

Hipercalemia secundaria a tratamiento prolongado con heparina

G. DEL MORAL*, M.^a LUISA PALOMO, J. A. ABAD*, S. CASADO Y L. HERNANDO.

Servicios de Medicina Interna * y Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid.

RESUMEN

Se describe un enfermo de tromboembolismo pulmonar que recibió tratamiento con heparina, 300 mg. diarios, durante 45 días. En este período se constató una hipercalemia persistente en ausencia de insuficiencia renal, estando elevados los niveles de ARP con cifras de aldosterona en orina reducidas. En un período posterior a la supresión de la heparina las cifras de K en sangre descendieron hasta normalizarse, aumentando concomitantemente las eliminaciones urinarias de aldosterona.

Se discuten las diferentes formas de hipoaldosteronismo haciendo especial énfasis en los mecanismos por los que la heparina estaría implicada.

Key words: Hypoaldosteronism, Hyperkalemia, Heparin.

SUMMARY

The case of a patient with pulmonary thromboembolism is described. During hospitalization he received heparin 300 mg/day for 45 days. In this period hyperkalemia was detected without renal insufficiency, with high level of plasma renin activity and decreased urinary aldosterone. All signs related with hyperkalemia and hypoaldosteronism reversed upon discontinuation of heparin therapy.

Different subgroups of hypoaldosteronism based on plasma renin levels and the hypothetical mechanism of heparin action are discussed. Because of extensive use of heparin the awareness of this potentially lethal complication is emphasized.

Palabras clave: Hipoaldosteronismo. Hiperkalemia. Heparina.

INTRODUCCION

La hiperkalemia aparece generalmente como consecuencia de un grave deterioro de la función renal, y son mucho más raros los cuadros que cursan con cifras altas de K en presencia de función renal conservada. La aldosterona y la insulina juegan un papel importante en la homeostasis del K total del organismo.

El síndrome hipoaldosteronismo selectivo (SHS) es una causa excepcional de hiperkalemia que se caracteriza por la incapacidad de la corteza suprarrenal de sintetizar o secretar aldosterona, aunque se mantiene la producción normal de otras hormonas suprarrenales. La mayoría de los pacientes portadores de este síndrome presentan unas cifras bajas de actividad de renina plasmática (ARP) y sólo una minoría cursan con cifras normales o altas¹. En este último grupo el déficit de aldosterona podría estar producido por un defecto congénito o

adquirido en su síntesis, quizá a través de alteraciones enzimáticas.

En 1964 WILSON y GOETZ describen el primer caso de SHS en la clínica humana relacionable con la administración de heparina². En este trabajo describimos un nuevo caso en un enfermo que presenta hiperpotasemia a lo largo del tratamiento con heparina.

CASO CLINICO

Se trataba de un varón de 69 años que había trabajado en el ramo de la construcción y que ingresó en el hospital aquejado de disnea, hemoptisis, dolor precordial y de costado izquierdo. En el interrogatorio refería una historia de enfermedad pulmonar crónica obstructiva (EPCO) y había sido ingresado 4 años antes por un episodio de embolismo pulmonar.

A la exploración el enfermo aparecía con disnea y taquipnea; se oían roncus diseminados en ambos campos pulmonares. El corazón no estaba agrandado y el borde del hígado se palpaba a 2 cm. por debajo del reborde costal. En extremidades inferiores presentaba edemas y acusaba dolor a la presión en la pantorrilla izquierda.

En sangre arterial el pH era 7,39 PO₂ 60 mmHg, pCO₂ 40 mmHg y BST 23,6 mEq/l. Las determinaciones hemocitométricas y la orina eran normales. La creatinina era de 1,5 mg. % y en la radiografía de tórax se apreciaban imágenes sugestivas de

Recibido: 7 de junio de 1982.

En forma definitiva: 27 de septiembre de 1982.

Aceptado: 19 de octubre de 1982.

Correspondencia:

S. Casado Pérez.

S. Nefrología, F. Jiménez Díaz.

Avda. Reyes Católicos, 2.

Madrid-3

bronquiectasias en el lóbulo inferior del pulmón derecho. Las siluetas renales visibles en la radiografía abdominal eran normales. En el ECG había una bradicardia sinusal sin imagen de sobrecarga de VD.

Desde el día de su ingreso recibió un tratamiento con oxígeno, broncodilatadores, antibióticos y 300 mg. de heparina IV/24 horas, divididas en 6 dosis de 50 mg., una cada 4 horas. Al noveno día de su ingreso su situación clínica había mejorado: el Na era de 140 mEq/l. y el K de 5,7 mEq/l., con una cifra de Crs de 1,3 mg. %.

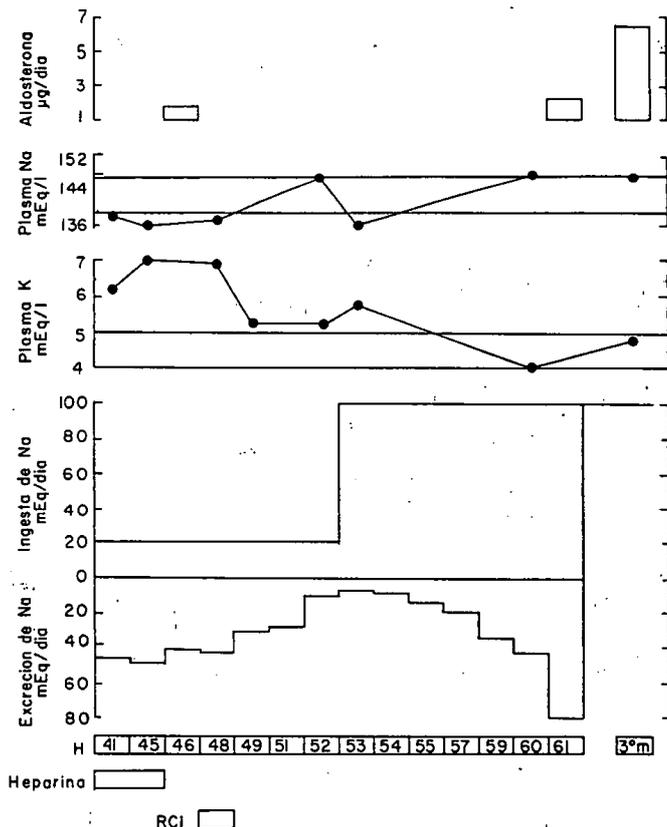
El día 12 de su ingreso comenzó a quejarse de laxitud, anorexia y náuseas y el K era de 5,7 mEq/l.

El día 13 se realizó una determinación de cortisol que dio una cifra de 7,5 µg/dl. a las 9 h. y de 4,5 µg/dl. a las 23 h. Los 17 cetos e hidroxí eran de 11,4 y 8,7 mg/24 h., respectivamente, y tras la estimulación con ACTH el cortisol subió a 27,5 µg/dl. En este momento se añadió dicumarol al tratamiento.

En el día 41 la función renal permanece normal; había perdido 3,5 kg. de peso, la TA era de 110/70 y las cifras de K habían ascendido a 6,2 mEq/l., con repercusión electrocardiográfica. El día 45, y ante la sospecha de un síndrome de hipoaldosteronismo postheparina, ésta se suspendió. Unos días después su situación clínica había mejorado y fue dado de alta.

Las variaciones de los electrólitos, el balance de Na y los valores de aldosterona urinaria están reflejados en la figura 1. La ARP era de 19 ng/ml/h., tomada en reposo el día 41.

Tres meses después del alta permanecía asintomático, la función renal era normal, el K de 4,8 mEq/l. y la aldosterona superior a 6 µg/24 h.



Variaciones de los electrólitos y balance de Na, con los valores de aldosterona urinaria. H = Días de hospitalización. RCI = Reninas de intercambio iónico.

DISCUSION

La aldosterona, y también la insulina, juegan un papel muy importante en la regulación del K; la aldosterona actúa sobre todo a nivel renal, facilitando la excreción del

K; los efectos de la insulina son peor conocidos a este nivel³, pero ambas hormonas favorecen el paso del K al interior de las células, mecanismo que permite al organismo defenderse de la hiperkalemia.

Cuando nos enfrentamos con descensos importantes de la función renal, y también en otras circunstancias, como administración masiva de K por vía IV, empleo de diuréticos distales o competidores de la aldosterona, situaciones de destrucción celular masiva, acidosis metabólica y síndrome de Addison, el control del metabolismo del K no es posible y aparece hiperpotasemia.

En 1957 HUDSON⁴ describió el primer paciente con SHS, y desde entonces cerca de 100 nuevos casos han sido descritos en la literatura mundial. El SHS se caracteriza por deficiencia aislada de aldosterona sin anomalías en la secreción de glucocorticoides. Este déficit selectivo se manifiesta por hiperkalemia, depleción salina, debilidad muscular y posible bloqueo AV que se puede complicar con episodios sincopales⁴⁻⁶.

Los enfermos con SHS pueden dividirse en dos subgrupos bien definidos en relación con los niveles de ARP. Uno de ellos, que sería el más numeroso, se caracteriza por niveles suprimidos de ARP; se suele dar en sujetos de edad avanzada con cierto grado de insuficiencia renal e hipertensión y ocasionalmente acidosis metabólica desproporcionada para la insuficiencia renal.

El segundo grupo incluye una minoría de enfermos con ARP normal o elevada que aparece en sujetos jóvenes con buena función renal, normotensión, y en los que se constata acidosis metabólica en estos pacientes el déficit en la síntesis de aldosterona se cree debido a un bloqueo enzimático congénito⁷⁻¹⁰, aunque también se han propuesto mecanismos adquiridos y se ha relacionado con la diabetes mellitus¹¹, hipoparatiroidismo¹² y administración prolongada de heparina².

Una gran parte de los enfermos con SHS y diabetes mellitus tienen un cierto grado de insuficiencia renal y la ARP está descendida, pero un bloqueo enzimático adquirido con déficit de 18 hidroxilasa y 18 dehidrogenasa también se ha descrito con ARP en límites normales¹¹.

En la revisión de la literatura sólo hemos encontrado un caso de SHS secundario a la administración crónica de heparina². Se trataba de un enfermo que había sufrido un infarto de miocardio y que recibió 200 mg. de heparina cálcica diarios durante 2 años. Después del primer año de tratamiento comenzó a quejarse de náuseas, vómitos, pérdida de peso, aparición de episodios sincopales, y las determinaciones analíticas demostraron una hiponatremia de 111 mEq/l. con K de 6,4 mEq/l. Se descartó una enfermedad de Addison y tras la administración de DOCA se comprobó una buena capacidad renal para ahorrar Na, pero las cifras de aldosterona urinaria eran extremadamente bajas 0,6 µg/24 h., por lo que se intentó una estimulación con infusión de angiotensina II, falleciendo el paciente en parada cardiorrespiratoria. El estudio post mortem demostró que la capa glomerulosa de la suprarrenal era muy reducida y también aparecían

alteraciones renales en glomérulos y túbulos, con aumento evidente del número de gránulos en el Ap yuxtaglomerular.

En 1960 SCHATMAN y CEJKE^{13,14} demostraron el efecto natriurético de la heparina a dosis elevada (200 mg/24 h.); su acción comenzaba a las 36 horas, alcanzando el punto máximo a las 72 horas y sin que existiera interferencia con la producción de 170H; se piensa que la heparina actuaría produciendo un bloqueo enzimático en un escalón primario de la síntesis de aldosterona^{15,16}.

El enfermo estudiado por nosotros presenta muchos puntos en común con el descrito por WILSON y GOETZ². El cuadro clínico era semejante; se pudo descartar claramente el que se tratara de una enfermedad de Addison, y la dosis de heparina administrada, aunque durante un tiempo corto, era suficiente para ejercer el efecto antialdosterónico; las cifras de aldosterona urinaria eran muy bajas aun en presencia de hiponatremia y eliminaciones elevadas de Na. No consideramos el realizar una infusión de angiotensina, por la edad y porque las cifras de ARP eran ya elevadas, sin que se evidenciara estimulación de aldosterona.

En cualquier caso pensamos que, dado el empleo frecuente de heparina en la clínica como profiláctica del embolismo pulmonar y de otras situaciones de hipercoagulabilidad, extraña la rareza de hiperkalemias, aunque puedan pasar a veces inadvertidas, hecho trascendente por el peligro que comporta.

BIBLIOGRAFIA

1. WILLIAMS, G. H.: «Aldosterone, potassium and acidosis». (Ed.). *New J. Med.*, 294: 392-393, 1976.

2. WILSON, I. D., y GOETZ, F. C.: «Selective hypoaldosteronism after prolonged heparin administration. A case report with post-mortem findings». *Am. J. Med.*, 36: 635-640, 1964.
3. DE FRONZO, R. A.; COOKE, C. R., y ANDRES, R.: «The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man». *J. Clin. Invest.*, 55: 845-855, 1975.
4. HUDSON, J. B.; CHOBAMIAN, A. V., y RELMAN, A. S.: «Hypoaldosteronism a clinical study of a patient with isolated adrenal mineral corticoid deficiency, resulting in hyperkalemia and Stokes Adams attacks». *New E. J. Med.*, 257: 529-536, 1957.
5. HILLS, A. G.: «Selective hypoaldosteronism». (Ed.). *Am. J. Med.*, 26: 503-507, 1959.
6. SKANSE, B., y HOKFELT, B.: «Hypoaldosteronism with otherwise intact adrenocortical function, resulting in a characteristic clinical entity». *Acta Endocr. (Copenh.)*, 28: 29-35, 1958.
7. ULICK, S.; GAUTIER, E.; VETTER, K. K.; MACKELLO, J. R.; YAFFE, S., y LOWE, C. W.: «An aldosterone biosynthetic defect in a salt losing disorder». *J. Clin. Endocr. Metab.*, 24: 669-672, 1964.
8. ROYER, P. H.; LESTRADET, H.; DE MANIBUS, C. H., y VERMEIL, G.: «Chronic familial hypoaldosteronism of neonatal onset». *Ann. Pediat.*, 8: 133-138, 1961.
9. VISSER, H. K., y COST, W. S.: «A new hereditary defect in the biosynthesis of aldosterone- urinary C21 corticosteroid pattern in three related patients with a salt losing syndrome, suggesting an 18-oxidation defect». *Acta Endocr. (Copenh.)*, 47: 589-592, 1954.
10. DAVID, R.; GOLAN, S., y DRICKER, W.: «Familial aldosterone deficiency. Enzyme defect, diagnosis and clinical course». *Pediatrics.*, 41: 403-412, 1968.
11. DELEIVA, A.; CHRISTLIEB, A. R.; MELBY, J. C.; GRAHAM, CH. A., DAY, R. P.; LUFTCHER, J. A., y ZAGER, P. G.: «Big renin and biosynthetic defect of aldosterone in diabetes mellitus». *New E. J. Med.*, 295: 639-643, 1975.
12. MARIEB, N. J.; MELBY, S. C., y LYALL, S. S.: «Isolated hypoaldosteronism associated with idiopathic hypoparathyroidism». *Arch. Intern. Med.*, 134: 424-428, 1974.
13. SCHALATMAN, R. J. F. M.; PRENEN, H.; JANSEN, A. P., y MAJLOOR, C. L. H.: «The natriuretic action of heparin and some related substances». *Lancet.*, T: 314, 317, 1960.
14. CEJKA, V.; DE VRIES, L. A.; DAATSELAAR, J. J. VAN; BORST, J. G., y MAJLOOR, C. L.: «Effect of heparinoid and spironolactone on the renal excretion of sodium and aldosterone». *Lancet.*, I, 317-319, 1960.
15. ABBOTT, E. C.; GORNALL, A. G.; SUTHERLAND, D. J. A.; STIEGEL, M., y LAIDLAW, J. C.: «The influence of a heparin like compound on hypertension and aldosterone in man». *Can. Med. Ass. J.*, 94: 1155-1159, 1966.
16. CASPARIE, A. F.; BENRAAD, T. J.; KLOPPENBORG, P. W. C., y MAJLOOR, C. J. H.: «Effect of heparin on the corticosteroid secretion rate with a description of the double isotope method used». *Acta Endocr. (Copenh.)*, Suppl 119: 140-143, 1967.
17. DE FRONZO: «Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism». *Kidney International*, 17: 118-134, 1980.