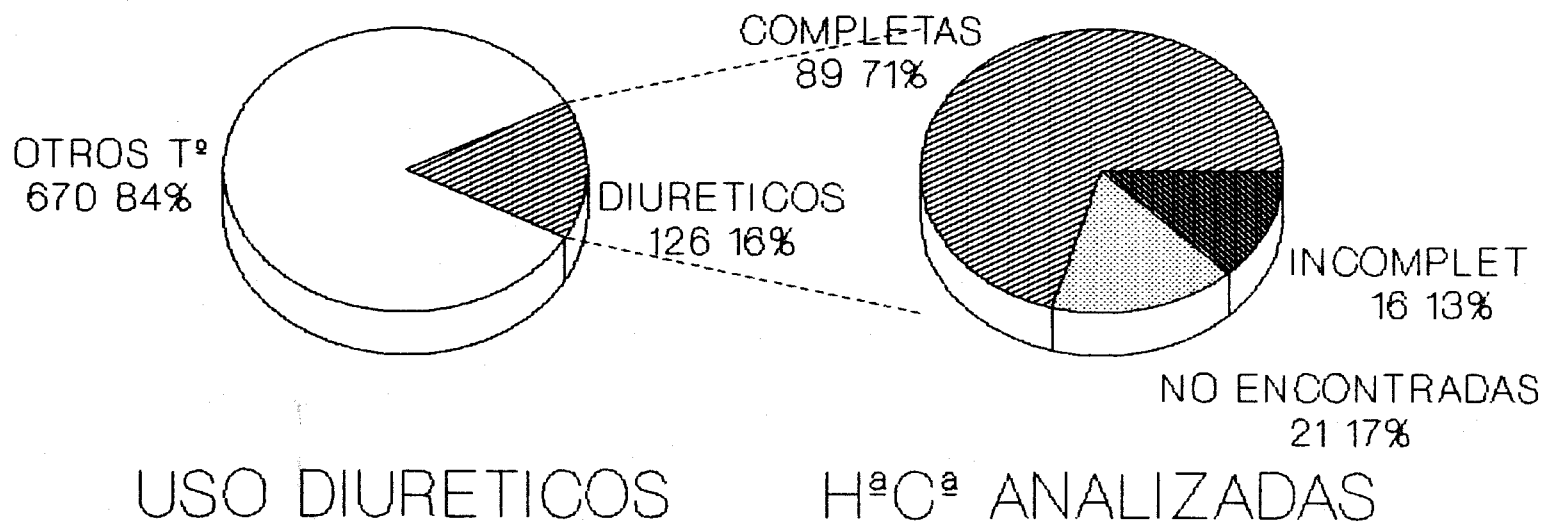
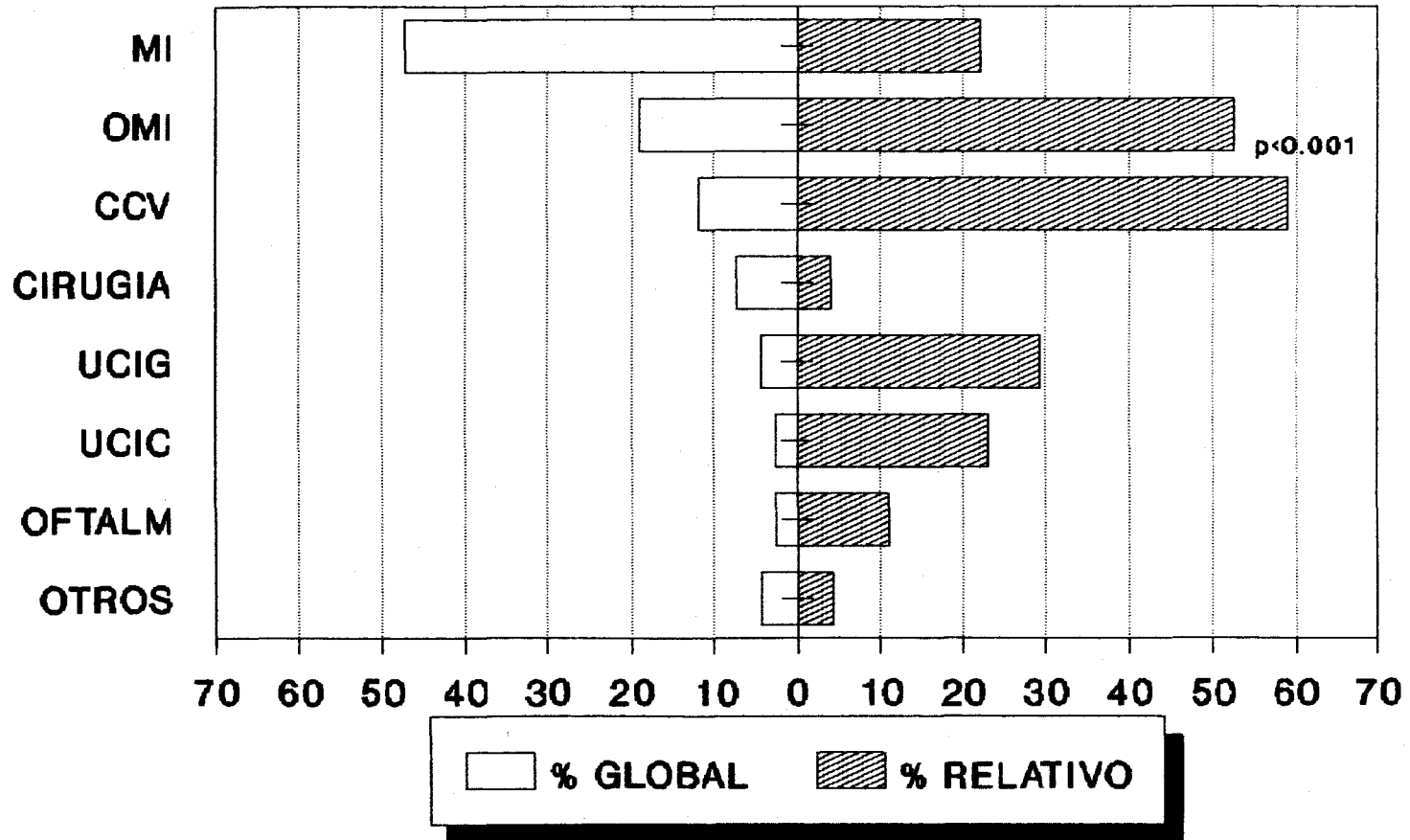
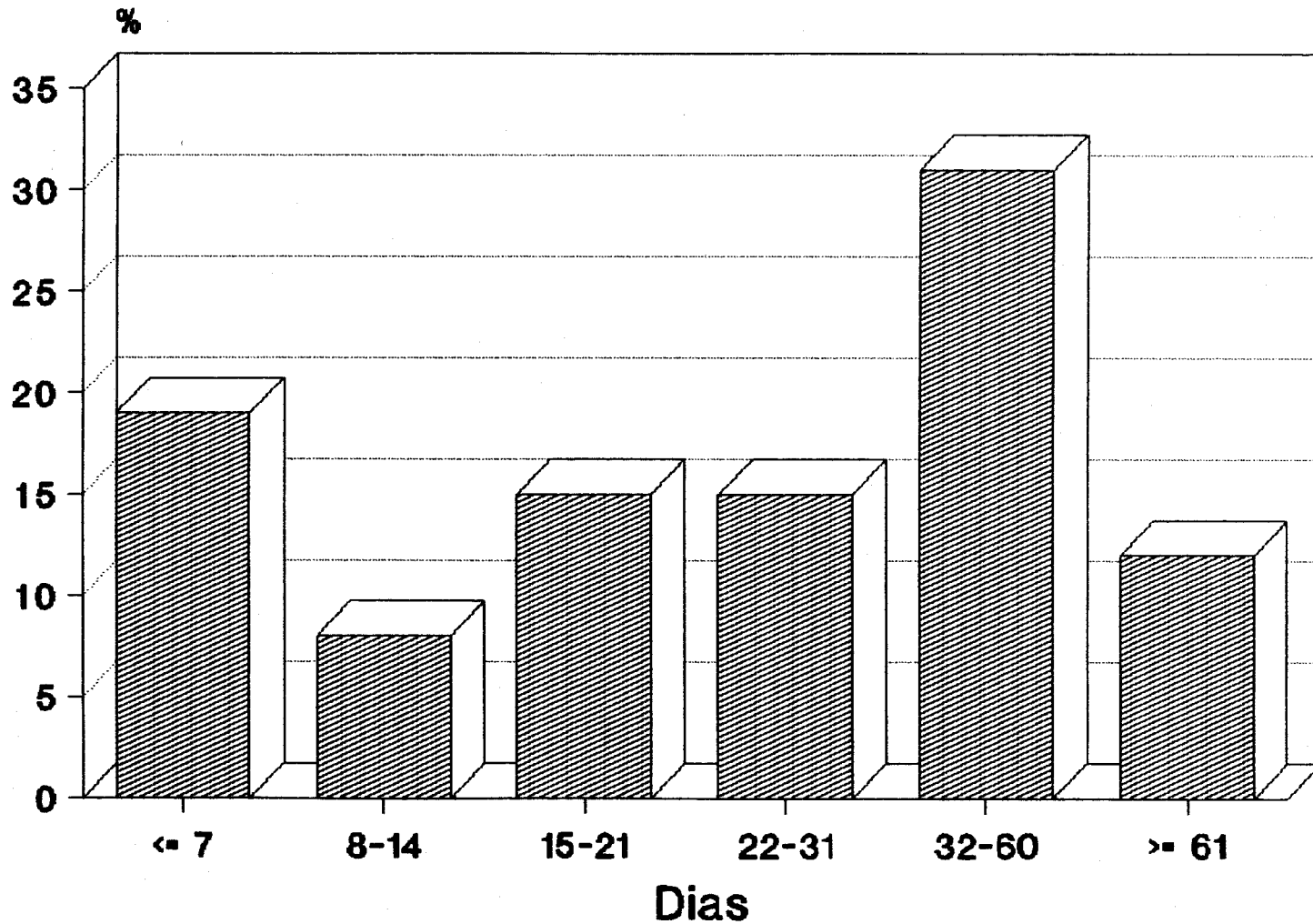


Gráfico 2. USO DE DIURETICOS POR SERVICIOS



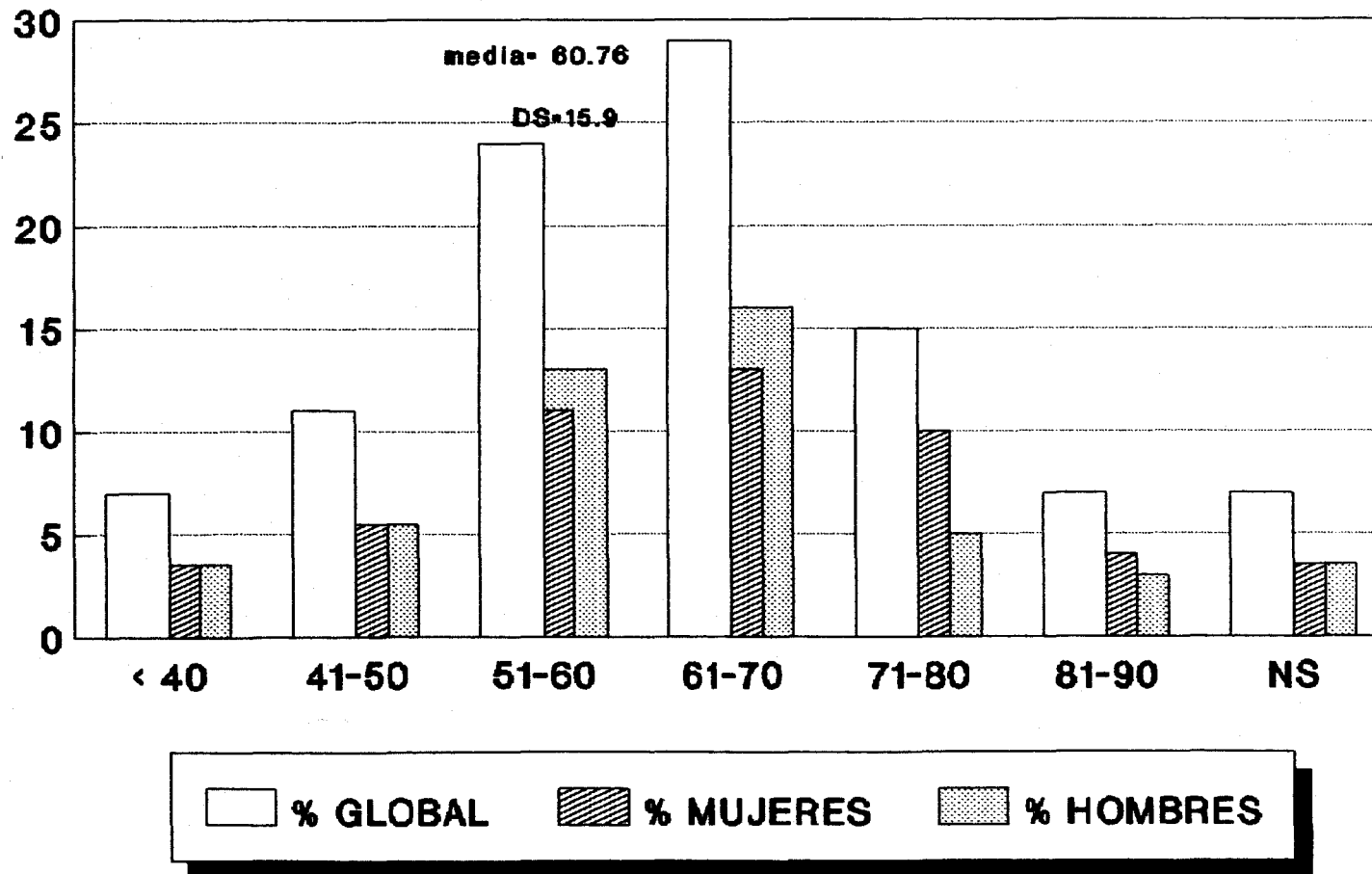
n= 126 pacientes

Gráfico 3. DURACION INGRESO



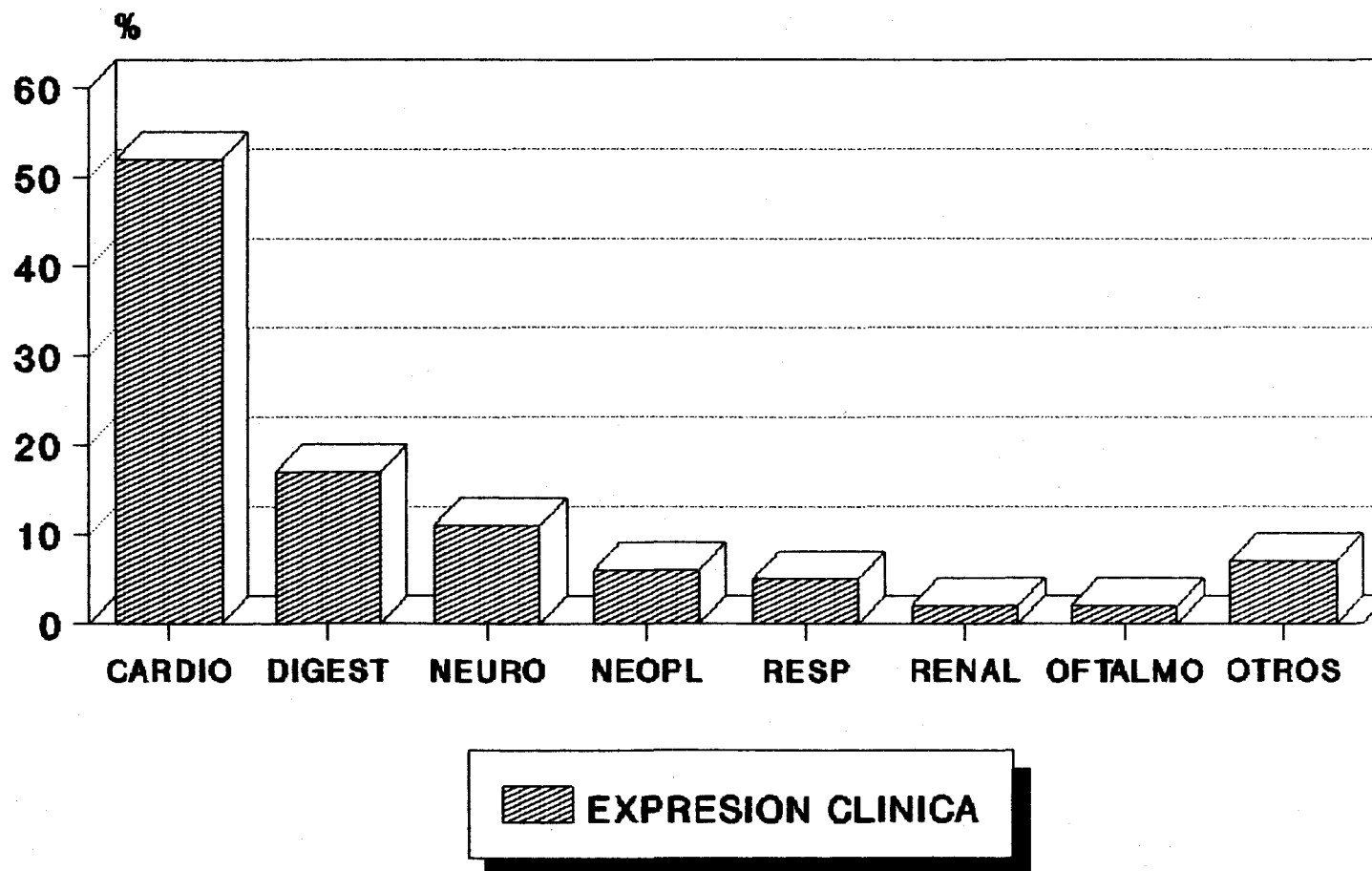
n= 91 pacientes

Gráfico 4. USO DE DIURETICOS SEGUN EDAD Y SEXO



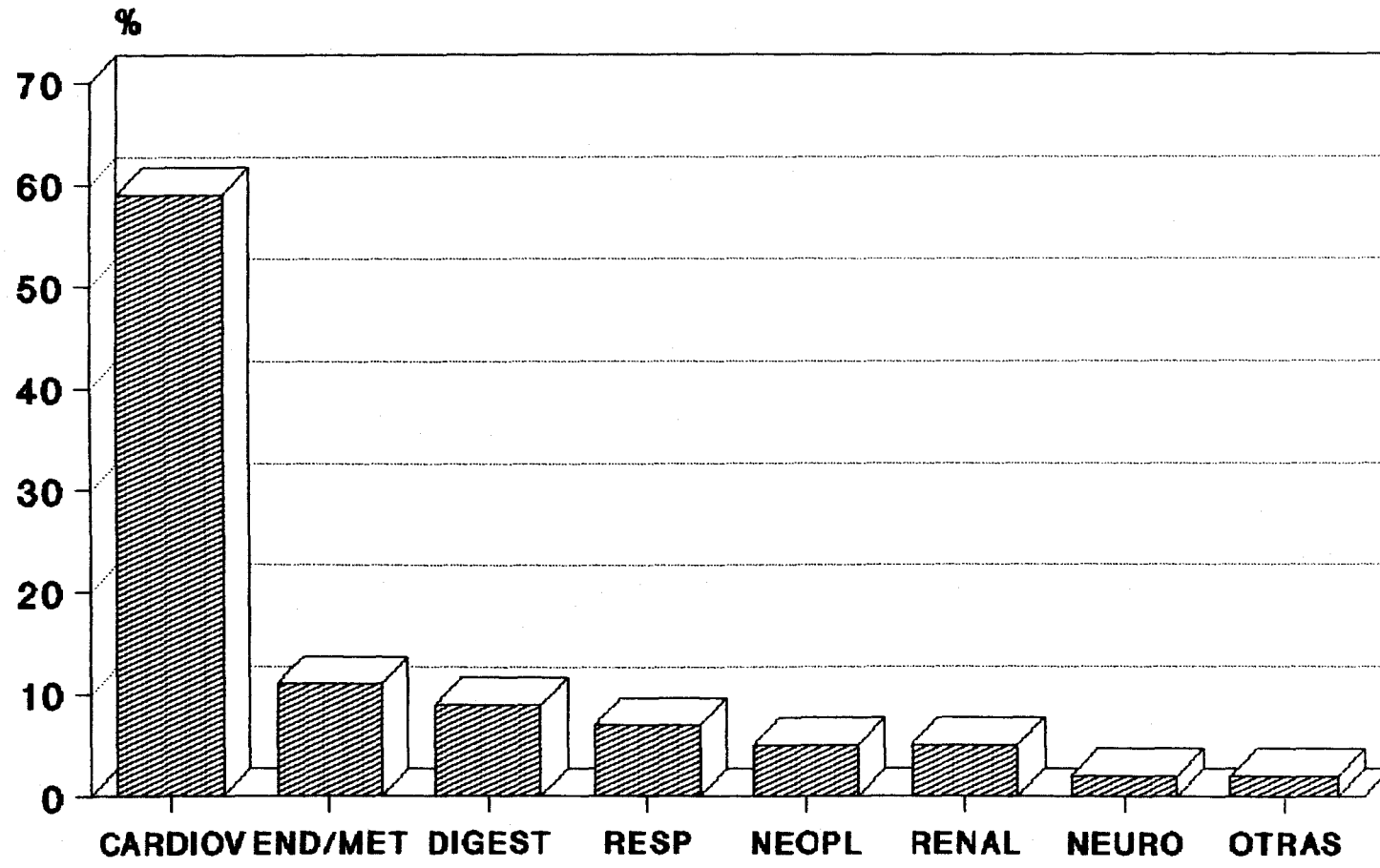
n= 91 pacientes

Gráfico 5. CLASIFICACION NOSOLOGICA MOTIVOS DE INGRESO



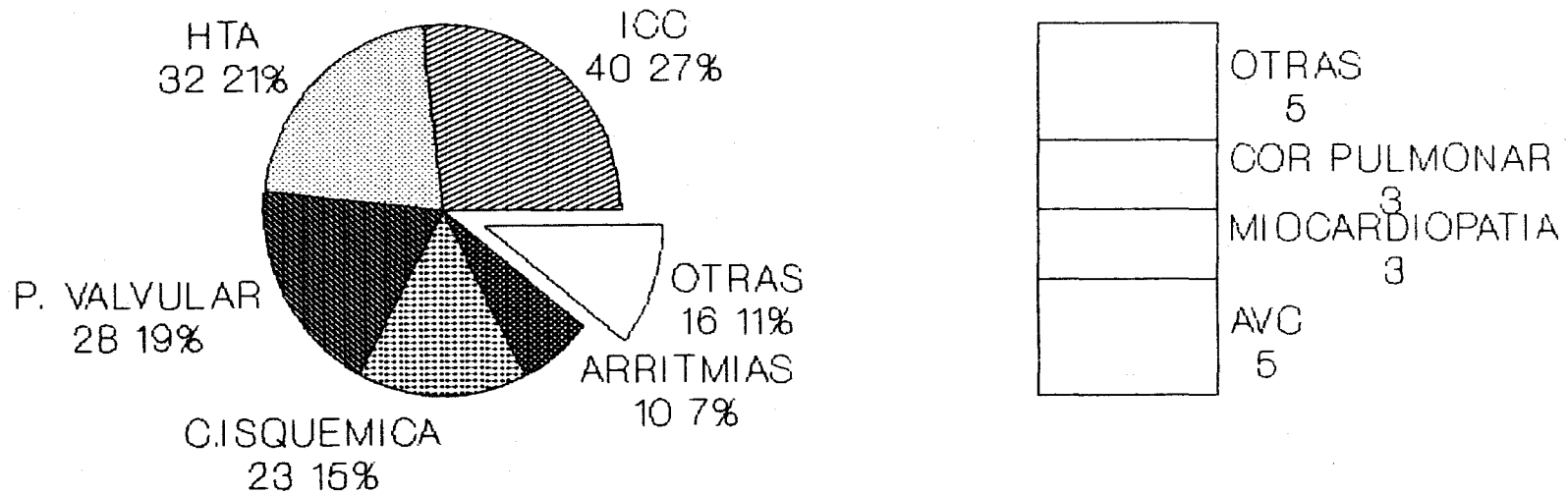
n= 132 patologías

Gráfico 6. PATOLOGIA DE BASE Y/O ASOCIADA



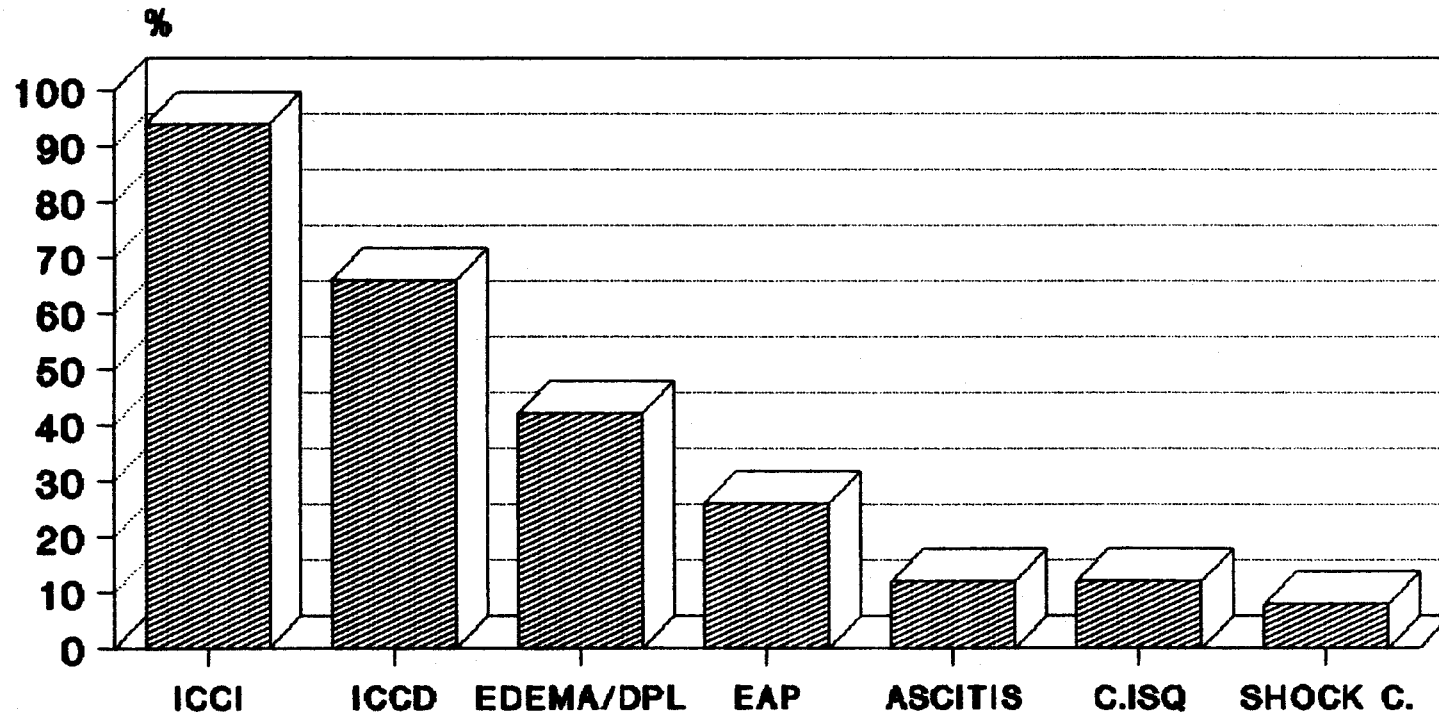
n= 246 patologías

Gráfico 7. PATOLOGIA DE BASE CARDIOVASCULAR



n= 146 patologías

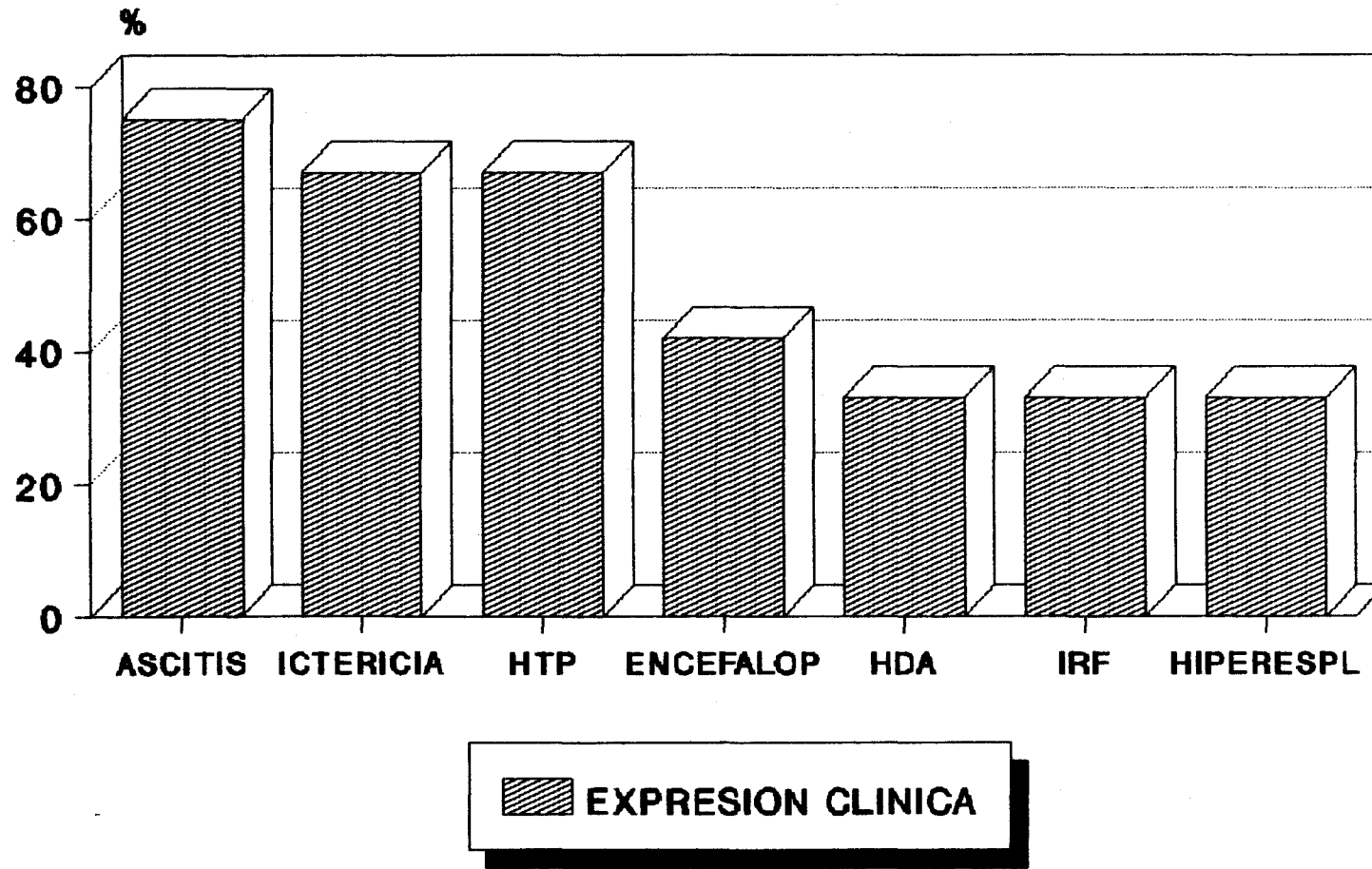
Gráfico 8. PATOLOGIA CARDIACA



EXPRESION CLINICA

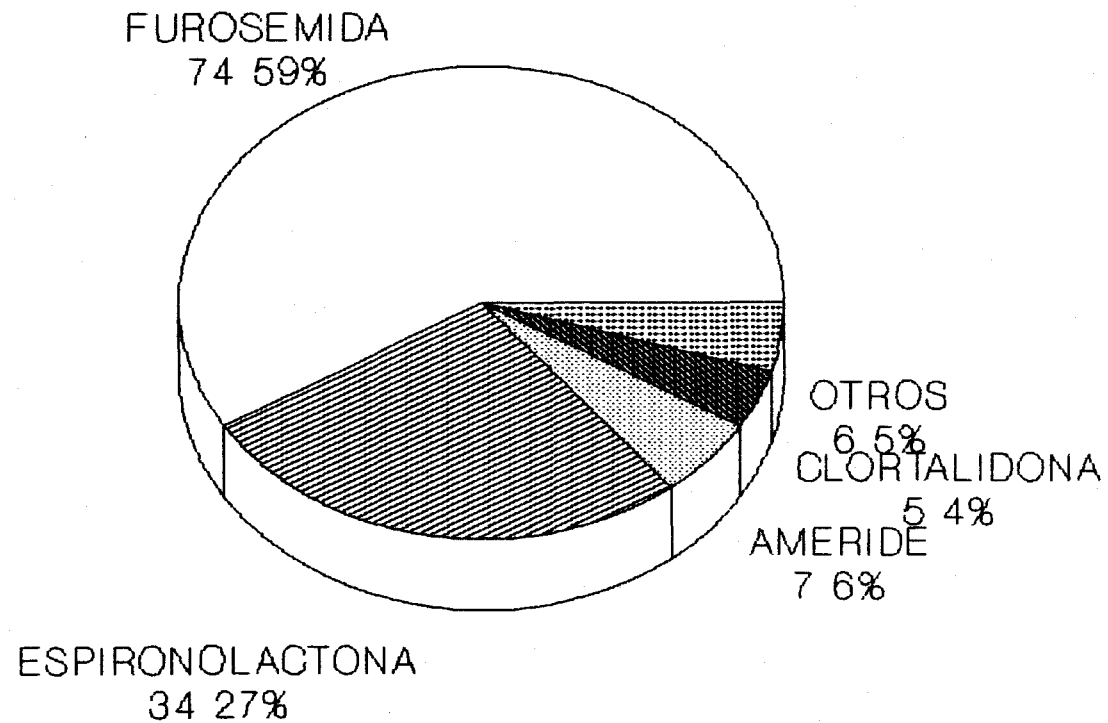
n= 50 pacientes

Gráfico 9. PATOLOGIA HEPATICA



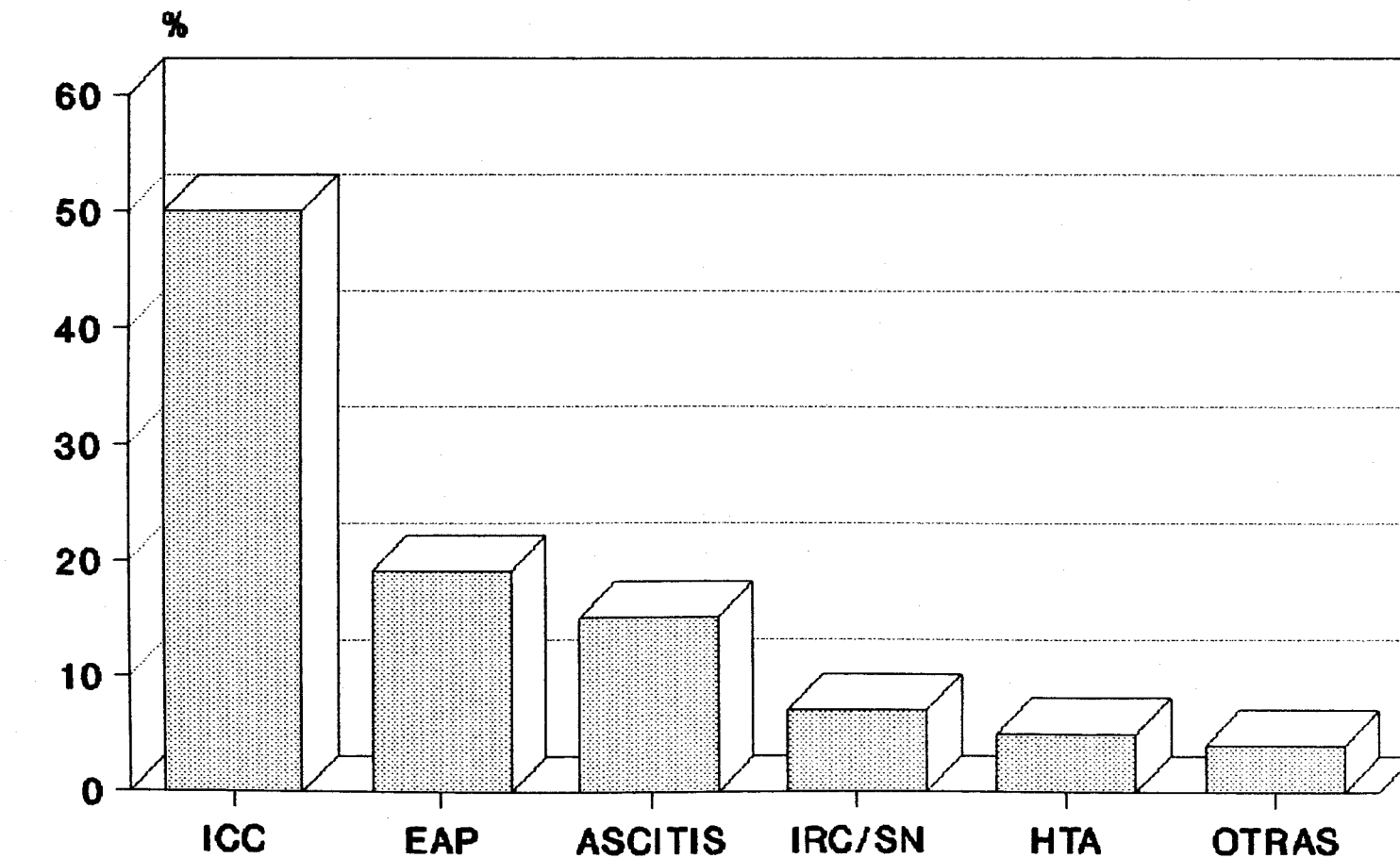
n= 12 pacientes

Gráfico 10. DIURETICOS PRESCRITOS



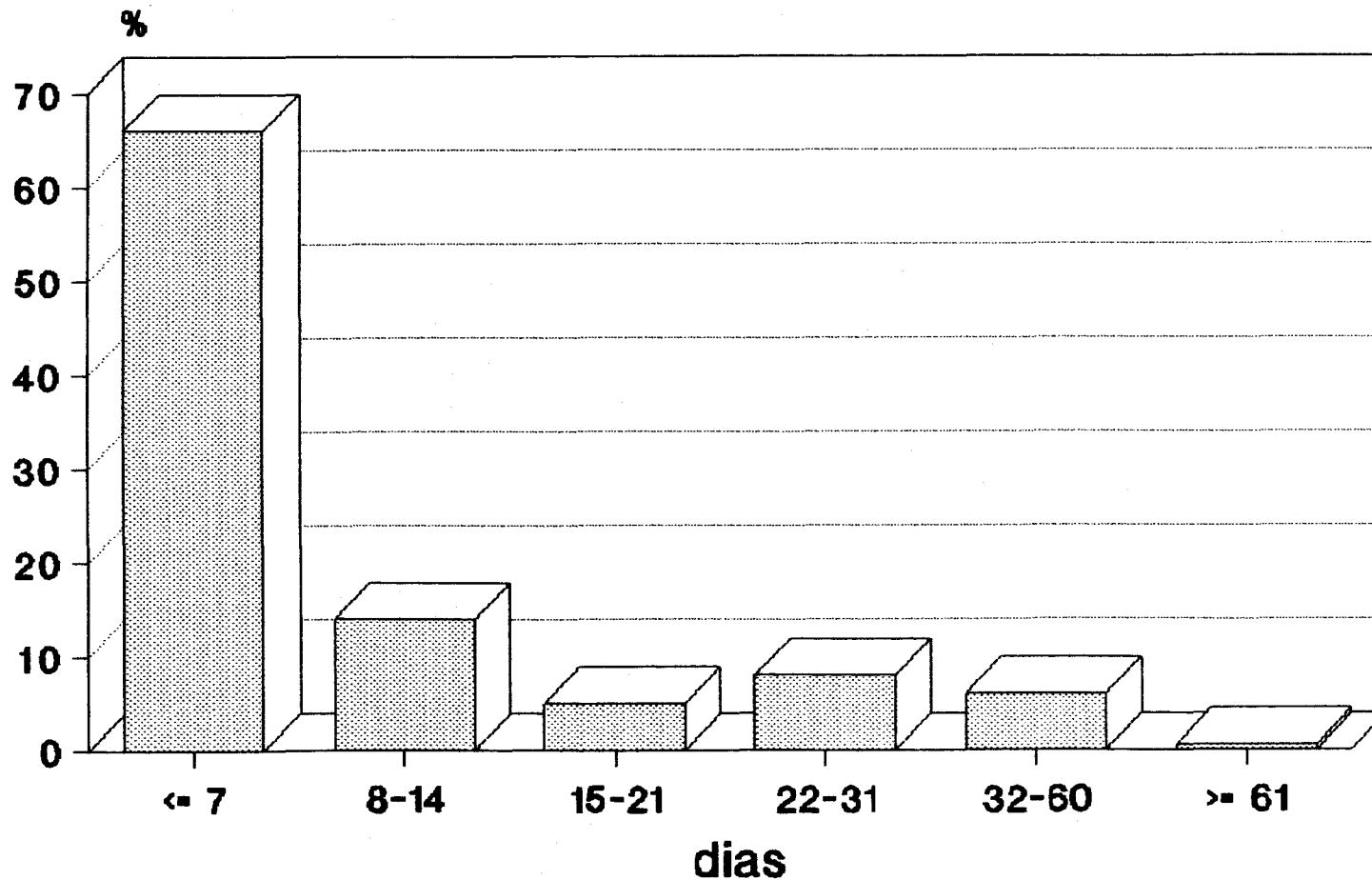
n= 126 diuréticos

Gráfico 11. INDICACIONES DE LA FUROSEMIDA



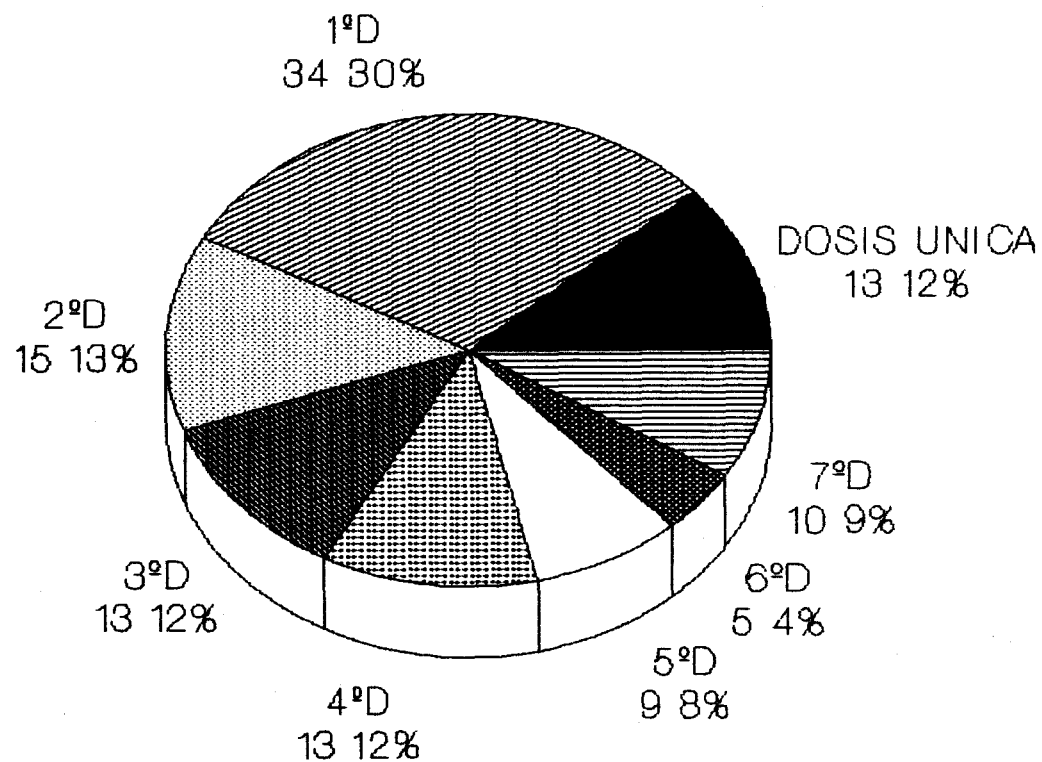
n= 74 pacientes

Gráfico 12. DURACION TANDAS DE FUROSEMIDA



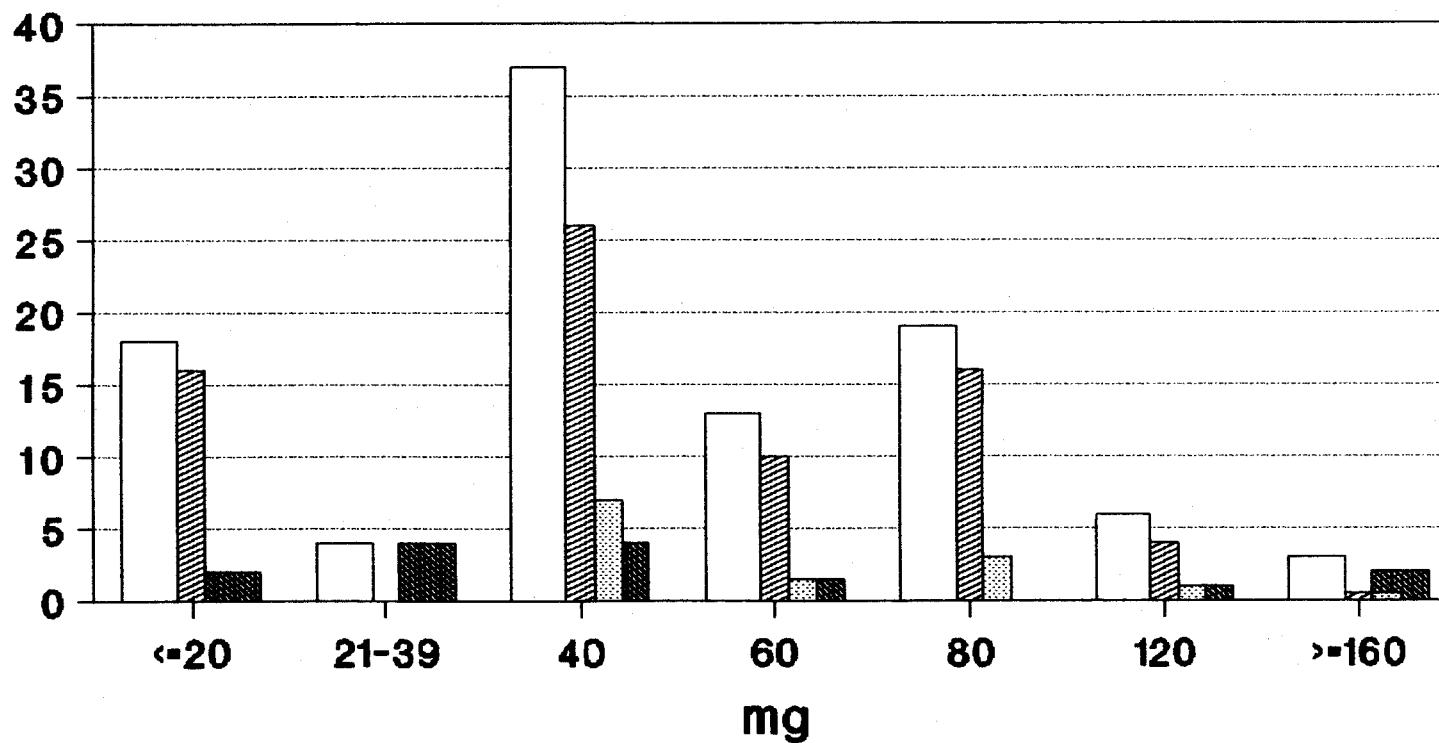
n= 169 tandas

Gráfico 13. CAMBIOS TANDAS FUROSEMIDA 1ª SEMANA



n= 112 tandas

Gráfico 14. DOSIS DIARIA DE FUROSEMIDA



% GLOBAL
 % ICC
 % ASCITIS
 % OTRAS

n= 169 tandas

Gráfico 15. DOSIS DIARIA FUROSEMIDA SEGUN INDICACION

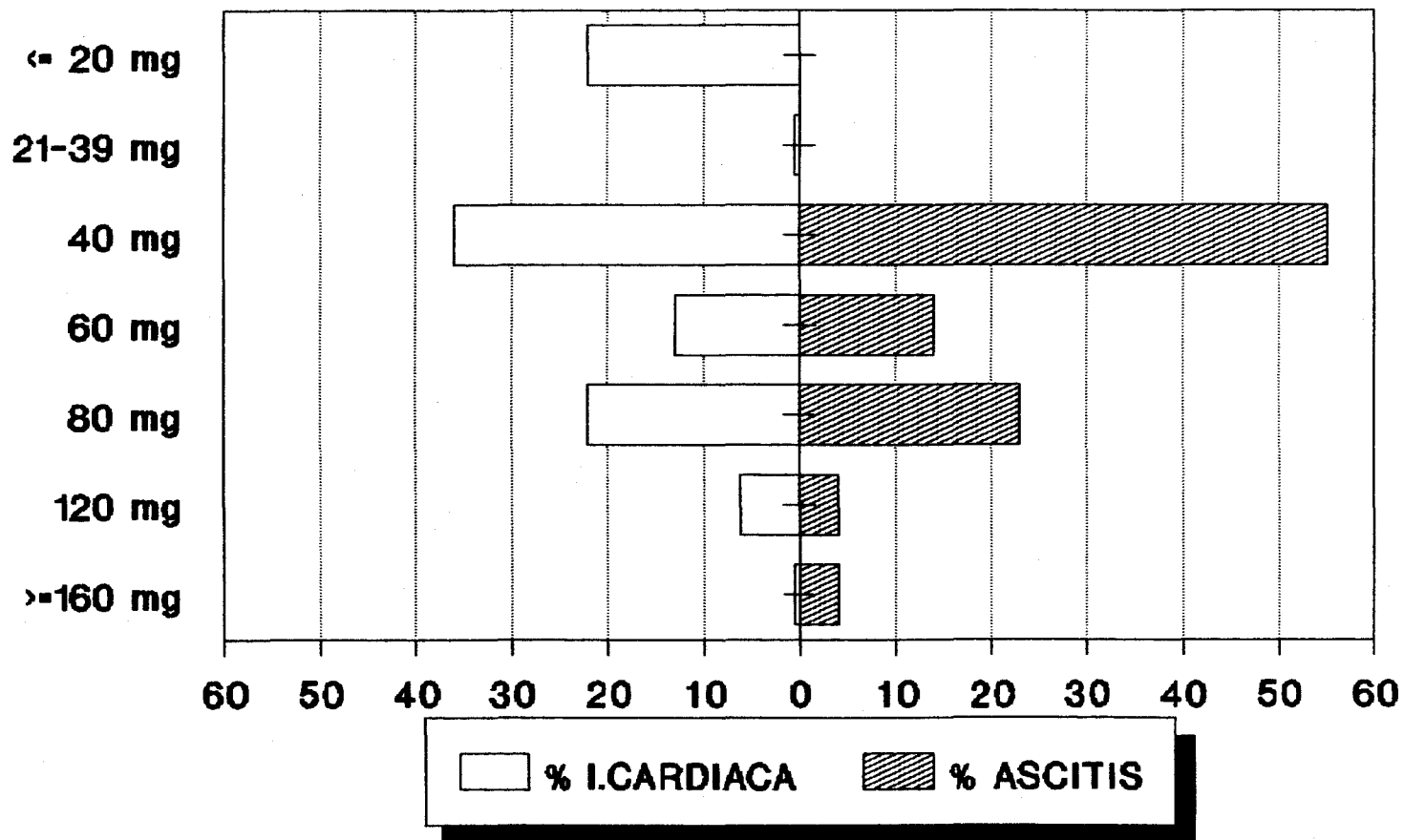
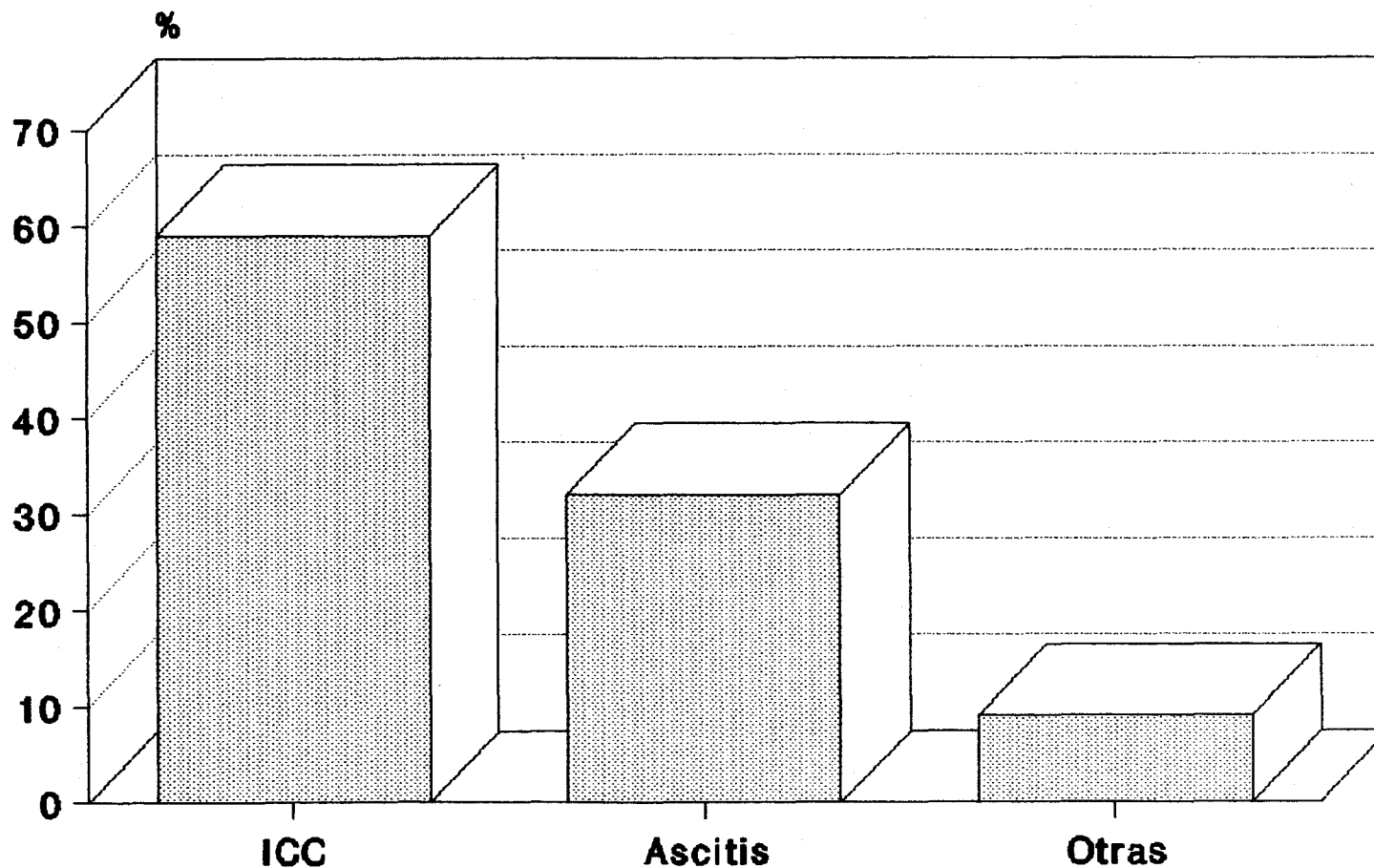
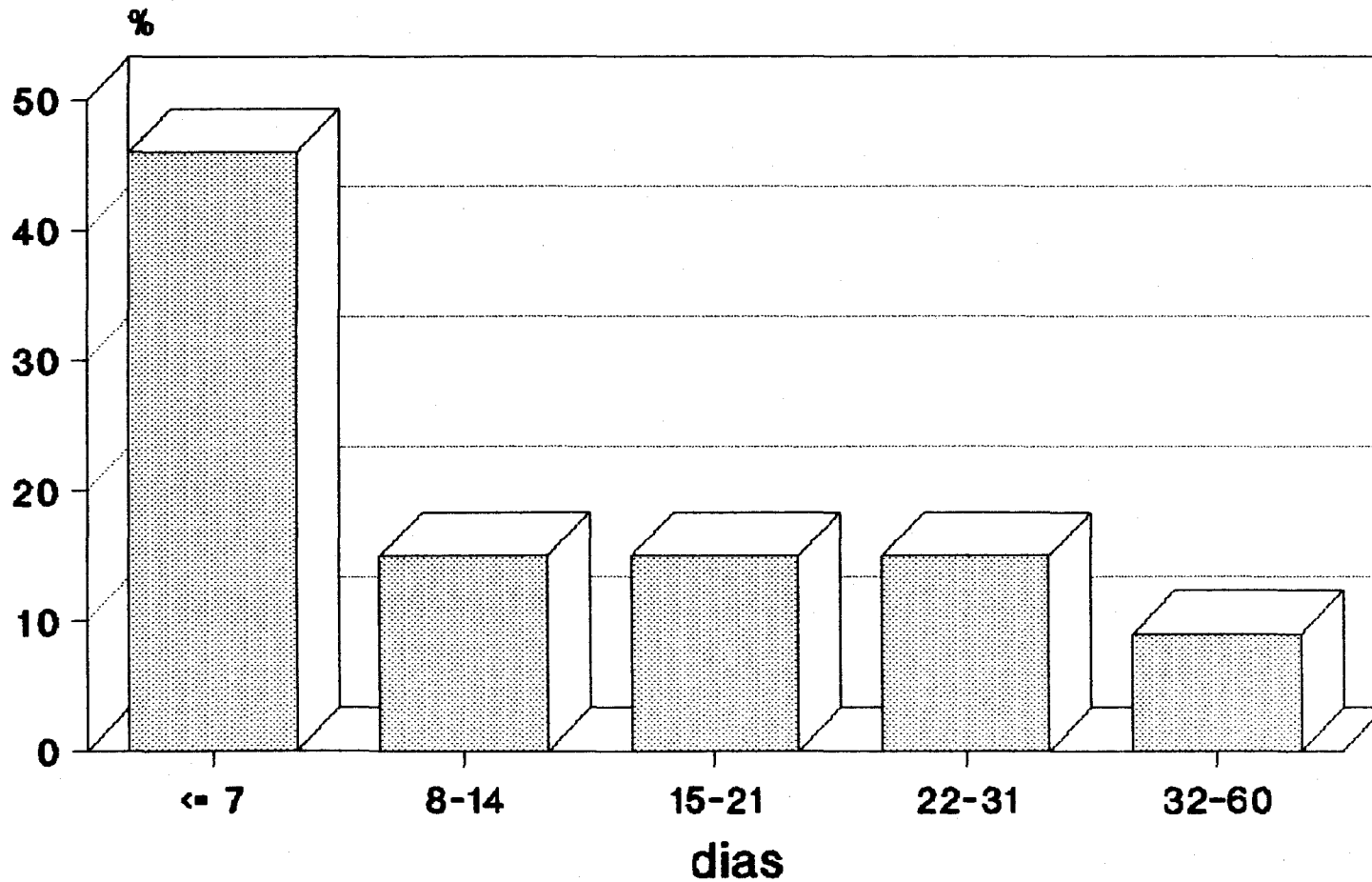


Gráfico 16. INDICACIONES DE LA ESPIRONOLACTONA



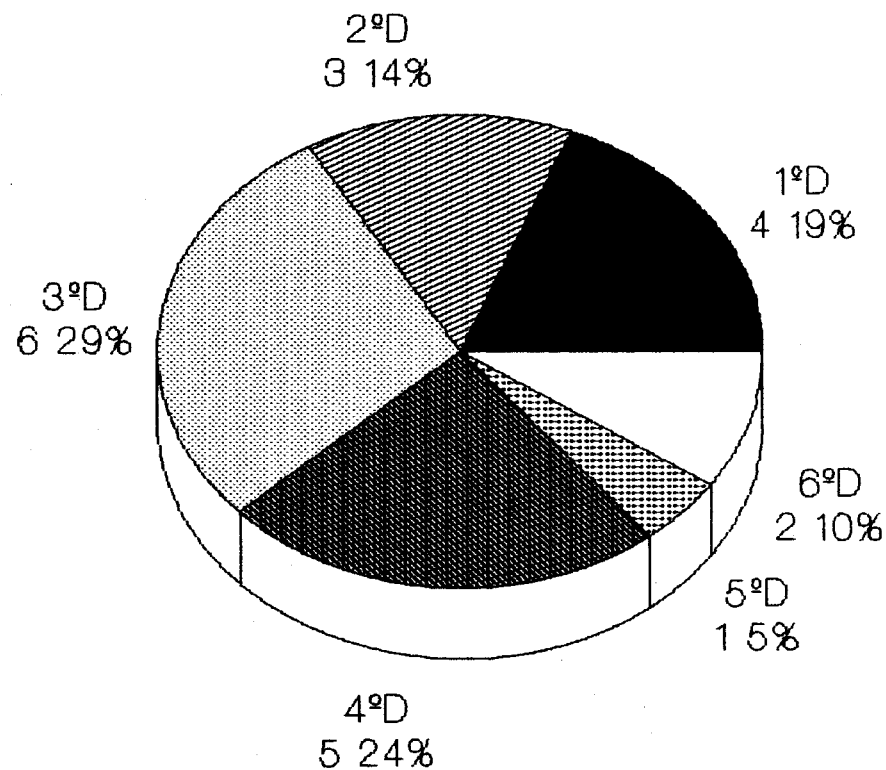
n= 34 pacientes

Gráfico 17. DURACION TANDAS DE ESPIRONOLACTONA



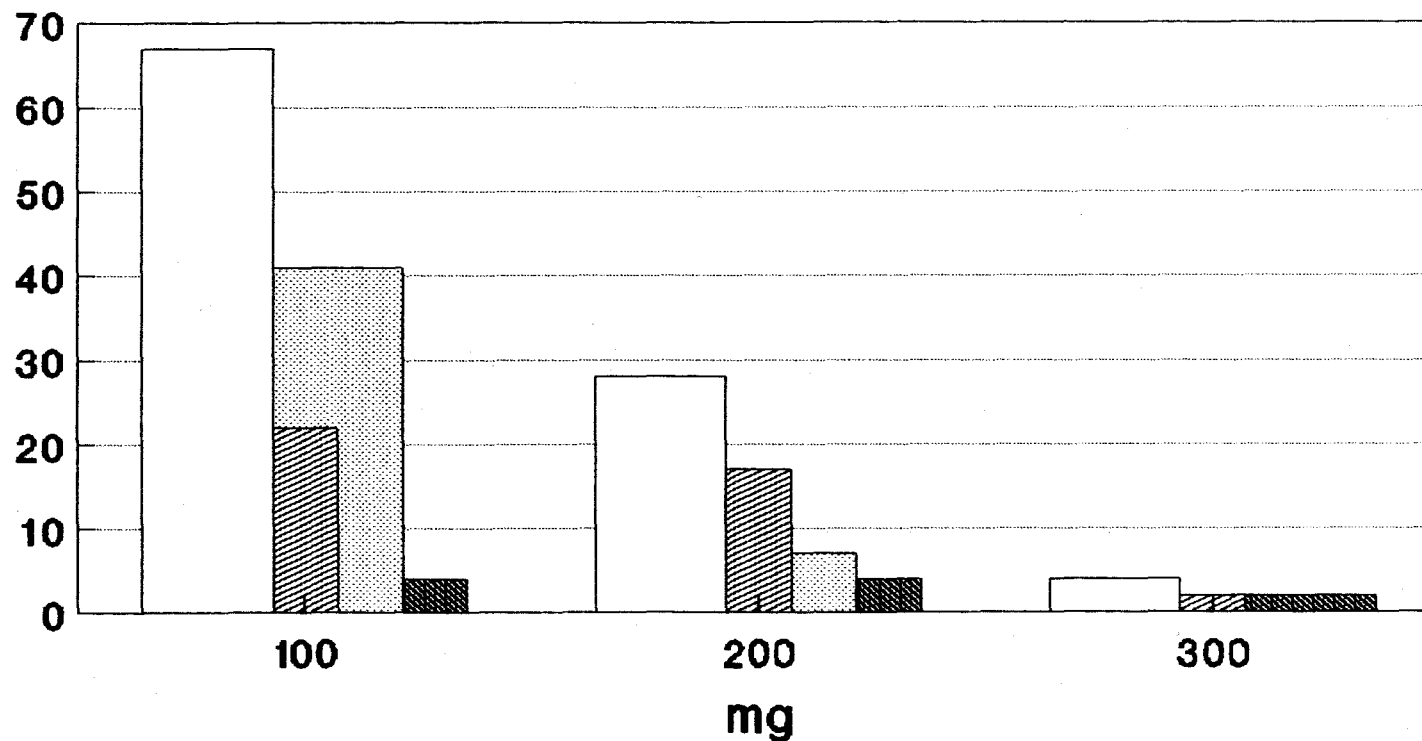
n= 46 tandas

Gráfico 18. CAMBIOS TANDAS ESPIRONOLACTONA 1ª SEMANA



n= 21 tandas

Gráfico 19. DOSIS DIARIA DE ESPIRONOLACTONA



Legend: % GLOBAL (white), % ASCITIS (diagonal lines), % ICC (dotted), % OTRAS (cross-hatched)

n= 46 tandas

Gráfico 20. DOSIS DIARIA ESPIRONOLACTONA SEGUN INDICACION

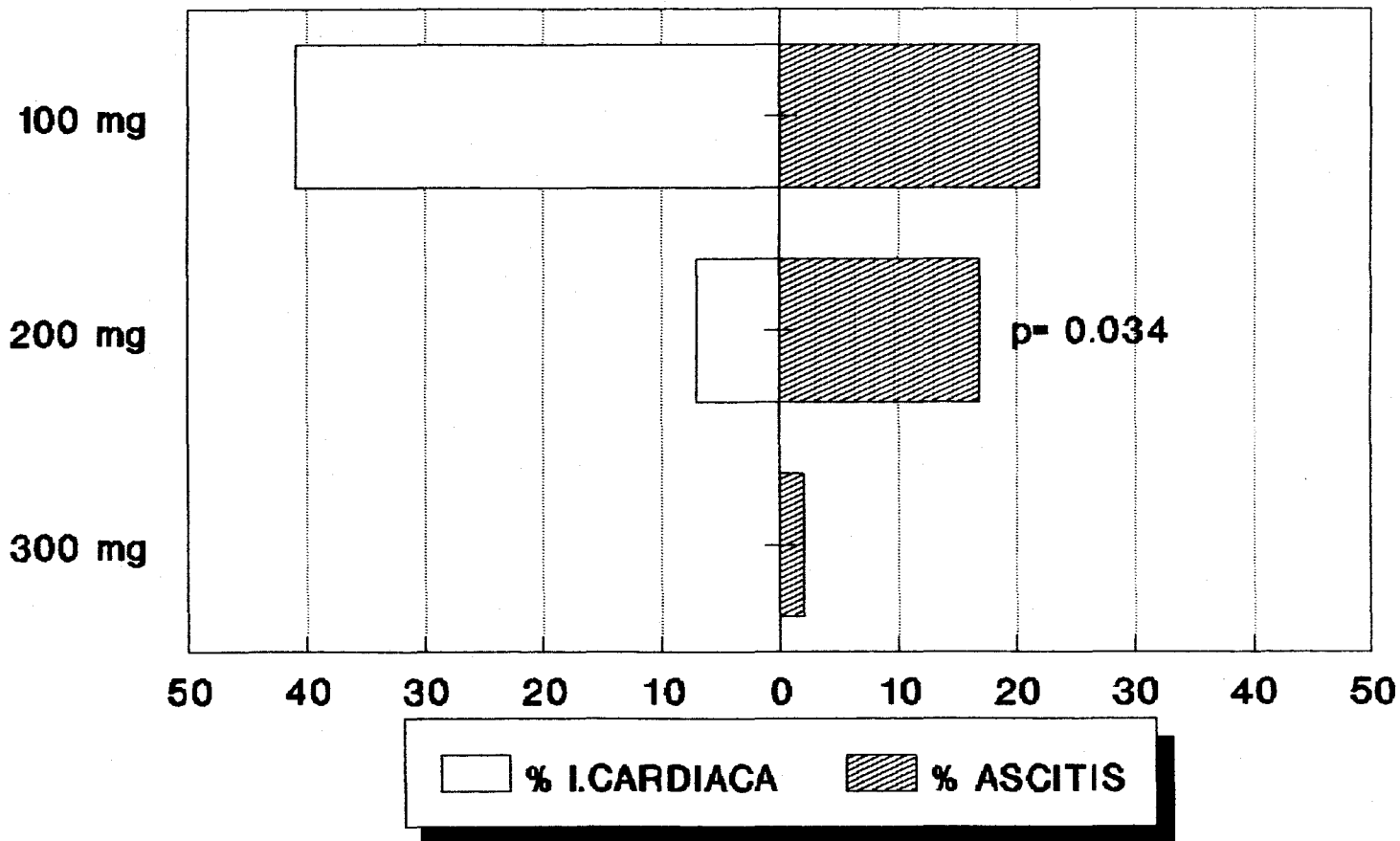
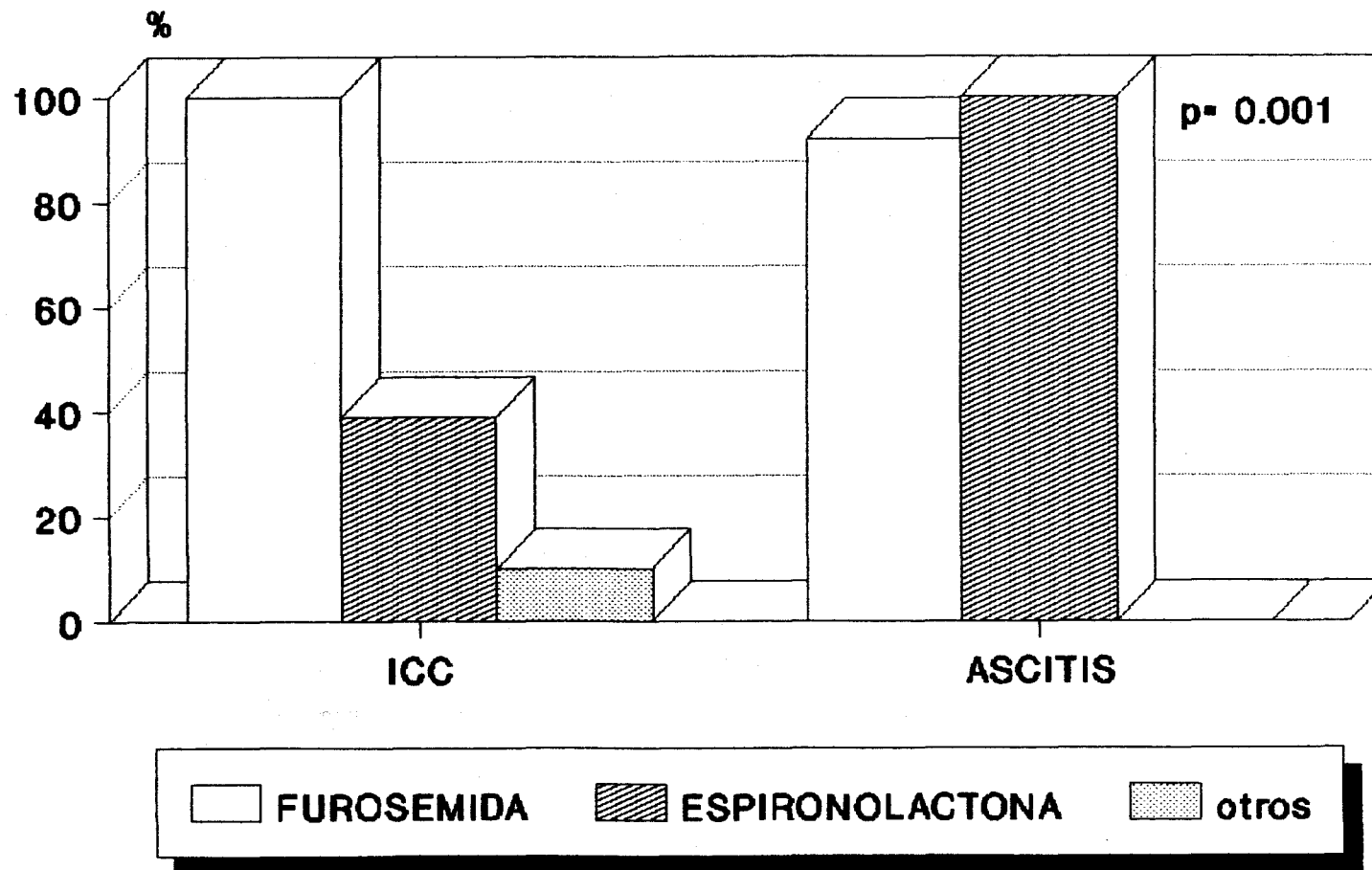


Gráfico 21. USO DIURETICOS EN ICC Y ASCITIS



n ICC (51), n ASCITIS (12)

Gráfico 22. TRATAMIENTO COMBINADO EN ICC

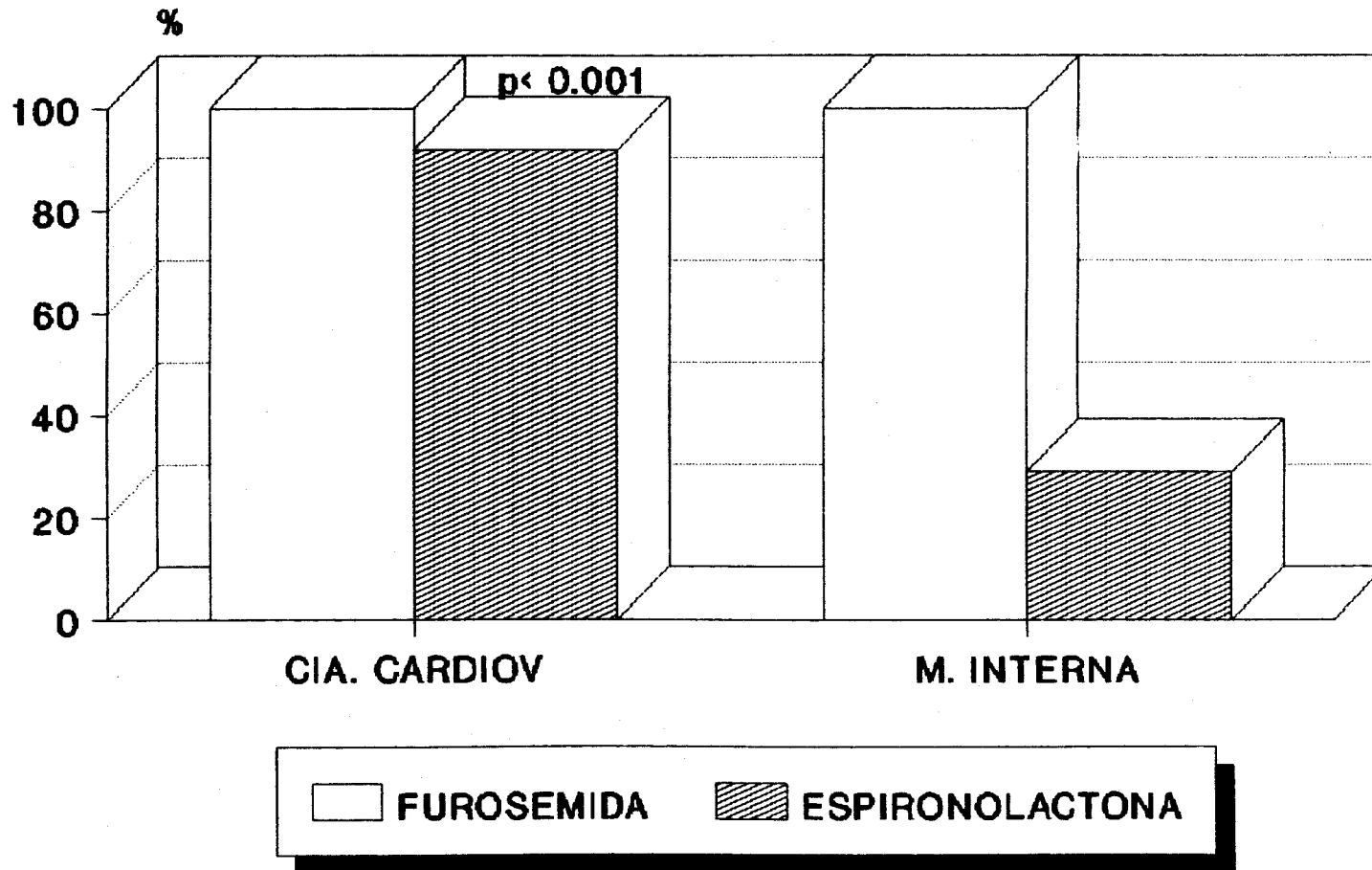


Gráfico 23. DOSIS DIARIA DE FUROSEMIDA EN ICC

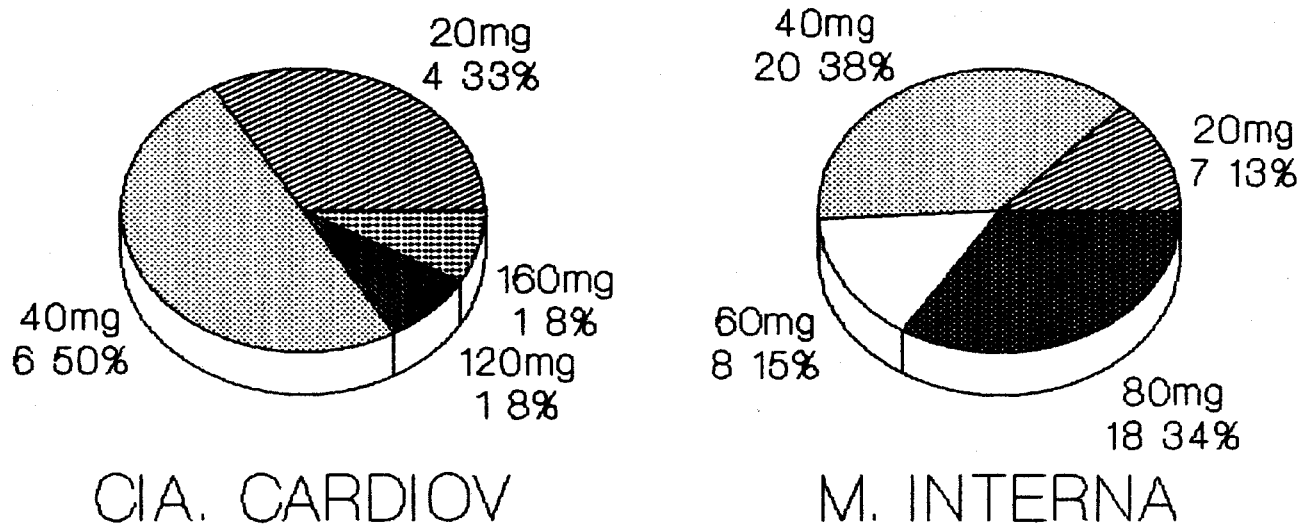


Gráfico 24. MOTIVOS DE LOS CAMBIOS DE TRATAMIENTO

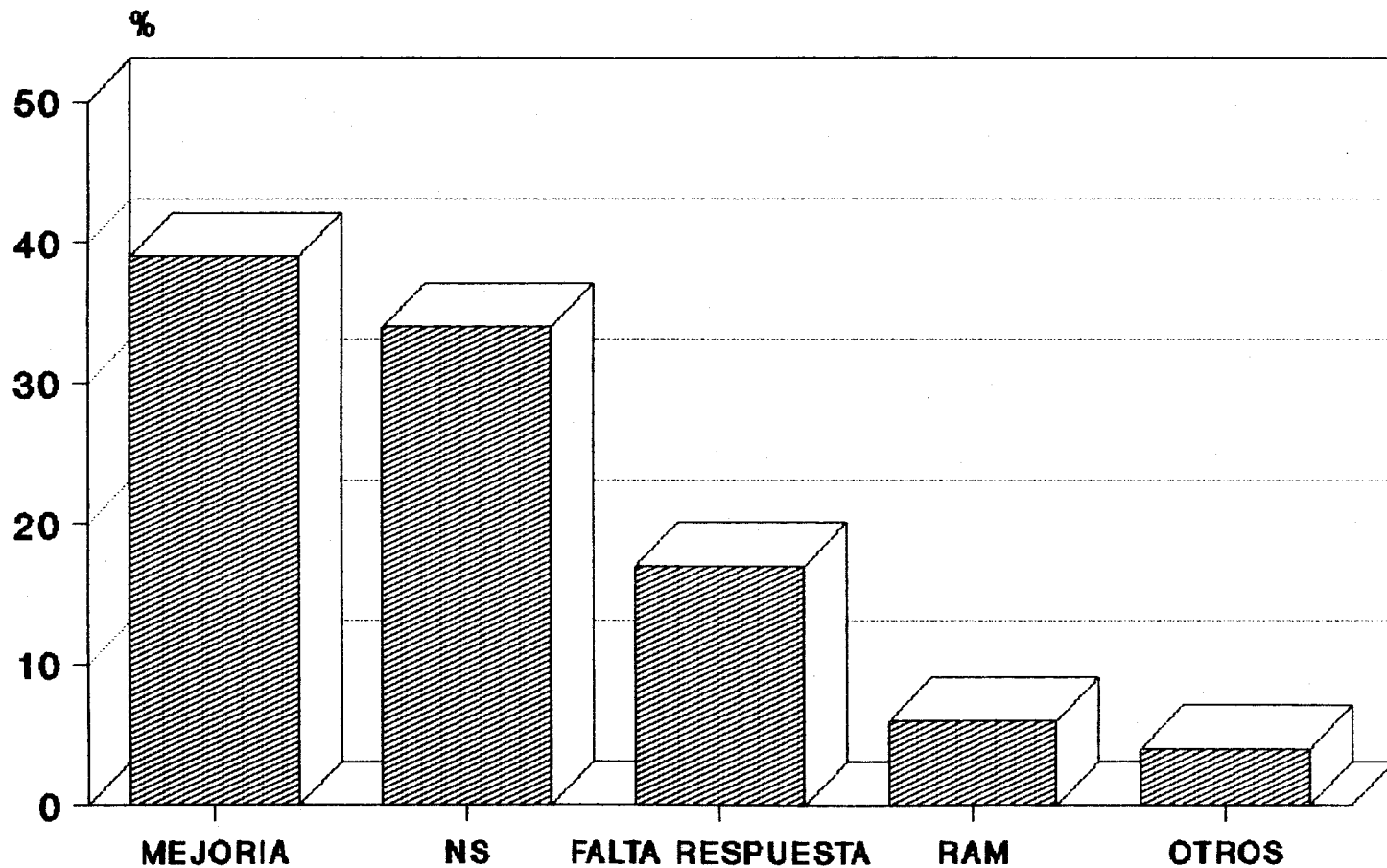
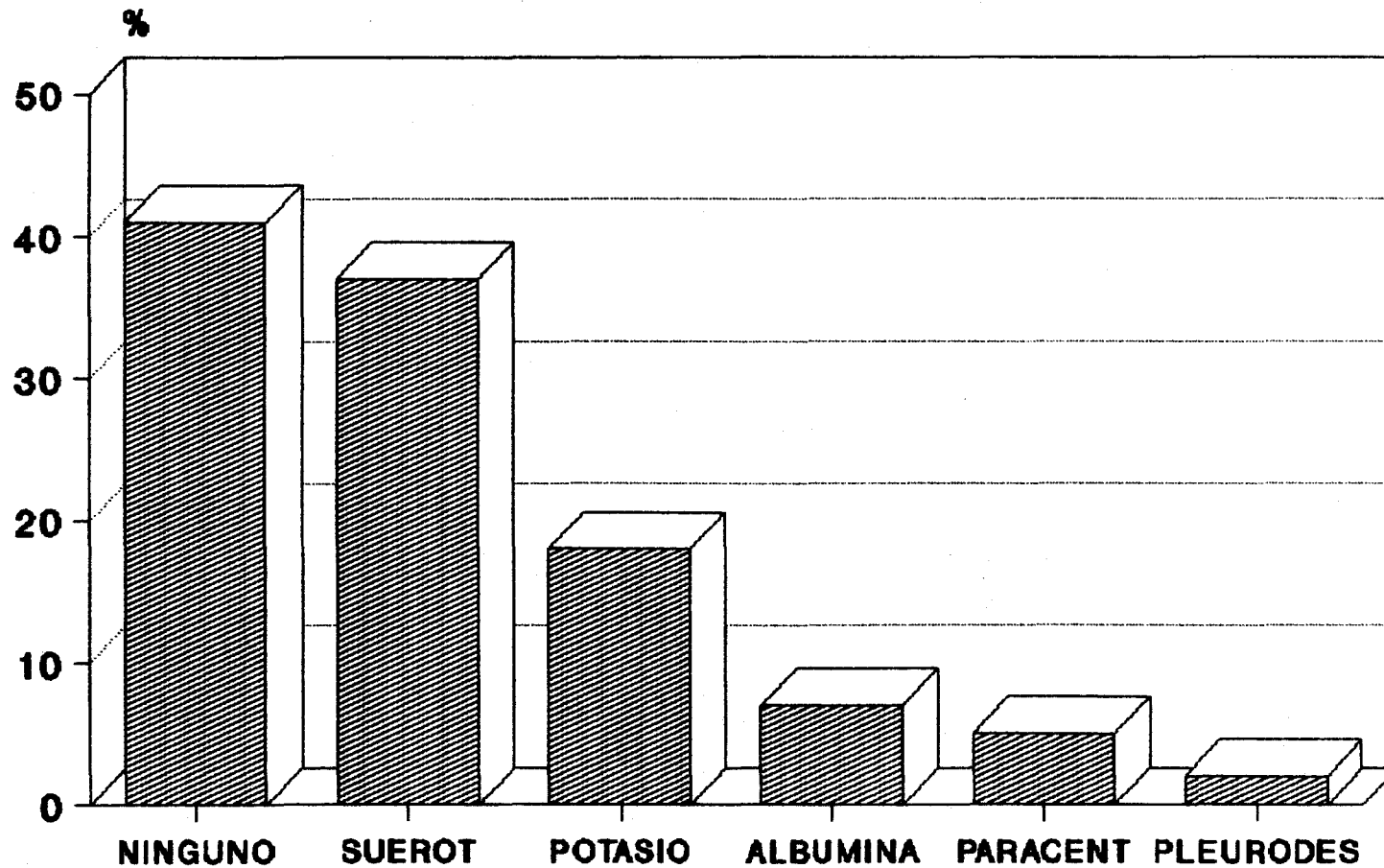
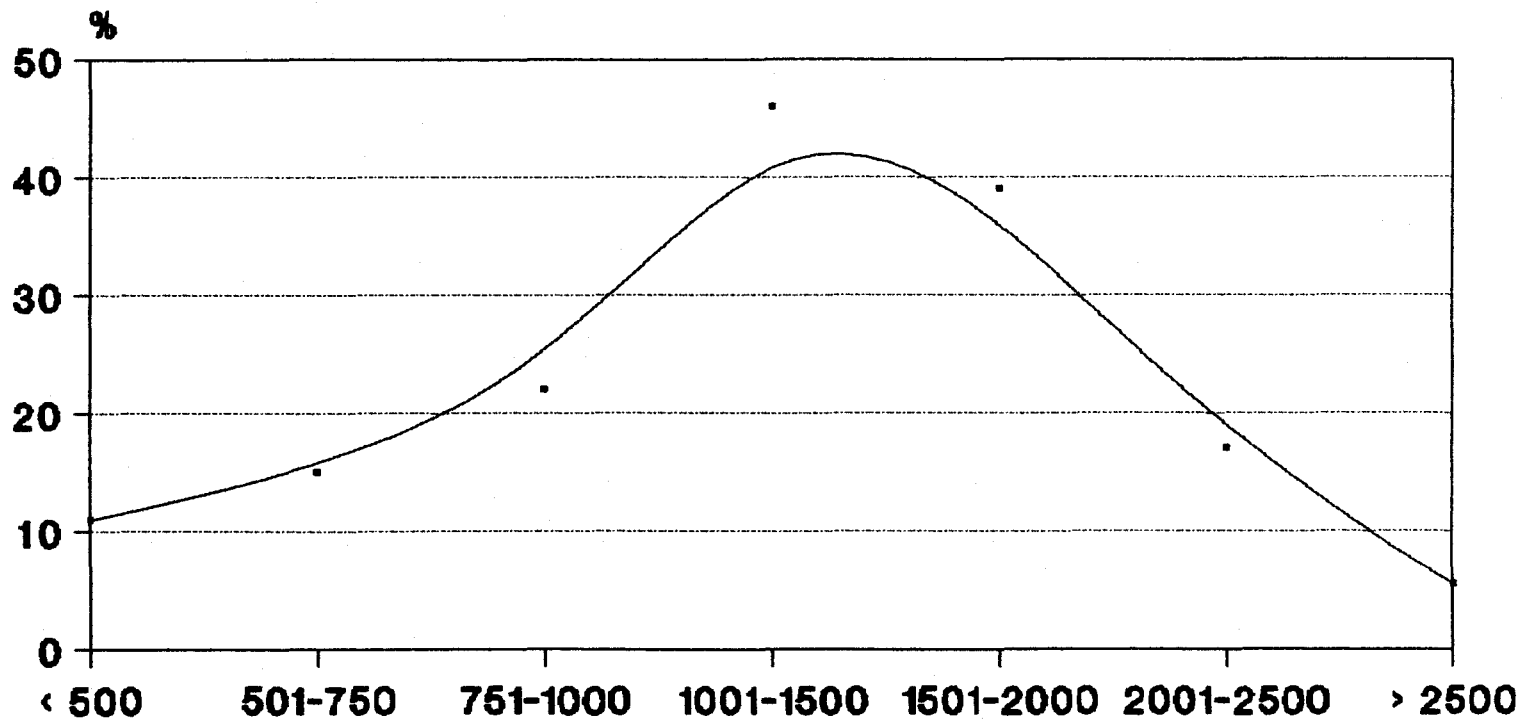


Gráfico 25. TRATAMIENTO COADYUVANTE



n= 89 pacientes

Gráfico 26. DISTRIBUCION DE LA DIURESIS MEDIA



—•— ml/día

n= 54 pacientes

GRAFICO 28. CORRELACION DIURESIS Y EDAD

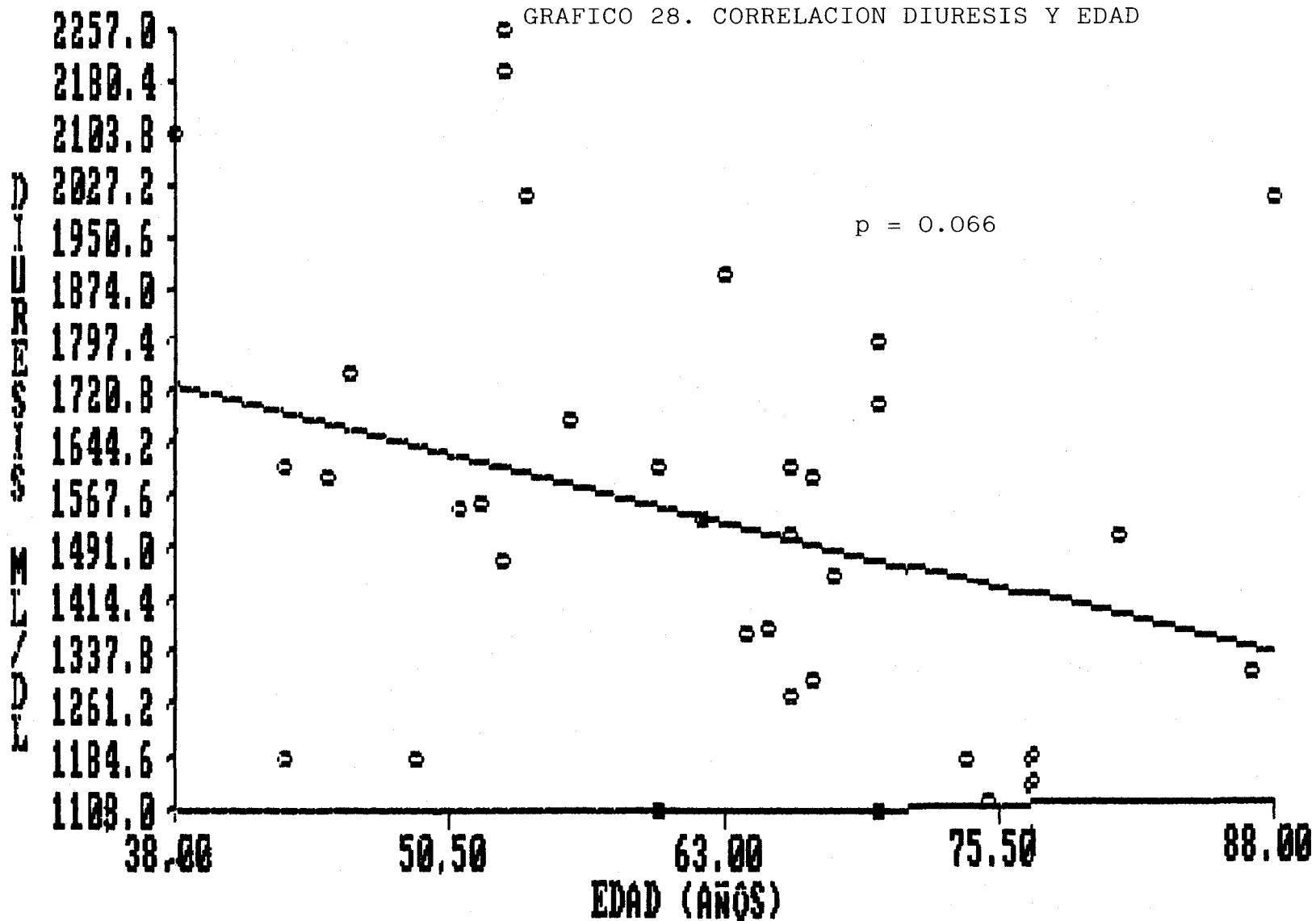
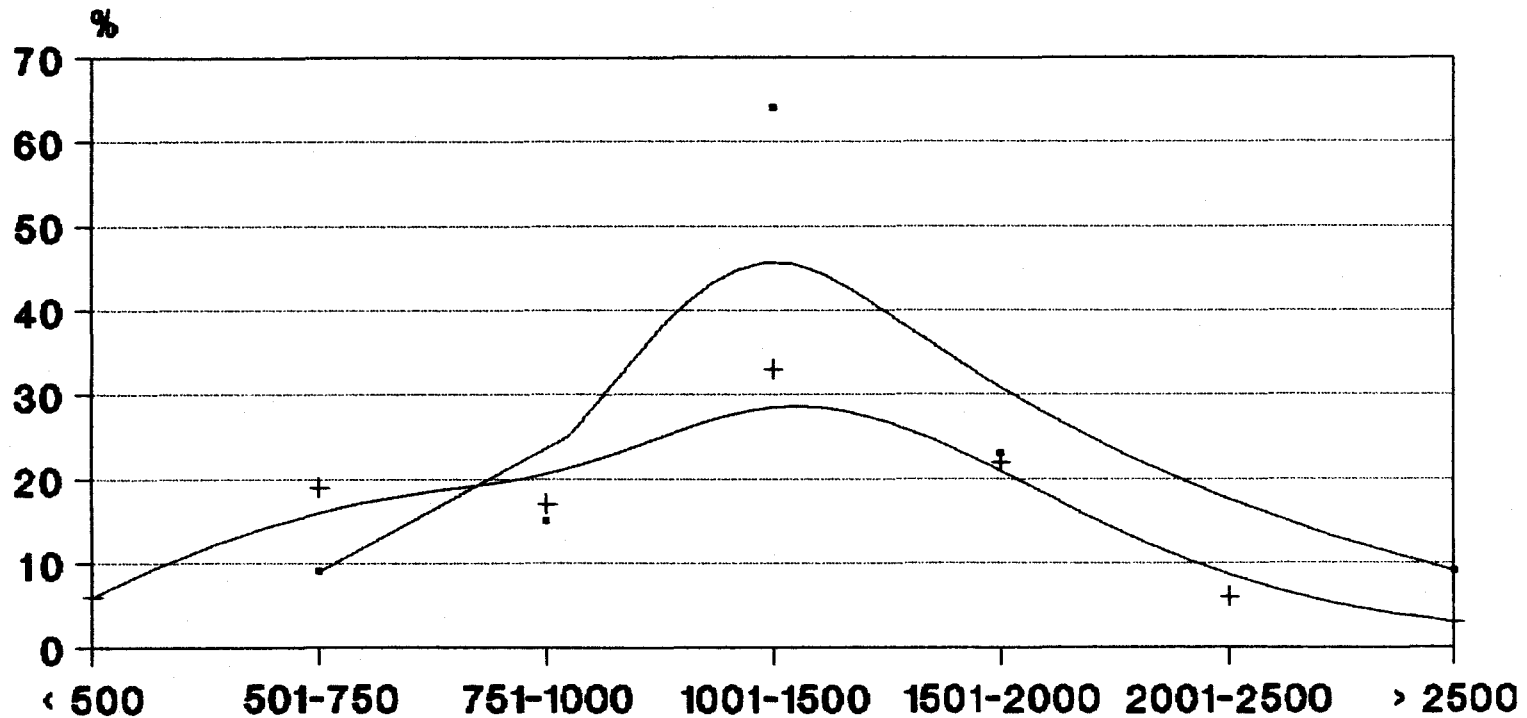


Gráfico 29. DIURESIS SEGUN UREA, CREATININA Y EDAD ≥ 65 AÑOS



— UREA-CREAT NORMAL + UREA-CREAT AUMENTADA

Gráfico 30. DIURESIS E INDICACION CLINICA

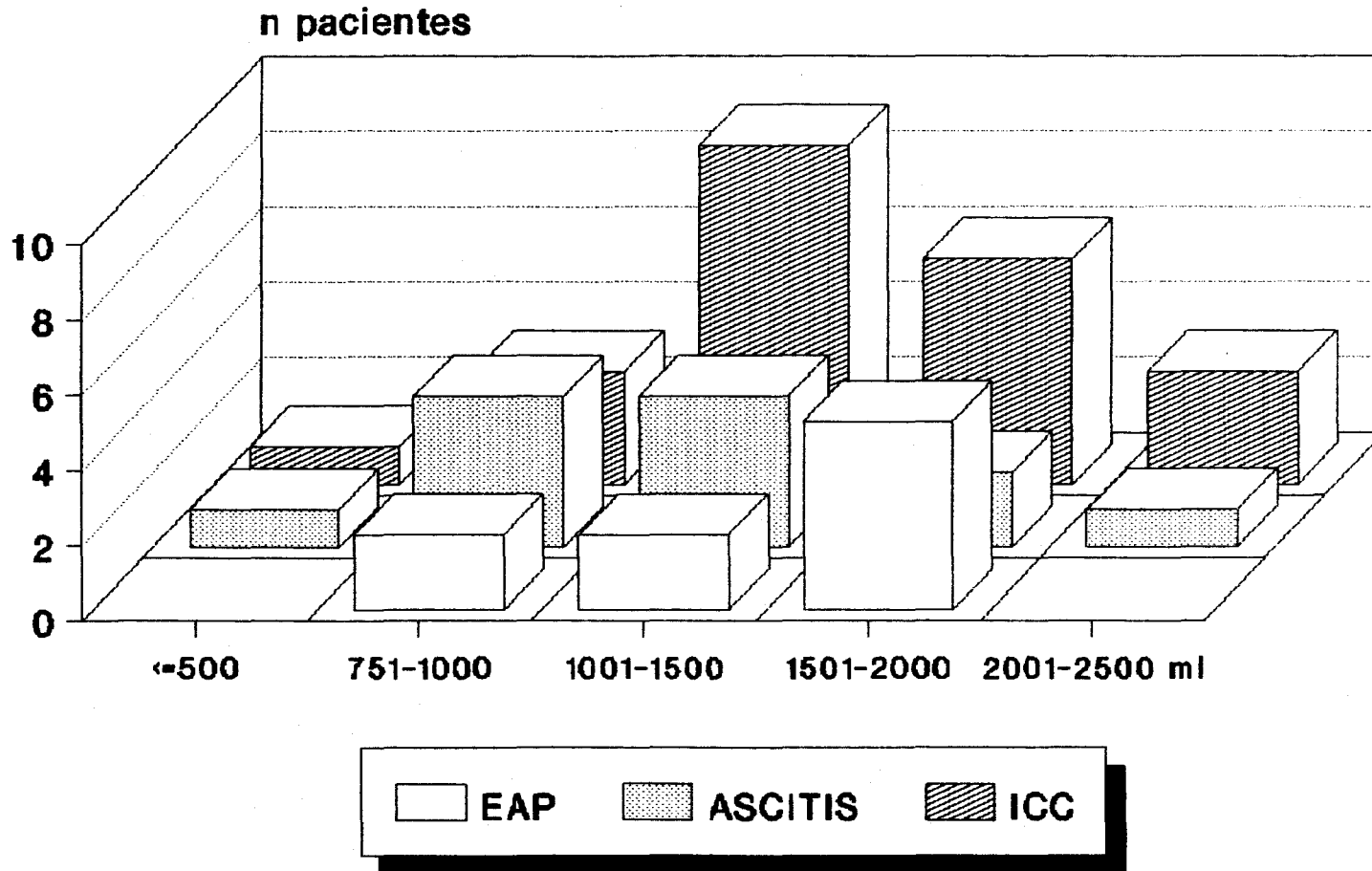
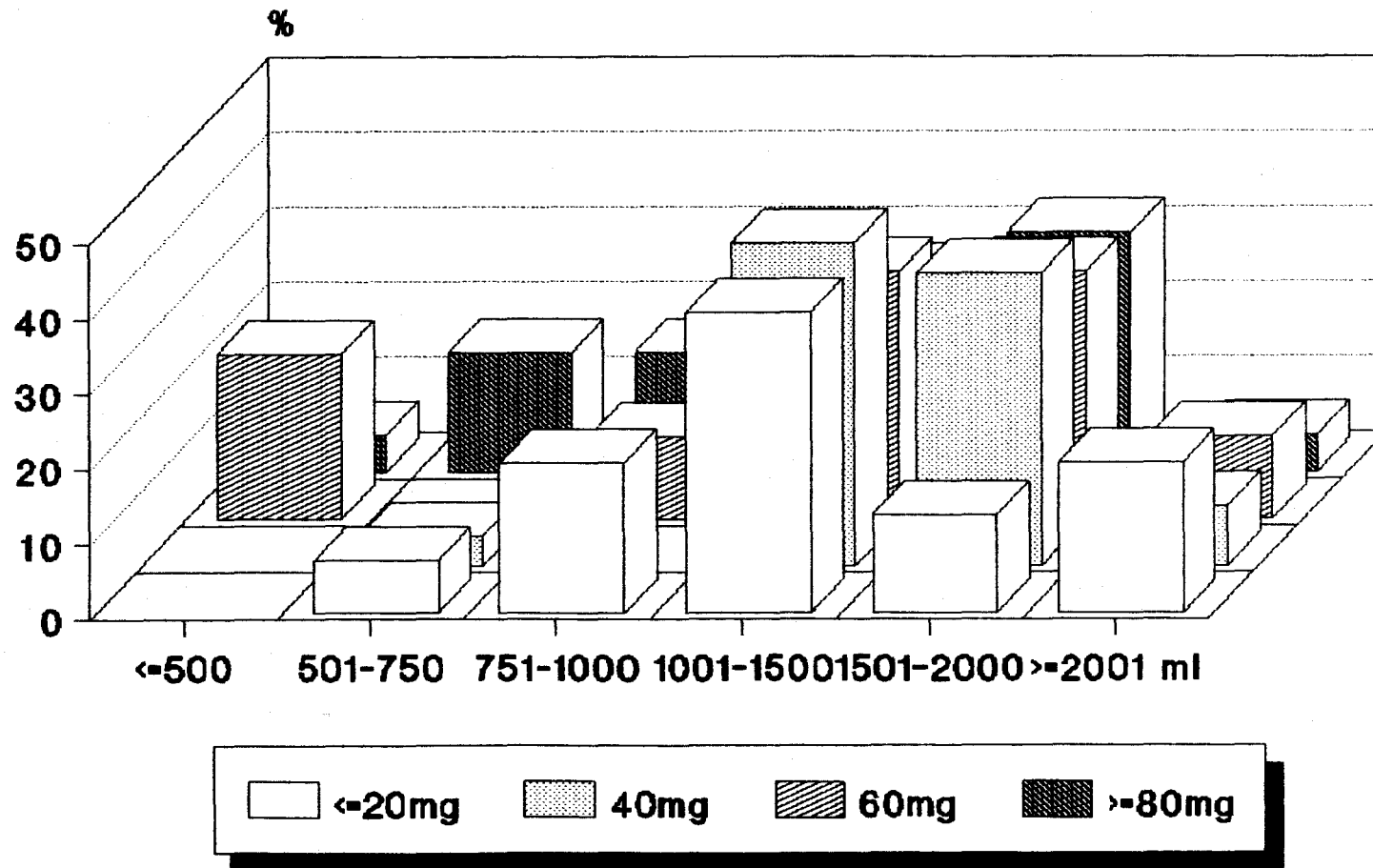
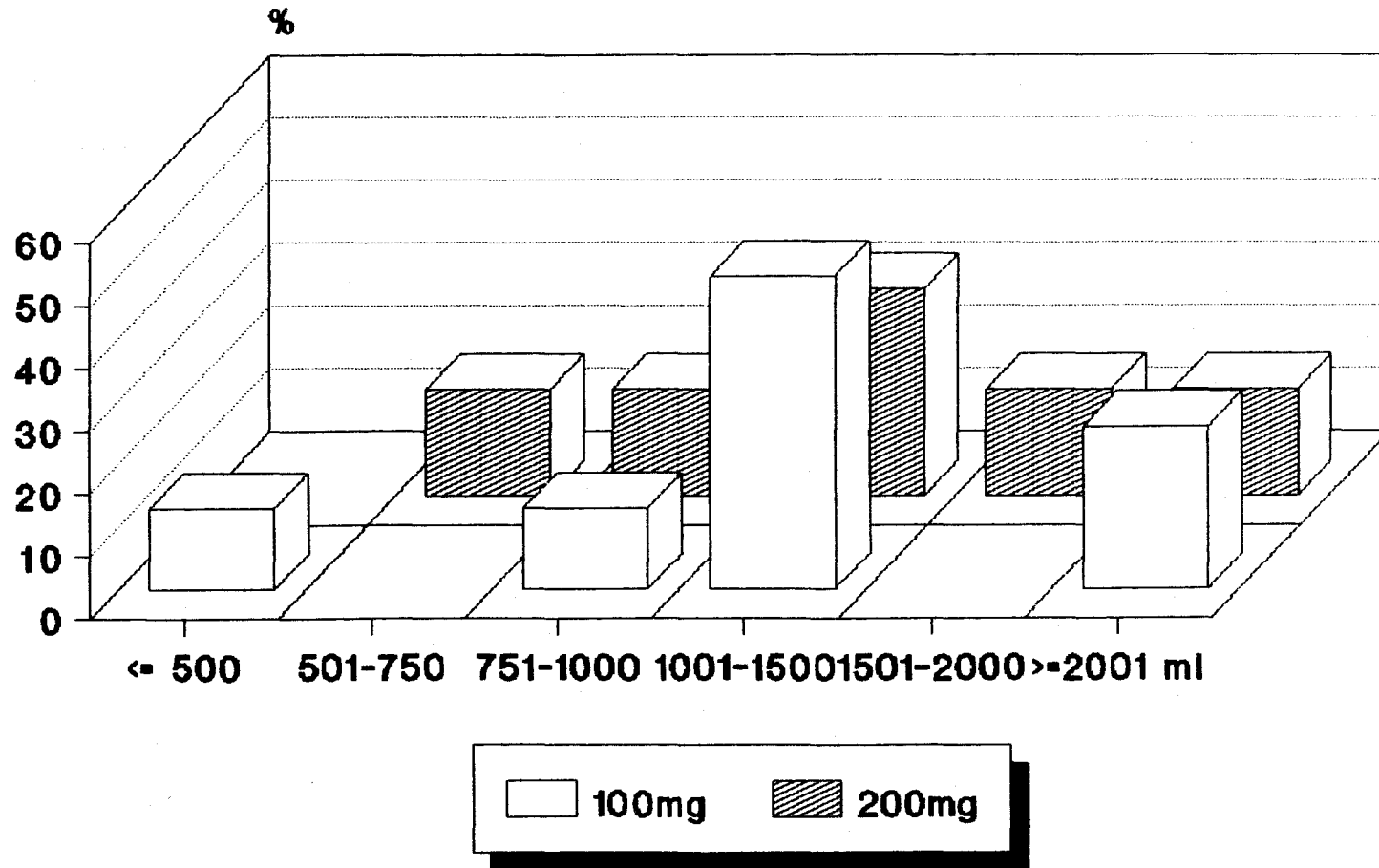


Gráfico 31. DIURESIS Y DOSIS DIARIA DE FUROSEMIDA SOLA



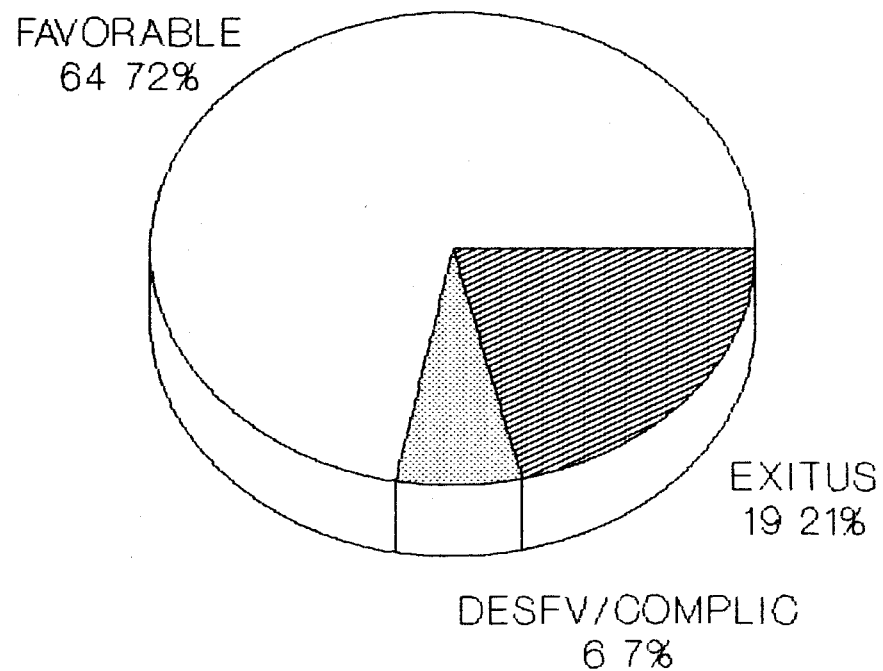
n= 66

Gráfico 32. DIURESIS Y DOSIS DIARIA DE ESPIRONOLACTONA SOLA



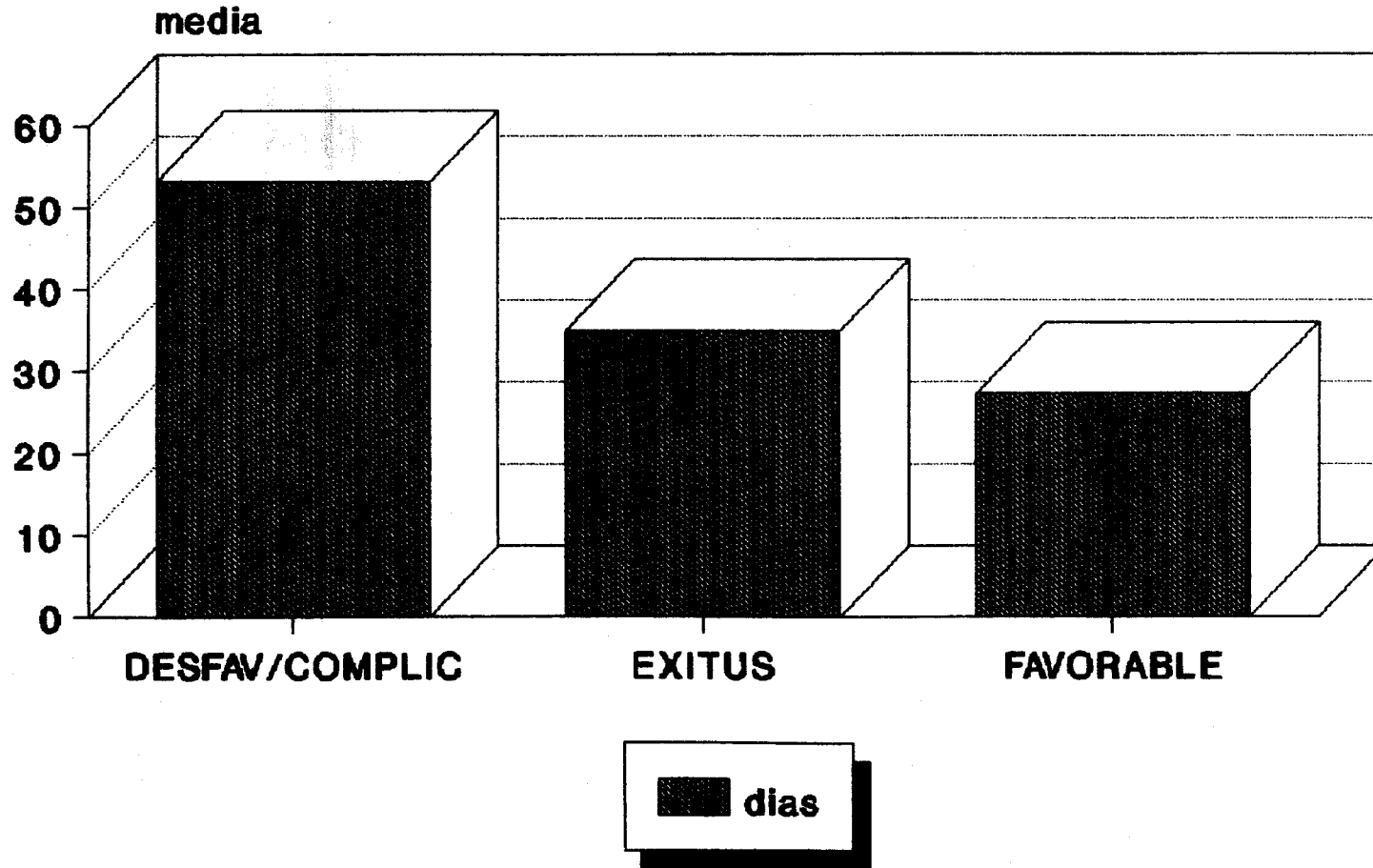
n= 14

Gráfico 33. EVOLUCION CLINICA



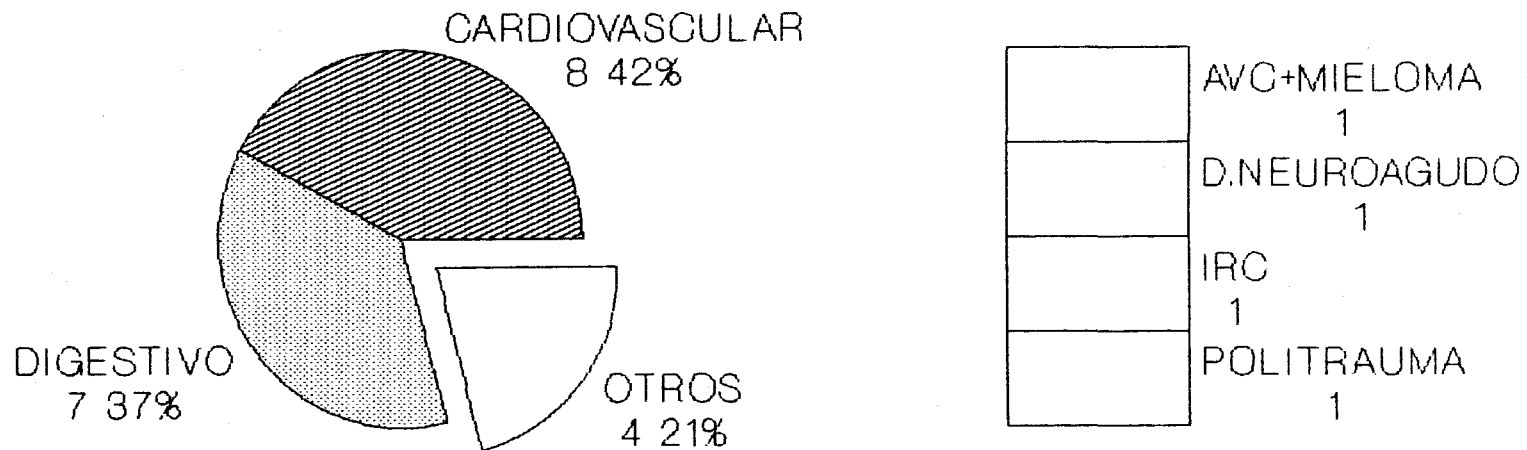
n= 89 pacientes

Gráfico 34. DURACION INGRESO Y EVOLUCION CLINICA



n= 89 pacientes

Gráfico 35. MOTIVOS INGRESO DE LOS EXITUS



n= 19 pacientes

Gráfico 36. MOTIVOS INGRESO EN LOS EXITUS VERSUS GLOBAL

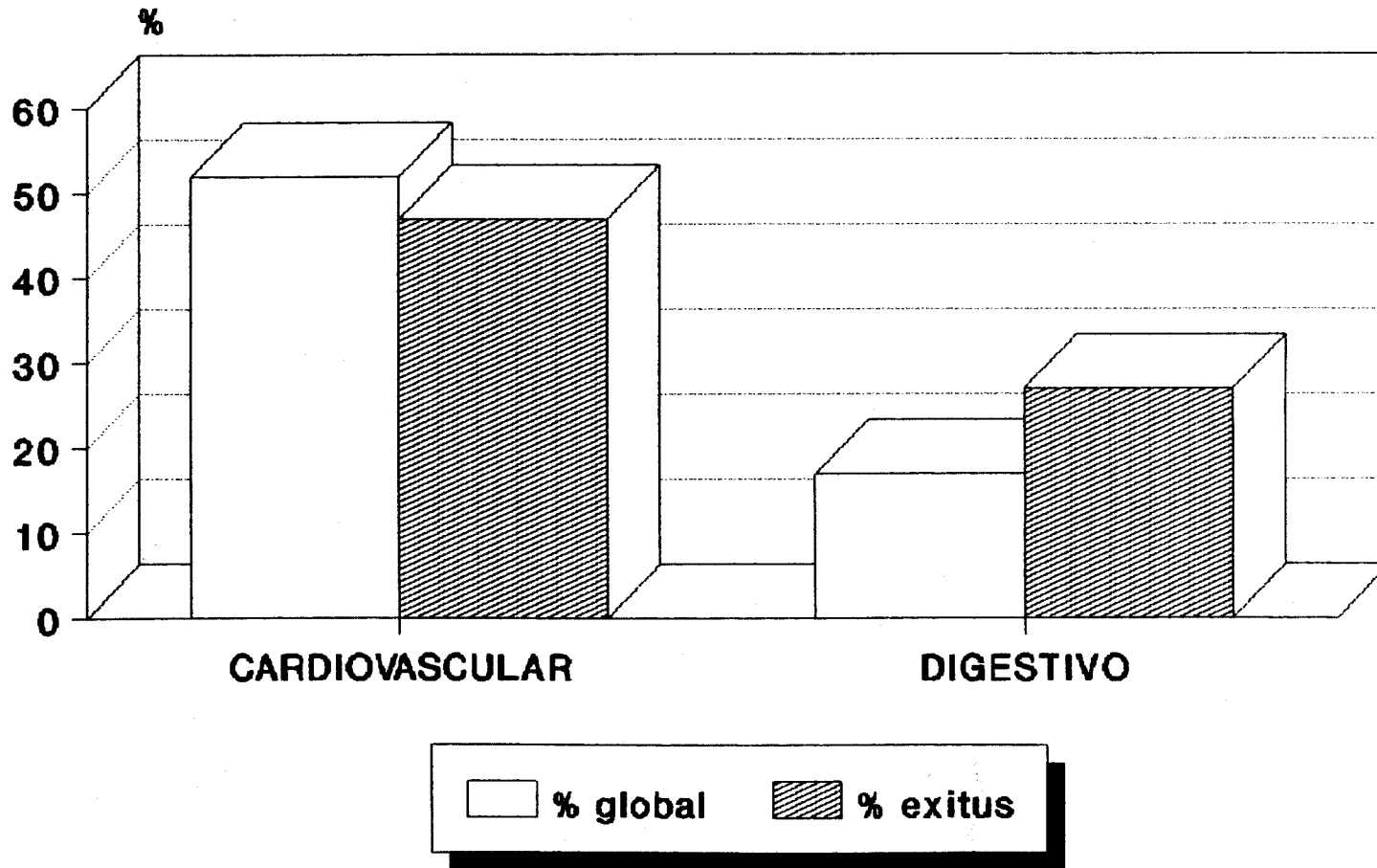


Gráfico 37. PRINCIPALES MOTIVOS DE INGRESO EN LOS EXITUS

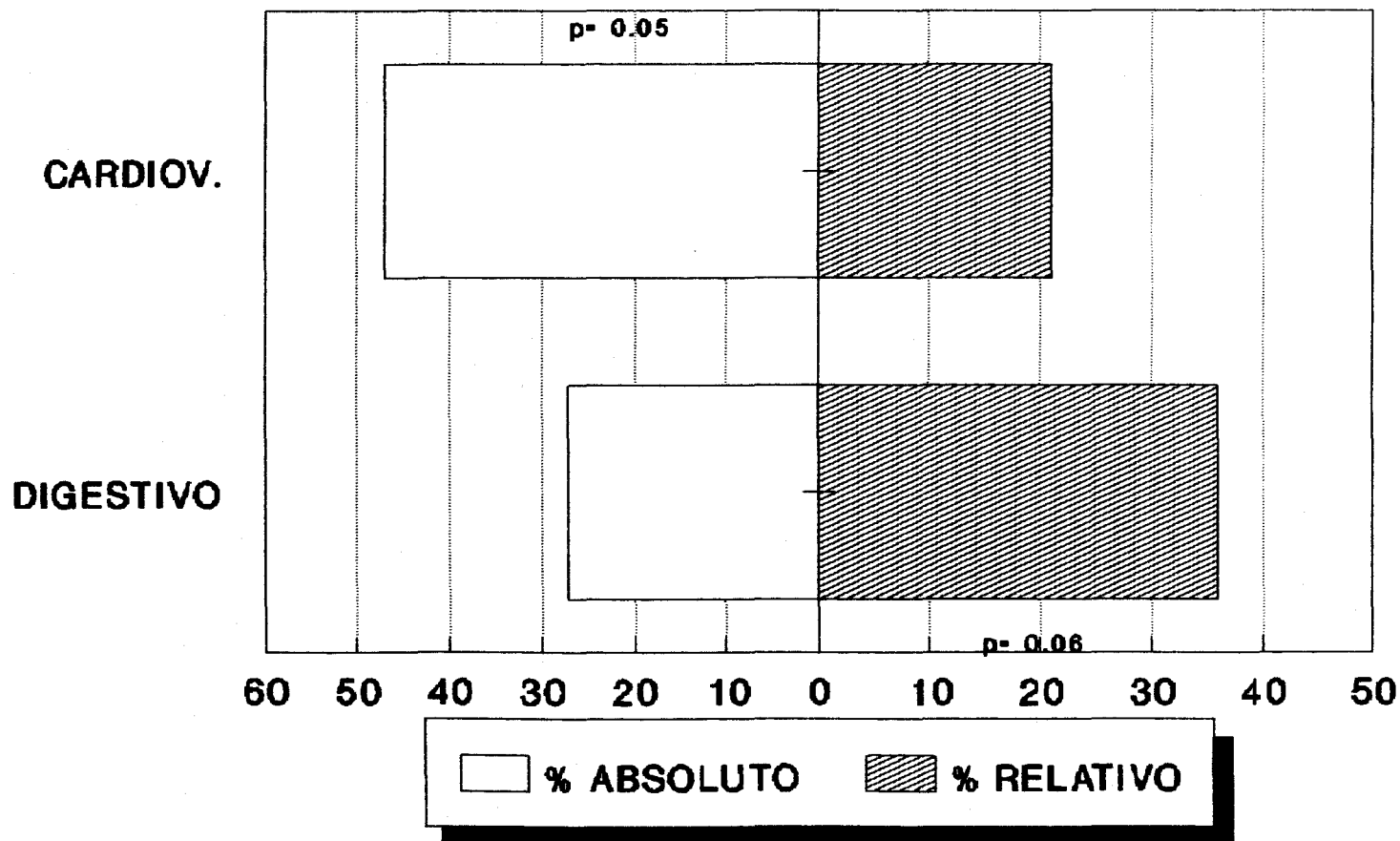


Gráfico 38. MORTALIDAD INGRESOS CARDIOVASCULARES

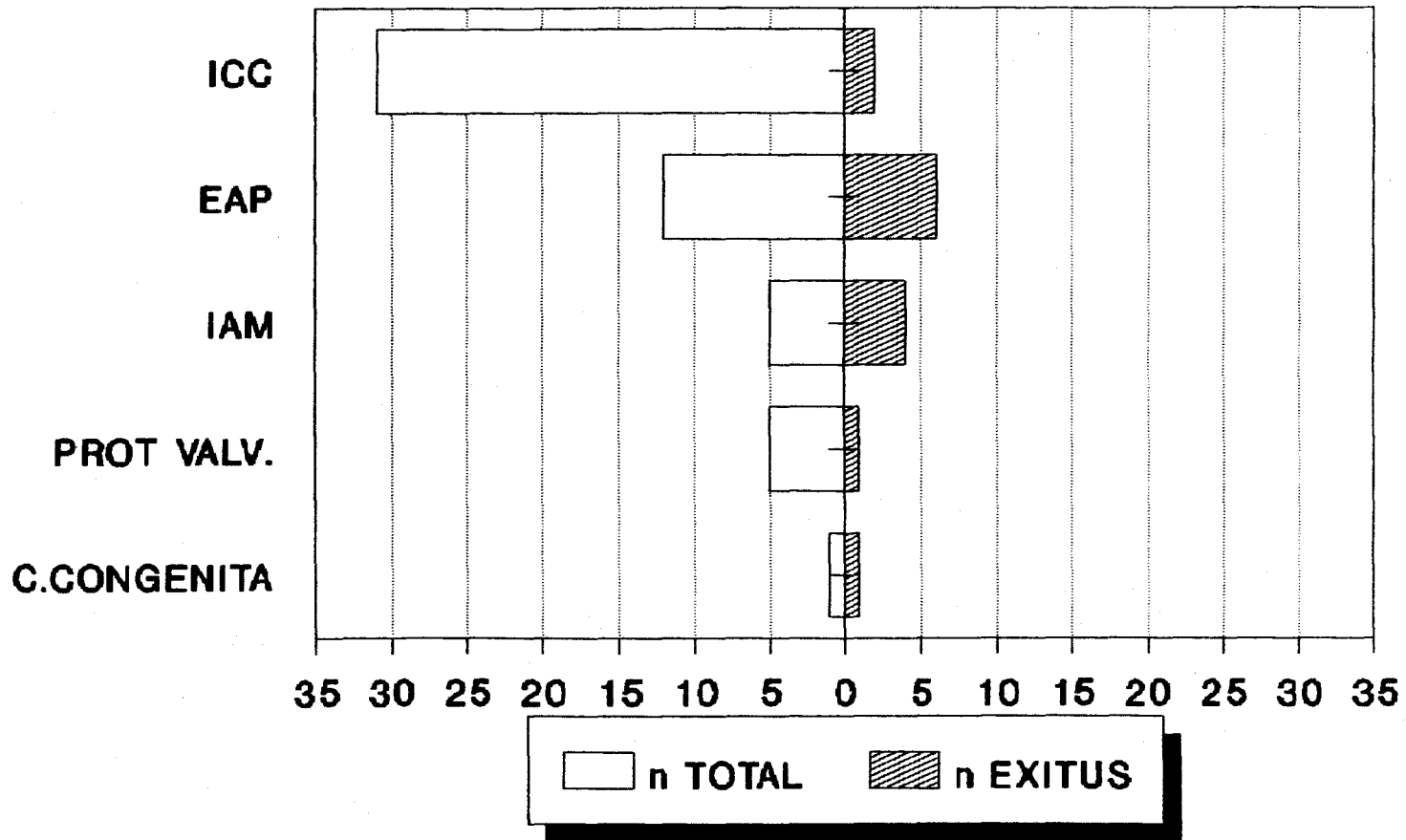


Gráfico 39. MORTALIDAD INGRESOS DIGESTIVOS

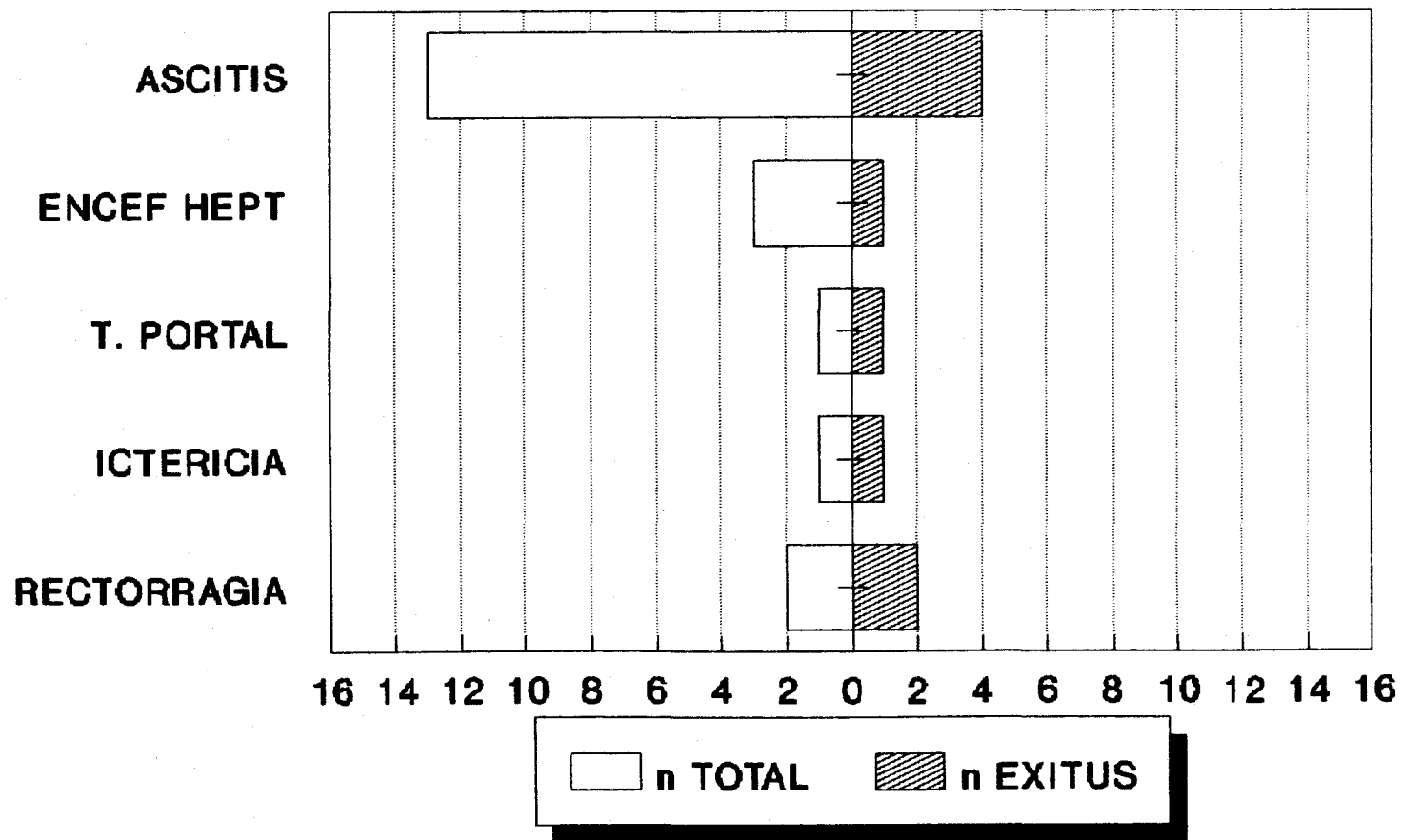
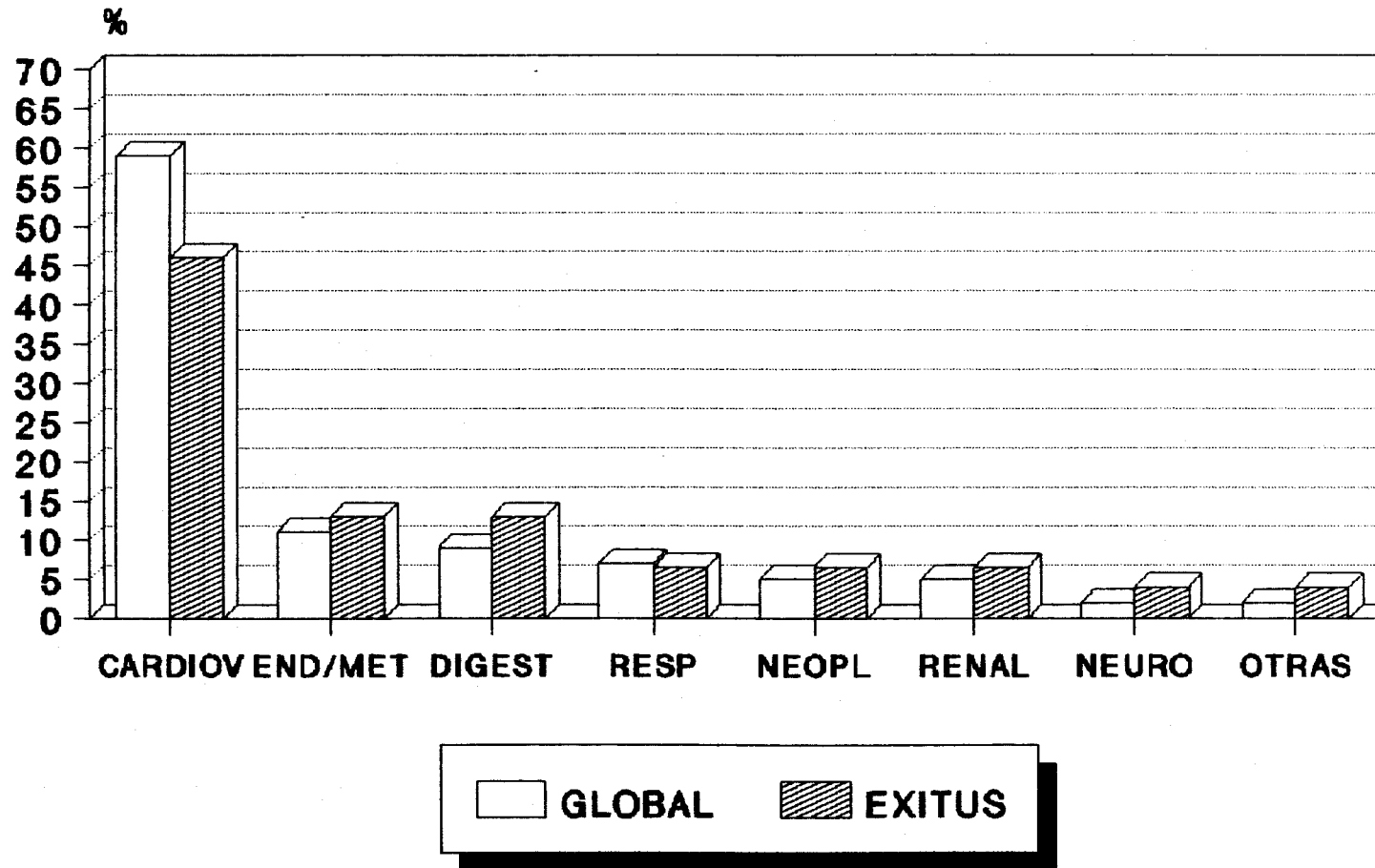


Gráfico 40. PATOLOGIA DE BASE Y/O ASOCIADA



n global (246), n exitus (46)

Gráfico 41. DIURESIS Y EVOLUCION CLINICA

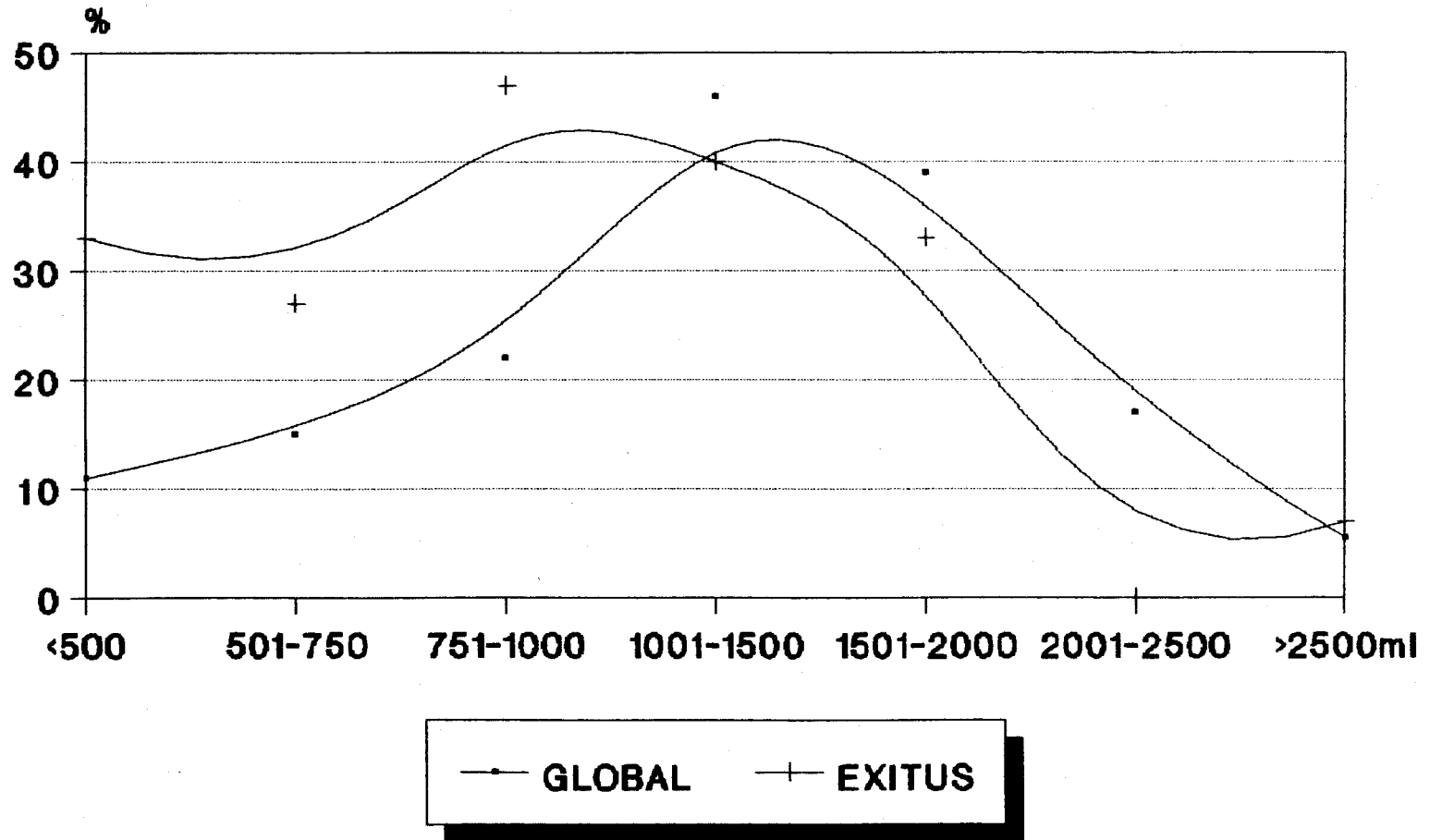
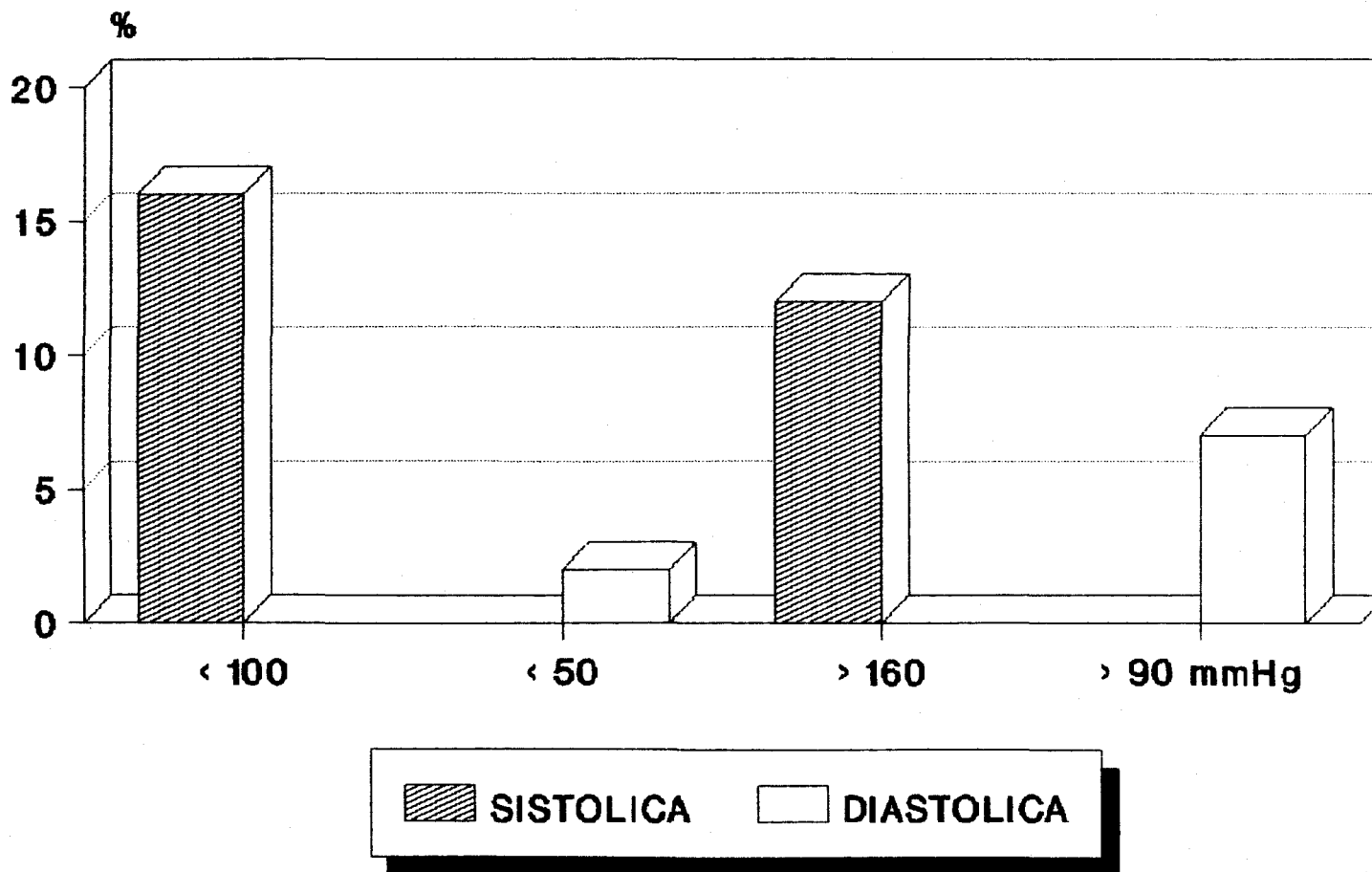


Gráfico 42. ALTERACIONES DE LA TENSION ARTERIAL



n= 81 pacientes

GRAFICO 43. CORRELACION UREA Y CREATININA

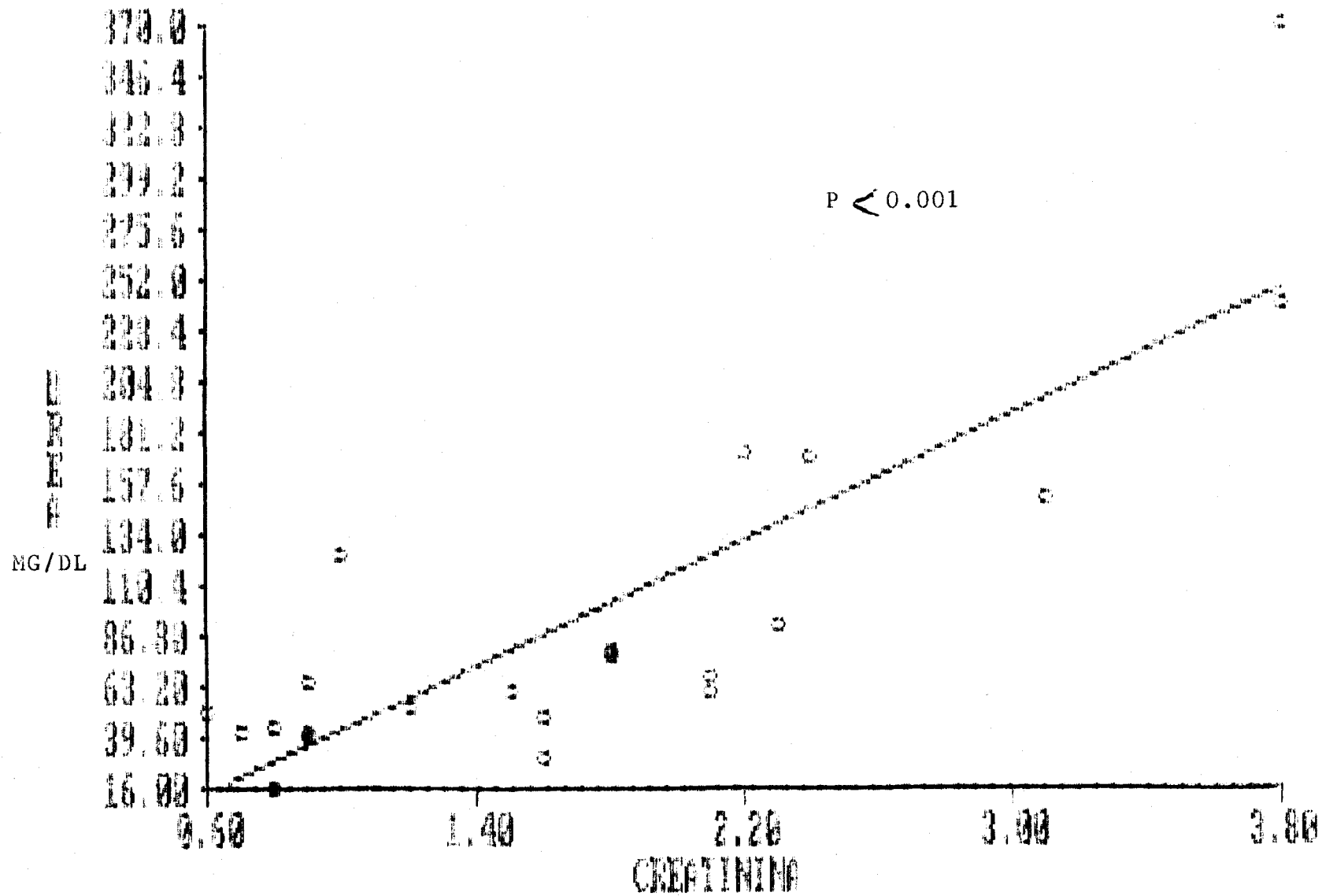
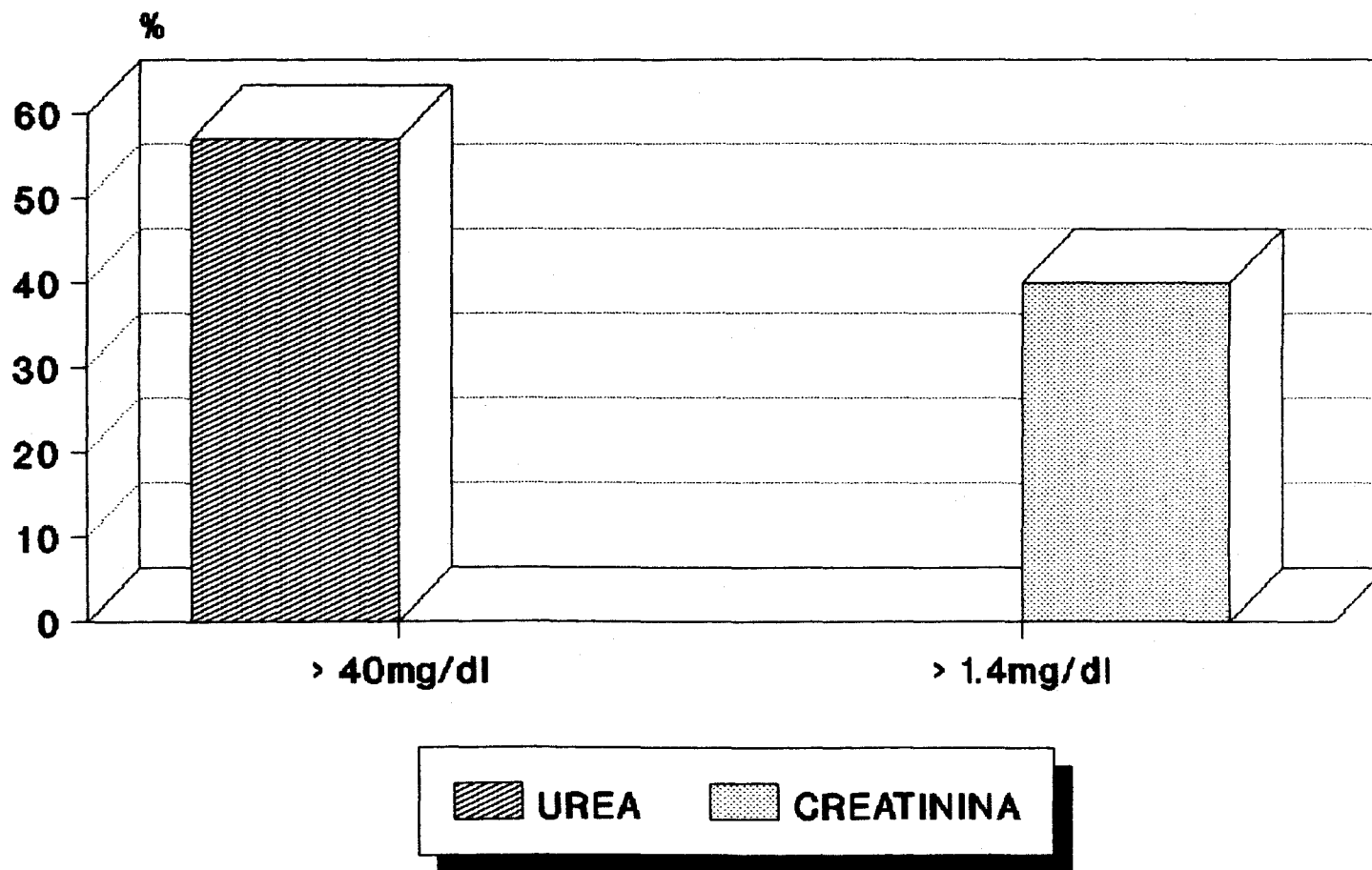
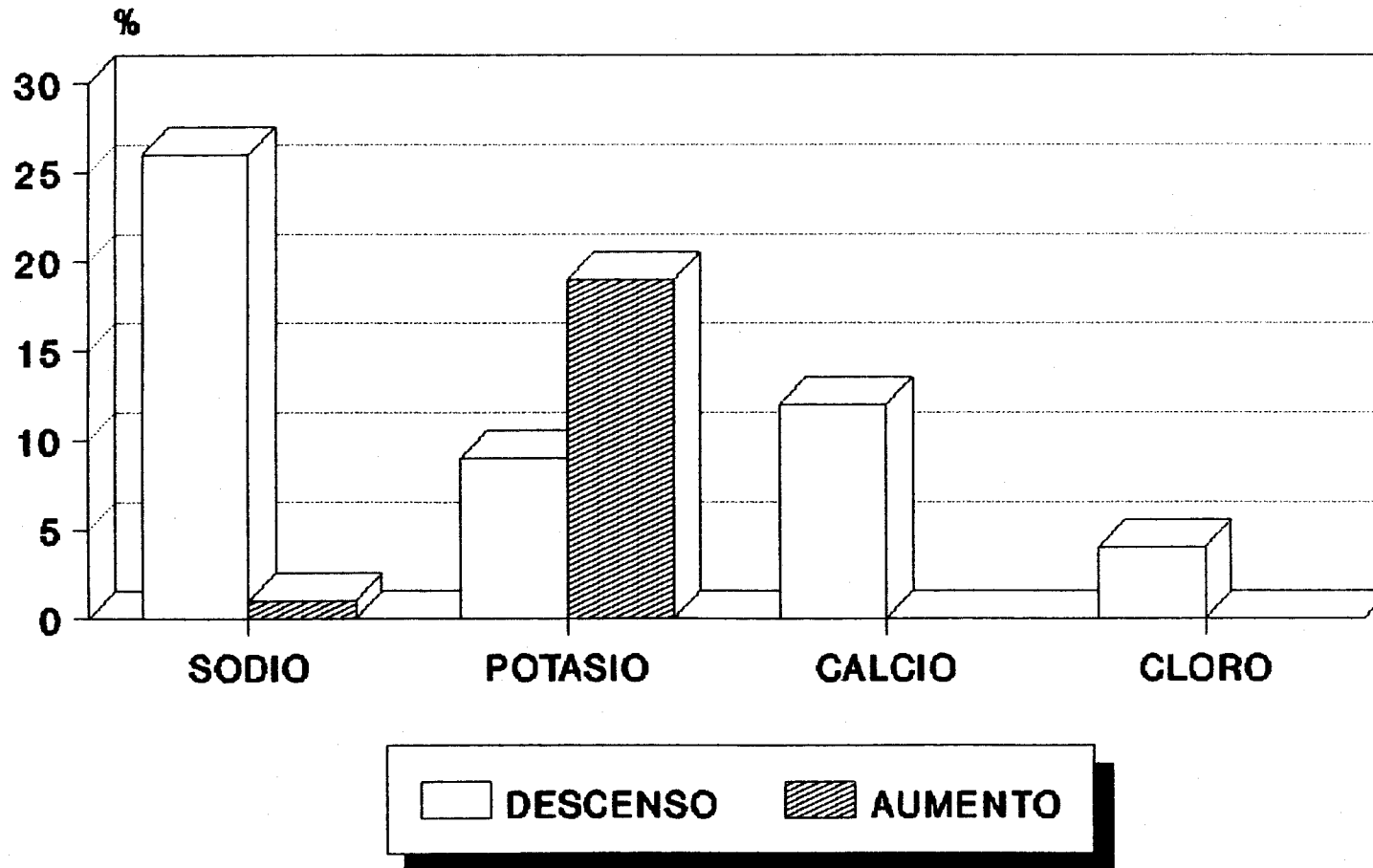


Gráfico 44. ALTERACIONES RENALES



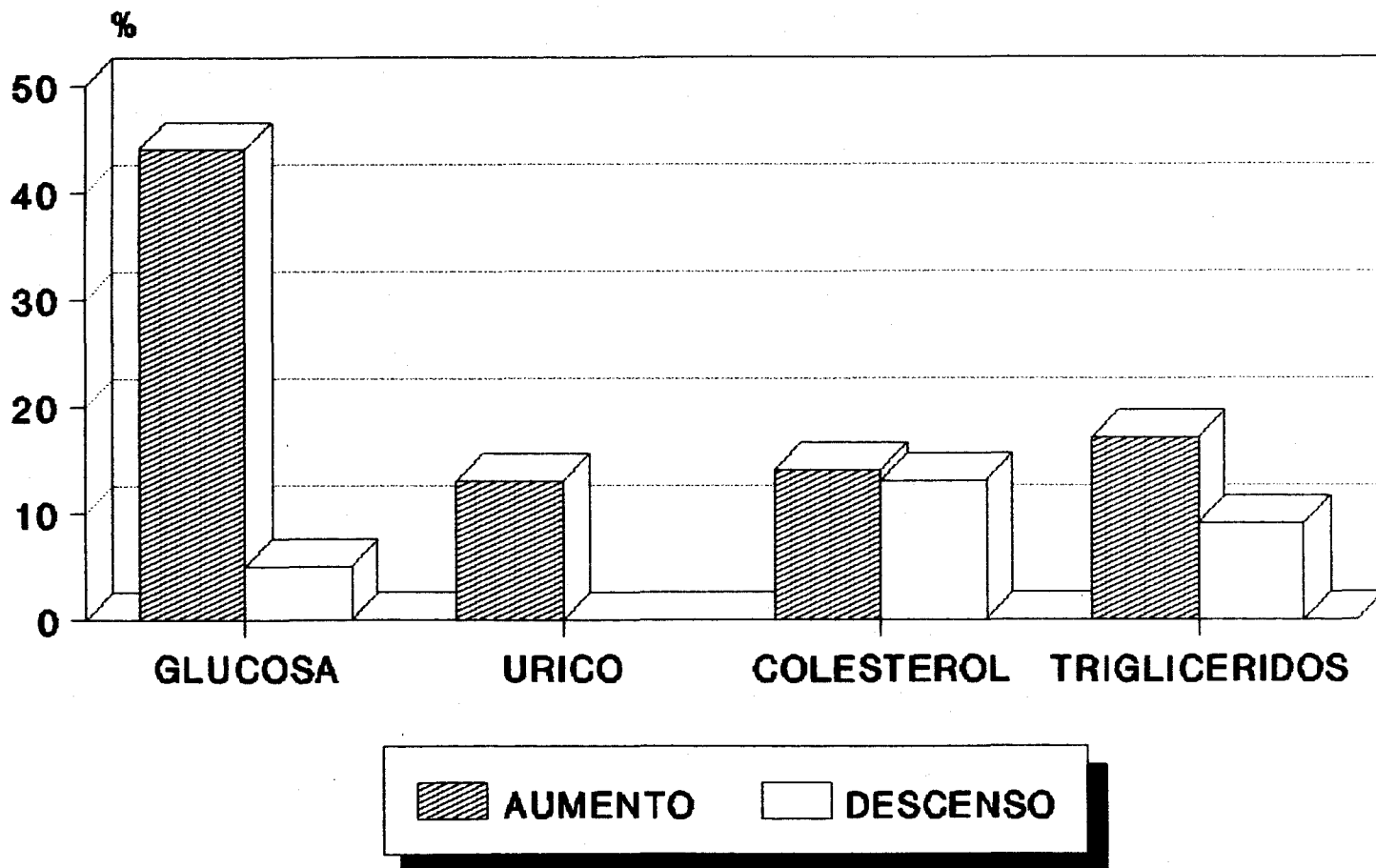
n UREA=65, n CREAT=50

Gráfico 45. ALTERACIONES DEL IONOGRAMA



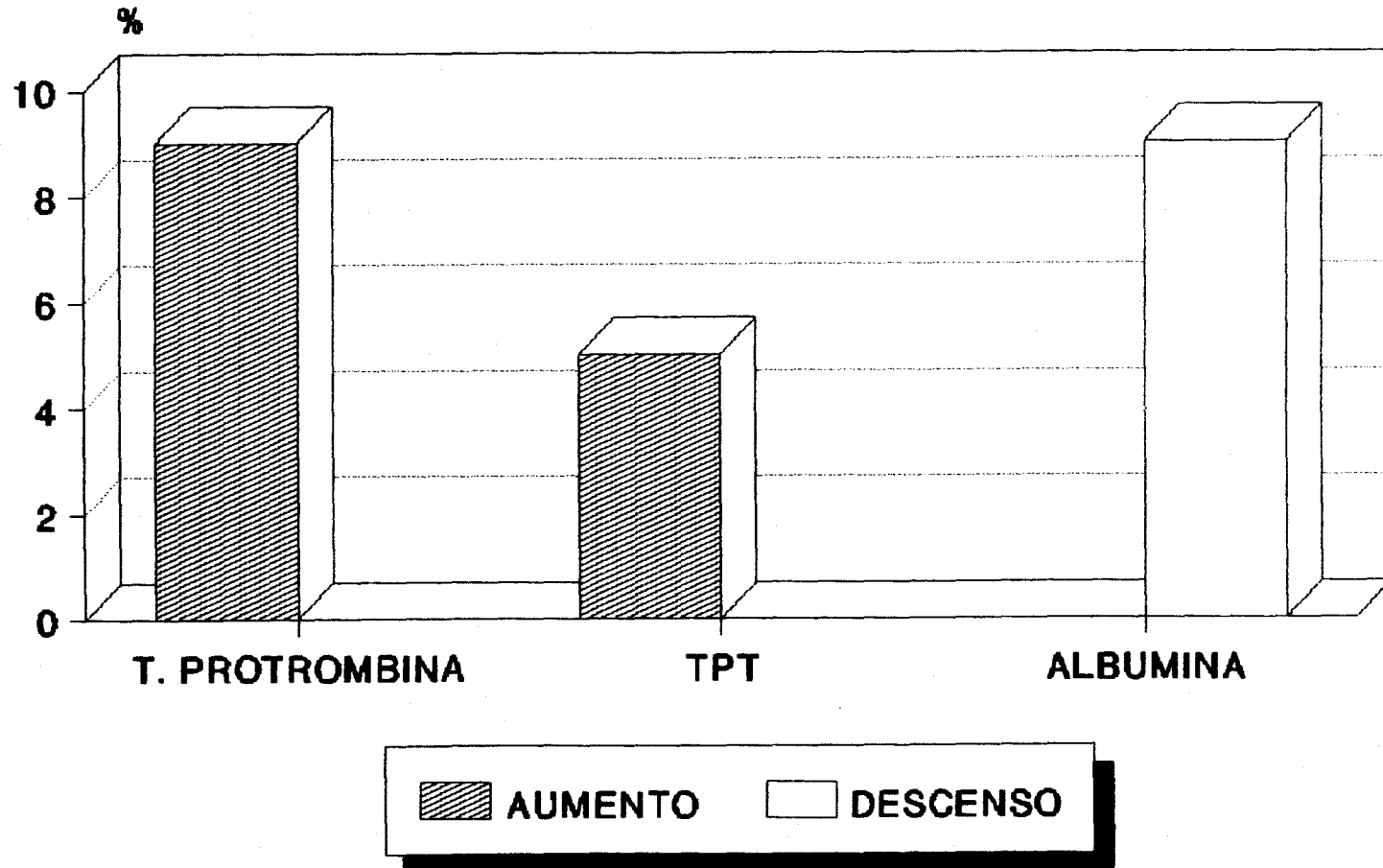
n= 84 pacientes

Gráfico 46. ALTERACIONES ENDOCRINO-METABOLICAS



n= 79 pacientes

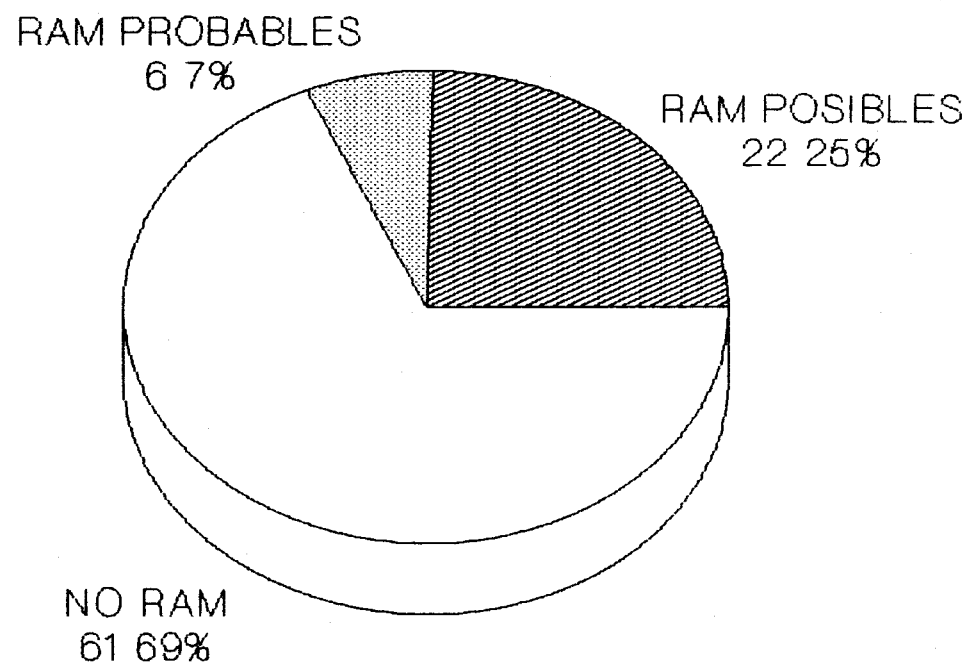
Gráfico 47. ALTERACIONES DE LA FUNCION HEPATICA



n= 79 pacientes

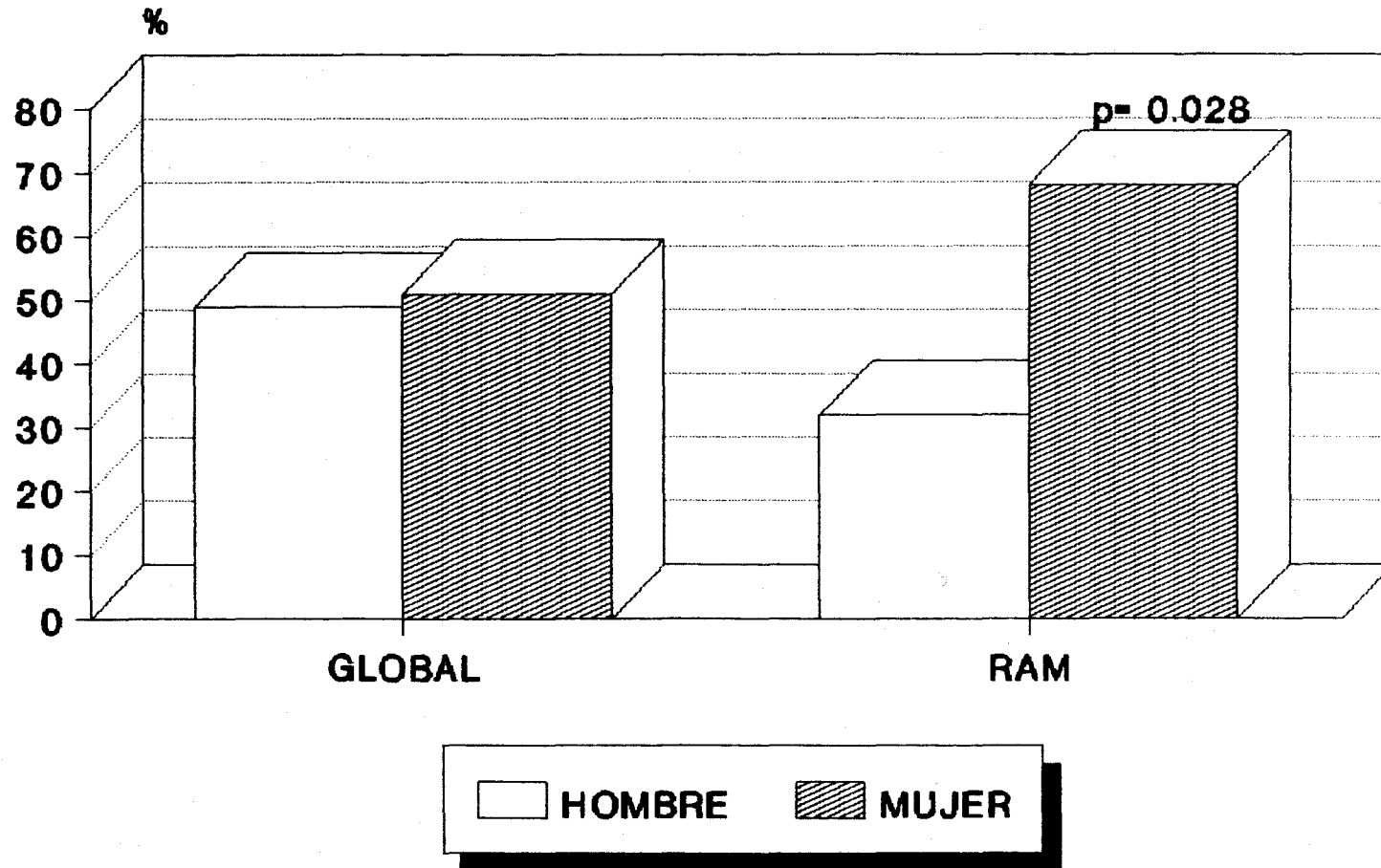


Gráfico 48. R. ADVERSAS INCIDENCIA E IMPUTABILIDAD



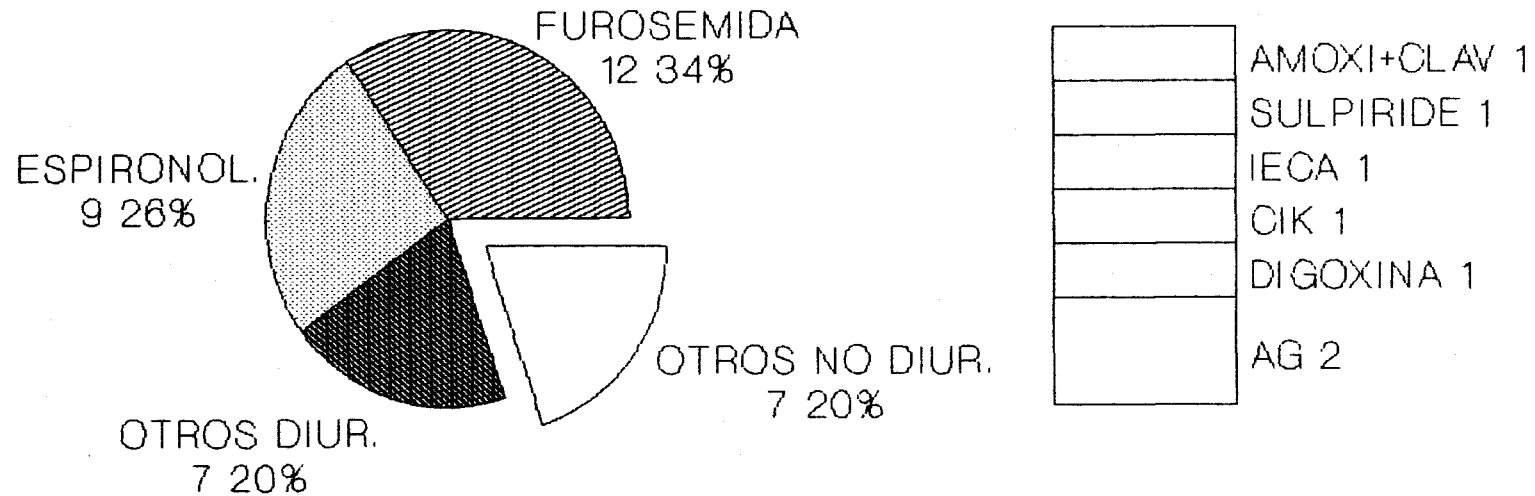
n= 89 pacientes

Gráfico 49. DISTRIBUCION R. ADVERSAS SEGUN SEXO



n= 91 pacientes

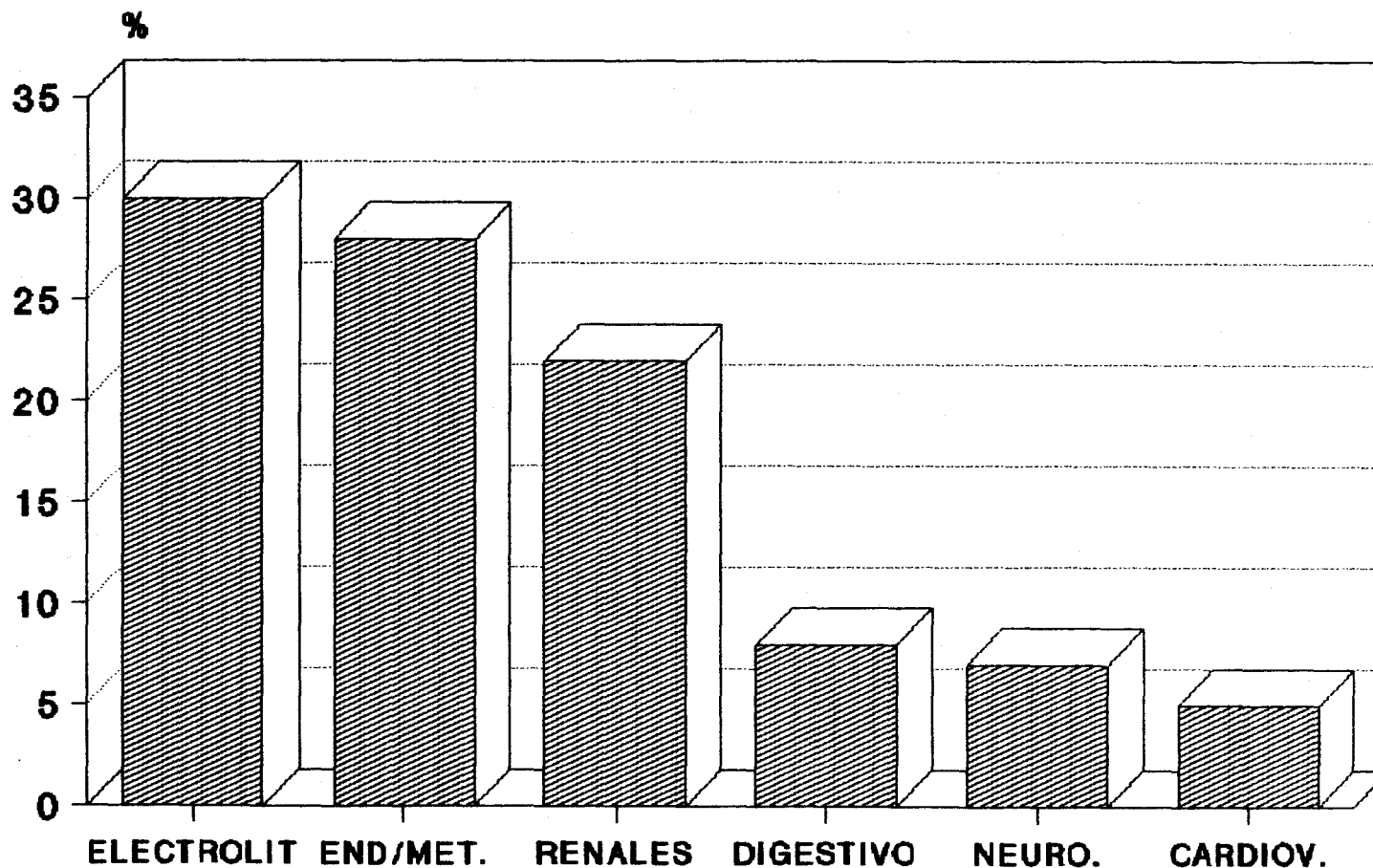
Gráfico 50. R. ADVERSAS (FARMACOS SOSPECHOSOS)



n= 35 fármacos

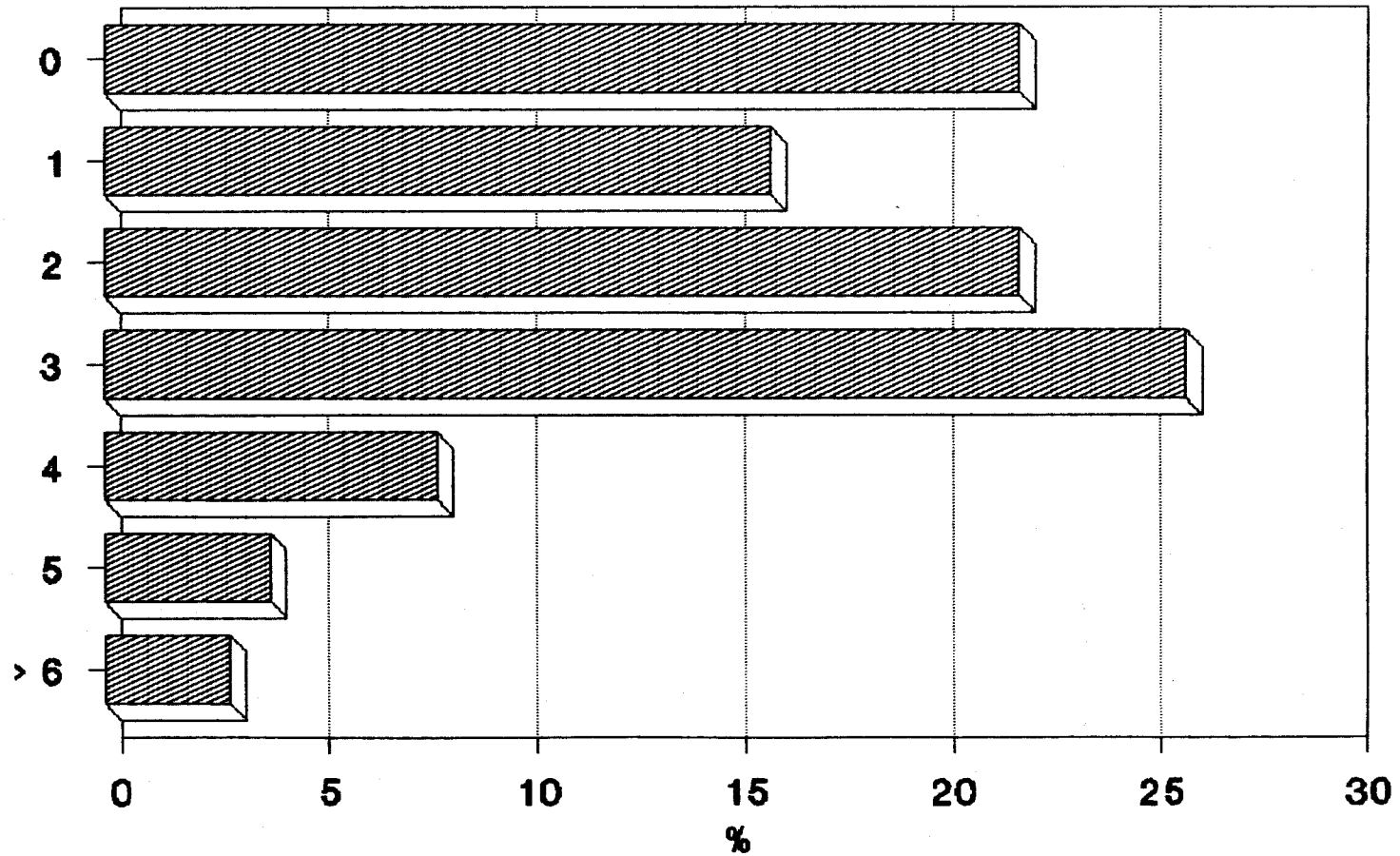
Gráfico 51. R. ADVERSAS

DISTRIBUCION APARATOS Y SISTEMAS



n= 60 RAM (28 pacientes)

Gráfico 52. NUMERO INTERACCIONES POTENCIALES



n= 151 (89 pacientes)

Gráfico 53. INTERACCIONES (DISMINUCION EFECTO TERAPEUTICO)

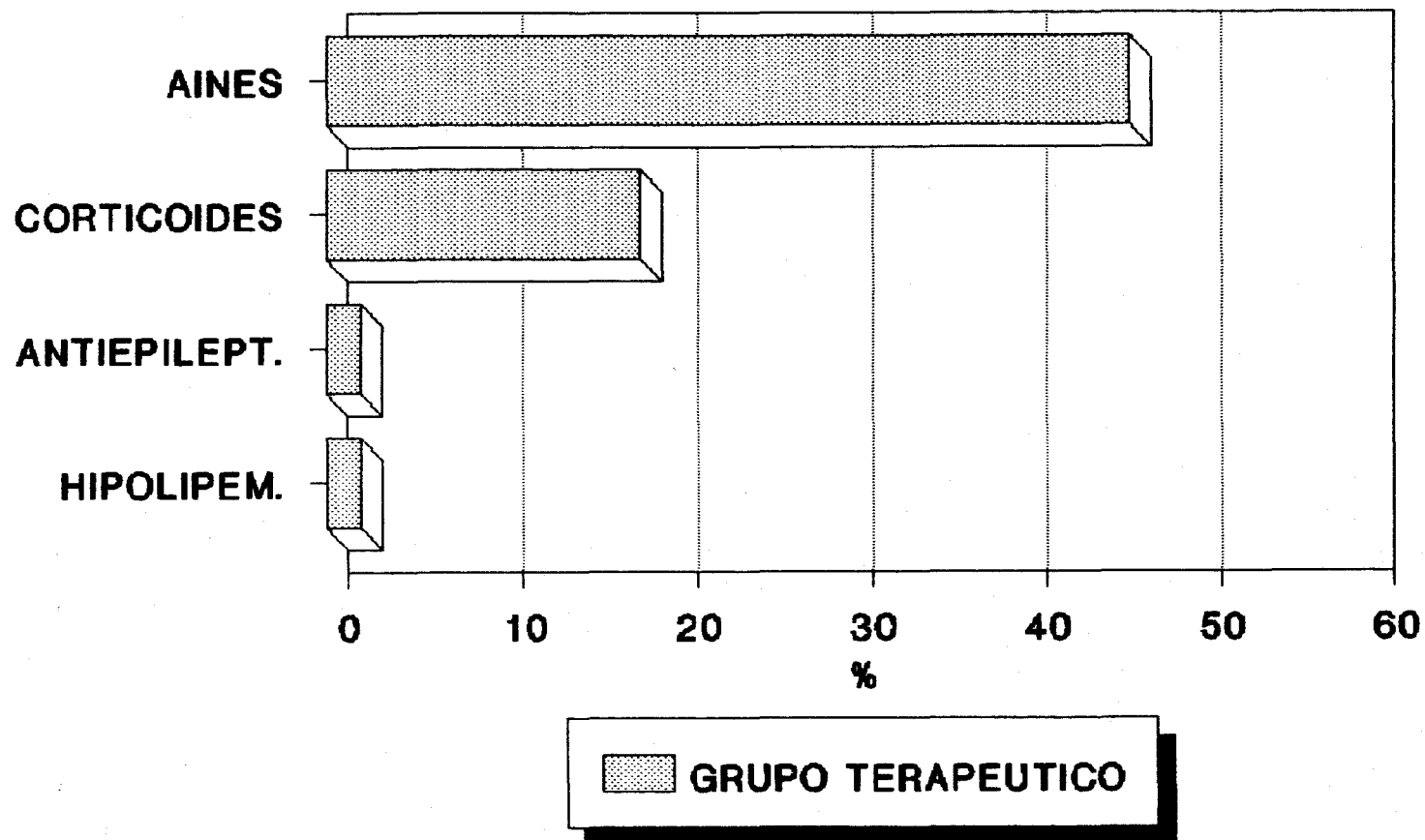
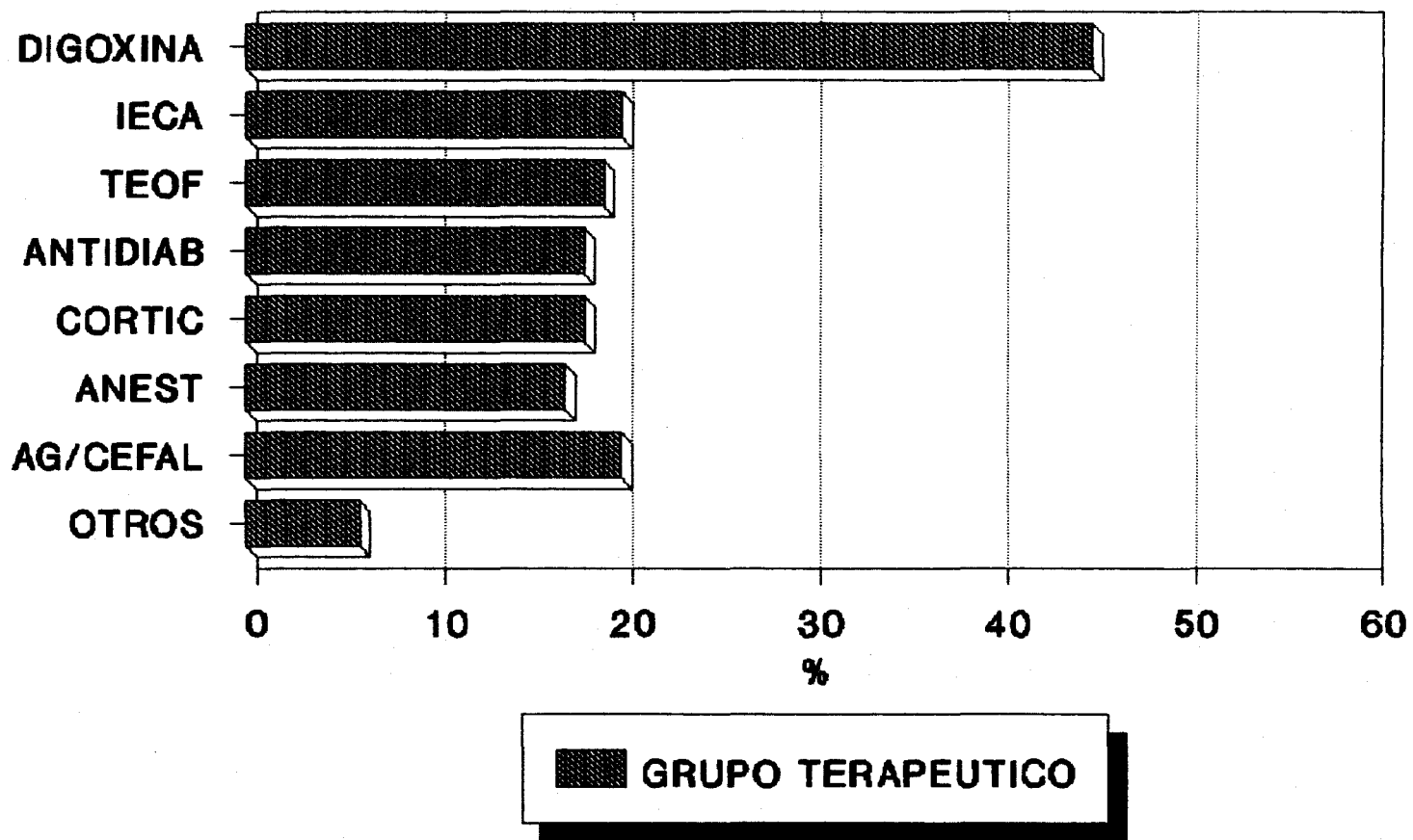


Gráfico 54. INTERACCIONES (AUMENTO DE TOXICIDAD)



IX. TABLAS

Tabla I

TIPO	TRATAMIENTO DIETETICO EN ICC			
	SI	NO	p	% IC
HIPOSODICO	43	3	< 0.001	6.5
HIDRICO				
2000-3000 (ml/d)	33		< 0.001	4.3
500-1500 (ml/d)	13*			
TIPO	TRATº DIETETICO EN ASCITIS			
	SI	NO	p	% IC
HIPOSODICO	9	2*	< 0.003	-
HIDRICO				
<1500ml/d	3	1	0.084	27.3
<1000ml/d	7			

% IC: porcentaje de casos inadecuados

* 2 no correctos ($\text{Na} > 130 \text{mEq/L}$)

* 2 neoplasias en fase terminal

Tabla II

CRITERIOS	ESTRATEGIA TERAPEUTICA EN ICC			
	SI	NO	p	% IC
TºINICIO ICC (I/II) D.HIPOSODICA+TIAZIDA	1	5	0.014	83
FUROSEMIDA ORAL SOLA (40-200mg/d)	14	28	0.011	10
FUROSEMIDA + TIAZIDA O AHORRADOR DE K	19	17	0.369	-
INTERVALO ADM. ORAL (1-2/24h)**	31	2	<0.001	6
FUROSEMIDA I.V. (20-40 mg)	16	11	0.049	15
FUROSEMIDA I.V. LENTA (20mg/min o 4mg/m según normo o i. renal)	19	24	0.221	56
AUMENTO DOSIS FUROSEMIDA 40mg a los 30/60/90min	15	12	0.049	44
DOSIS I.V. MANTENIMIENTO (40-80mg/d; máx: 500)	26	1	< 0.001	4

** No se administraron dosis excéntricas

Tabla III

CRITERIOS	ESTRATEGIA TERAPEUTICA EN ASCITIS			
	SI	NO	p	% IC
AÑADIR TRAT ^o DIURETICO	7	2	0.022	22
ESPIRONOLACTONA SOLA	8	2	0.013	20
DOSIS INICIAL 24h	7	-		14
INTERVALO Y MODO ADM.	3	4	0.350	57
AJUSTE DOSIS < 2-4dias	2	7	0.022	22
FUROSEMIDA	10	-		60
DOSIS INICIAL 24h	5	5	0.500	50
EVITAR DOSIS NOCTURNA	1	9	0.001	90
AJUSTE DOSIS 40mg/24-48h	8	-		63

Tabla IV

TIPO	TRATAMIENTO PROFILACTICO EN ICC			
	SI	NO	p	% IC
ESPIRONOLACTONA	18	12	0.013	40
SUPLEMENTOS K	12	24	0.016	39
DOSIS ORAL K	15	-		-

Tabla V

TIPO	TRATAMIENTO COADYUVANTE ASCITIS			
	SI	NO	p	% IC
PARACENTESIS	4	7	0.126	50
ALBUMINA	2	9	<0.001	18

Tabla VI

TIPO	CONTROLES BASICOS							
	ICC				ASCITIS			
	SI	NO	p	% IC	SI	NO	p	% IC
DIURESIS	33	13	<0.001	28	10	1	<0.001	9
PESO	1	45	<0.001	98	1	10	<0.001	91
IONOGRAMA	42	4	<0.001	9	11	-		-
UREA/CREAT.	42	4	<0.001	9	11	-		-
T. ARTERIAL	43	3	<0.001	7				

X. BIBLIOGRAFIA

1. Evaluación epidemiológica de los medicamentos. Curso Monográfico de Doctorado. Universidad Autónoma de Barcelona. Laporte JR, 1989.
2. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Salvat, 1983.
3. Erill S. Información sobre medicamentos y su repercusión en la prescripción farmacológica. En: Laporte J, Salvá JA, Eds. Avances en Terapéutica. Barcelona: Salvat, 1981:18-28.
4. Laporte JR. La enseñanza de la Farmacología. En Laporte J, Salvá JA, Eds. Avances en Terapéutica. Barcelona: Salvat, 1982: 114-141.
5. WHO Working Group on Clinical Pharmacology in Europe. Orme M, Sjöqvist F, Bircher J, Bogaert M, Dukes MNG, Eichelbaum M et al. The teaching and organization of clinical pharmacology in European medical schools. Eur J Clin Pharmacol 1990; 39: 101-5.
6. Erill S, García Sevilla JA, Laporte JR. Las especialidades médicas en España: un análisis del Vademecum Daimon 1971. Anales Med 1973; 59: 302-315.
7. Laporte JR, Erill S, García Sevilla JA. El médico ante las especialidades farmacéuticas. Análisis de 1.356 prescripciones. Anales Med 1974; 60: 973-9.
8. Perez-Dechent M, Serrano MI, Serrano JS. Análisis comparativo de la calidad de información ofrecida por el Vademecum Daimon. Farm Clin 1985; 2: 454-462.
9. Comité de Expertos de la OMS. La selección de medicamentos esenciales. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1977 Informe Técnico No.: 615.
10. García Iñiesta A. Estudios de utilización de medicamentos. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Nacional de Salud, 1988.
11. Serradell J, Bjornson DC, Hartzema AG. Drug utilization study methodologies: National and International Perspectives. Drug Intell Clin Pharmac 1987; 21: 994-1001.
12. Rawson NSB, D'Arcy C. "Validity" and Reliability: Idealism and Reality in the Use of Computerized

Health Care Databases for Pharmacoepidemiological Research. Post Marketing Surveillance 1991; 5: 31-55.

13. Gervás J. Selección de medicamentos en atención primaria. I Jornades sobre utilizació de medicaments en l'atenció primaria: situació actual i alternatives. Bellvitge, 9-11 febrero 1989.
14. Rucker TD. The need for drug utilization review. Am J Hosp Pharm 1970; 27: 654-657.
15. Brandon BM, Knapp DA, Klein LS, Gregory J. Drug use screening criteria. Am J Hosp Pharm 1977; 34: 146-149.
16. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Prosereme 4. Circular Nº.: 31/88. En: Circulares de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (1988-1989). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990: 148-183.
17. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ensayos Clínicos en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1988 Monografía Técnica No.: 7.
18. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ensayos Clínicos en España (1982-1988). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1990 Monografía Técnica No.: 17.
19. Vallvé C. Buena Práctica Clínica. Recomendaciones internacionales en investigación terapéutica. Madrid: Farmaindustria, 1990.
20. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ley del Medicamento. Normas y disposiciones Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1991.
21. Anónimo. Centro Andaluz de Estudios, Documentación e Información de Medicamentos. Boletín Terapéutico Andaluz. Granada, 1984; No.: 0.
22. Anónimo. Presentació. Butll Inf Ter del Institut Català de la Salut. Barcelona, 1987; N.: 0.
23. Anónimo. Resultados generales de los dos primeros años de funcionamiento. Notificació voluntaria de reaccions adverses a medicaments. Targeta Groga.

- Divisió de Farmacologia Clínica. Institut Català de Farmacologia. Universitat Autònoma de Barcelona, 1985; N.: 4.
24. Anónimo. Centro Andaluz de Estudios, Documentación e Información de Medicamentos. Alerta de Farmacovigilancia del Boletín Terapéutico Andaluz. Granada, 1991; No.: 1.
 25. Rodriguez C, Laporte JR, Arnau JM, Vidal X. La consulta terapéutica: información orientada a problemas clínicos. Rev Clin Esp 1989; 185: 409-414.
 26. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Informe: El asesor del medicamentos en atención primaria. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1988 Monografía de divulgación No.: 4.
 27. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Directrices para la realización de estudios de Farmacovigilancia. Circular 18/90. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1990.
 28. Lunde PKM, Baksaas I, Halse M, Halvorsen IK, Stromnes B, Oydvin K. The methodology of drug utilization studies. En: Bergman U, Grimsson A, Wahba AHW, Westerholm B, editores. Studies in drug utilization. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1979: 3-15.
 29. Nordic Council on Medicines. Nordic Statistics on Medicines 1981-1983. Uppsala: NLN Publications Nos.: 14,15 and 16, 1986.
 30. Bergman U, Grimsson A, Wahba AHW, Westerholm B, editores. Studies in drug utilization. Copenhagen: WHO Regional publicatios, European series No.: 8, 1979.
 31. Gomez Lafon A, Lobato Casado I. Evolución de las bases de datos de medicamentos del Ministerio de Sanidad y Consumo. Inf Ter Segur Soc 1987; 11: 229-233.
 32. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades farmacéuticas, 1990.
 33. Laporte JR, Capella D, Porta M, FratiME. Patterns of use of psychotropic drugs in Spain in a international perspective. En: Gram LF, Usdin E, Dahl SG, Kragh-Sorensen P, Sjöqvist, Morselli PL.

- Clinical Pharmacology in psichiarty. Bridging the experimental-therapeutic gap. Londres: Macmillan, 1983: 18-31.
34. Laporte JR, Porta M, Capella D, Arnau JM. Drug in Spanish Health System. *International Journal of Health Services*, 1984; 14: 635-648.
 35. Capella D, Porta M, Laporte JR. The utilization of antihypertensive drugs in some European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25: 431-5.
 36. Benet LZ, Mitchell JR, Sheiner LB. Pharmacokinetics: The dynamics of Drug Absorption, Distribution, and Elimination. En: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, Eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: Pergamon Press, 1990:3-32.
 37. Cebrecos J, Torelló J, Del Valle O, Fernandez F, Arnau JM. Consumo de quinolonas y aparición de resistencias. *Rev Farmacol Clin Exp*, 1990; 7: 102.
 38. Arnau JM. Estudios de utilización de medicamentos y política de formularios hospitalarios y extrahospitalarios. *Rev Farmacol Clín Exp*, 1985; 2: 91-94.
 39. Jimenez V, Recalde JM, Arias A, Sepulveda J. Utilización de antibióticos en 17 hospitales andaluces. *Farm Clin* 1987; 4: 159-175.
 40. Durán JA, Figuerola J. Cumplimiento de la medicación: características, factores que lo determinan y recomendaciones para mejorarlo. *Med Clin* 1988; 90: 338-343.
 41. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1977; 21: 247-254.
 42. Anónimo. Detecció i quantificació d'efectes indesitjables per medicaments. *Butll Inf Ter del Institut Català de la Salut* 1988; 2: 19-23.
 43. Draugalis JLR, Bootman JL, Larson LN, McGhan WF. Pharmacoeconomics. *Current concepts* 1989; 6-10.
 44. Arnau JM, Colomé E, Laporte JR. Characteristics of human albumin utilization in a third level hospital. *Pharm Weekbl (Sci)* 1989; 11: 7.

45. Rodríguez C, Colomé E, Arnau JM, Jodar R, Montoro B, Cano M et al. Evaluation of cefonicid use in a general hospital. *Drug Intell Clin Pharm* 1989; 23: 154-6.
46. Delgadillo J, Cebrecos J, Torelló J, Ramirez R, Arnau JM, Laporte JR. Profilaxis antibiòtica en cirugia. Características y consecuencias. *Rev Farmacol Clin y Exp*, 1990; 7: 103.
47. García Iñiesta A. Consumo de medicamentos antiasmáticos en España y otros países. *Inf Ter Segur Soc* 1987; 11: 98-107.
48. Laporte JR, Porta M, Capella D. Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. *Br J clin Pharmac* 1983; 16: 301-4.
49. Pocock SJ. *Clinical Trials. A practical Approach.* Ed. Great Britain: John Wiley and Sons, 1987.
50. Spriet A, Simon P. *Methodology of clinical drug trials.* Basilea: Karger, 1985.
51. Comissió Redactora de l'Index. *Index Farmacològic 1980.* Barcelona: Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears, 1980.
52. Anónimo. *Butlletí terapèutic de la C.S. Vall d'Hebron* 1986; 2: 6-8.
53. Gea E, Ginés J, Miravittles MR, Ferrer MI. Análisis de medicamentos no incluidos en la Guía Farmaco-terapéutica como control de calidad. *Farm Clin* 1989; 6: 408-414.
54. Torelló J, Durán JA, Ravella R, Kortabarría R. Prescripciones no incluidas en la Guía Farmacológica de un hospital general. *Rev Farmacol Clin Exp*, 1990; 7: 105-9.
55. Lunde PKM. Drug Statistics and Drug Utilization. En: Colombo F, Shapiro S, Slone D, Tognoni G, editors. *Clinical Pharmacology and Drug Epidemiology. Epidemiological Evaluation of Drugs.* North-Holland: Elsevier, 1979: 3-15.
56. Nordic Council on Medicines. *Nordic Statistics on Medicines 1975-1977, Parts I and II.* Uppsala: Nordic council on Medicines, 1979.
57. Alloza JL. Bases de la auditoría terapéutica. Criterios para el metronidazol i.v. en infecciones

- por anaerobios. *Med Clin* 1984; 82: 170-175.
58. Avorn J, Strategies to promote Rational Drug Use. I Jornades sobre utilització de medicaments en l'atenció primària: situació actual i alternatives. 9-11 Febrer 1989; Bellvitge.
 59. Rucker TD. Drug utilization review: Guidelines for program development. En: Alloza JL. *Clinical and Social Pharmacology Postmarketing Period*. Aulendorf: Editio Cantor, 1985: 57-65.
 60. Impact of Inappropriate drug therapy on hospital admission study. *J Medicaid Manag* 1977; 1: 82-87.
 61. Knapp DA, Sperdie MK, Yaeger DM, Knapp DA. Drug prescribing and its relation to length of hospital stay. *Inquiry* 1980; 17: 254-259.
 62. Colton T. *Estadística en Medicina*. Barcelona: Salvat, 1987.
 63. Rothman KT. *Epidemiología moderna*. Madrid: Diaz Santos, 1987.
 64. Anonymous. Record linkage and drug safety (Editorial). *Lancet* 1987; 1: 1219.
 65. Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE. *Principles and practice of Infectious Diseases*. New York: John Wiley and Sons, 1990.
 66. Reese RE, Gordon Douglas R. Un planteamiento práctico de las enfermedades infecciosas. Madrid: Diaz de Santos, 1987.
 67. Veterans Administration Ad Hoc Interdisciplinary Advisory Committee on Antimicrobial Drug Usage: Prophylaxis in surgery. *JAMA* 1977; 237: 1003-1009.
 68. Anónimo. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *The Medical Letter* 1987; 29: 91-94.
 69. American Medical Association. *Drug Evaluations*. 6th edition Philadelphia: Saunders, 1986.
 70. Estudi d'utilització de la digoxina; utilitat de la digoxinemia com a marcador del seu ús. Tesis Doctoral. Xavier Mundet i Tuduri. Universitat Autònoma de Barcelona, 1990.

71. Vozech S. Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring. Clin Pharmacokinet 1987; 13: 131-140.
73. Sanders WE, Jr. Efficacy, Safety, and Potential Economic Benefits of oral Ciprofloxacin in the Treatment of Infections. Review of Infectious Diseases 1988; 10: 528-543.
74. Grupo de Trabajo "DUP España". Estudio multicéntrico sobre el uso de medicamentos durante el embarazo en España (I). Métodos y características demográficas de la población estudiada. Med Clin 1990; 95: 764-767.
75. Grupo de Trabajo "DUP España". Estudio multicéntrico sobre el uso de medicamentos durante el embarazo en España (II). Los fármacos utilizados durante la gestación. Med Clin 1991; 96: 11-15.
76. Grupo de Trabajo "DUP España". Estudio multicéntrico sobre el uso de medicamentos durante el embarazo en España (III). Los fármacos utilizados durante el primer trimestre de la gestación. Med Clin 1991; 96: 52-57.
77. Use drug in UK elderly residential homes. Drug Intell Clin Pharm 1990; 24: 533-6.
78. Supplements nutritives in the elderly. Drug Intell Clin Pharm 1989; 23: 490-495.
79. Changing patterns of psychotropic drug use in the elderly: A five-years update. Drug Intell Clin Pharm 1989; 23: 610-613.
80. Alloza JL, Savá JA. Epidemiological drug surveys in the ambulatory care environment. En: Alloza JL. Clinical and Social Pharmacology Postmarketing Period. Aulendorf: Editio Cantor, 1985: 38-56.
81. Rylance GW, Woods CG, Cullen RE, Rylance ME. Use of drug by children. Br Med J 1988; 297: 445-447.
82. Martinez M, Roigé J, Mendieta R, Arnau JM, Laporte JR. Hospital treatment of postoperative pain. Pharm Weekbl (Sci) 1989; 11: 11.
83. Raisch DW. A model methods for influencing prescribing: Part I. A review of prescribing models, persuasion theories, and administrative

- and educational methods. Drug Intell Clin Pharm 1990; 24: 417-421.
84. Raisch DW. A model methods for influencing prescribing: Part II. A review of educational methods, theories of human inference, and delineation of the model. Drug Intell Clin Pharm 1990; 24: 537-540.
 85. Rodriguez F, Ortún V. Los protocolos clínicos. Med Clin 1990; 95: 309-316.
 86. Agustí A, Arnau JM, Laporte JR, Soler J, Vidal X, Moreno V. Prevención secundaria en el infarto de miocardio. Factores que condicionan los hábitos de prescripción. Rev Farmacol Clín Exp 1990; 7: 91.
 87. Gibbs S, Waters WE, George CF. The benefits of prescription information leaflets (1). Br J clin Pharmac 1989; 27: 723-739.
 88. Gibbs S, Waters WE, George CF. The benefits of prescription information leaflets (2). Br J clin Pharm 1989; 28: 345-351.
 89. Batalla C, Blanquer A, Ciurana R, García M, Jordi E, Pérez A y cols. Cumplimiento de la prescripción farmacológica en pacientes hipertensos. Atención Primaria 1984; 1: 185-191.
 90. Toranzo I, García LM, Bagan M, Sala C, Alcón A, Barbosa J y cols. Utilización continuada de medicamentos: estudio sobre el consumidor. Med Clin 1987; 89: 235-239.
 91. Lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS (cuarta revisión). Inf Ter Segur Soc 1985; 9: 217-224.
 92. Lucena MI. Información al paciente sobre medicamentos y su repercusión en el cumplimiento de la prescripción. Medicine 1985; 8: 217-226.
 93. Hermann F, Herxheimer A, Lionel NDW. Package inserts for prescribed medicines: What minimum does the patient need ? Br Med J 1978; 2: 1132-1135.
 94. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Guía para aliviar síntomas menores. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1987 Monografía de divulgación s/n.

95. Perez M, Serrano MI, Serrano JS. Cuadernos del IDR. Los botiquines caseros en una población urbana andaluza: Análisis del riesgo para la salud y coste económico. Instituto de Desarrollo Regional. Universidad de Sevilla, 1987.
96. Puche E, Saucedo R, García M, Bolaños J, Vila A. Estudio del botiquin familiar y algunas de sus características en la ciudad de Granada. Estudio realizado en 1.548 familias. Med Clin 1982; 79: 118-121.
97. Kellaway G. The patient. En: Inman WHW editor. Monitoring for drug safety. Ciudad: MTP Press Limited, 1986: 637-649.
98. Artigas R, Capellá D, Ibáñez L, Calvo C, Torres F, Avila. Comparación de los perfiles de reacciones adversas a nifedipino convencional y nifedipino retard. Rev Farmacol Clin Exp 1990; 7: 97.
99. Rubio A, Cox C, Weintraub M. Cumplimiento terapéutico: realidad versus prescripción. Rev Farmacol Clin Exp 1990; 7: 79.
100. Elliott DP, Harvit PA. An assessment of the drug therapy education preferences of an interdisciplinary group interested in the elderly. Drug Intell Clin Pharm 1990; 24: 460-463.
- 101 Meyer ME, Schuna AA. Assessment of geriatric patients functional ability to take medication. Drug Intell Clin Pharm 1989; 23: 171-174.
- 102 Selección y cobertura de personal de Equipos de Gestión de Distritos de Atención Primaria de Salud. Resolución 11/88, de 8 de febrero. Dirección Gerencia del Servicio Andaluz de Salud.
- 103 Modelo de receta para tratamiento ordinario. Orden de 30 de abril de 1986, BOE de 3 de mayo.
- 104 Modelo de receta para tratamiento de larga duración. Orden de 1 de febrero de 1990, BOE de 9 de febrero.
- 105 Stein JH, Kunau T, Reineck HJ. Fisiología básica. Principios de fisiología renal. En: Stein JH. Medicina Interna. Barcelona: Salvat, 1984: 679-686.
- 106 Diuretics. En: American Medical Association. Drug

- Evaluations. 6th edition. Philadelphia: Saunders, 1986: 541-560.
- 107 Weiner IM. General Pharmacological aspects of diuretics. En: Dirks JH, Sutton RAL, editores. Diuretics. Physiology, pharmacology and clinical use. Philadelphia: Saunders, 1986: 3-28.
 - 108 Fàrmacos diuréticos. En: Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. Pamplona: Eunsa, 1988: 623-639.
 - 109 Mudge GH, Weiner IM. Agents affecting volume and composition of Body fluids. En: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, Eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: Pergamon Press, 1990: 682-707.
 - 110 Guyton AC. Tratado de Fisiología humana. Madrid: Interamericana McGraw Hill, 1989.
 - 111 Diuretics. In: Kalant H, Roschlau WHE. Principles of medical Pharmacology. Philadelphia: BC Decker Inc, 1989: 402-413.
 - 112 Lant A. Diuretics drugs. Progress in Clinical Pharmacology. Drugs 1986; 31: 40-55.
 - 113 Wright N, Robson JS. Enfermedades renales. En: Avery GS. Farmacología Clínica y terapéutica. Barcelona: Salvat, 1983: 741-783.
 - 114 Darnell A. Aparato urinario y metabolismo hidroelectrolítico. En: Rozman C. Semiología y métodos de exploración en Medicina. Barcelona: Salvat, 1986: 193-235.
 - 115 Anónimo. Us de fàrmacs en la insuficiència renal. Butlletí terapèutic de la CS Vall d'Hebron. Servei de Farmacologia Clínica, 1986; 2: 41-56.
 - 116 Yanover MJ, Bichet DG, Anderson RJ. Cirrhosis and Ascites and the Nephrotic syndrome. En: Dirks JH, Sutton RAL. Diuretics. Physiology, Pharmacology and Clinical Use. Philadelphia: Saunders, 1986: 168-191.
 - 117 Del Rio G. Nefrología. En: Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. Barcelona: Marin, 1978: 827-942.
 - 118 Heel RC, Avery GS. Guía para la dosificación de fármacos en caso de insuficiencia renal. En: Avery

- GS. Farmacología Clínica y terapéutica. Barcelona: Salvat, 1983: 1203-1219.
- 119 Enfermedades hepáticas. En: Campbell JW, Frisse M. Manual de Terapéutica médica. Barcelona: Salvat, 1985: 251-265.
- 120 Martinez P, Canga F, Cuenca B. Ascitis. En: Alcami J, Alvarez JA, Gomez MC, Duran A, Martin JM. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Madrid: Abello, 1985: 535-547.
- 121 Schenker S, Hoyumpa AM. Complicaciones principales de la insuficiencia hepática. En: Stein JH. Medicina Interna. Barcelona: Salvat, 1984: 183-196.
- 122 Weiner IM. Diuretics and other agents employed in the mobilization of edema fluid. En: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: Pergamon Press, 1990: 713-731.
- 123 Quamme GA. Loop diuretics. En: Dirks JH, Sutton RAL. Diuretics. Physiology, Pharmacology and Clinical Use. Philadelphia: Saunders, 1986: 86-116.
- 124 Hammarlund-Udenaes M, Benet LZ. Furosemide Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Healthy and Disease-An Update. J Pharmacokin Biopharm 1989; 17: 1-46.
- 125 Fried TA, Kunau RT. Thiazide diuretics. En: Dirks JH, Sutton RAL. Diuretics. Physiology, Pharmacology and Clinical Use. Philadelphia: Saunders, 1986: 66-85.
- 126 Shackleton CR, Wong NLM, Sutton RAL. Distal (Potassium-Sparing) Diuretics. En: Dirks JH, Sutton RAL. Diuretics. Physiology, Pharmacology and Clinical Use. Philadelphia: Saunders, 1986: 117-134.
- 127 Skluth HA, Gums JG. Spironolactone: A Re-examination. Drug Intell Clin Pharm 1990; 24: 52-59.
- 128 Mavichak V, Sutton RAL. Osmotics Diuretics and Aquaretics. En: Dirks JH, Sutton RAL. Diuretics. Physiology, Pharmacology and Clinical Use. Philadelphia: Saunders, 1986: 29-48.

- 129 Eveloff J, Warnock DG. Renal Carbonic Anhydrase. En: Dirks JH, Sutton RAL. Diuretics. Physiology, Pharmacology and Clinical Use. Philadelphia: Saunders, 1986: 49-65.
- 130 Young JB, Roberts R. Heart Failure. En: Dirks JH, Sutton RAL. Diuretics. Physiology, Pharmacology and Clinical Use. Philadelphia: Saunders, 1986: 151-167.
- 131 Carvalho Filho ET. Diuretic Therapy in Congestive Heart Failure for Elderly Patient. Drugs 1986; 31: 165-173.
- 132 Caralis PV, Perez-Stable E. Electrolyte Abnormalities and Ventricular Arrhythmias. Drugs 1986; 31: 85-100.
- 133 Bargman JM, Jamison RL. Disorders of Potassium Homeostasis. En: Dirks JH, Sutton RAL. Diuretics. Physiology, Pharmacology and Clinical Use. Philadelphia: Saunders, 1986: 296-319.
- 134 Dukes MNG. Diuretics. En: Dukes MNG. Meyler's Side Effects of Drugs. Amsterdam: Elsevier, 1988: 416-432.
- 135 Berenbom L, Geltman EM. Insuficiencia cardiaca congestiva. En: Campbell JW, Frisse M. Manual de Terapéutica médica. Barcelona: Salvat, 1985: 85-102.
- 136 Klaus JR, Knodel LC, Kavanagh RE. Administration Guidelines for Parenteral Drug Therapy. Part I: Pediatric Patients. J Pharm Technol 1989; 5: 101-128.
- 137 Arroyo V. Ascitis. Medicine 1984; 11: 445-462.
- 138 Raymond KH, Hunt JM, Stein JH. Acute and Chronic Renal Failure. En: Dirks JH, Sutton RAL. Diuretics. Physiology, Pharmacology and Clinical Use. Philadelphia: Saunders, 1986: 237-258.
- 139 Kaplan NM. Hypertension. En: Dirks JH, Sutton RAL. Diuretics. Physiology, Pharmacology and Clinical Use. Philadelphia: Saunders, 1986: 207-236.
- 140 Simpson FO. Enfermedad hipertensiva. En: Avery GS. Farmacología Clínica y terapéutica. Barcelona: Salvat, 1983: 588-629.

- 141 Quandt CM, De los Reyes RA. Pharmacological management of acute intracranial hypertension. *Drug Intell Clin Pharm* 1984; 18: 105-112.
- 142 Sutton RAL, Drance SM. Others Uses of Diuretics. En: Dirks JH, Sutton RAL. *Diuretics. Physiology, Pharmacology and Clinical Use*. Philadelphia: Saunders, 1986: 273-283.
- 143 Prescott LF. Sobredosificación e intoxicación por fármacos. En: Avery GS. *Farmacologia Clínica y terapéutica*. Barcelona: Salvat, 1983: 241-258.
- 144 Dirks JH. Summary and Conclusions. En: Dirks JH, Sutton RAL. *Diuretics. Physiology, Pharmacology and Clinical Use*. Philadelphia: Saunders, 1986: 374-382.
- 145 Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Baseline rest electrocardiographic abnormalities antihypertensive treatment and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1-5.
- 146 Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; 291: 97-102.
- 147 Amery A, Birkenhäger W, Brixko P et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1: 1349-1353.
- 148 The IPPPSH Collaborative Drug. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial on treatment based on the beta-blocker oxprenolol: International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985; 3: 379-383.
- 149 Lant A. Diuretics: Clinical Pharmacology and Therapeutic Use. *Drugs* 1985; 29: 162-166.
- 150 Bengtsson C, Blohme G, Lapidus L et al. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes? *Br Med J* 1984; 289: 1495-1499.
- 151 Kaplan NM, Carnegie A, Raskin P et al. Potassium supplementation in hypertensive patients with diuretic-induced hypokalaemia. *N Engl J Med* 1985; 312: 746-749.
- 152 Johnson BF, Saunders R, Hickler R et al. The effects of thiazide diuretics upon plasma

- lipoproteins. *J Hypertens* 1986; 4: 235-239.
- 153 Weidmann P, Uehlinger DE, Gerlier A. Antihypertensive treatment and serum lipoproteins. *J Hypertens* 1985; 3: 297-300.
- 154 Heyden S, Fodor G. Prevention of fatal and nonfatal ischemic heart disease by early treatment of hypertension. *Cardiology* 1985; 72: 182-186.
- 155 Freis ED, Papademetriou V. How dangerous are diuretics? *Drugs* 1985; 30: 469-472.
- 156 Hutchinson T, Roy D, Seely F. Extracellular volume contraction and hyponatremia. En: Dirks JH, Sutton RAL. *Diuretics. Physiology, Pharmacology and Clinical Use*. Philadelphia: Saunders, 1986: 287-295.
- 157 Freis ED. The cardiovascular risks of thiazide diuretics. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 239-244.
- 158 Sloman JG, Manolas E. Enfermedades cardiovasculares. En: Avery GS. *Farmacologia Clínica y terapéutica*. Barcelona: Salvat, 1983: 509-587.
- 159 Levinsky NG. Líquidos y electrolitos. En: Harrison: *Principios de Medicina Interna* (Ed. española). Brawnwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS. Mexico: Interamericana McGraw Hill, 1987: 244-258.
- 160 Papademetriou V, Fletcher R, Khatri IM et al. Diuretic-induced hypokalaemia in uncomplicated systemic hypertension: effect of plasma potassium correction on cardiac arrhythmias. *Am J Cardiol* 1983; 52: 1017-1022.
- 161 Kopyt N, Dalal F, Narins RG. Renal retention of potassium in fruit. *N Engl J Med* 1985; 313: 582-585.
- 162 Reyes AJ, Leary WP. Cardiovascular toxicity of diuretics related to magnesium depletion. *Hum Toxicol* 1984; 3: 351-355.
- 163 Rodés J, Bruguera M, Terés J, Bordas JM. Enfermedades del hígado y de las vías biliares. En: Farreras P, Rozman C, editores. *Medicina Interna (I)*. Barcelona: Marin, 1978: 195-302.

- 164 Podolsky DK, Isselbacher KJ. Cirrosis. En: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS. Harrison: Principios de Medicina Interna (II) (Ed. española). Mexico: Interamericana McGraw Hill, 1987: 1640-1651.
- 165 Naranjo CA, Busto U, Cassis L. Furosemide-induced adverse reactions during hospitalization. *Am J Hosp Pharm* 1978; 35: 794-797.
- 166 Böttiger LE, Westerholm B. Thrombocytopenia II. Drug-induced thrombocytopenia. *Acta Med Scand* 1972; 191: 541-544.
- 167 Davies DM. Textbook of adverse drug reactions. Oxford University Press, 1985.
- 168 Martindale. The Extra Pharmacopeia. London: Pharmaceutical Press, 1989.
- 169 Tuzel IH. A comparison of adverse drug reactions to bumetanide and furosemide. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 615-620.
- 170 Jackson RT, Per-Lee JH, Burson JH, Turner JS. Enfermedades otorrinolaringológicas. En: Avery GS. Farmacología Clínica y terapéutica. Barcelona: Salvat, 1983: 308-332.
- 171 Falch DK, Schreiner A. The effect of spironolactone on lipid, glucose and uric acid levels in blood during long-term administration to hypertensives. *Acta Med Scand* 1983; 213.
- 172 McCaughan D. Hazards of non-prescription potassium supplements. *Lancet* 1984; 1: 513-515.
- 173 Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Información a incluir en los prospectos de especialidades farmacéuticas con diuréticos ahorradores de potasio. Circular 18/91. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1991.
- 174 Committee on Safety of Medicines. Spironolactone. *Curr Probl* 1988; 21.
- 175 Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J* 1985; 290: 17-23.
- 176 Myers MG, Kearns PM, Kennedy DS et al. Postural hypotension and diuretic therapy in the elderly.

- Can Med Assoc J 1978; 119: 581-585.
- 177 Jimenez ML, Barbado FJ, Mateos F. Síndrome de Bartter ficticio inducido por la ingestión subrepticia de diuréticos. *Med Clin* 1985; 84: 23.
- 178 Prescott LF. Interacciones farmacológicas con importancia clínica. En: Avery GS. *Farmacología Clínica y terapéutica*. Barcelona: Salvat, 1983: 216-240.
- 179 McQueen EG. Bases farmacológicas de las reacciones adversas a fármacos. En: Avery GS. *Farmacología Clínica y terapéutica*. Barcelona: Salvat, 1983: 185-215.
- 180 Boston Collaborative Drug Surveillance Program: Adverse drug reactions. *JAMA* 1972; 220: 1238-1246.
- 181 Gibaldi M, Prescott L. *Handbook of Clinical Pharmacokinetics*. Sidney: Adis Health Science Press, 1983.
- 182 Sjöqvist F, Borga O, Orme ML'E. Principios de Farmacología Clínica. En: Avery GS. *Farmacología Clínica y terapéutica*. Barcelona: Salvat, 1983: 1-58.
- 183 Griffin JP, d'Arcy PF. Interacciones de los diuréticos. Bristol: John Wright and Sons, 1984: 261-267.
- 184 Hansten. Interacciones farmacológicas de los diuréticos. Barcelona: Doyma, 1988: 252-266.
- 185 The Medical Letter. Compendio de interacciones de medicamentos. (Ed. española). Barcelona: JR Prous, 1985.
- 186 Greenblatt DJ, Koch-Weser J Adverse reactions to spironolactone: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14: 136-138.
- 187 Waldorff S, Andersen DH, Heeboll-Nielsen N. Spironolactone-induced changes in digoxin kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 162-165.
- 188 Conlon PF, Grambau GR, Johnson CE. Effect of intravenous furosemide on serum theophylline concentration. *Am J Hosp Pharm* 1981; 38: 1345-1348.

- 189 Lawson DH, Tilstone WJ, Gray JMB. Effect of furosemide on the pharmacokinetics of gentamicin in patients. *J Clin Pharmacol* 1982; 22: 254-256.
- 190 Battle DC, Von Riote AB, Gaviria M. Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *N Engl J Med* 1985; 312: 408-411.
- 191 Fine A, Henderson IS, Morgan DR. Malabsorption of frusemide caused by phenytoin. *Br Med J* 1977; 4: 1061-1062.
- 192 Zaleswski S, Shadur R, Kitai E. Use of diuretics in family practice. *Harefuah* 1989; 116: 202-204.
- 193 Gross TP, Wise RP, Knapp DE. Antihypertensive drug use. Trends in the United States from 1973 to 1985. *Hypertension* 1989; 13: 1113-8.
- 194 Seflova M, Sechser T, Strnadova J, Skop B, Vachova M, Svihovec J. Cardiovascular drugs in Czechoslovakia-registration and consumption data. *Pol J Pharmacol Pharm* 1989; 41: 533-537.
- 195 Tan SF. Drug therapy in hypertension. Changing trends over the last fifteen years. *Singapore Med J* 1987; 28: 499-508.
- 196 Ray WA, Schaffner W, Oates JA. Therapeutic choice in the treatment of hypertension. Initial treatment of newly diagnosed hypertension and secular trends in the prescribing of antihypertensive medications for Medicaid patients. *Am J Med* 1986; 81: 9-16.
- 197 Gallup G, Cotugno HE. Preferences and practices of Americans and their physicians in antihypertensive therapy. *Am J Med* 1986; 81: 20-24.
- 198 Thurtle O, Fitzpatrick W. Diuretic prescribing in our community. *Practitioner* 1987; 231: 1595-1596.
- 199 Stika L, Fikr V, Komarkova V. The effect of MONIKA on the utilization of cardiovascular drugs in districts where the system is used. *Cesk Zdrav* 1990; 38: 537-544.
- 200 Hense HW, Tennis P. Changing patterns of antihypertensive drug use in a German population between 1984 and 1987. Results of a population

- based cohort study in the Federal Republic of Germany. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 1-7.
- 201 Knorr M, Frielingsdorf J, Graf F, Vetter H, Vetter W. Prescriptions patterns and costs of antihypertensive drugs in two outpatients clinics: Zurich (Switzerland) and Munster (FRG), 1975-1985. *Nephron* 1987; 47: 120-124.
- 202 Peterson GM, Mirkazemi S, Friesen WT, Roberts D, Galloway JG. Diuretic use in institutionalised elderly australians. *Australian Journal of Hospital Pharmacy* 1990; 20: 302-304.
- 203 Anonymous. Need we poison the elderly so often ? (Editorial). *Lancet* 1988; 2: 20-22.
- 204 MacLennan WJ. Diuretics in the elderly: how safe ? *Br Med J* 1988; 296: 1551-1552.
- 205 Weedle PB, Poston JW, Parish PA. The use of diuretic medicines by eldrly people in residential homes. *J Clin Pharm Ther* 1988; 13: 285-292.
- 206 Williamson J, Chopin JM. Adverse reactions to precribed drugs in the elderly: a multicentric investigation. *Age Ageing* 1980; 9: 73-80.
- 207 Romero M, Castillo JR, Serrano JS, Vera J, Navarro S, García M, Pavón MJ, Teja C. Consumo de medicamentos en la tercera edad. Residencias de ancianos de la provincia de Sevilla (I). *Rev Esp Geriatr y Gerontol* 1987; 22: 81-84.208.
- 208 Romero M, Castillo JR, Serrano JS, Navarro S, Pavón MJ, Vera J, García M, Teja C. Consumo de medicamentos en la tercera edad. Residencias de ancianos de la provincia de Sevilla (II). *Rev Esp Geriatr y Gerontol* 1987; 22: 283-287.
- 209 Shionoiri H, Iino S, Inoue S. Glucose metabolism during captopril mono and combination therapy in diabetic hypertensive patients; a multiclinic trial. *Clin Exp Hypertens* 1987; 9: 671-674.
- 210 Takala J, Anttila S, Gref CG, Isomaki H. Diuretics and hyperuricemia in the elderly. *Scand J Rheumatol* 1988; 17: 155-160.
- 211 Jeunematre X, Charru A, Chatellier G, Degoulet P, Julien J, Plovin PF et al. Long-term metabolic effects of spironolactone and thiazides combined with potassium sparing agents for treatment of

- essential hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1072-1077.
- 212 Magnesium depletion, diuretics and arrhythmias. *Am J Med* 1987; 82: 30-37.
- 213 Hallas J, Haghfelt T, Gram LF, Grodum E, Damsbo N. Drug related admissions to a cardiology departement; frecueny and avoidability. *J Intern Med* 1990; 228: 379-384.
- 214 Hlatky MA, Fleg JL, Hinton PC, Lakatta EG, Marcus FI, Smith TW et al. Phisician practice in the manegement of congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 966-970.
- 215 Impivaara O, Iisalo E, Aromaa A, Maatela J, Reunanen A. Overprescription and underprescription of digitalis. *Acta Med Scand* 1986; 219: 455-460.
- 216 Carter BL, Kriesel HT, Steinkraus L, Knudson R. Antihypertensive drug prescribing patterns of internist and family phisicians. *J Fam Pract* 1989; 29: 257-261.
- 217 Crespo, Sanchez-Eznarriaga B, Gomez A. Consumo de especialidades de especial aportación. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1990; 14: 219-232.
- 218 Torre J, Fernandez R, Lopez-Miranda J, Nicolas M, Lopez-Segura F, Perez Jimenez F. Cumplimiento y seguimiento de la hipertensión arterial en un medio urbano. *Rev Clin Esp* 1990; 187: 103-106.
- 219 Nolan L, O'Malley K. Age-related precribing patterns in general practice. *Compr Gerontol* 1987; 1: 97-101.
- 220 Sernbo I, Hansson A, Johnell O. Drug consumption in patients with hip fractures compared with controls. *Compr Gerontol* 1987; 1: 93-96.
- 221 I Reunión DURG ESPAÑA. IV Jornadas sobre Utilización de Medicamentos en la Atención Primaria de Salud. Bellvitge, 27 y 28 de marzo de 1992.
- 222 Arnau JM, Vallano A, Artigas R, Vallés JA, Colomé E, Pontes C, Diogene E. La investigación sobre la utilización de medicamentos en atención primaria en revistas nacionales. *Atención Primaria* 1991; 8: 932-935.

- 223 Servicio Andaluz de Salud. Boletín Gerencia Provincial Sevilla. Extra Febrero 1990: 11.
- 224 Salleras L. La investigación en poblaciones humanas. Med Clin 1989; 92: 264-268.
- 225 Porta M, Alvarez-Dardet C, Bolúmar F, Plasencia A, Velilla E. La calidad de la información clínica (I): validez. Med Clin 1987; 89: 741-747.
- 226 Castillo JR, Torelló J, Márquez C, Fernandez P. Antihypertensive and hypolipidemic drugs utilization in primary health. J Clin Res Pharmacoepidemiol 1991; 5: 140-141.
- 227 Gonzalez JI. Asistencia primaria a domicilio, hospitalización a domicilio, asistencia geriátrica a domicilio. Med Clin 1992; 98: 38.
- 228 Farreras P, Rozman C. Medicina Interna (I,II). Barcelona: Marin, 1978.
- 229 Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS. Harrison: Principios de Medicina Interna (I,II) (Ed española). Mexico: Interamericana McGraw-Hill, 1987.
- 230 Porta M. Métodos de investigación clínica: errores, falacias y desafíos. Med Clin 1990; 94: 107-115.
- 231 Estudio Andaluz sobre factores de riesgo cardiovasculares. Villar J, Aranda P, Eds. Publicaciones de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, 1992 (en prensa).
- 232 Ocon J, Lopez J, Ballarin J, Del Rio G, Castellet R, Mora J. Captopril y nifedipina: estudio comparativo de la respuesta inmediata de la presión arterial en varios grados de hipertensión. Med Clin 1987; 89: 224-229.
- 233 Anónimo. Formulari terapèutic de l'Hospital General Vall d'Hebron. Generalitat de Catalunya, Servei de Farmacologia Clínica Ciutat Sanitaria Vall d'Hebrón, 1988: 60-68.

XI . ABREVIATURAS

ADH:	Hormona antidiurética.
AG:	Aminoglucósidos.
AINES:	Antiinflamatorios no esteroideos.
ATC:	Clasificación Anatómico Terapéutica.
AVC:	Accidente vascular cerebral.
BUN:	Blood urea nitrogen.
CCV:	Cirugía Cardiovascular.
C.ISQ:	Cardiopatía isquémica.
CTD:	Coste tratamiento día.
DDC:	Dosis diaria consumida.
DDD:	Dosis diaria definida.
DDP:	Dosis diaria prescrita.
DHD:	Dosis habitante día.
DPL:	Derrame pleural.
DUR:	Drug Utilization Review.
DURG:	Drug Utilization Research Group.
EAP:	Edema agudo de pulmón.
ECC:	Ensayo Clínico controlado.
ENCEFHPT:	Encefalopatía hepática.
END/MET:	Endocrino-metabólicas.
EPHMRA:	European Pharmaceutical Market Research Association.
EUM:	Estudios de utilización de medicamentos.
FDA:	Food and Drug Administration.
FV:	Farmacovigilancia.
HDA:	Hemorragia digestiva alta.
HIPERESPL:	Hiperesplenismo.
HTA:	Hipertensión arterial.

HTP:	Hipertensión portal.
IAM:	Infarto agudo de miocardio.
ICC:	Insuficiencia cardíaca.
ICCD:	Insuficiencia cardíaca derecha.
ICCI:	Insuficiencia cardíaca izquierda.
IE:	Índice de exposición.
IECA:	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.
IPMRG:	International Pharmaceutical Market Research Group.
IRC/SN:	Insuficiencia renal crónica. Síndrome nefrótico.
IRF:	Insuficiencia renal funcional.
LES:	Lupus eritematoso sistémico.
MI:	Medicina Interna.
Na/Kor:	Cociente sodio/potasio urinario.
NCM:	Nordic Council on Medicines.
NEOPL:	Neoplasia.
OMI:	Observación Medicina Interna.
PARACENT:	Paracentesis.
PLEURODES:	Pleurodesis.
PROSEREME:	Programa de Selección y Regulación de Medicamentos.
PROTVALV:	Protesis valvular.
RAM:	Reacción adversa a medicamento.
SHOCK C:	Shock cardiogénico.
SIADH:	Síndrome de secreción inadecuada de ADH.
SUEROT:	Sueroterapia.

TA: Tarjeta amarilla.
TIA: Accidente isquémico transitorio.
T.PORTAL: Trombosis portal.
TPT: Tiempo parcial de tromboplastina.
UCIC: Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios.
UCIG: Unidad de Cuidados Intensivos Generales.
UD: Unidades de dosificación.
UHD: Unidad de Hospitalización Domiciliaria.
UR: Uso relativo.
VI: Valor intrínseco.

XII. APENDICE I

PROTOCOLO EDAD SEXO DIAS

SERVICIO _____ RAM INGRESO: 1ª 2ª

MOT INGRESO HAB. TOXICOS PATOLOGIA BASE

PRETRATº PATOLOGIA TERAP. EVOLUCION

MANIF. CLINICAS P. COMPLEMENTARIAS

DIURETICOS TANDAS

INTERACCIONES MONITORIZACION AUDITORIA

OBSERVACIONES:

PIO	DOS	UN	FR	U	VI	DUR	T	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	M	Y	I

PIO: principio activo

DOS: dosis

UN: unidad de dosis

FR: intervalo de administración

U: unidad de tiempo

VI: vía de administración

DUR: duración de la tanda

T(1-10): número de tanda correspondiente

M: motivo del cambio de tanda

Y: tratamiento coadyuvante

I: indicación del tratamiento diurético

LISTA-GUIA REACCIONES ADVERSAS DIURETICOS

CARDIOVASCULARES

Mareo
Síncope
Hipotensión postural
Infarto mesentérico
TIA
IAM
Agravamiento condición IC

RESPIRATORIAS

Neumonitis alérgica intersticial aguda

ENDOCRINAS/METABOLICAS

Diabetes
Hiperuricemia
Hiperlipidemia
Acidosis metabólica
Alcalosis hipoclorémica
Impotencia
Ginecomastia
T. menstruales
SIADH

ALT. HIDROELECTROLITICAS

Hiponatremia
Hipokaliemia
Hiperkaliemia
Hiper magnesemia
Hipomagnesemia
Hiper calcemia

HEMATOLOGICAS

Trombocitopenia
Anemia hemolítica autoinmune
Agranulocitosis

HEPATICAS

Hepatitis
Fallo hepático
Descompensación cirrosis
(hipoK, asterixis, encefalopatía)

GASTROINTESTINALES

Naúseas/vómitos
Pancreatitis
Colecistitis

SISTEMA URINARIO

Nefritis intersticial
Formación cálculos renales
diminución diuresis
aumento del BUN
Retención aguda de orina

CUTANEAS

Rash
Fotosensibilidad
LES-like
necrolisis epidérmica tóxica

SISTEMA NERVIOSO

T. visuales
Somnolencia

OTOTOXICIDAD

Tinnitus
Vértigo
Hipoacusia

LISTA-GUIA DE INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

FARMACO	EFEECTO
AMINOGLUCOSIDO	AUMENTO OTOTOXICIDAD Y/O NEFROTOXICIDAD
AINES	DISMINUCION DIURESIS
BLOQU. NEUROMUSC	AUMENTO DEL BLOQUEO E HIPOPOTASEMIA
CEFALOLOSPORINAS	AUMENTO NEFROTOXICIDAD
DIGITALICOS	AUMENTO TOXICIDAD DIGITALICA, HIPOPOTASEMIA, HIPOMAGNESEMIA
SUPLEMENTOS K	HIPERPOTASEMIA
ANESTESICOS	HIPOTENSION ARTERIAL
CAPTOPRILO	HIPERPOTASEMIA Y NEFROTOXICIDAD
CORTICOIDES	HIPOPOTASEMIA
LITIO	AUMENTO TOXICIDAD LITIO
BETABLOQUEANTES	HIPERGLUCEMIA
ANTIDIABETICOS	HIPERGLUCEMIA
ANTIEPILEPTICOS	DISMINUCION DIURESIS
TEOFILINA	AUMENTO DE TEOFILINA
ALOPURINOL	CUTANEAS
CICLOSPORINA	HIPERURICEMIA (GOTA)
HIPOLIPEMIANTES	DISMINUCION DIURESIS
CALCIO, VIT. D	HIPERCALCEMIA
DIAZOXIDO	HIPERGLUCEMIA
ANTIACIDOS	DISMINUCION DIURESIS

XIII. APENDICE II

CONFIDENCIAL

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos).
2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. O bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.
3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.
4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE

_____ Sexo _____ Edad _____ Peso (kg.) _____
 (Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción).
 (indique también el número de historia para los pacientes hospitalizados).

FÁRMACO(S)* (Indique el nombre comercial)	Dosis diaria y vía admón.	Fechas		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	
(Véase nota 2)				

* Para las vacunas, indique número de lote.

REACCIONES	Fechas		Desenlace (P. ej. mortal, recuperado, secuelas, etc.)
	Comienzo	Final	

OBSERVACIONES ADICIONALES

Nombre

Profesión, especialidad:

Dirección

Población

Teléf.

Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas

_____/_____/_____
 Firma Fecha

POR FAVOR, QUITE ESTE CUADRO BLANCO, DOBLEME Y QUEDO PAGADA GRACIAS

POBLACION _____
DIRECCION _____
NOMBRE _____

REMITENTE:

RESPUESTA COMERCIAL
Autorización n.º 9399
B.O.C. de 20-10-89



No necesita
sello
franqueo
en destino



JUNTA DE ANDALUCIA
Consejería de Salud y Servicios Sociales

UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

Apartado n.º 77 F. D.

41080 SEVILLA

XIV. APENDICE III

ASCITIS

ELEMENTOS	CRITERIOS	ESTANDAR (%)	EXCEPCIONES	DATOS H ² C ²
Tratamiento dietético	Dieta hiposódica sólo (250-500mg/d)	100	No respuesta a t ² diurético preingreso	Anamnesis farmacológica Hoja t ² médico y enfermería
	Dieta hiposódica (250-500mg/d) + t ² diurético	100	Ninguna	Hoja t ² médico y enfermería
	Restricción hídrica (<1500ml/d)	0	Aclaramiento agua libre <	Balance ingreso líquidos-diuresis
	(<1000ml/d)	0	Hiponatremia dilucional (<130mEq/L) I.Prerenal + oliguria	Bioquímica urg. o SMAC-20 Monitorización diuresis, TA..
Estrategia inicio t ² diurético	Continúa sólo t ² dietético	100	-P<400-800mg/d ascitis+edema -P< 200mg/d ascitis	Hoja evolución clínica y controles enfermería
	Añadir t ² diurético	100	-P>400-800mg/d ascitis+edema -P>200mg/d ascitis	Hoja evolución clínica y controles enfermería
			Hiponatremia Encefalopatía	Ionograma Hoja evolución clínica

ELEMENTOS	CRITERIOS	ESTADARES	EXCEPCIONES	DATOS H ³ C ²
			I.Renal Func. S.Hepatorenal	Monitorización diuresis, TA, azotemia, iono- grama plasma y orina
Elección diurético	Espironolactona sóla (1 ^a elección)	100	I.Renal y/o HiperK severa	Monitorización diuresis, azote mía, ionograma
Dosis inicial	100-200mg/d	100	(Na/K) or <1)	Bioquímica or. en diuresis 24h
	200-300mg/d	0	(Na/K) or <1) No respuesta t ^o preingreso	" " Anamnesis farmacológica
Intervalo y modo de administ.	1 sólo dosis (t/2 >>)	100	Ninguna	Hoja tratamien to médico y de enfermería
	Postpandrial (>Absorción)	100	Ninguna	" "
Pauta ajuste dosis	>dosis antes de 2-4 días t ^o	0	Ninguna	" "
	>100-400mg cada 2-4 d.	100	Diuresis (>2000ml/d -P>800mg/d) si ascitis + edemas	Monitorización diuresis y peso diarios. Hojas control enferme ría
			Diuresis (>750ml/d -P>200mg/d) ascitis	" "

ELEMENTOS	CRITERIOS ESTANDARES (%)	EXCEPCIONES	DATOS DE H ² C ²	
Asociar 2 ^o diurético	Furosemida	100	Antes de 3-4d. de t ^o Espirol. con (Na/K) or >1	Bioquímica or en diuresis 24h Hojas t ^o médico
			Hiponatremia	Ionograma
			Encefalopatía	Hoja evolución clínica
			I. Renal Func. S. Hepatorenal	" ionograma, azotemia, diuresis
		Refractoriedad secundaria a otras causas (AINES, peritonitis, hemorragia d.)	H ² C ² y farmacológica	
	Dosis inicial 40mg/d oral b.i.d	100	Ninguna	Hoja t ^o médico y enfermería
	Evitar dosis nocturna	100	Ninguna	" "
	Pauta ajuste dosis 40mg cada 24-48h	100	Respuesta a dosis inicial	Monitorización peso y diuresis Ionograma or.
Otros T ^o	Paracentesis terapéutica	0	Refractoriedad a t ^o diurético combinado	" "
			Ascitis+distress respiratorio y/o Hernia inguinal o umbilical inminente	H ² C ²

ELEMENTOS	CRITERIOS	ESTANDARES (%)	EXCEPCIONES	DATOS H ² C ²
	Albúmina 250 gr/d 3-4d	0	Si hipoalbuminemia marcada asociada a paracentesis justi- ficada	SMAC-20
	Shunt Le-Veen	0	Fracaso del resto t ² médicos expues- tos	Hoja opera- toria
Controles básicos	Peso diario	100	Ninguna	Hoja control enfermería
	Diuresis "	100	Ninguna	"
	Ionograma cada 2-3d	100	Ninguna	Bioquímica urg.
	Urea, Creat	100	Ninguna	"
Reacciones adversas	Derivadas monitorizac. p. complementarias	100	Ninguna	Resultados laboratorio, diuresis, TA..
Efectividad t ²	Evolución clínica global	100	Ninguna	H ² C ²

XV. APENDICE IV

INSUFICIENCIA CARDIACA

ELEMENTOS	CRITERIOS	ESTANDAR (%)	EXCEPCIONES	DATOS H ² C ²
T ² inicial (ICC I/II)	Dieta hiposódica (6-8gr) +	100	Ninguna	Anamnesis farmacológica. Hoja t ² médico.
	Hydroclorotiacida (25-100mg/día)	100	FG (<30ml/min) Hiperglucemia Hiperuricemia Hiper calciuria Hiperlipoprot. Encefalopatía hepática	Monitoriza diuresis SMAC-20 ó Bioq. URG Evolución clínica
Profilaxis y/o terapéutica	D. ahorrador K (Espironolactona 50-200mg/día) en Hiponatremia Hipopotasemia T ² digitálico Alcalosis metab. Fallo terapéutico	100	Hiperpotasemia Insuf. renal	Bioq. sang y orina. Evolución clínica.
T ² ICC avanzada o aguda descomp. (III/IV)	Dieta hiposódica (3-4gr) Dieta hídrica (2-3000ml/d) (500-1500)	100 100 100	Ninguna Hiponatremia dilucional (Natrema <130mEq/L) Na >130mEq/L	Hoja trat ² médico. Ionograma "
	Furosemida oral sólo (40-200mg/d)	100	ICC III refract. IV, EAP.	H ² C ² Hoja trat ² médico. Evolución clínica.

ELEMENTOS	CRITERIOS	ESTANDAR (%)	EXCEPCIONES	DATOS H ^a C ^a
	Furosemida + tiacidas ó ahorrador de K.	100	Fallo terapéutico III/IV, EAP.	Hojas trat ^o médico. Evolución clínica.
	Furosemida IV (20-40mg)	100	Trat ^o previo e Insuf. renal pueden requerir dosis mayores.	Hojas trat ^o médico.
Pauta de administración	Furosemida IV lenta 20mg/min o 4mg/min según normo o insuf. renal	100	Ninguna	Hojas trat ^o médico
	40mg a cabo de 30/60/90	100	Mejoría clínica Respuesta diurética +	Evolución clínica
	Dosis IV mantenimiento (40-80 mg/d; máx 500)	100	Ninguna	Hojas trat ^o médico
	Dosis oral 1-2 adm./24h. Si clínica nocturna la 2 ^a dosis a las 17 o 18h.	100	Ninguna	Hojas trat ^o médico
Objetivos	Evitar aumento Urea/Creatinina	100	Ninguna	Bioq.sangre y orina
	-peso < 1000gr/d	100	Ninguna	Controles enfermería

ELEMENTOS	CRITERIOS	ESTANDAR (%)	EXCEPCIONES	DATOS H ² C ²
Otros trat ²	Suplementos de K Profilaxis situaciones riesgo: * t ² tiacídico y/o asa+hiper-aldosteronismo, diarrea grave, t ² cetoacidosis diabética. * t ² tiacídico y/o asa+digital * K < 3mEq/L	100*	Isuf. renal Hiperpotasemia D.ahorradores	Ionograma Bioq. sang y orina. Monitoriza diuresis Evolución clínica Hojas trat ² médico.
Dosis media	K oral (25-50mEq/d)	100	K < 2mEq/L, m. neurológicas, arritmias sec. a <K. Estaría indicada VIV (60mEq/L a 30mEq/h)	Hojas trat ² Ionograma Evolución Clínica
Ajuste dosis	<K=1mEq/L equivale a 150-200mEq K Si K < 3 puede equivaler a 200-400mEq K La insulina puede > las necesidades	100	Ninguna	Ionograma " Hojas trat ² médico
Controles básicos	Peso basal diario	100	Ninguna	Controles Enfermería
	Urea, Creat, electrolitos basales	100	Ninguna	Bioq. URG 6 SMAC-20

ELEMENTOS	CRITERIOS	ESTANDAR (%)	EXCEPCIONES	DATOS H ² C ²
	Diuresis	100	Ninguna	Controles Enfermería
	TA diaria	100	Ninguna	"
Reacciones adversas	Derivadas monitorizac. p.complementarias	100	Ninguna	Resultados laboratorio diuresis, TA...
Efectividad t ²	Evolución clínica global	100	Ninguna	H ² C ²

Jaime Torallo Iverte
Estudio de utilizaciones de diuréticos
en el H. U. Virgen Macarena

Drto Cum daudly

9 julio

92

Dr. Chacana

J. Torallo

J. Torallo