

Hipokalemia, hipovolemia y repercusión electrocardiográfica secundarias a ingesta prolongada de furosemida. Caso clínico

César Aravena¹, Ignacio Salas¹, Rodrigo Tagle¹, Aquiles Jara¹, Rodrigo Miranda², Paul McNab², José A. Rodríguez², Gloria Valdés¹, Andrés Valdivieso¹.

Hypokalemia, hypovolemia and electrocardiographic changes due to furosemide abuse. Report of one case

Hypokalemia (serum K^+ <3.5 mEq/l) is a potentially serious adverse effect of diuretic ingestion. We report a 27 year-old woman admitted with muscle weakness, a serum potassium of 2.0 mEq/l, metabolic alkalosis and EKG abnormalities simulating cardiac ischemia, that reverted with potassium chloride administration. She admitted high dose furosemide self-medication for edema. Glomerular filtration rate, tubular sodium reabsorption, potassium secretion, the renin-aldosterone system, total body water distribution and capillary permeability, were studied sequentially until 90 days after her admission. There was hyperactivity of the renin-aldosterone axis, reduction in extracellular and intracellular volumes, normal capillary permeability and high sodium tubular reabsorption, probably explained by a "rebound" salt retention associated with her decreased extracellular volume (Rev Méd Chile 2007; 135: 1456-62).

(Key words: Furosemide; Hypokalemia; Hypovolemia)

Recibido el 15 de enero, 2007, Aceptado el 2 de marzo, 2007.

Financiamiento: Departamento de Nefrología.

Departamentos de ¹Nefrología y ²Cardiología. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Las alteraciones electrocardiográficas asociadas con hipokalemia, se conocen desde 1949¹ y son potencialmente muy graves. Entre ellas destaca la depresión del segmento ST, que puede

simular cambios de tipo isquémico, difusos. Por otra parte, la autoprescripción de diuréticos, es un trastorno no tan raro de observar². Presentamos una paciente hipokalémica por consumo de diuréticos, con alteraciones electrocardiográficas y de la función renal. La paciente se automedicó acusando edema, por lo que después del alta, ya normokalémica, estudiamos su función renal, metabolismo del sodio y distribución del agua corporal.

Correspondencia a: Dr. Andrés Valdivieso D. Lira 85. Piso 4. Santiago. Chile. Tel: 56-2-3543714. Fax 56-2-6397377. E mail:nefro@med.puc.cl

CASO CLÍNICO

Mujer de 27 años, que ingresó por paresia de extremidades, calambres y mialgias conocidas desde dos meses antes y que empeoraron en las 48 h previas a su consulta, hasta impedirle deambular. Acusaba edema parpebral y de extremidades desde los 15 años de edad, inicialmente premenstrual, más tarde prácticamente constante. Reconoció usar desde hacía un año, furosemida (40-120 mg/día) aumentando dosis en las últimas dos semanas; además, relató constipación tratada con dieta y medicamentos naturales. No presentó diarrea; negó ingesta de laxantes o de otros diuréticos. Examen físico: marcadamente desanimada; peso: 65 kg; talla 1,68 mt, IMC: 23,0, frecuencia cardíaca (FC) 118 x' regular; presión arterial (PA) 105/63 mm Hg y frecuencia respiratoria 18 x'. Piel y mucosas secas; tiroides dentro de límites normales; venas yugulares planas en decúbito. Pulmones sin alteraciones semiológicas; corazón: ritmo regular en dos tiempos sin soplos. Ausencia de edema; notoria hiporeflexia y paresia de extremidades inferiores.

Laboratorio al ingreso: Hb: 16,3 g/dl Hcto: 46,9%, Leucocitos: 17.100/mm³, VHS: 61 mm/h; glicemia: 110 mg/dl; creatinfosfokinasa 47 U/l; CK-MB: 36 U/l. Electrolitos plasmáticos: Na⁺ 135 mEq/l; K⁺ 2,0 mEq/l; Cl: 86,8 mEq/l. Magnesemia: 1,90 mg/dl (VN = 1,58 – 2,55). Gases en sangre venosa: pH 7.50, pCO₂ 36 mmHg, HCO₃ 29,5 mEq/l. Troponina 0,02 ng/ml (VN = <0,05); N ureico: 25 mg/dl; creatinina sérica: 1,56 mg/dl; uricemia: 12,9 mg/dl; proteinemia: 10,1 g/dl; albuminemia: 5,0 g/dl; calcemia 10,8 mg/dl; fosfemia 3,4 mg/dl. T4 libre: 1,81 ng/dl, TSH: 2,24 µUI/ml.

Orina: pH 5,0; proteínas: trazas; glucosa (-), cetona (-); GR 6/ul (VN = <15) Leucocitos 18/ul (VN= <10). Urocultivo: negativo. Veinte horas después de ingresar, la potasemia fue 2,50 mEq/l y los electrolitos urinarios en muestra aislada: sodio 48 mEq/l, potasio 38,5 mEq/l y cloro 73,7 mEq/l.

Las Figuras 1 y 2 muestran la evolución de dos trazados electrocardiográficos (ECG). Se determinó el espacio QT corregido por frecuencia (fórmula de Bazett - promedio de seis determinaciones en D2, con ECG a 25 mm/s) y la depresión segmento ST, medido a 0,08 ms desde el punto J. En el primero –recién ingresada– se observó un ritmo sinusal (116 cpm), regular, con una depresión del segmento ST

de 1,0 -1,5 mm (D2, D3, aVF, V2 a V6) y un espacio QTc de 0,387 ± 0.012 s (VN mujer = <0,470"). El segundo ECG, (43 h después) demostró ritmo sinusal, frecuencia 84 cpm, leve desnivel del segmento ST de 1 mm en D2 y aplanamiento de la onda T en aVF, V5 y V6. No se apreció onda U y el espacio QTc se mantuvo dentro de límites normales. Nuevos ECG, a los 5 y 26 días post alta, fueron normales.

Recibió solución salina (NaCl 0,9%) ev, con KCl (3 g/500 ml) y sulfato de magnesio 25% (5 ml/500 ml). Se agregó potasio oral (48 mEq/d) y en dieta (calculada por evaluación nutricional) sólo recibió 37 mEq diarios de potasio.

La Tabla 1 ilustra la evolución de la potasemia, creatininemia y el aporte acumulado de potasio desde el ingreso hasta el alta. El cálculo de este último representa la suma de los aportes endovenosos, tabletas de KCl y la dieta, castigando esta última por la menor ingesta mencionada. El segundo día, su hematócrito fue 38.6%. y recolectó orina de 24 h, sin presentar diarrea ni sudoración exagerada. Fue dada de alta al quinto día, recibiendo dieta rica en potasio, KCl 8 mEq/d, magnesio oral 133 mg/d y paroxetina 20 mg/d.

Cuarenta y un días post ingreso, se estudió recibiendo dieta libre en sodio, alta en potasio y los medicamentos indicados. Aseguraba no consumir diuréticos. Su PA fue 138/80 mm Hg (decúbito), la FC 64 x' regular. Peso 71,0 kg. La Tabla 2 ilustra electrolitos, filtrado glomerular y manejo tubular de sodio y potasio, comparándolos con los observados al segundo día. Los electrolitos plasmáticos estuvieron dentro de límites normales, el clearance de creatinina 97,2 ml/min, la excreción urinaria de sodio 214 mEq/d y de potasio 80 mEq/d. Las fracciones excretadas de Na⁺ (FENa⁺), K⁺ (FEK⁺) y Cl (FECl), fueron 1,1%, 12,9% y 1,71%, respectivamente.

Cuarenta y siete días post ingreso –negando ingesta diurética– regresó a control. Mantenía terapia ingiriendo una dieta supuestamente baja en sodio y calorías. Había agregado un anticonceptivo oral. Acusaba reaparición de edema en manos y párpados. Peso: 70,1 kg, PA (decúbito): 112/90 mm Hg y FC 92 x' regular. Se constató edema leve de extremidades. Para investigar la respuesta a cambios en la volemia y la distribución del agua corporal se evaluó (descúbito, ayunas) impedanciometría bioeléctrica, aldostero-

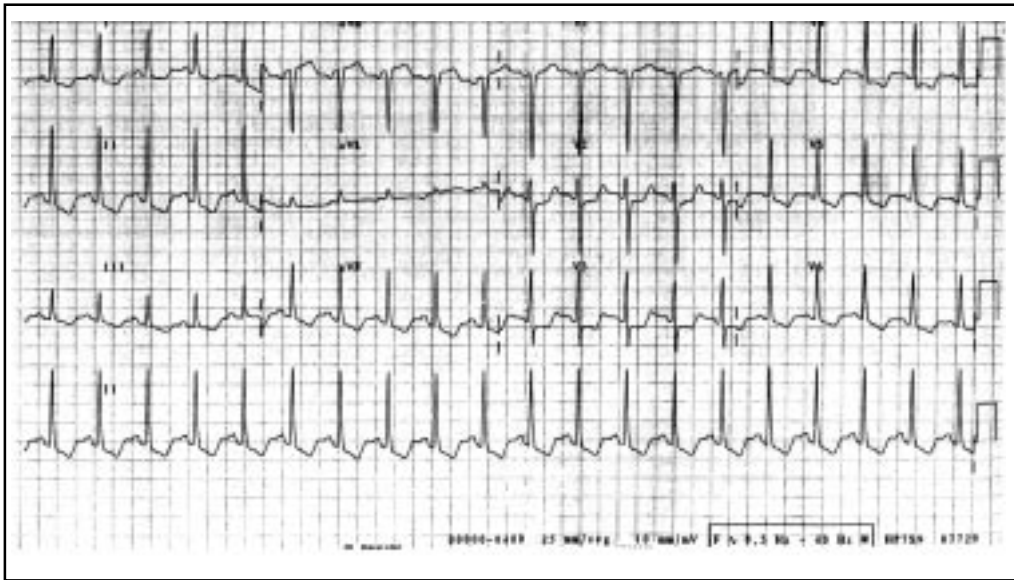


Figura 1. Electrocardiograma de ingreso.

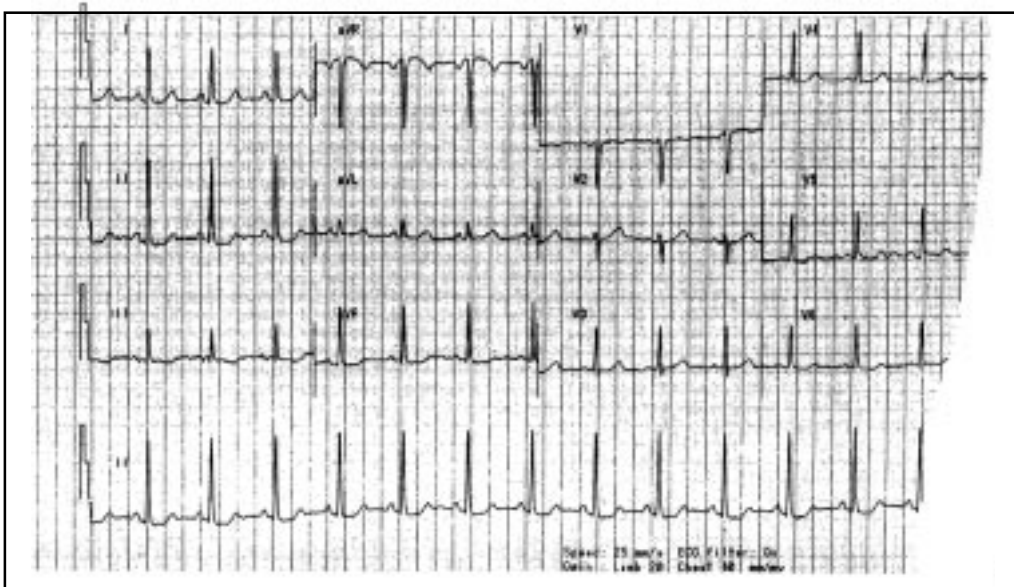


Figura 2. Electrocardiograma 43 h después.

na y actividad de renina en plasma (ARP). Buscando causas menos habituales de edema, se estudió –en forma simultánea– nivel plasmático de prolactina y resistencia insulínica. Ellos demostraron: ARP 5,0 ng/ml/h (VN = 1,3 - 4) y aldosterona 48,0

ng/dl (VN = 2,5 - 16), prolactina 11,2 ng/ml (VN = <20 ng/ml), resistencia a la insulina: glicemia 82 mg/dl; insulinemia: 8,8 uU/ml; R = 1,8 (VN = <2,6). Impedanciometría bioeléctrica (Equipo Xitron 4200) P: 70,1 kg T 1,68 m. IMC: 24,4 kg/mt².

Tabla 1. Evolución de potasemia, aporte acumulado de potasio y creatininemia durante su hospitalización

Día hospitalario	1	1	2	2	3	4	5
Potasemia (mEq/l)	2,0	2,60	2,50	2,70	3,50	3,20	4,10
Aporte acumulado (mEq)	0	155		335	421	560	Alta
Creatininemia (mg/dl)	1,56		1,20		1,00	0,56	
Tiempo (h post ingreso)	0	7	19	30	43	67	92

Tabla 2. Filtrado glomerular, electrolitos en plasma y orina en día 2° y 41° post ingreso

Día	2°	41°
Volumen (orina 24 h)	1.870	1.600
Peso (kg)	65	71
Creatininemia (mg/dl)	1,0	0,80
Creatininuria (mg/kg/d)	18,1	15,8
Clearance creatinina (ml/min)	81,8	97,2
Natremia (mEq/l)	136,8	137,7
Natriuresis (mEq/d)	132,2	214
Frac. Excret. Na ⁺ (%)	0,82	1,10
Potasemia (mEq/l)	3,7	4,4
Kaliuresis (mEq/d)	84,0	80,2
Frac. Excret. K ⁺ (%)	19,4	12,9
Cloremia (mEq/l)	105,8	108,5
Cloruresis (mEq/d)	154,6	259,5
Frac. Excret. Cl (%)	1,24	1,71

estaban dentro de límites normales (Na⁺ 138 mEq/l K⁺ 4,2 mEq/l Cl 106,3 mEq/l), la uricemia fue 4,1 mg/dl y –en muestra aislada de orina matinal– la fracción excretada de sodio fue 0,14%, de potasio 4,8%, cloro 0,15% y de ácido úrico (FEúrico) 3,4% (VN = 10%). Se evaluó la permeabilidad capilar empleando un método pletismográfico simplificado. Se infló un manguito de presión en brazo derecho hasta 100 mm Hg (nivel supradiastólico, pero infrasistólico), manteniéndose durante 5 minutos, con el objeto de producir oclusión venosa y subir la presión del lecho capilar. Al minuto de descompresión, se midió el desplazamiento de líquido (agua a temperatura ambiente) de la mano derecha en una probeta graduada, comparándose el volumen desplazado con el medido en condiciones basales. La compresión de la arteria braquial no provocó aumento del volumen de la mano, medido por desplazamiento de volumen (volumen desplazado basal 116 ml/volumen desplazado post compresión: 100 ml).

COMENTARIO

Agua corporal total: 28,91 ± 0,01 l = 41% del peso (Esperado: 35,5 l = 50,3% del peso). Agua extracelular: 13,84 ± 0,04 l = 19,7% del peso (esperado 16,2 l = 23,1% del peso); agua intracelular: 15,06 ± 0,03 l = 21,3% del peso) (esperado: 19,1 l = 27,2%).

Finalmente, 99 días post ingreso, continuó acusando edema, que no comprobamos; mantenía los medicamentos. Se re-estudió en ayunas. Peso: 71 kg PA: Decúbito: 119/ 84 mm Hg y FC: 64 cpm. Sentada: 118/82 mm Hg y 81 cpm. De pies: 120/92 mm Hg y FC: 94 cpm. Sus electrolitos plasmáticos

Presentamos una paciente con hipokalemia grave, hipovolemia, alcalosis metabólica y llamativa depresión del segmento ST del ECG. Sin embargo, sin arritmias, rabdomiolisis, hipomagnesemia, ni tirotoxicosis. Si bien ingresó con señales de hipovolemia, no presentó evidencia bioquímica de isquemia miocárdica.

El uso indiscriminado de diuréticos –expendidos habitualmente sin receta médica– no es infrecuente en mujeres automedicadas con el objeto de bajar de peso o modificar su silueta corporal. La pérdida urinaria de potasio, reduce los depósitos intracelulares y la kalemia cae

progresivamente. Estudios extranjeros realizados en jóvenes universitarios aparentemente normales, reportan que el empleo de diuréticos alcanza hasta 4,2% de las encuestadas³. Sin embargo, mujeres tratadas por desórdenes del apetito, confiesan usarlo diariamente hasta en 33% de los casos⁴. Nuestra enferma no tuvo evaluación psiquiátrica, si bien recibió antidepressivos y confesó presentar al menos un trastorno del ánimo.

Alteración electrocardiográfica. Existen varios cambios electrocardiográficos asociados con hipokalemia, generalmente evidentes con cifras inferiores a 3,0 mEq/lit. Los trastornos más frecuentes son: disminución progresiva o inversión de la onda T (pudiendo relacionarse la kalemia con el grado de descenso de la onda T), depresión del segmento ST (>0,5 mm), aparición de la onda U (>1 mm en V3), que a veces se superpone con la onda T, y que –respecto a ella– va adquiriendo una amplitud y duración proporcional a la magnitud del trastorno electrolítico⁵ y la prolongación del intervalo PR. También son frecuentes las ectopías ventriculares y diversas arritmias auriculares y ventriculares, como bloqueos AV de primer grado y de segundo grado tipo Wenckebach especialmente graves en sujetos tratados con diuréticos o digital⁶.

La causa de la depresión del ST asociado a hipokalemia se desconoce, pero generalmente aparece con hipokalemia menor de 3,0 mEq/l^{7,8}. Se ha postulado que pudiese producirse por vasoconstricción coronaria secundaria a hipokalemia, como se ha observado en otros territorios. Sin embargo, también puede verse en condiciones no-ischémicas, como hipomagnesemia (patrón indistinguible del observado en hipokalemia), hipertrofia ventricular izquierda o derecha (habitualmente con depresión asimétrica), bloqueos de rama, síndrome de Wolf-Parkinson-White, prolapso valvular mitral o enfermedades del sistema nervioso central (hemorragia subaracnoidea), patología que no existieron en este caso.

No se ha demostrado relación entre reducción de la kalemia inducida por diuréticos y depresión del segmento ST inducida por ejercicio⁹. Posiblemente, la fisiopatología de las alteraciones al ECG sea multifactorial, dependiendo de la intensidad, pero también de la mayor o menor cronicidad del déficit. Probablemente el potencial de reposo

transmembrana se afecte más en hipopotasemias intensas y agudas, que en depleciones prolongadas del contenido intracelular y extracelular del catión. Se ha descrito depresión del segmento ST en test de Holter con hipokalemia menor a 2 mEq/l secundaria a Síndrome de Bartter¹⁰. Sin embargo, un estudio realizado en 21 pacientes portadores de hipokalemia crónica (K⁺: 2,6 - 3,4 mEq/l) por pérdida urinaria secundaria a Síndrome de Gitelman, no encontró alteraciones en el monitoreo ECG de 24 hrs (Holter) ni cambios del segmento ST en el test de esfuerzo¹¹. Tal vez ella –que confesó automedicarse por un año– presentare kalemias normales o sólo levemente reducidas, agravadas en los últimos días provocando este trastorno.

Filtrado glomerular, manejo renal de sodio, potasio y distribución del agua corporal. Se estima que una mujer posee aproximadamente 40 mEq/kg de peso de potasio corporal total, 98% del cual se encuentra dentro de las células¹². En consecuencia, su potasio corporal total “basal” pudo ser 2.600 mEq (peso 65 kg). Logró normokalemia recién en la mañana del quinto día, cuando había recibido aproximadamente 560 mEq de este mineral, magnitud que corresponde a 21% de su potasio corporal total teórico, normal (Tabla 1).

Para una filtración glomerular normal, (120 ml/min) y una excreción urinaria de sodio también normal, el porcentaje de la carga filtrada de potasio que finalmente se excreta, es cercano al 10%, lo que significa que los túbulos reabsorben más o menos 90% del potasio filtrado¹². La secreción tubular de potasio, se estimula y mantiene por la combinación de tres factores: entrega de sodio al tubo colector, los mineralocorticoides y la ingesta de potasio. Al caer la filtración glomerular, la FEK⁺ suele subir, por una mayor secreción tubular del catión¹³. En la insuficiencia renal crónica progresiva, sin hipovolemia, esta secreción mantiene la kalemia normal, es adaptativa, se asocia con una entrega de sodio al nefrón distal normal o alta (por menor número de nefrones disponibles) y con un aumento del área de membrana basolateral y conductancia al potasio en células principales del tubo colector^{14,15}. Por su parte, en la insuficiencia renal aguda hipovolémica, la mayor secreción tubular se explica fundamentalmente por hiperaldosteronismo secundario,

aún cuando pudiere llegar menos sodio al tubo colector, por su mayor reabsorción en segmentos proximales. Pero en pacientes contraídos de volumen debido al uso sostenido de furosemida, la mayor kaliuresis es prácticamente inevitable; resulta de una mayor llegada de sodio y cloro al tubo colector, combinada con hiperaldosteronismo.

La creatinemia inicial fue 1,56 mg/dl, representando un filtrado glomerular cercano a 55,6 ml/min (fórmula Cockcroft-Gault), reducido a la mitad en una mujer joven, hipovolémica. En la primera recolección, realizada cuando se había re-expandido parcialmente, la fracción excretada de potasio fue 19,4%, junto con una $FENa^+$ en el límite bajo (0,82%), y una filtración levemente reducida (87 ml/min). Los datos son compatibles con leve contracción de volumen y una mayor secreción de potasio. Cuarenta días después, la filtración, la $FENa^+$ y FEK^+ fueron normales. Suspendidos (probablemente) los diuréticos, presentó una leve hipertensión diastólica (92 mm Hg); subió seis kilos de peso, respecto del ingreso. Comprobamos el alza de peso descrita como rebote post suspensión diurética¹⁶ e intentamos estudiar la distribución del agua y del sodio corporal y otras causas asociadas con retención de sodio.

Fue notorio que, aún recuperando peso, la impedanciometría (realizada 47 días post ingreso), demostró reducción del agua corporal total afectando los espacios intra y extracelulares. Paralelamente, presentó alza en la actividad de renina plasmática y un elevado nivel de aldosterona, que creemos eran todavía reactivos al trastorno del volumen extracelular. Lamentablemente, no contamos con una impedanciometría más cercana al ingreso; sin embargo, es probable que hubiere evidenciado una reducción aún mayor al menos en el volumen del espacio extracelular. También el día 47, la prolactina plasmática, molécula capaz de estimular la reabsorción de sodio¹⁷ estaba

normal y no existió resistencia insulínica, si bien no podemos descartar hipersensibilidad a niveles normales de insulina, que podrían provocar edema¹⁸.

El día 99, se comprobó una importante reabsorción tubular de sodio, cloro y ácido úrico, ilustrada por sus bajos porcentajes de excreción: $FENa^+$ 0,14%; (VN = 0,8-1,2%), $FeCl$ 0,15% (VN = 0,8-1,2%) y $FEúrico$ 3,42% (VN = 10%) sugiriendo de nuevo hipovolemia e incrementos en la reabsorción tubular proximal. La fracción excretada de potasio había descendido (FEK^+ 4,8%), probablemente por menor llegada de sodio al tubo colector. Recibía paroxetina y un anticonceptivo, sin embargo, lo más probable es que haya presentado retención hídrica de rebote^{16,19}, la que pudo perpetuarse por ingesta de sodio.

¿Habría sufrido una alteración de la permeabilidad capilar, capaz de provocar edema? No parece probable, puesto que ello no es compatible con la reducción de todo el volumen extracelular demostrada en la impedanciometría; además, la cuantía del edema era muy leve y la obstrucción del retorno venoso del brazo no provocó aumento de volumen distal. No pudimos, lamentablemente medir el volumen plasmático directamente. Hasta su último control no registra nuevos episodios de hipopotasemia.

Estimamos que frente a pacientes abusadores de diuréticos, un estudio como el realizado es interesante; cuantifica las alteraciones hidroelectrolíticas y sus consecuencias sobre función renal y contribuye a precisar mejor la reposición. Permite evaluar la magnitud del trastorno y concienciar a los pacientes del alto riesgo de su dependencia.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. R. Jalil, a la Sra. M.C Tobar (TM), a la Sra. P. Rigotti (E.U.) y a la Srta. Caroline Hill (Nutricionista), por la colaboración en el estudio.

REFERENCIAS

1. BALLEST S, NADLER CS, GAZES PC. Effect of vomiting due to intestinal obstruction on serum potassium; chemical and electrocardiographic observation in 15 cases; preliminary report. *Am J Med* 1949; 6: 712-24.
2. JAMISON RL, ROSS JC, SUFIT CR, PARKER TE. Surreptitious diuretic ingestion and pseudo-Bartter's syn-

- drome. *Am J Med*. 1982; 73: 142-7.
3. HALMI KA, FALK JR, SCHWARTZ E. Binge-eating and vomiting: a survey of a college population. *Psychol Med* 1984; 14: 701-4.
 4. MITCHELL JE, HATSUKAMI D, ECKERT ED, PYLE RL. Characteristics of 275 patients with bulimia. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 482-5.
 5. HELFANT RH. Hypokalemia and arrhythmias. *Am J Med* 1986; 80 (Sup 4A): 13-22.
 6. Multiple risk factor intervention trial. *JAMA* 1982; 248: 1465-77.
 7. KHALID A, CLERK A, PATEL M. Severe ST depression due to hypokalemia mimicking ischaemia. *J Assoc Physicians India*. 2005; 3: 297.
 8. NGO A, LIM SH, CHARLES RA, GOH SH. Electrocardiographic case. Young man with generalized myalgia. *Singapore Med J* 2005; 46: 38-40.
 9. PASCUAL EE, CINTRON GB, VALDEZ MG, CLARK PI. Effect of diuretic therapy on the electrocardiographic response to exercise. *Clinical Cardiol* 1992; 15: 93-4.
 10. MALAFRONTÉ C, BORSA N, TEDESCHI S, SYREN ML, STUCCHI S, BIANCHETTI MG ET AL. Cardiac arrhythmias due to severe hypokalemia in a patient with classic Bartter disease. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1413-5.
 11. FOGLIA PE, BETTINELLI A, TOSETTO C, CORTESI C, CROSAZZO L, EDEFONTI A, BIANCHETTI MG. Cardiac work up in primary renal hypokalemia-hypomagnesemia (Gitelman Syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1398-402.
 12. COGAN MG. Normal Potassium Homeostasis. En: Cogan MG. *Fluid & Electrolytes*. 1991. Ed. Appleton & Lange. Connecticut. pp. 132.
 13. BATTLE DC. Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis associated with selective aldosterone deficiency and distal renal tubular acidosis. *Semin Nephrol* 1981; 1: 260-74.
 14. GENNARI FJ, SEGAL AS. Hyperkalemia: An adaptive response in chronic renal insufficiency *Kidney Int* 2002; 62: 1-9.
 15. HAYSLETT JP, BINDER HJ. Mechanism of potassium adaptation *Am J Physiol* 1982; 243: F 103-12.
 16. DE WARDENER H. Idiopathic edema: Role of diuretic abuse. *Kidney Int* 1981; 19: 881-92.
 17. HORROBIN DF, LLOYD IJ, LIPTON A, BURSTYN PG, DURKIN N, MUIRURI KL. Actions of prolactin on human renal function. *Lancet*. 1971; 2: 352-4.
 18. KALAMBOKIS GN, TSATSIOULIS AA, TSIANOS EV. The edematogenic properties of insulin. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 575-90.
 19. MC GREGOR GA, MARKANDU ND, ROULSTON JE, JONES JC, DE WARDENER HE. Is "idiopathic" o edema, idiopathic? *Lancet* 1979; i: 397-400.