

Hiponatremia e hiperpotasemia persistente inducida por enoxaparina y revertida con hidrocortisona en paciente con metástasis lumbares

GONZALO EYMIN¹

Low molecular weight heparin-induced hyperkalemia and hyponatremia. Report of one case

Low molecular weight heparin-induced hyperkalemia is not an uncommon side effect. The development of hyponatremia is well described although it is less common. We report a 72-year-old woman with lumbar metastases who developed hyponatremia and hyperkalemia on the tenth day of hospitalization. Hyponatremia, with limited criteria for syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, did not resolve with vigorous volume restriction. Hyperkalemia without an acid-base disorder or baseline renal failure, did not resolve after losartan was stopped. Enoxaparin-induced hypoaldosteronism was proposed and the drug was discontinued. After four days' persistence of the electrolyte disturbance, dexamethasone was changed to Hydrocortisone, and parameters normalized in 24 hours. The patient remained well until discharge and during outpatient control.

(Rev Med Chile 2021; 149: 291-294)

Key words: Heparin, Low-Molecular-Weight; Hyperkalemia; Hypoaldosteronism; Hyponatremia; Enoxaparin; Hydrocortisone.

La hiperpotasemia inducida por heparinas de bajo peso molecular no es un efecto colateral infrecuente. Sin embargo, el desarrollo de hiponatremia está bien descrito aunque es menos frecuente.

Caso clínico

Paciente femenina de 72 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus no insulino requiriente de 5 años de evolución, con buen control metabólico (HbA1c de 6%) y dislipidemia, usuaria de metformina 850 mg cada 12 h y losartan 50 mg al día. Consultó por historia de 2 meses de evolución de dolor lumbar que fue interpretado

inicialmente como dolor por sobrecarga, al encontrarse de cuidadora de su marido enfermo. Dos semanas antes de consultar en nuestro centro, el dolor se intensificó, agregándose parestesias en ambas extremidades, por lo que volvió a consultar, quedando hospitalizada. A su ingreso relataba dolor lumbar intenso irradiado a ambas extremidades inferiores, asociado a parestesias y debilidad en cara posterior de ambos muslos y piernas. A la anamnesis dirigida se constató 2 días de incontinencia urinaria. Al examen físico destacaba dolor a la palpación de línea media y paravertebral, M4 en pierna izquierda, y tacto rectal con esfínter hipotónico sin contracción, con hipoestesia en silla de montar. Se realizó resonancia magnética de columna que mostró una fractura patológica

¹Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. El autor declara no tener conflictos de interés.

Recibido el 4 de marzo de 2020, aceptado el 5 de enero de 2021.

Correspondencia a:
Gonzalo Eymin Lago
Marcoleta 367 5to piso.
Santiago, Chile.
geymin@med.puc.cl

de L5 con compromiso de al menos 90% del canal medular, por lo que se hospitalizó de urgencia. Para continuar el estudio se solicitó tomografía computada (TAC) de tórax-abdomen-pelvis, que objetivó una masa en el lóbulo inferior izquierdo, compatible con neoplasia broncogénica primaria, adenopatías mediastínicas, hiliares bilaterales, supraclaviculares izquierdas y lesión lítica con componente de partes blandas del cuerpo vertebral L5 compatible con localizaciones secundarias, sin compromiso de las glándulas suprarrenales. Fue evaluada por Oncología Médica y por Cirugía de Columna, quienes decidieron iniciar terapia esteroideal con dexametasona 8 mg cada 8 h y radioterapia. Se inició tratamiento por el dolor con paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y morfina, con buena respuesta, trombotoprofilaxis con enoxaparina y profilaxis con trimetoprim sulfametoxazol. Al décimo día de hospitalización la paciente desarrolló hiponatremia de 127 mEq/L e hiperpotasemia de 5,8 mEq/L, con normovolemia al examen físico, con función renal y TSH normal, sin estar con administración de fluidos hipotónicos, sin náuseas, vómitos, ni hipotensión (valores de ingreso de 140 mEq/L y 4,2 mEq/L, respectivamente, y creatininemia de 0,6 mg/dL). No se determinó cortisol sérico dado suplementación con dexametasona. Sodio urinario de 35 mEq/L y osmolaridad urinaria de 711 mosm/Kg. Se interpretó como probable síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), dado contexto de la paciente, y se inició restricción de volumen a 1.000 cc por día. La hiperpotasemia se interpretó inicialmente en contexto del uso de losartan, razón por la que se suspende. El pH sérico era de 7,42 y el bicarbonato de 24 mEq/dL. Inicialmente, el sodio subió hasta 130 mEq/L pero posteriormente vuelve a descender hasta 125 mEq/L, razón por lo que se restringe el aporte a 800 cc, sin lograr mejoría. En cuanto a la hiperpotasemia, se iniciaron nebulizaciones con salbutamol y resinas de intercambio iónico, con mejoría hasta 5,3 mEq/L, pero con posterior ascenso hasta 6,2 mEq/L. Se agregó solución glucosada más insulina, aporte de solución salina isotónica y furosemida, con tendencia a la normalización, suspendiéndose luego estas medidas. Se suspendió la enoxaparina por su posible rol en la hiperpotasemia, sin embargo, el trastorno se mantuvo los 5 días siguientes. Se planteó la posibilidad de un hipoadosteronismo inducido por heparina

de bajo peso molecular (HBPM) persistente, por lo que se decidió cambiar la dexametasona que tiene nula potencia mineralocorticoide por hidrocortisona, con normalización de los parámetros al día siguiente, manteniéndose dentro de rango durante el resto de la hospitalización y posterior a alta. A la semana posterior al alta se controló con exámenes, destacando Na 138 mEq/L, K 4,5 mEq/L, BUN 12 mg/dL, creatininemia 0,54 mg/dL. La comunicación de este caso contó con la aprobación del comité de ética institucional.

Discusión

La hiperpotasemia inducida por heparina es una de las causas más frecuentes de hiperpotasemia inducida en el hospital, desarrollándose en el 7% de los pacientes que ocupan heparina y en 2,4% de los usuarios de HBPM^{1,2}. El riesgo de desarrollar hiperpotasemia inducida por heparina es 8 veces mayor si el potasio basal es $> 4,3$ mEq/L, no así con el uso de HBPM³. Numerosas son las drogas, y por diversos mecanismos, las que pueden inducir hiperpotasemia. Los beta bloqueadores y AINEs por alteración de la secreción de renina, los iEca y ARA II por bloqueo del eje angiotensina aldosterona, el aliskiren por bloqueo de los receptores de renina, la heparina no fraccionada y de bajo peso molecular por mecanismos que ya veremos, la espironolactona por bloqueo de los canales de sodio en túbulo distal aldosterona dependientes, y el trimetoprim, triamterene y pentamidina, por bloqueo de canales de sodio no dependientes de aldosterona en el túbulo distal. Entre los mecanismos propuestos para las heparinas se encuentran la inhibición de enzimas que participan en la síntesis de aldosterona (18 alfa hidroxilasa), disminución del número de receptores y de la afinidad de la angiotensina II en la zona glomerulosa^{2,4,5}. El riesgo de desarrollar hiperpotasemia aumenta en pacientes que usan otros medicamentos que alteran la homeostasis del potasio, en diabéticos y en pacientes con falla renal preexistente^{2,4,5}. La hiperpotasemia inducida por heparina ha sido descrita tanto para la nadroparina⁶, como para la enoxaparina⁷, alcanzando una incidencia de 2,4% en la cohorte de 416 pacientes de Gheno². Poco se describe en la literatura en cuanto a la duración de la hiperpotasemia una vez suspendida la heparina. En pacientes de alto riesgo de tromboembolismo

que desarrollan hiperpotasemia inducida por HBPM se puede usar el fondaparinux o inhibidores del factor X activado^{8,9}. Otra opción descrita es el uso concomitante de HBPM con fludrocortisona¹⁰. Si bien es menos frecuente, el desarrollo de hiponatremia inducida por heparina también está descrito en la literatura, probablemente también mediado por el bloqueo del eje aldosterónico^{2,11}. En general, se trata de hiponatremias leves, no menores de 130. Danguy, en su publicación de 3 pacientes críticos que desarrollaron hiperpotasemia asociado a enoxaparina, describe en uno de ellos que el potasio regresó a niveles normales al cuarto día de suspendida la droga¹². El caso clínico de hiperpotasemia inducida por enoxaparina publicado por Canova en *Lancet* muestra un aumento en la actividad de renina plasmática y una disminución de los niveles de aldosterona que revierte tras la suspensión de la droga (medido al cuarto día posterior a la suspensión)¹³. Nosotros no medimos aldosterona ni renina porque sus resultados demoran hasta una semana en estar disponibles, y no nos iba a cambiar la conducta de dejarle corticoides por su compresión medular. En una serie de casos clínicos de hiponatremia aparecida en situaciones de estrés, se describe una mejoría en la natremia tras la administración de dosis bajas (10 mg) de hidrocortisona, sin embargo, destaca que nuestra paciente desarrolló la hiponatremia ya estando hospitalizada y con su dolor ya controlado, lo cual hace poco probable que esta haya sido la causa de la hiponatremia¹⁴. Es poco probable que la hiperpotasemia se haya debido a un hipoaldosteronismo hiporreninémico, puesto que la paciente tenía una diabetes de corta evolución y de buen control metabólico, con función renal normal.

Consideramos muy importante compartir esta experiencia dada la poca conciencia del desarrollo de hiperpotasemia en pacientes recibiendo HBPM. Gheno, en su serie de 416 pacientes, demostró un aumento del potasio sérico de 4,2 a 4,5 mEq/L en pacientes usando este tipo de droga, alcanzando el 2,4% de ellos niveles sobre los 5,5 mEq/L. Si bien la osmolaridad plasmática en esta paciente era alta, llamaba la atención el sodio urinario en 35 mEq/L, un poco bajo para SIADH, cuyo criterio diagnóstico es > 40 mEq/L. La respuesta clínica a la restricción de agua fue inadecuada y llamaba la atención que la diuresis era alta (balances hídricos negativos), lo cual no es propio del SIADH,

aclaración importante de hacer en esta paciente que tenía múltiples factores que pudiesen condicionar un SIADH (AINEs, opiáceos, tumor). Al aparecer hiperpotasemia se aplican medidas de Shift, solución glucosada más insulina, solución fisiológica más furosemida y se suspende el losartán, con lo cual el potasio vuelve a subir. Se descarta por gasometría trastorno ácido base y se plantea la posibilidad de un hipoaldosteronismo inducido por HBPM. Dada la casi nula actividad mineralocorticoide de la dexametasona, es que se cambia por hidrocortisona, con normalización al día siguiente de los parámetros, sin necesidad de restringir agua, aportar sodio ni corregir el potasio. No se usó fludrocortisona dado su alto costo, imposible de asumir por la paciente. Destacamos de este caso, a diferencia de otros reportados en la literatura, la coexistencia de hiponatremia con hiperkalemia, la persistencia de la hiperpotasemia después de 5 días de suspendida la enoxaparina y la excelente respuesta a hidrocortisona.

Conclusión

Cuando los criterios de SIADH no se cumplen a cabalidad, y la respuesta clínica a una enérgica restricción de volumen no es efectiva, hay que considerar diagnósticos alternativos. En cuanto a la hiperpotasemia en pacientes hospitalizados cuando no existen causas evidentes, hay que considerar que se deba al efecto de las heparinas o HBPM. Dada la nula actividad mineralocorticoide de la dexametasona se hace necesario en estos casos el aporte de alguna droga con efecto mineralocorticoide, tal como la fludrocortisona o la hidrocortisona en dosis medianas a altas, si el paciente requiere corticoides por otra razón.

Referencias

1. Monreal M, Lafoz E, Salvador R, Roncales J, Navarro A. Adverse effects of three different forms of heparin therapy: thrombocytopenia, increased transaminases, and hyperkalemia. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989; 37 (4): 415-8.
2. Gheno G, Cinetto L, Savarino C, Vellar S, Carraro M, Randon M. Variations of serum potassium level and risk of hyperkalemia in inpatients receiving low-molecular-weight heparin. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003; 59 (5-6): 373-7.

3. Bengalorkar G, Sarala N, Venkatrathnamma P, Kumar T. Effect of heparin and low-molecular weight heparin on serum potassium and sodium levels. *J Pharmacol Pharmacother.* 2011; 2 (4): 266-9.
4. Orlando M, Dillon M, O'Dell M. Heparin-induced hyperkalemia confirmed by drug rechallenge. *Am J Phys Med Rehabil.* 2000; 79 (1): 93-6.
5. González-Martin G, Díaz-Molinas M, Martínez A, Ortiz M. Heparin-induced hyperkalemia: a prospective study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1991; 29 (11): 446-50.
6. Balaji O, Bharti Chogtu, Navin P. A case report of Nadroparin induced hyperkalemia. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 2016; 9 (Suppl 1): 3-4.
7. Scalese M. Profound hyperkalemia associated with thromboprophylactic enoxaparin. *Ther Adv Drug Saf* 2016; 7 (3): 120-1.
8. Kahn S, Lim W, Dunn A, Cushman M, Dentali F, Akl E, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141 (2 Suppl): e195S-e226S.
9. Cohen A, Spiro T, Büller H, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2013; 368 (6): 513-23.
10. Oster J, Singer I, Fishman L. Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. *Am J Med.* 1995; 98 (6): 575-86.
11. Saepudin S, Ball P, Morrissey H. Patient and medication-related factors associated with hospital-acquired hyponatremia in patients hospitalized from heart failure. *Int J Clin Pharm.* 2016; 38 (4): 848-54.
12. Danguy C, Biston P, Carlier E, Defrance P, Piagnerelli M. Severe hyperkalemia in critically ill patients treated with prophylactic doses of enoxaparin. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (11): 1904-5.
13. Canova C, Fischler M, Reinhart W. Effect of low-molecular-weight heparin on serum potassium. *Lancet.* 1997; 349 (9063): 1447-8.
14. Takei M, Suzuki S, Sato A, Yamazaki M, Shi S, Sato Y, et al. Five cases of severe hyponatremia in the elderly successfully treated with low doses of hydrocortisone. *Geriatr Gerontol Int.* 2009; 9: 391-4.