

Diuréticos y fracaso renal agudo

C. Bernis

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

NefroPlus 2010;3(3):1-8

doi:10.3265/NefroPlus.pre2010.Nov.10732

RESUMEN

Los diuréticos son fármacos muy utilizados en el contexto clínico del fracaso renal agudo (FRA). Sin embargo, tanto los diuréticos de asa como el manitol están contraindicados en la prevención del FRA, ya que los trabajos existentes demuestran que son ineficaces o, con frecuencia, deletéreos.

En cuanto al tratamiento del fracaso renal establecido, los diuréticos de asa son capaces de aumentar la diuresis, pero no han demostrado efectos beneficiosos en la mortalidad, duración del fracaso renal o necesidad de diálisis. La utilización de diuréticos en el FRA debe iniciarse sólo si existen un volumen circulante y una tensión arterial adecuados. Se necesitan dosis altas, que son más eficaces y menos ototóxicas cuando se administran en infusión continua que cuando se administran en bolos. El manitol está contraindicado en el tratamiento del FRA con la posible excepción del fracaso renal por rabiomíolisis.

Mención aparte merece el síndrome cardiorrenal, en el que, además de los diuréticos clásicos, están siendo evaluados nuevos fármacos. El péptido natriurético auricular podría ser beneficioso a dosis bajas. Con los antagonistas de los receptores de la vasopresina podría tratarse la hiponatremia y aumentar la diuresis, pero no se han demostrado sus efectos beneficiosos en la mortalidad.

Palabras clave: Diuréticos. Fracaso renal agudo. Prevención. Tratamiento. Mortalidad.

CRITERIOS DE LA REVISIÓN: Diuréticos y fracaso renal agudo, con especial atención a ensayos clínicos, metanálisis y revisiones en revistas del primer cuartil (nefrológicas, medicina crítica y medicina interna).

INTRODUCCIÓN

Los diuréticos son de los fármacos más utilizados en el mundo en el contexto de urgencias médicas y en los enfermos críticos por su papel en el manejo de volumen¹⁻³.

Sus propiedades farmacológicas y los estudios experimentales despertaron grandes expectativas sobre su utilidad en el contexto del fracaso renal agudo (FRA); de hecho, encuestas recientes los identifican como fármacos muy utilizados en la práctica diaria³.

Sin embargo, los datos existentes no avalan su utilidad en prevención ni en el FRA establecido⁴⁻¹⁰. Diversos estudios clínicos han contraindicado su uso en prevención⁴⁻⁷.

En cuanto al tratamiento del FRA establecido, los diuréticos pueden aumentar la diuresis, pero no se han podido demostrar efectos beneficiosos en la mortalidad, duración del fracaso renal o necesidad de diálisis⁴⁻¹⁰. Mención aparte merece su posible papel en el cada vez más frecuente síndrome cardiorrenal¹¹.

Además de los diuréticos clásicos, en los últimos años han sido utilizados nuevos fármacos con acción sobre la diuresis¹², como el péptido natriurético auricular¹³ y los antagonistas de los receptores de la vasopresina¹⁴, que podrían ser de utilidad, especialmente en el contexto del síndrome cardiorrenal.

DIURÉTICOS UTILIZADOS

Diuréticos de asa

Los diuréticos de asa actúan inhibiendo la reabsorción de sodio en la porción ascendente gruesa del asa de Henle, don-

Correspondencia: Carmen Bernis

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

cbernis@senefro.org

de se reabsorbe entre el 25 y el 40% del filtrado^{15,16}, interfiriendo con la proteína cotransportadora Na-K-2Cl. Son efectivos incluso con función renal disminuida. Su potente efecto natriurético hace que sea el fármaco de elección en la insuficiencia cardíaca y en la sobrecarga de volumen, siendo la furosemida el más universalmente utilizado, aunque comentaremos también otros compuestos. Dado que el FRA espontáneamente poliúrico tiene mejor pronóstico que el oligúrico^{2,5}, una de las expectativas del diurético es transformar el fracaso renal del paciente que llega oligúrico en poliúrico. Sin embargo, aunque el diurético puede ser capaz de aumentar el volumen de orina, no está tan claro que este aumento tenga una repercusión clínica favorable.

Factores a favor del uso de diuréticos en el fracaso renal agudo

El aumento del flujo urinario ayuda a arrastrar los cilindros intratubulares disminuyendo la obstrucción y el *feed-back* retrógrado en el intersticio que perpetúan el FRA^{15,17}.

Su efecto en la reducción del transporte activo de sodio y de consumo de oxígeno limitaría el daño isquémico en los segmentos más vulnerables de la médula renal. La furosemida ha demostrado causar una disminución del consumo renal de oxígeno en pacientes críticos¹⁸.

También es interesante su efecto sobre las resistencias periféricas, inhibiendo la deshidrogenasa de las prostaglandinas, lo que induce una disminución de la inactivación de las prostaglandinas vasodilatadoras que ayudaría al incremento del flujo renal^{15,16}.

Factores que podrían explicar la poca utilidad del diurético en el fracaso renal agudo

1. Disminución del volumen circulante, bien a través de vasodilatación excesiva por prostaglandinas¹⁶, o bien por aumento excesivo de diuresis con disminución de FSR y FGR¹⁵.
2. Disminución del volumen arterial efectivo (hipovolemia, insuficiencia cardíaca, cirrosis), con estímulo del sistema adrenérgico y el SRA¹⁶.
3. Interferencia de la furosemida con los mecanismos de autorregulación que protegen la médula, induciendo una disminución mayor en el flujo medular que en el cortical¹⁹. Estos estímulos conllevan una vasoconstricción de la corteza renal y una redistribución del flujo hacia la médula y las nefronas profundas retenedoras de sodio¹⁹.

4. Puede inducir un aumento de agregación de las proteínas Tamm-Horsfall en la luz tubular¹⁵.
5. Dificultades para llegar al punto de actuación por existir obstrucción tubular. La secreción tubular puede verse alterada por la presencia de ácidos orgánicos endógenos o exógenos que compiten con su secreción en el túbulo proximal¹⁶.
6. La hipoalbuminemia disminuye su excreción tubular y su acción. Sin embargo, la albuminuria puede aumentar el diurético unido a proteínas en orina y disminuir su acción^{15,16}.
7. Se ha planteado un posible papel deletéreo del diurético por inducir el aumento y la toxicidad del ácido úrico²⁰ y del fosfato²¹.
8. El aumento de la diuresis no va unido necesariamente a mejoría (hay que tratar al enfermo, no la diuresis)²².
9. El uso de diuréticos puede retrasar la consulta con el nefrólogo en detrimento del paciente²³.

Tipos de diuréticos de asa

Existen, además de la furosemida, la torasemida, el ácido etacrínico y la bumetamida. Con la furosemida, por su disponibilidad oral e intravenosa, es con el fármaco con el que existe una mayor experiencia clínica^{3,15,16}.

El ácido etacrínico es el único diurético de asa que no es un derivado de las sulfonamidas. Se usa muy poco, pues es más ototóxico; sin embargo, estaría indicado como primera elección en pacientes alérgicos a sulfonamidas, furosemida o tiazidas.

Los diuréticos se unen fuertemente a proteínas y acceden a la orina principalmente a través de la secreción tubular en el túbulo proximal, más que por filtración glomerular. En pacientes con importante hipoalbuminemia no respondedores se ha sugerido que la diuresis se puede potenciar infundiendo el diurético en una solución de albúmina, creado así complejos diurético-albúmina que podrían aumentar su secreción en la luz tubular e incrementar su eficacia. Sin embargo, un estudio controlado sobre los efectos de la furosemida sola o en combinación con albúmina no mostró diferencias en la farmacocinética ni en la respuesta²⁴.

El tiempo de acción de los diuréticos de asa es corto, menor de 6 horas, salvo en el caso de la torasemida, con duraciones de 12 h. Recientemente, una revisión sistemática de los diuréticos de asa en cuanto a perfiles, seguridad, eficacia y costes, que revisa los artículos publicados en inglés desde 1966 a 2009, destaca que la torasemida y la bumetamida pueden tener un perfil discretamente más favorable en mortalidad y mejoría del estadio funcional cardíaco en la insuficiencia cardíaca, pero en la insuficiencia renal aguda (IRA), la furosemida es más efectiva en inducir diuresis²⁵.

Dosis

Su eficacia es dosis-dependiente y en el FRA se utilizan dosis muy altas y muy variables. Se recomiendan de inicio en la insuficiencia renal moderada 80 mg de furosemida, 2-3 mg de bumetanida, 20-50 mg de torasemida y en la insuficiencia renal grave, 200 mg de furosemida, 8-10 de bumetanida y 50-100 mg de torasemida^{15,16}.

Forma de administración

El uso en infusión intravenosa continua parece más seguro que los bolos repetidos. Una revisión Cochrane reciente²⁶ encuentra una discreta mejor respuesta diurética (superior en 272 ml en 24 h), con menos ototoxicidad para la infusión continua si se compara con los bolos.

Efectos indeseables de los diuréticos de asa

1. Depleción de volumen e inducción de una situación favorecedora del FRA^{15,16}.
2. Trastornos electrolíticos: por pérdidas de calcio, de potasio, alcalosis metabólica^{15,16}.
3. Reacciones alérgicas: son fármacos que pueden inducir con cierta frecuencia FRA mediante una nefropatía intersticial alérgica²⁷.
4. Potencian la nefrotoxicidad de otros fármacos como los aminoglicósidos²⁸.
5. La ototoxicidad es el efecto secundario más grave. Aumenta cuando se alcanza el gramo por día de furosemida y parece mayor cuando se utiliza en bolo que en infusión. Es muy importante con dosis de furosemida superiores a 240 mg/h. Existen casos descritos de sordera irreversible con infusión temporal de 80 a 160 mg/h. La ototoxicidad está en relación directa con el mecanismo de acción de los diuréticos. El cotransportador Na-K-2Cl inhibido en el asa de Henle tiene una isoforma en el oído interno fundamental para la composición de la endolinfa.

Aunque existen pocos estudios controlados, el análisis Cochrane reciente²⁶ encuentra una menor pérdida auditiva cuando se administra en infusión continua, con un riesgo relativo de 0,06 (IC 95%: 0,01-0,44; p = 0,005) frente al uso en bolo.

Otros diuréticos

Aunque casi toda la bibliografía médica relacionada con el FRA está basada en diuréticos de asa, existen otros tipos que pueden tener un papel puntual en su tratamiento:

Diuréticos tiazídicos

Tienen escaso poder en pacientes con aclaramientos menores de 30 ml/min y escaso papel en el FRA¹⁶. No obstante, su asociación con diuréticos de asa en situaciones de retención crónica de sodio puede ser útil incluso en pacientes con insuficiencia renal, siendo la metolazona el de mayor efectividad en este contexto.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

La acetazolamida se ha preconizado puntualmente para la profilaxis de la nefropatía por contraste por su capacidad de alcalinizar la orina²⁹. También se utiliza en ocasiones asociada con diuréticos de asa en el contexto del fallo cardíaco¹¹.

Antialdosterónicos

Entre los ahorradores de potasio, los fármacos antialdosterónicos poseen un perfil interesante en el contexto del daño cardíaco y vascular, pero su uso con insuficiencia renal está contraindicado por el riesgo de hiperpotasemia³⁰.

■ Tabla 1

Objetivos del tratamiento con diuréticos en el fracaso renal agudo

- Nunca iniciar diurético antes de asegurar volumen y TA adecuados
- Manejar sobrecarga de volumen
- Garantizar un volumen de diuresis suficiente
- Mejorar eficacia y disminuir ototoxicidad con infusión i.v. continua
- Monitorizar un correcto equilibrio electrolítico
- Controlar el nivel de productos nitrogenados
- Tratar al paciente, no la diuresis
- No retrasar la consulta al nefrólogo

■ **Tabla 2**

Ventajas e inconvenientes de los diuréticos de asa en el fracaso renal agudo

Ventajas de los diuréticos de asa

- Eficaces en cuanto a producir diuresis (potentes)
- Tendencia a reducir los niveles de potasio (controlando hiperpotasemias moderadas)
- Tendencia a producir alcalosis metabólica (mejorando la acidosis metabólica)
- Se pueden utilizar en bolos, perfusión intravenosa y su conversión a vía oral es fácil

Inconvenientes

- En el seno del FRA se precisan dosis elevadas (incluso >1 g de furosemida al día)
- Toxicidad (especialmente ototoxicidad)
- Relativamente frecuentes fenómenos alérgicos. NIA
- Frecuente la hipotasemia y alcalosis metabólica

Diuréticos de herbolario

Con frecuencia el control de su composición no es muy adecuado; muchos tienen efectos potenciadores de la aldosterona y otros a veces introducidos por equivocación, como en el caso de la epidemia de insuficiencia renal por ácido arístico, son directamente nefrotóxicos³¹.

Manitol

Es un diurético osmótico que se filtra en el glomérulo; es farmacológicamente inerte, actúa fundamentalmente en el asa de Henle y en el túbulo proximal extrayendo agua del compartimento intracelular. Su efecto es expandir el volumen extracelular, disminuir la viscosidad e inhibir la producción de renina. Experimentalmente, puede proteger al riñón al prevenir el edema celular, aumentando el flujo y disminuyendo la obstrucción intratubular³². Sin embargo, los estudios clínicos no han podido demostrar ninguna eficacia del manitol ni en el fracaso renal por contraste⁴, ni en la cirugía cardiovascular^{33,41} ni en la hiperbilirrubinemia³⁴. Se le ha atribuido un efecto beneficioso en la preservación del riñón *ex vivo* en la cirugía del trasplante renal³⁵ y en el síndrome de aplastamiento con mioglobinuria; aunque faltan estudios controlados y no hay unanimidad, en los últimos casos de FRA por rabiomólisis en catástrofes se ha querido atribuir una mejor evolución a su uso y una revisión reciente lo aconseja³⁶.

El uso de manitol está contraindicado en la prevención y en el tratamiento del fracaso renal, con la posible excepción del FRA con rabiomólisis.

PREVENCIÓN DEL FRACASO RENAL AGUDO CON DIURÉTICOS

Ya una primera revisión de Kellum⁴ de estudios controlados en diferentes tipos de FRA no se demostró una disminución en su incidencia al utilizar diuréticos.

En la nefropatía de contraste, aunque un estudio experimental fue favorable a su uso, todos los estudios posteriores han demostrado que no sólo no protegen sino que, además, son contraproducentes^{37,38}. Un metanálisis de Kelly realizado en 2008³⁹ revisa 41 estudios controlados y demuestra que tanto la furosemida como el manitol o su combinación aumentan el riesgo de la nefropatía por contraste.

El uso de diuréticos tampoco previene sino que aumenta el riesgo de FRA inducido en el seno de la insuficiencia cardíaca congestiva⁴⁰ o la cirugía cardíaca^{41,42}.

Diuréticos y evolución clínica del fracaso renal agudo ya establecido: duración, número de diálisis, recuperación de la función

La administración de furosemida en estudios controlados⁴²⁻⁴⁴ no ha demostrado su eficacia en cuanto a la duración del FRA, la necesidad de diálisis, ni el tiempo hasta la recuperación de la función renal. Las dosis y la vía de administración en los artículos han variado mucho (dosis máxima de 1 a 3 g/día en infusión según los estudios). Shilliday⁴⁴ aleatoriza a 92 pacientes con creatinina mayor de 2 a recibir furosemida, torasemida o placebo; aunque los diuréticos de asa aumentaron la diuresis, no produjeron cambios significativos en la recuperación renal, en la necesidad de diálisis o en la mortalidad. El trabajo de Leasing⁴⁵, con 338 pacientes en los que se emplearon dosis elevadas de furosemida (25 mg/kg i.v., máximo de 2 g/día o 35 mg/kg por día p.o.), encontró, en pacientes tratados con diuréticos, una mayor diuresis, una discretamente peor función renal final y la ausencia de impacto en la supervivencia o en la recuperación del FRA. Cantarovich⁴⁶, en un estudio controlado de 330 pacientes con Cr mayor de 4,5 a los que se administra furosemida i.v. a dosis de 25 mg/kg, no observa diferencias significativas en mortalidad, tiempo de diáli-

sis, número de diálisis o tiempo necesario para la mejora de la creatinina a 2,5 mg.

Existen varios metanálisis: el de Ho⁶ no encuentra reducción de la mortalidad ni de la necesidad de diálisis o del número de diálisis, y considera que la respuesta diurética a la furosemida es sólo un marcador del grado de función residual y de los fracasos renales menos graves. Bagshaw⁶ revisa 62 estudios y no asocia a los diuréticos con mortalidad ni con dependencia de tratamiento sustitutivo, pero sí los asocia con una menor duración de las técnicas y con un mayor y más rápido incremento de la diuresis. El metanálisis de Sampath⁷ no encuentra una mejoría de la supervivencia, pero sí una disminución del período de oliguria y una posible reducción del número de diálisis. Sin embargo, un estudio prospectivo aleatorizado reciente dirigido a evaluar el efecto de los diuréticos en la recuperación de la función renal posthemofiltración no encontró beneficios de su utilización⁴⁷.

Diuréticos y mortalidad en el fracaso renal agudo

El estudio observacional y retrospectivo de Metha et al.⁴⁸ creó una gran alarma al encontrar un aumento en la mortalidad en el FRA asociada al uso de diuréticos. Sin embargo, ninguno de los estudios prospectivos controlados que hemos reseñado⁴¹⁻⁴⁶ encuentra un aumento de la mortalidad. Recientemente, Uchino et al.⁴⁹ analizaban datos de unidades de críticos de 54 centros de 23 países de los que se seleccionaron 1.758 pacientes para el estudio. Recibieron diuréticos el 60,8%, siendo la furosemida el fármaco utilizado en el 98% de los casos y a una dosis diaria promedio de 240 mg (80-500 mg). Los criterios de FRA utilizados en este estudio fueron: requerimiento de tratamiento sustitutivo, anuria u oliguria (<200 ml/12 h), o uremia (BUN >86 mg/dl = urea >30 mmol/l) o hiperpotasemia (K >6,5 mEq/l). Se utilizaron tres metodologías estadísticas diferentes y se obtuvieron resultados muy congruentes en los tres métodos, concluyendo que los diuréticos no aumentan la mortalidad en el FRA.

En cuanto a los metanálisis antes comentados^{5,6,7,9}, ninguno encuentra un aumento de la mortalidad en relación con el uso de diuréticos.

En general, el efecto de los diuréticos es poco convincente, pero siguen siendo de uso generalizado. Una situación similar se producía en el síndrome de distrés respiratorio agudo. El estudio prospectivo FACTT⁵⁰ ha permitido establecer que en este contexto clínico los pacientes con restricción de volumen y utilización de diuréticos para mantener una PVC <4 mmHg evolucionan de forma más favorable que los que presentan PVC 10-12 y no son tratados con diuréticos.

Síndrome cardiorrenal y nuevos tratamientos

El cada vez más frecuente síndrome cardiorrenal supone una disregulación renal y cardíaca mediante mecanismos hemodinámicos y neurohormonales. La insuficiencia cardíaca crónica (ICC) es una de las causas más frecuentes de ingreso y uno de cada 4 pacientes va a experimentar un deterioro de la función renal con empeoramiento de su pronóstico. En su tratamiento, además de los diuréticos¹¹, se ha utilizado la ultrafiltración⁵¹ y se están evaluando dos nuevos tipos de fármacos¹²⁻¹⁴.

El *péptido natriurético* auricular es un péptido de origen cardíaco; su lugar principal de secreción es la aurícula, pero también se ha detectado expresión génica en ventrículo, riñones, pulmones, cerebro, glándula suprarrenal e hígado. El principal factor que influye en su secreción es el estiramiento mecánico de la aurícula, aunque factores neurohumorales (glucocorticoides, endotelina, vasopresina y angiotensina) pueden modular su expresión y liberación. Presenta acciones hemodinámicas (antagoniza los efectos de la angiotensina II) y tubulares (aumenta la natriuresis), reduce la presión arterial (reduce la precarga, aumenta la capacitancia venosa y reduce el tono simpático), y presenta actividad antitrófica y antifibrótica sobre paredes cardíacas y vasculares.

Aunque los primeros ensayos clínicos en la prevención y tratamiento del FRA demostraron efectos nada favorables, recientemente se ha replanteado su utilidad en el contexto del síndrome cardiorrenal utilizándolo a dosis bajas. Un metanálisis⁵² detectó un aumento del riesgo de progresión del FRA y un aumento de la mortalidad a 30 días de su uso. Sin embargo, un subestudio de los datos del ADHERE (*Descompensated Heart Failure Nacional Registry*) no encontró diferencias de mortalidad entre los pacientes tratados con péptido natriurético frente a los tratados con diuréticos o nitroglicerina. Algunos autores han descrito un efecto favorable en la función renal en el postoperatorio de la cirugía cardíaca utilizándolo a dosis bajas^{12,13}. Un metanálisis reciente encuentra que en algunos estudios se observa una menor necesidad de hemodiálisis en los pacientes tratados con péptido natriurético, con tendencia a la reducción de la mortalidad, aunque no significativa, a un aumento de la diuresis y a una menor estancia en UCI¹³.

Los *antagonistas de la vasopresina*¹⁴ tienen utilidad en el tratamiento de la hiponatremia y pueden aumentar la diuresis en la insuficiencia cardíaca y en el síndrome cardiorrenal; sin embargo, hasta el momento no han demostrado ningún efecto sobre la mortalidad.

CONCLUSIONES

Los diuréticos están contraindicados en la prevención del fracaso renal. En cuanto a su utilización en el FRA

Puntos clave

1. Los diuréticos de asa y el manitol están contraindicados en la prevención del FRA.
2. El uso de diuréticos en el FRA no ha demostrado inducir cambios en la evolución, necesidad de diálisis o mortalidad.
3. Los diuréticos de asa pueden usarse en el tratamiento del FRA siempre que previamente se asegure un volumen circulante y una TA adecuados.
4. Inducen aumento de la diuresis y natriuresis facilitando el tratamiento de la sobrecarga de volumen.
5. Son necesarias dosis elevadas que tienen mejor eficacia y menos ototoxicidad administradas en infusión continua.
6. El manitol no está indicado en el tratamiento del FRA, con la excepción del fracaso renal por rabiomólisis.
7. El péptido natriurético, a dosis bajas, podría tener efectos beneficiosos en el síndrome cardiorrenal, aunque no existen datos suficientes para recomendar su utilización.
8. Los fármacos antagonistas del receptor de la vasopresina son útiles en el manejo de volumen en el síndrome cardiorrenal, pero no han demostrado efecto sobre la mortalidad.

establecido no modifican el curso clínico, la necesidad de diálisis, ni la mortalidad. Sí son capaces de manejar el exceso de volumen y aumentar la diuresis. Dos metanálisis^{6,7} sugieren una posible reducción del período de oliguria y del tiempo de diálisis, aunque un estudio prospectivo reciente⁴⁷ no ha podido confirmar estos datos. Existe una contradicción entre la poca fe de los médicos en los diuréticos y su uso generalizado. En una encuesta realizada en 16 países a médicos intensivistas y nefrólogos, la furosemida en infusión era ampliamente utilizada, pero un 74% creía que no influía en la mortalidad, un 50% que no tenía utilidad para disminuir la necesidad de diálisis o su duración y un 70% consideraban ético realizar un estudio frente a placebo. Así, se ha puesto en marcha el estudio SPARK⁵⁴, aleatorizado y ciego, que compara furosemida y placebo en 260 pacientes con FRA estadio I RIFLE. El objetivo primario es evaluar la progresión hacia la IRA más severa y los objetivos secundarios son comprobar la seguridad, la necesidad de diálisis, la duración del FRA y el ritmo de recuperación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Waikar S, Liu K, Chertow G. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:844-61.
2. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(2):107-15.
3. Bagshaw SM, Delaney A, Jones D, Ronco C, Bellomo R. Diuretics in the management of acute kidney injury: a multinational survey. *Contrib Nephrol* 2007;156:236-49.
4. Kellum JA. The use of diuretics and dopamine in acute renal failure: a systematic review of the evidence. *Crit Care* 1997;1(2):53-9.
5. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996;50(3):811-8.
6. Ho KM, Sheridam DJ. Metaanalysis of furosemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006;333:420-2.
7. Bagshaw SM, Delaney A, Haase M, Ghali WA, Bellomo R. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc* 2007;9(1):60-8.
••• Revisión sistemática y metanálisis muy claro, bien explicado y reciente.
8. Sampath S, Moran JL, Graham PL, Rockliff S, Bersten AD, Abrams KR. The efficacy of loop diuretics in acute renal failure: assessment using Bayesian evidence synthesis techniques. *Crit Care Med* 2007;35(11):2516-24.
•• Complementario del anterior, que llega a conclusiones parecidas, aunque no idénticas.
9. Bernis C, Gainza FJ. Diuréticos en el fracaso renal agudo. *Nefrología* 2007;47(Supl 3):83-8.
10. Karajala V, Mansour W, Kellum JA. Diuretics in acute kidney injury. *Minerva Anestesiol* 2009;75(5):251-7.
11. Shah RV, Givertz MM. Managing acute renal failure in patients with acute decompensated heart failure: the cardiorenal syndrome. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6(3):176-81.

12. Kunzendorf U, Haase M, Rölder L, Haase-Fielitz A. Novel aspects of pharmacological therapies for acute renal failure. *Drugs* 2010;70(9):1099-114.
13. Zhao Q, Wu TG, Lin Y, Li B, Luo JY, Wang LX. Low-dose nesiritide improves renal function in heart failure patients following acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 2010;25(2):97-103.
14. Schrier R, Masoumi A, Elhassan E. Role of Vasopressin and Vasopressin Receptor Antagonist in cardiorenal Syndrome Type I. *Blood Purif* 2009;27:28-32.
 - Buena revisión fisiopatológica de la posible utilidad de los antagonistas de la vasopresina en el síndrome cardiorenal.
15. Shangar SS, Brater DC. Loop diuretics: from Na-K 2Cl transporter to clinical use. *Am J Physiol* 2003;284:11-21.
 - Excelente revisión fisiopatológica de los diuréticos de asa y su posible utilidad. Aunque abarca mucho más que el fracaso renal agudo es muy recomendable para entender sus aplicaciones clínicas.
16. Lant A. Diuretics. Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1985;29(1):57-8.
17. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla. Its implications for disease. *N Engl J Med* 1995;332:647-55.
18. Sward K, Valsson F, Sellgren J, Ricksten SE. Differential effects of human atrial natriuretic peptide and furosemide on glomerular filtration rate and renal oxygen consumption in humans. *Intens Care Med* 2005;31(1):79-85.
19. Dobrowolski L, Sadowski J. Furosemide-induced renal medullary hypoperfusion in the rat: role of tissue tonicity, prostaglandins and angiotensin II. *J Physiol* 2005;89:630-9.
20. Ejaz A, Mu W, Kang DH, et al. Could uric acid have a role in acute renal failure? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:16-21.
21. Markowitz GS, Perazella MA. Acute phosphate nephropathy. *Kidney Int* 2009;10:1027-34.
22. Cooper BE. Diuresis in renal failure: treat the patient, not the urine output. *Crit Care Med* 2009;37(2):761-2.
23. Mehta RL, McDonald B, Gabbai F, et al. Nephrology consultation in acute renal failure: does timing matter? *Am J Med* 2002;113:456-61.
24. Chalasani N, Gorski JC, Horlander JC, Craven R, Hoen H, Maya J, et al. Effects of albumin/furosemide mixtures on responses to furosemide in hypoalbuminemic patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(5):1010-6.
25. Wargo KA, Banta WM. A compressive review of the loop diuretics: should furosemide be first line? *Ann Pharmacother* 2009;43(11):1836-47.
26. Salvador DR, Rey NR, Ramos GC, Punzalan FE. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003178.
27. Choudhury D, Ahmed Z. Drug associated renal dysfunction and injury. *Natural Clinical Practice Nephrology* 2006;2:80-91.
28. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, et al. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 1984;100:352-7.
29. Pakfetrat M, Nikoo MH, Malekmakan L. A comparison of sodium bicarbonate infusion versus normal saline infusion and its combination with oral acetazolamide for prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized, double-blind trial. *Int Urol Nephrol* 2009;41(3):629-34.
30. Shafiq MM, Miller AB. Blocking aldosterone in heart failure. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009;3(5):379-85.
31. Wojcikowski K, Johnson DW, Gobé G. Medicinal herbal extracts-renal friend or foe? Part one: the toxicities of medicinal herbs. *Nephrology (Carlton)* 2004;9(5):313-8.
32. Better OS, Rubinstein I, Winaver JM, et al. Mannitol therapy revisited (1940-1997). *Kidney Int* 1997;52:886-94.
33. Ip-Yam PC, Murphy S, Baines M. Renal function and proteinuria after cardiopulmonary bypass: the effects of temperature and mannitol. *Anesth Analg* 1994;78:842-7.
34. Gubern JM, Sancho JJ, Simó J. A randomized trial on the effect of mannitol on postoperative renal function in patients with obstructive jaundice. *Surgery* 1988;103:39-44.
35. Bonventre JV, Weinberg JM. Kidney preservation ex vivo for renal transplantation. *Annu Rev Med* 1992;43:523-53.
36. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009;361(1):62-72.
37. Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1416-20.
38. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: Results of the P.R.I.N.C.E. Study Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:403-11.
39. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008;148(4):284-94.
40. Cotter G, Weissgarten J, Metzko E, et al. Increased toxicity of high-dose furosemide versus low-dose dopamine in the treatment of refractory congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:187-93.
41. Sirivella S, Gielchinsky I, Parsonnet V. Mannitol, furosemide, and dopamine infusion in postoperative renal failure complicating cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;69:501-6.
42. Kleinknecht D, Ganeval D, González-Duque LA, et al. Furosemide in acute oliguric renal failure. A controlled trial. *Nephron* 1976;17:51-8.
43. Brown CB, Ogg CS, Cameron JS. High dose furosemide in acute renal failure: A controlled trial. *Clin Nephrol* 1981;15:90-6.
44. Shilliday IR, Quinn KJ, Allison ME. Loop diuretics in the management of acute renal failure: A prospective, double-blind, placebo controlled, randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2592-6.
45. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(1):97-104.
46. Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H, Verho M, Esnault VL, High-Dose Furosemide in Acute Renal Failure Study Group. High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 2004;44(3):402-9.
47. Van der Voort PH, Boerma EC, Koopmans M. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in

- critically ill patients: a double blind randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009;37(2):533-8.
48. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Diuretics, mortality, and non recovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002;288:2547-53.
 49. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004;32:1669-77.
 50. Wiedmann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-75.
 51. Rogers HL, Marshall J, Bock J, Dowling TC, Feller E, Robinson S, et al. A randomized, controlled trial of the renal effects of ultrafiltration as compared to furosemide in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008;14(1):1-5.
 52. Sackner-Berstein JD, Kowalski M, Fox M, et al. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:1900-5.
 53. Nigwekar, SU, Hix, JK. The role of natriuretic peptide administration in cardiovascular surgery-associated renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23:151.
 54. Bagshaw SM, Gibney RT, McAlister FA, Bellomo R. The SPARK Study: a phase II randomized blinded controlled trial of the effect of furosemide in critically ill patients with early acute kidney injury. *Clinical Trials.gov*. Identifier NCT00978354. *Trials* 2010.