

A HIPOPOTASSEMIA COMO EFEITO ADVERSO DOS DIURÉTICOS TIAZÍDICOS

HYPOPOTASEMIA AS AN ADVERSE EFFECT OF THIAZIDE DIURETICS

Flavio Antonio de Oliveira Borelli

RESUMO

O potássio tem função fisiológica fundamental no volume intracelular e na manutenção funcional de nervos e músculos. Distúrbios do potássio são comuns e estão associados a aumento na mortalidade nos portadores de doenças cardiovasculares, entre elas a hipertensão arterial. Assim a manutenção de um equilíbrio entre o potássio intra e extracelular é de fundamental importância para nervos, músculos e o sistema cardiovascular. Há décadas os diuréticos tiazídicos são uma das principais drogas utilizadas no tratamento da hipertensão arterial. Entre suas principais reações adversas relacionam-se os distúrbios eletrolíticos e metabólicos, os quais se tornaram menos frequentes com o uso de doses menores do que as habitualmente empregadas no seu início. Neste artigo os principais efeitos adversos do uso crônico dos diuréticos tiazídicos bem como suas consequências serão discutidos.

Descritores: Diuréticos Tiazídicos; Efeitos Adversos; Hipopotassemia

ABSTRACT

Potassium has a fundamental physiological function without intracellular volume and in the functional maintenance of nerves and muscles. Potassium disorders are common and are associated with increased mortality in patients with cardiovascular diseases, including hypertension. Thus, maintaining a balance between intracellular and extracellular potassium is of fundamental importance for the nerves, muscles and cardiovascular system. Thiazide diuretics have been one of the main drugs used in the treatment of hypertension for decades. Among its main adverse reactions are related electrolyte and metabolic disturbances, which become less frequent with the use of lower doses than those usually used at the beginning. In this article, the main adverse effects of the chronic use of thiazide diuretics as well as their consequences will be discussed.

Keywords: Diuretic, Thiazide; Adverse Event; Hypokalemia.

INTRODUÇÃO

Os diuréticos tiazídicos e tiazídicos *like* permanecem na atualidade como fármacos de referência no tratamento da hipertensão arterial. São uma das classes de anti-hipertensivos considerados como primeira opção terapêutica no tratamento deste que é o maior fator de risco para a doença cardiovascular.

São fármacos de baixo custo, boa eficácia e muito boa tolerabilidade, cuja história desde sua introdução na prática clínica em 1957 tem mostrado importante participação na prevenção da morbidade e mortalidade cardiovascular, fato este comprovado por estudos clínicos randomizados e metanálise.¹⁻³

Seu mecanismo de ação está intimamente relacionado a seus efeitos natriuréticos, como a diminuição do volume circulante e do volume extracelular, porém após algumas semanas o volume circulante está praticamente normalizado

e sua ação anti-hipertensiva se faz presente por redução da resistência vascular periférica. Seus efeitos colaterais guardam relação direta com a dose e a potência da ação diurética, assim estudos registraram maior frequência de efeitos adversos da clortalidona, particularmente os distúrbios hidroeletrólíticos e metabólicos.⁴⁻⁶

As anormalidades eletrolíticas e de volume sanguíneo comuns na prática clínica têm no uso dos fármacos com ação nos túbulos renais importantes meios na correção destas desordens assim como possíveis responsáveis direto por eventos adversos secundários ao seu uso.⁷

No túbulo contorcido proximal a quase totalidade do filtrado plasmático é absorvida. Neste segmento permeável a água, cloro (Cl⁻) e ao sódio (Na⁺), 65% do sódio é recuperado pelo nefron. A alça de Henle tem no seu segmento descendente uma alta permeabilidade a água e baixa ao sódio (Na⁺), cloro (Cl⁻) e ureia, já os ramos ascendentes que são finos e espessos

Doutor em medicina USP/IDPC, Médico cardiologista da Rede D'or São Luiz.

Correspondência: fborelli@uol.com.br

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20212804288-92>

apresentam-se impermeáveis a água e com permeabilidade ao Na^+ e Cl^- . Por fim o balanço de eletrólitos e o pH do volume passam por um controle fino nos ductos coletores.⁸

CLASSIFICAÇÃO

De acordo com a fração máxima excretada do sódio filtrado e seus principais locais de ação no néfron, os diuréticos são classificados em diuréticos de alta eficácia (> 15%) cuja ação se faz na porção espessa ascendente na alça de Henle, como furosemida e bumetanida; diuréticos de eficácia média (5% a 10%), com ação na porção inicial do túbulo distal: tiazídicos e correlatos – clorotiazida, hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida e diuréticos fracos ($\leq 5\%$), em geral poupadores de potássio, com ação na porção final do túbulo distal – amilorida, triantereno e espironolactona, este último antagonista competitivo da aldosterona.⁹ (Figura 1)

PATOGÊNESE DOS SINTOMAS

Uma menor concentração do potássio extracelular promove uma hiperpolarização da membrana celular, isto impede ou reduz a capacidade de contração do músculo levando a fraqueza muscular. Nas fibras cardíacas do sistema de condução a hipopotassemia promove excitabilidade da membrana celular, mecanismo desencadeador de arritmias cardíacas.^{10,11}

A terapia com diurético de alça ou tiazídico pode estar associada a uma variedade de complicações eletrolíticas e de fluidos, tais como, depleção de volume, azotemia, hipopotassemia, alcalose metabólica, hiponatremia, hiperuricemia e hipomagnesemia.¹² Por outro lado, os diuréticos poupadores de potássio podem levar a hiperpotassemia e acidose metabólica.

Imaginando que a dose de diurético e a ingestão de água sejam constantes e que a maioria dos pacientes sejam hemodinamicamente estáveis muitos dos problemas acima citados ocorrem nas primeiras duas a três semanas do início

da terapia.¹²⁻¹⁴ A razão para este período existe, pois, as perdas de soluto e água são compensadas e limitam perdas adicionais. Assim, após um período inicial de perda de soluto e água um novo estado estável é alcançado, aproximadamente como era antes do início da terapia diurética.

O desenvolvimento da hipopotassemia por si só limita perdas adicionais de potássio. Este efeito é mediado pela sensibilidade a aldosterona pelo nefron distal, seja por uma menor secreção de potássio pelas células ou aumento na reabsorção do íon.

Embora a hipopotassemia possa ser transitoriamente induzida pela entrada de potássio nas células, muitos casos resultam da perda gastrointestinal ou urinária devido a vômitos, diarreia e terapia com diurético.¹⁵⁻¹⁷ A severidade das manifestações clínicas está diretamente relacionada ao grau de hipopotassemia, sua cronicidade, a presença de outras desordens eletrolíticas e a fatores de risco para arritmias cardíacas que podem estar relacionados ao uso e dose dos diuréticos tiazídicos.

Os sintomas de hipopotassemia são mais comuns quando os níveis de potássio plasmático estão abaixo de 3 mEq/l ou na presença de doença cardiovascular e predisposição a arritmias cardíacas.

Fica claro então que os efeitos colaterais dos diuréticos tiazídicos são dose dependente. Baixas doses estão associadas a menor incidência de efeitos adversos.

Dados dos estudos MRC, SHEP, STOP Hypertension e MR-FIT colocados em uma revisão¹⁸ também mostraram como os principais efeitos colaterais a hiponatremia, hipopotassemia, hipomagnesemia, desequilíbrio ácido-básico, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglicemia, hiperlipemia, gota, disfunção erétil, diminuição da libido e dificuldade de ejaculação.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA HIPOPOTASSEMIA

1. Fraqueza muscular ou Rabdomiólise – a fraqueza muscular usualmente não ocorre em concentrações séricas de

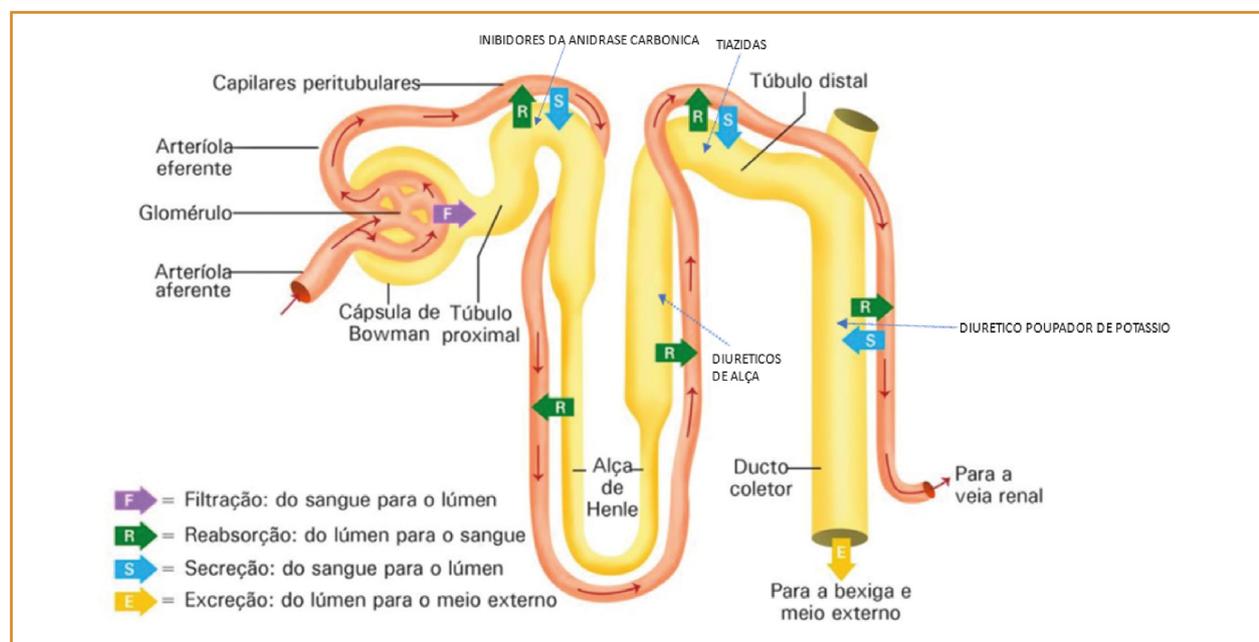


Figura 1. Local de ação dos diuréticos.

potássio acima de 2,5 mEq/L.¹⁶ Entretanto importante fraqueza muscular se faz presente em níveis abaixo de 2,5 mEq/L ou em perdas agudas de potássio que podem causar câimbras, rabdomiólise e mioglobínúria.^{19,20}

2. Arritmias cardíacas e anormalidades eletrocardiográficas – uma variedade de arritmias poderão estar presentes na hipopotassemia. Extrassístoles supraventricular e ventricular, bradicardia sinusal, taquicardia atrial paroxística e juncional, bloqueio atrioventricular, taquicardia e fibrilação ventricular são arritmias vistas nos casos de hipopotassemia menor que 2,5 mEq/L.¹⁶

A hipopotassemia produz mudanças eletrocardiográficas características embora não vistas em todo paciente. Depressão do segmento ST, menor amplitude da onda T e aumento na amplitude da onda U podem ser encontradas na presença de hipopotassemia, assim como o prolongamento do intervalo QT.^{21,22}

Um estudo controlado com o uso de terapia com diurético tiazídico (hidroclorotiazida 50 mg/dia) mostrou um aumento de duas vezes a presença de arritmias ventriculares detectadas no holter em uma população onde o potássio sérico caiu ou ficou abaixo de 3 mEq/L.²³ A presença de fatores de risco como a doença isquêmica do coração, o uso de digital, o aumento da atividade adrenérgica e a depleção de magnésio aumentam a incidência de arritmias.

3. Anormalidades renais – a hipopotassemia prolongada pode causar mudanças estruturais e funcionais em nível renal²⁴ como a piora na capacidade de concentração do filtrado renal, aumento na produção de amônia, aumento na reabsorção de bicarbonato, reabsorção de sódio alterada, nefropatia hipopotassemica, elevação da pressão arterial.

4. Intolerância a glicose – a hipopotassemia reduz a secreção de insulina que exerce importante papel no diabetes induzido pelo uso de tiazídicos, porém em doses menores de tiazídicos este achado é menos comum.

DIAGNOSTICO E AVALIAÇÃO

Uma vez presente a hipopotassemia deve ser documentada. Atenção a história e aos dados laboratoriais são importantes na identificação da causa.

Avaliar a força muscular, um eletrocardiograma com especial atenção ao intervalo QT assim como a dosagem do potássio sérico fazem parte da investigação inicial dos indivíduos suspeitos.

Um potássio sérico abaixo de 2,5 mEq/l, fraqueza muscular severa e ou importantes alterações ao eletrocardiograma requerem atitudes imediatas de tratamento.

TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento são bem definidos e visam diminuir a mortalidade pela presença arritmias cardíacas complexas.

Indivíduos idosos, os portadores de doença estrutural cardíaca que possam estar em uso de digitálicos ou drogas antiarrítmicas devem receber monitorização rigorosa. A rabdomiólise e a fraqueza diafragmática não devem também ser esquecidas.

• Pacientes com hipopotassemia podem também apresentar hipomagnesemia. Geralmente são refratários à reposição de

potássio realizada isoladamente.²⁵ Portanto, a dosagem de magnésio sérico deve ser considerada e se presente, a hipomagnesemia deve ser tratada.

• Uma complicação potencial da terapia com potássio na hipopotassemia redistributiva é a hiperpotassemia de rebote. Esses pacientes podem desenvolver arritmias hiperpotassêmicas fatais.^{26,27} O risco de rebote é particularmente alto em pacientes com paralisia periódica hipopotassemica ou tireotóxica.

• Quando se pensa que o aumento do tônus simpático desempenha um papel importante, deve-se considerar a administração de um betabloqueador inespecífico, como o propranolol. A maior experiência é com ataques agudos de paralisia periódica tireotóxica hipopotassemica,²⁸ embora traumatismo cranioencefálico e toxicidade por teofilina também possam resultar em hipopotassemia redistributiva,^{29,30} presumivelmente devido à ativação simpática e níveis elevados de epinefrina. Nesses pacientes, o propranolol oral em altas doses ou o propranolol intravenoso reverte rapidamente os níveis baixos de potássio e a paralisia observada em ataques agudos.

Estimativa do déficit de potássio

Os objetivos da reposição de potássio são aumentar rapidamente sua concentração para um nível seguro e, em seguida, substituir o déficit remanescente em uma taxa mais lenta ao longo de dias a semanas para permitir o equilíbrio de potássio entre o plasma e os estoques intracelulares.³¹ A estimativa do déficit de potássio e o monitoramento cuidadoso do potássio sérico ajudam a prevenir a hiperpotassemia devido à suplementação excessiva.

O risco de hipercorreção é aumentado em pacientes com taxa de filtração glomerular reduzida.

O déficit de potássio varia diretamente com a gravidade da hipopotassemia. Em diferentes estudos, a concentração de potássio sérico caiu em aproximadamente 0,27 mEq / L para cada redução de 100 mEq nos estoques de potássio corporal total.^{32,33} Na hipopotassemia crônica um déficit de potássio de 200 a 400 mEq é necessário para diminuir a concentração de potássio sérico em 1 mEq / L.³³ No entanto, essas estimativas são apenas uma aproximação da quantidade de reposição de potássio necessária para normalizar a concentração de potássio sérico e um monitoramento cuidadoso é necessário.

Preparações de potássio

O potássio pode ser administrado como cloreto de potássio, fosfato de potássio, bicarbonato de potássio ou seus precursores (citrato de potássio, acetato de potássio) ou gluconato de potássio.^{31,32}

A escolha entre essas preparações varia de acordo com o ambiente clínico:

O bicarbonato de potássio ou seus precursores são preferidos em pacientes com hipopotassemia e acidose metabólica (por exemplo, acidose tubular renal ou diarreia).³²

O fosfato de potássio deve ser considerado apenas em pacientes com hipocalemia e hipofosfatemia, como visto naqueles com acidose tubular renal proximal (tipo 2) associada à síndrome de Fanconi e perda de fosfato.³²⁻³⁴

O cloreto de potássio é preferido em todos os outros pacientes por duas razões principais.³⁵

• Pacientes com hipopotassemia e alcalose metabólica

geralmente apresentam depleção de cloreto devido, a terapia diurética ou vômitos. Em tais pacientes, a depleção de cloreto contribui para a manutenção da alcalose metabólica, aumentando a reabsorção renal de bicarbonato e contribuindo para a perda de potássio, uma vez que o sódio é reabsorvido em troca de potássio secretado em vez de cloreto.

- O cloreto de potássio aumenta a concentração de potássio sérico em uma taxa mais rápida do que o bicarbonato de potássio. O cloreto é principalmente um ânion extracelular que não entra nas células na mesma extensão que o bicarbonato, promovendo assim a manutenção do potássio administrado no fluido extracelular.³⁶ Além disso, o bicarbonato de potássio pode compensar parcialmente os benefícios da administração de potássio agravando a alcalose metabólica, se presente. O cloreto de potássio oral pode ser administrado na forma cristalina (substitutos do sal), como um líquido ou em um comprimido ou cápsula de liberação lenta. Os substitutos do sal contêm 50 a 65 mEq por colher de chá rasa; são seguros, bem tolerados e muito mais baratos do que as outras preparações. As formas líquidas de cloreto de potássio também são baratas, mas muitas vezes intragáveis. No entanto podem ser preferidos em pacientes com uma sonda de alimentação enteral ou que não consigam engolir os comprimidos. Os comprimidos de liberação lenta são mais bem tolerados, mas foram associados a ulceração e sangramento gastrointestinal, que foram atribuídos ao acúmulo local de altas concentrações de potássio.

Aumentar a ingestão de alimentos ricos em potássio, como laranjas e bananas é menos eficaz, em parte porque o potássio da dieta está predominantemente na forma de fosfato de potássio ou citrato de potássio o que resulta em uma retenção de apenas 40 por cento do potássio quando comparado ao cloreto de potássio.

Terapia intravenosa

O cloreto de potássio pode ser administrado por via intravenosa em pacientes que não conseguem fazer a terapia oral ou como adjuvante da reposição oral em pacientes com hipopotassemia sintomática grave.

Perdas contínuas e estado estacionário

Pacientes estáveis com terapia diurética crônica (em uma dose fixa), aldosteronismo primário (a menos que aumente a secreção de aldosterona) ou síndrome de Gitelman ou Bartter normalmente não desenvolvem hipocalemia progressiva porque as perdas de potássio urinário aumentadas são equilibradas pela retenção de potássio induzida pela própria hipopotassemia. O efeito líquido é um novo estado estacionário no qual a ingestão e a produção de potássio estão em equilíbrio, com uma concentração de potássio sérico inferior ao normal. Um diurético poupador de potássio é geralmente necessário em pacientes que não respondem adequadamente à suplementação de potássio.

Diuréticos poupadores de potássio

Um diurético poupador de potássio em combinação com suplementos de potássio deve ser usado somente com monitoramento cuidadoso do potássio sérico, uma vez que o risco de hiperpotassemia é aumentado. Este pode ser um

problema particular em pacientes com insuficiência cardíaca, nos quais vários fatores podem diminuir marcadamente a excreção urinária de potássio (diminuição da perfusão renal devido à queda no débito cardíaco, terapia com um inibidor da angiotensina e terapia com espironolactona). Entre os pacientes com insuficiência cardíaca, os antagonistas dos receptores mineralocorticoides devem ser administrados apenas se a creatinina sérica for menor ou igual a 2,5 mg / dl (221 micromoles / L) em homens e 2,0 mg / dl (177 micromoles / L) em mulheres e o potássio sérico é inferior a 5,0 mEq/L.

Hipopotassemia leve a moderada

A maioria dos pacientes hipopotassemicos tem uma concentração de potássio sérico de 3,0 a 3,4 mEq / L. Esse grau de depleção de potássio geralmente não produz sintomas. As exceções incluem pacientes com doença cardíaca (particularmente se estiverem tomando digitálicos ou outros medicamentos antiarrítmicos ou submetidos a cirurgia cardíaca^{37,38} e pacientes com cirrose, nos quais a hipopotassemia pode aumentar a geração de amônia e promover o desenvolvimento de encefalopatia hepática.

Os suplementos de potássio em doses usuais produzem apenas elevações modestas no potássio sérico em pacientes com hipopotassemia devido à perda renal de potássio (por exemplo, terapia diurética crônica, aldosteronismo primário). Portanto, é provável que um diurético poupador de potássio seja mais eficaz. Entre eles a amilorida é geralmente preferida a um antagonista do receptor mineralocorticoide porque é mais bem tolerada. O aldosteronismo primário é uma exceção importante, pois a espironolactona ou a eplerenona são preferidas para bloquear os efeitos adversos aparentes do excesso de aldosterona no coração e no sistema vascular.

Hipopotassemia grave ou sintomática

O potássio deve ser administrado mais rapidamente naqueles com hipopotassemia grave (potássio sérico inferior a 2,5 a 3,0 mEq / L) ou sintomático (arritmias, fraqueza muscular acentuada ou rabdomiólise).

Um potencial problema diagnóstico e terapêutico em pacientes com rabdomiólise induzida por hipopotassemia é que a liberação de potássio das células musculares pode mascarar a gravidade do quadro ou mesmo levar a valores normais ou elevados na apresentação ou após a suplementação de potássio. Se o potássio sérico estiver normal ou elevado quando diagnóstico, não será possível ter certeza que a hipopotassemia subjacente foi responsável pela rabdomiólise e a terapia inicial com potássio em tais pacientes não é justificada e pode ser perigosa.

A reposição de potássio é mais facilmente realizada por via oral, mas pode ser administrada por via intravenosa. A concentração de potássio sérico pode aumentar transitoriamente em até 1 a 1,5 mEq / L após uma dose oral de 40 a 60 mEq, e em até 2,5 a 3,5 mEq / L após 135 a 160 mEq.^{39,40} A concentração de potássio sérico então cairá para a linha de base em algumas horas, pois a maior parte do potássio exógeno é absorvido pelas células. Um paciente com concentração de potássio sérico de 2,0 mEq / L, por exemplo, pode ter déficit de potássio de 400 a 800 mEq. Em pacientes com hipopotassemia grave, o cloreto de potássio pode ser administrado por via oral em doses de 40 mEq, três a quatro vezes ao dia ou,

particularmente em pacientes também tratados com potássio intravenoso, 20 mEq a cada duas a três horas.

O potássio sérico deve ser medido inicialmente a cada duas a quatro horas para verificar a resposta à terapia. Se tolerado, este regime deve ser continuado até que a concentração de potássio sérico esteja persistentemente acima de 3,0 a 3,5 mEq / L e os sintomas ou sinais atribuíveis à hipopotassemia tenham sido resolvidos. Posteriormente, a dose e a frequência de administração podem ser reduzidas aquela usada na hipocalcemia leve a moderada, uma vez que a reposição agressiva não é mais necessária e a irritação gástrica pode ser evitada.

CONCLUSÃO

Os diuréticos tiazídicos têm sido utilizados há mais de 50 anos no tratamento da hipertensão arterial embasado

em evidências provenientes de estudos com desfechos clinicamente relevantes. Seus efeitos anti-hipertensivos estão inicialmente relacionados a sua ação diurética e natriurética, porém após 4 a 6 semanas o volume circulante está restabelecido e há redução da resistência vascular periférica.

A presença de hipopotassemia guarda relação direta com a dose e a potência da ação diurética. Entre os tiazídicos aquele onde se observa com maior frequência efeito adverso do tipo hipopotassemia destaca-se a clortalidona, particularmente os distúrbios hidroeletrólíticos e metabólicos.

Assim o acompanhamento cuidadoso do paciente em uso de diurético tiazídico se faz necessário, clínica e laboratorialmente evitando-se deste modo quadros graves na redução expressiva do potássio intra e extracelular e seus potenciais efeitos deletérios.

REFERÊNCIAS

1. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 1997;277(9):739-45.
2. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP-Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265(24):3255-64.
3. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcome in high-risk hypertensive patients to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-97. doi: 10.1001/jama.288.23.2981. Erratum in: *JAMA* 2003 Jan 8;289(2):178. Erratum in: *JAMA*. 2004 May 12;291(18):2196.
4. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. *J. Hypertens*. 2017;35(8):1529-45.
5. Dhalla IA, Gomes T, Yao Z, et al. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in older adults: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158(6):447-55.
6. Hripcsak G, Suchard MA, Shea S, Chen R, You SC, Pratt N, et al. Comparison of Cardiovascular and Safety Outcomes of Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide to Treat Hypertension. *JAMA Intern Med*. 2020;180(4):542-51.
7. Salvetti A, Ghiadoni L. Thiazide Diuretics in the Treatment of Hypertension: An Update. *J Am Soc Nephro*. 2006;17:S25-S29.
8. Min B, White CM, Review of Critical Differences Among Loop, Thiazide, and Thiazide-Like Diuretics. *Hosp Pharm*. 2009; 4(2):129-49.
9. Giorgi DMA. Diuréticos. In: Batlouni M, Ramires JAF. *Farmacologia e terapêutica cardiovascular*. 2.ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 113-33.
10. Goldstein SA. K2P potassium channels, mysterious and paradoxically exciting. *Sci Signal*. 2011; 4:pe35.
11. Ma L, Zhang X, Chen H. TWIK-1, two pore domain potassium channels change ion selectivity and conduct inward leak sodium currents in hypokalemia. *Sci Signal* 2011; 4(176):ra37.
12. Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed, McGraw-Hill, New York 2001. p.453.
13. Bock HA, Stein JH. Diuretics and the control of extracellular fluid volume: role of counterregulation. *Semin Nephrol* 1988; 8:264.
14. Ikram H, Chan W, Espiner EA, Nicholls MG. Haemodynamic and hormone responses to acute and chronic frusemide therapy in congestive heart failure. *Clin Sci (Lond)* 1980; 59:443.
15. Mount DB. Disorders of Potassium balance. In: *Brenner and Rector's The Kidney*, 10, Elsevier, 2016.
16. Rose DB, Post TW. Hypokalemia. In: *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed, Rose BD, Post TW (Eds) McGraw-Hill, New York 2001. p. 836
17. Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med*. 1998; 339:451.
18. Sica DA. Diuretic related side effects: development and treatment. *J Clin Hypertens*. 2004;6:532-40.
19. Comi G, Testa D, Cornello F, et al. Potassium depletion myopathy: a clinical and morphological study of six cases. *Muscle Nerve*. 1985; 8:17.
20. Shintani S, Shiigai T, Tsukagoshi H. Marked hypokalemic rhabdomyolysis with myoglobinuria due to diuretic treatment. *Eur Neurol*. 1991; 31:396.
21. Yelamanchi VP, Molnar J, Ranade V, Somberg JC. Influence of electrolyte abnormalities on interlead variability of ventricular repolarization times in 12-lead electrocardiography. *AM J Ther*. 2001;8:117.
22. Nia AM, Gassanov N, Ortega M, Er F. Drunk potassium channels. *Europace* 2011;13:1352.
23. Siegel D, Hulley SB, Black DM, et al. Diuretics, serum and intracellular electrolyte levels, and ventricular arrhythmias in hypertensive men. *JAMA*. 1992; 267:1083.
24. Mujais SK, Katz AL. Potassium deficiency. In: *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Seldin DW, Giebisch G (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p.1615.
25. Whang R, Flink EB, Dyckner T, et al. Magnesium depletion as a cause of refractory potassium repletion. *Arch Intern Med*. 1985;145:1686.
26. Zydlewski AW, Hasbargen JA. Hypothermia-induced hypokalemia. *Mil Med*. 1998;163:719.
27. Ahmed I, Chilimuri SS. Fatal dysrhythmia following potassium replacement for hypokalemic periodic paralysis. *West J Emerg Med*. 2010;11:57.
28. Lin SH, Lin YF. Propranolol rapidly reverses paralysis, hypokalemia, and hypophosphatemia in thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:620.
29. Beal AL, Deuser WE, Bielman Cj. A role for epinephrine in post-traumatic hypokalemia. *Shock*. 2007; 27:358.
30. Amin DN, Henry JA. Propranolol administration in theophylline overdose. *Lancet* 1985;1:520.
31. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, Prisant LM. New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med* 2000;160:2429.
32. Kim GH, Hans JS. Therapeutic approach to hypokalemia. *Nephron*. 2002; 92 Suppl 1:28.
33. Sterns RH, Cox M, Feig PU, Singer I. Internal potassium balance and the control of the plasma potassium concentration. *Medicine (Baltimore)*. 1981; 60:339.
34. Hoorn EJ, Zietse R. Combined renal tubular acidosis and diabetes insipidus in hematological disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:171.
35. Mount DB. Disorders of Potassium Balance. In: *Brenner and Rector's The Kidney*, 10, Elsevier, 2016.
36. Villami MF, Deland EC, Henney RP, Maloney JV Jr. Anion effects on cation movements during correction of potassium depletion. *Am J Physiol*. 1975; 229:161.
37. Wahr JA, Parks R, Boisvert D, et al. Preoperative serum potassium levels and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA*. 1999; 281:2203.
38. Shapiro W, Taubert K. Letter: Hypokalaemia and digoxin-induced arrhythmias. *Lancet*. 1975;2:604.
39. Keith NM, Osterberg AE, Burchell HB. Some effects of potassium salts in man. *Ann Intern Med*. 1942;16:879.
40. Nicolis GL, Kahn T, Sanches A, Gabrielove JL. Glucose-induced hyperkalemia in diabetic subjects. *Arch Intern Med*. 1981;141:49.