



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**Hiperpotasemia en la Enfermedad Renal Crónica.  
Análisis epidemiológico en Cantabria.**

**Hyperkalemia in Chronic Renal Disease.  
Epidemiological analysis in Cantabria.**

**Autor: D. Marta Bentanachs González**

**Director: Dr. Ángel Luis Martín de Francisco  
Hernández**

**Codirector: Dr. Emilio Rodrigo Calabia**

**Santander, Junio 2017**

# Índice

<b>Resumen .....</b>	<b>1</b>
<b>Enfermedad renal crónica.....</b>	<b>2</b>
Definición.....	2
Clasificación.....	3
Epidemiología.....	5
Factores de riesgo .....	5
<b>Hyperkalemia en ERC.....</b>	<b>7</b>
Definición.....	7
Epidemiología.....	7
Factores de riesgo.....	7
Inhibidores de SRAA.....	8
Consecuencias.....	10
<b>Objetivos.....</b>	<b>11</b>
<b>Material y métodos.....</b>	<b>11</b>
Población de studio.....	11
Definiciones y medidas en de resultado.....	13
Análisis estadístico.....	14
<b>Resultados.....</b>	<b>14</b>
Población de studio.....	14
Factores relacionados con la hyperkalemia.....	17
Supervivencia.....	24
<b>Discusión.....</b>	<b>26</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>28</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>29</b>

## Abstract

**Background and objectives**—Patients with chronic diseases like Chronic Kidney Disease (CKD) are more likely than others to have abnormalities in serum potassium (K<sup>+</sup>) due to malfunctions of the compensatory mechanisms. The clinical significance of K abnormalities is not well known but is a potential threat to patient's safety in CKD. We aimed to study the prevalence of potassium disorders among Cantabria's population with eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> and to examine potential factors that could increase serum K.

**Methods**—Using the Nephrology Health Record-based CKD registry, 3,367 patients with eGFR

< 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> were classified into groups based on whether they had a renal substitutive treatment and the type. We examined factors associated with hyperkalemia (>5.5 mmol/l) using t-student and chi-square for both continuous and categorical variables followed by a model logistic regression.

**Results**—Mean values of serum potassium were 4,6±0,8 mmol/. Average age was 63,3 ± 14,9 years. Gender wise, 67,7% of the sample were men. Prevalence of 10,9% of hyperkalemia (5,5-5,9 mmol/l) was noted among the observed population.

**Conclusions:** The risk of hyperkalemia is increased with CKD, and its occurrence can threaten the patient safety. These findings highlight the importance of finding effective measures in order to prevent and treat this metabolic disturbance.

**Keywords:** chronic kidney disease; hyperkalemia; patient safety

## Resumen

**Introducción:** la hiperkalemia es una alteración metabólica que ocurre con mayor prevalencia en enfermedades crónicas como la ERC debido al mal funcionamiento de mecanismos compensadores. El objetivo de este estudio es el de conocer la prevalencia de la hiperkalemia en la población de Cantabria con FG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e identificar los factores que favorecen su desarrollo.

**Métodos:** a partir del registro del servicio de Nefrología del HUMV se examinaron 3367 pacientes con FG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> que se clasificaron en diferentes grupos dependiendo de si recibían tratamiento renal sustitutivo y de que tipo. Evaluamos factores que se asociaban a hiperkalemia utilizando las técnicas de análisis univariante y posteriormente multivariante.

**Resultados:** el valor medio de potasio fue de 4,6 ± 0,8 mmol/l, la edad 63,3 ± 14,9 años, un 67,7% de varones y una prevalencia de 10,9 % para valores de K: 5,5-5,9 mmol/l. Además, había una diferencia de supervivencia en pacientes con K > 6,0 mmol/l vs K < 6,0 mmol/l

**Conclusiones:** el riesgo de hiperkalemia está aumentado en ERC y esto puede suponer un riesgo para el paciente por lo que son necesarias medidas efectivas para prevenirla y tratarla.

**Palabras clave:** enfermedad renal crónica; hiperkalemia; seguridad del paciente

## Enfermedad Renal Crónica

### Definición

La enfermedad renal crónica (ERC) es un término que engloba a un conjunto de enfermedades heterogéneas que, independientemente del diagnóstico clínico, tienen en común (KDIGO 2012) la presencia, durante al menos tres meses, de una de las siguientes situaciones:

- Filtrado glomerular (FG) inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Lesión renal, definida por la presencia de anomalías estructurales o funcionales del riñón, que puedan provocar potencialmente un descenso del FG.

Para estimar el FG se recomienda utilizar ecuaciones basadas en medidas de creatinina sérica estandarizadas (con trazabilidad a IDMS), la edad, el sexo y la etnia. Estas ecuaciones son la CKD-EPI y la MDRD-IDMS (Tablas 1 y 2). Actualmente, se utiliza la CKD-EPI (recomendada por las nuevas Guías KDIGO 2012) por su mayor exactitud al permitir una cuantificación del FG por encima de 60 ml/min.

Ecuación CKD-EPI	
Etnia blanca: Mujeres	
Creatinina ≤ 0,7 mg/dL	FGe= 144 x (creatinina/0,7) <sup>-0,329</sup> x (0,993) <sup>edad</sup>
Creatinina > 0,7 mg/dL	FGe= 144 x (creatinina/0,7) <sup>-1,209</sup> x (0,993) <sup>edad</sup>
Etnia blanca: Hombres	
Creatinina ≤ 0,9 mg/dL	FGe= 141 x (creatinina/0,9) <sup>-0,411</sup> x (0,993) <sup>edad</sup>
Creatinina > 0,9 mg/dL	FGe= 141 x (creatinina/0,9) <sup>-1,209</sup> x (0,993) <sup>edad</sup>
Etnia negra: Mujeres	
Creatinina < 0,7 mg/dL	FGe= 166 x (creatinina/0,7) <sup>-0,329</sup> x (0,993) <sup>edad</sup>
Creatinina > 0,7 mg/dL	FGe= 166 x (creatinina/0,7) <sup>-1,209</sup> x (0,993) <sup>edad</sup>
Etnia negra: Hombres	
Creatinina < 0,9 mg/dL	FGe= 163 x (creatinina/0,9) <sup>-0,411</sup> x (0,993) <sup>edad</sup>
Creatinina > 0,9 mg/dL	FGe= 163 x (creatinina/0,9) <sup>-1,209</sup> x (0,993) <sup>edad</sup>

Tabla 1. Ecuaciones a utilizar para métodos de medida de creatinina con trazabilidad a IDMS (KDIGO 2012).

**Ecuación MDRD-4 –IDMS**

$$FGe = 175 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si mujer)} \times 1,21 \text{ (si etnia negra)}$$

Tabla 2. Ecuaciones a utilizar para métodos de medida de creatinina estandarizada (KDIGO 2012)

La lesión renal se pone de manifiesto directamente, a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal (enfermedades glomerulares, vasculares, túbulo-intersticiales) o indirectamente, por la presencia de albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones hidroelectrolíticas o de otro tipo secundarias a patología tubular o a través de técnicas de imagen. La duración es importante para distinguir la ERC de la patología aguda.

**Clasificación**

La clasificación pronóstica de la ERC basada en una entrada doble (destaca el aspecto multidimensional de la ERC) por estadios de FG, y por albuminuria (Tabla 3). A partir de esta clasificación se orientan las medidas diagnósticas y terapéuticas.

<b>KDIGO 2012</b> <b>Filtrado glomerular</b> Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )			<b>Albuminuria</b> Categorías, descripción y rangos		
			<b>A1</b>	<b>A2</b>	<b>A3</b>
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			<30 mg/g <sup>a</sup>	30-300 mg/g <sup>a</sup>	>300 mg/g <sup>a</sup>
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	<15			

*Fuente: KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes, y Gorostidi et al. Documento de la SEN sobre las guías KDIGO. Nefrología 2014; 34(3):302-316.*

Tabla 3. Clasificación de la ERC según las guías KDIGO 2012 (Gorostidi et al. 2014)

Los estadios según el FG se dividen de G1 a G5, subdividiendo el estadio G3, a su vez, en G3a y G3b, debido al mayor riesgo cardiovascular y mortalidad del 3b respecto al 3a y; la albuminuria, que se expresa como cociente albúmina/creatinina [1 mg/g = 0,113 mg/mmol]. 30 mg/g (3,4 mg/mmol), con 3 categorías según su intensidad.

Esta clasificación es útil para determinar la prioridad de la derivación y los diferentes riesgos: el de complicaciones específicas de la enfermedad renal, el de progresión y el cardiovascular.

Los colores mostrarían el riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal). El riesgo menor corresponde al color verde (categoría “bajo riesgo”; si no hay datos de lesión renal, no se puede catalogar siquiera como ERC), seguido del color amarillo (riesgo “moderadamente aumentado”), naranja (“alto riesgo”) y rojo (“muy alto riesgo”), que expresan riesgos crecientes para los eventos mencionados.

La enfermedad renal crónica se define como un proceso continuo en su desarrollo, progresión y complicaciones, incluyendo las estrategias posibles para mejorar su evolución y pronóstico. Suele ser asintomática y muchas veces se detecta solamente durante la valoración de otra condición comórbida ya que se presenta asociada a cuatro patologías crónicas de alta prevalencia como son la diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica. En la práctica, muchos de estos pacientes son pluripatológicos y pacientes crónicos complejos. Es un importante problema de salud pública al estar asociada a una mortalidad prematura ya sea por la progresión de la enfermedad, las patologías crónicas con las que se relaciona (diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica) o las complicaciones secundarias a las que puede dar lugar (anemia, hiperparatiroidismo secundario, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal aguda, infecciones, deterioro físico y cognitivo, etc.); además de que conlleva importantes implicaciones sociales y económicas (Julián J.C. et al 2012; Pastor J.L. 2010; Perales-Montilla C.M. et al 2012; Aparicio López C. et al 2010).

Con el objetivo de evitar la situación se están implantando medidas que permitan no sólo su diagnóstico y detección precoz, sino también aumentar el grado de conocimiento y la coordinación interespecialidades y entre distintos niveles asistenciales. De esa manera no sólo se optimizarían las posibilidades de tratamiento, sino que permitiría retrasar la progresión, reducir la aparición de complicaciones sistémicas secundarias y, potencialmente disminuir la morbimortalidad, la iatrogenia y la reducción de los costes sanitarios.

La recomendación es hacer esta detección precoz mediante la evaluación del FG y de la albuminuria al menos una vez al año, en pacientes que presenten factores de riesgo para la ERC. El diagnóstico no debe basarse en una única determinación de FG y/o albuminuria, y siempre debe confirmarse su persistencia durante un periodo superior a 3 meses. (*documento marco sobre la ERC dentro de la estrategia de abordaje a la cronicidad en el SNS 2015*)

Hay que tener en cuenta que la función renal declina desde la tercera década de la vida, a una media de 8 ml/min por cada década, por lo que la insuficiencia renal es un proceso fisiológico asociado al envejecimiento. Esta evidencia puede ayudar a evitar la iatrogenia y la sobrecarga injustificada al sistema sanitario.

## Epidemiología

La prevalencia de la ERC está aumentando de forma progresiva por el envejecimiento de la población (el 22% en mayores de 64 años, el 40% en mayores de 80 años), el incremento de la prevalencia de sus factores de riesgo como la enfermedad cardiovascular, la DM, la HTA o la obesidad y, obviamente, por el diagnóstico precoz de la misma. En Estados Unidos (datos del USRDS) se ha publicado la posibilidad de duplicar la población con ERC en una década. En Europa, donde la incidencia de la ERC es claramente inferior a la de los EEUU, se ha detectado un incremento anual cercano al 5%.

En España, según los resultados del estudio EPIRCE (Otero A et al 2010), se tomaron datos a partir de la medición centralizada de la concentración de creatinina sérica en una muestra significativa aleatoria y estratificada de la población española mayor de 20 años y a partir de la estimación del FG por la fórmula MDRD del estudio Modification of Diet in Renal Disease (Klahr S. et al 1994), y se estimó que aproximadamente el 10% de la población adulta sufría de algún grado de ERC, siendo del 6,8% para los estadios 3-5, en concreto, el 5,4% de la población tenía un FG entre 45-59 ml/min /1,73m<sup>2</sup> (estadio 3a), 1,1% entre 30-44 ml/min /1,73m<sup>2</sup> (estadio 3b), 0,27% entre 15-29 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (estadio 4) y un 0,03% tenían un FG menor de 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (estadio 5) aunque existían diferencias importantes con la edad (3,3% entre 40-64 años y 21,4% para mayores de 64 años). En pacientes seguidos en atención primaria con enfermedades tan frecuentes como la HTA o DM, la prevalencia de ERC puede alcanzar cifras del 35-40%.

Aproximadamente, 4 millones de personas padecen ERC en España. De ellas unas 50.909 están en tratamiento renal sustitutivo, la mitad en diálisis y el resto con un trasplante renal funcional. Se estima que el tratamiento renal sustitutivo consume entre el 2,5% y el 3% del presupuesto del Sistema Nacional de Salud y más del 4% de atención especializada, y se espera un incremento anual de estos costes, puesto que unos 6.000 nuevos pacientes inician la terapia de reemplazo renal al año y se produce un aumento del 3% en la prevalencia (*Informe de diálisis y trasplante 2012*).

## Factores de riesgo

La ERC se ha convertido en una patología que ha pasado de ser una enfermedad grave que afectaba a pocos individuos y que debía ser atendida por nefrólogos, a una patología común de gravedad variable, que precisa de su conocimiento por otras especialidades y por las autoridades sanitarias por lo que es necesario conocer sus factores predisponentes.

Ciertos factores de riesgo pueden ser tanto factores de susceptibilidad (aumentan la posibilidad de desarrollar ERC) como factores iniciadores (pueden iniciar directamente el daño renal) o de progresión (empeoran y aceleran el deterioro de la función renal).

Algunos son modificables y otros no:

<b>Factores de susceptibilidad: incrementan la posibilidad de daño renal</b>
Edad avanzada
Historia familiar de ERC
Masa renal disminuida
Bajo peso al nacer
Raza negra y otras minorías étnicas
Hipertensión arterial
Diabetes
Obesidad
Nivel socioeconómico bajo
<b>Factores iniciadores: inician directamente el daño renal</b>
Enfermedades autoinmunes
Infecciones sistémicas
Infecciones urinarias
Litiasis renal
Obstrucción de las vías urinarias bajas
Fármacos nefrotóxicos, principalmente AINE
Hipertensión arterial
Diabetes
<b>Factores de progresión: empeoran el daño renal y aceleran el deterioro funcional renal</b>
Proteinuria persistente
Hipertensión arterial mal controlada
Diabetes mal controlada
Tabaquismo
Dislipemia
Anemia
Enfermedad cardiovascular asociada
Obesidad
<b>Factores de estadio final: incrementan la morbilidad en situación de fallo renal</b>
Dosis baja de diálisis (Kt/V) <sup>a</sup>
Acceso vascular temporal para diálisis
Anemia
Hipoalbuminemia
Interconsulta o derivación tardía a Nefrología
AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ERC: enfermedad renal crónica
<sup>a</sup> Kt/V: K = depuración de urea en el dializador; t = tiempo; V = volumen de distribución de la urea. La cifra resultante se utiliza para cuantificar la suficiencia de la dosis de diálisis
Fuente: Martínez-Castelao et al. <i>Nefrología</i> 2014; 34(2):243-62

Tabla 4. Factores de riesgo de la enfermedad renal crónica. Documento sobre ERC dentro de la estrategia de abordaje a la cronicidad en el SNS.

## Hiperkaliemia en ERC

### Definición

La hiperkaliemia o hiperpotasemia (“hiper”, alto, “kalium”, potasio) se define como un aumento de las cifras del potasio sérico por encima de 5,5 mmol/l. Puede ser consecuencia de tres mecanismos diferentes, que pueden estar asociados: un exceso de aporte, una redistribución transcelular y una disminución de las capacidades de excreción renal.

Los riñones juegan un papel crucial en la homeostasis del potasio, por eso, cuando la función renal disminuye se producen alteraciones en ese equilibrio pudiendo experimentar los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) o terminal pueden tanto hiperpotasemia como hipopotasemia (Stanton B.A. 1989; Gonick H. C. et al 1971).

Los niveles de potasio generalmente se mantienen hasta que el filtrado glomerular se reduce por debajo de 10-15 ml/min, la pérdida de nefronas se compensa con un aumento adaptativo de la tasa secretora de K en las nefronas restantes, de manera que la excreción fraccionada de K está incrementada. Esta respuesta adaptativa está influenciada por factores que participan en la excreción de K en una función renal normal e incluyen liberación adecuada de Na distal, niveles normales de mineralocorticoides (eje RAA) y túbulo colector cortical intacto (Palmer B.F. 2010). Sin embargo, estos mecanismos tienen límites lo que hace que se produzca la hiperpotasemia. Además, si la enfermedad afecta directamente a esos mecanismos, como la enfermedad renal tubulointersticial, la hiperkalemia se desarrollará con sólo reducciones leves o moderadas de la tasa de filtrado glomerular (TFG).

### Epidemiología

La prevalencia exacta de la hiperkalemia se desconoce puesto que hay pocos estudios para determinarla y los datos que hay son bastante inespecíficos (cada uno da una cifra); pocos estudios han determinado la frecuencia de la hiperpotasemia en una gran población de ERC y el grado en que esta alteración metabólica se asocia con resultados adversos. El estudio de Korgaonkar et al (2010) estima que su prevalencia se sitúa en un rango de 5-10% (Tzamaloukas A. H. y Avasthi P.S. 1987), que contribuye a 2-5% de las muertes entre los pacientes con enfermedad renal terminal y que representa hasta el 24% de las sesiones de hemodiálisis de emergencia. Mientras que Luo et al (2016) la sitúan entre un 13% y un 32% y una contribución del 3'31% a las muertes. Palmer (2012) estima la prevalencia en un 31,5% y Nakhoul (2015) en un 11%.

### Factores de riesgo

Existen varios factores que predisponen a la hiperkalemia por una variedad de razones.

- Presencia y severidad de ERC (como hemos explicado anteriormente, cuanto más disminuida está la función renal, y por tanto el filtrado, más probabilidades hay de desarrollar hiperkalemia).
- Dieta con alto contenido en potasio.
- Tratamiento con antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) como los ARA II o IECAs que bloquean la excreción renal de potasio (Musso C. G. 2004; Cleland J.G. et al 1987; Go A. S. et al 2004). La aldosterona se reconoce cada vez más importante en la patogénesis de la ERC (Epstein M. 2006; Bianchi et al 2006), y el receptor de mineralocorticoides es una estrategia cada vez más utilizada en la disminución de la proteinuria con el objetivo de disminuir tanto la progresión de la enfermedad como la mortalidad. Un estudio estableció una mayor prevalencia de eventos en paciente con ERC no tratados con IECAs o ARA II que los que sí lo estaban; esto se explicaba con la hipótesis de que en aquellos pacientes predispuestos al desarrollo de la hiperpotasemia se descartaba este tratamiento; o que en los pacientes que decidían tratar con un RAAS había una mayor vigilancia de tal manera que un paciente podía evitar esta consecuencia de la terapia.
- Diabetes y otras comorbilidades: condiciones conocidas por causar cambios celulares, como la diabetes que da lugar a acidosis y desplazamientos de potasio extracelular (Allon M., Dansby L., Shanklin N. 1993).
- Edad: es otro factor que contribuye a la hiperkalemia debido a la disminución fisiológica tanto del filtrado glomerular como de la actividad plasmática de la renina y la aldosterona, así como la resistencia a la aldosterona a nivel del túbulo renal (Michelis M.F. 1990). Por estas razones, los sujetos de edad avanzada son más vulnerables a hiperpotasemia y hay que tener cuidado cuando se prescriben fármacos que suprimen el eje renina-angiotensina-aldosterona o interfieren con la secreción del túbulo distal, particularmente en el contexto de la ERC.
- Sexo masculino
- Uso de estatinas (pueden causar lesión muscular subclínica asociada a la liberación de K se las células, lo que representa una mayor concentración de K) o bloqueadores de los canales de calcio, ausencia de diuréticos, menor concentración sérica de CO<sub>2</sub> (Korgaonkar 2010)
- Factores estacionales pueden exacerbar la alta prevalencia de la hiperpotasemia. Las temperaturas altas predisponen a depleción de volumen y deshidratación, dando lugar a la disminución de la liberación de Na distal y de agua y, por lo tanto, deterioro de la excreción de K renal. Además, el consumo de frutas y hortalizas frescas enriquecen en K se incrementan durante el verano (Cox B.D. et al 2000).
- IMC <18,5 kg / m<sup>2</sup>

### **Inhibidores del SRAA e hiperpotasemia**

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) juega un papel clave en la regulación del volumen sanguíneo, tensión arterial y función cardiovascular por lo que su manipulación terapéutica es una estrategia de tratamiento importante para la hipertensión, enfermedad renal crónica (ERC), insuficiencia cardíaca (IC) y

diabetes (Strippoli G. et al 2004; Ruggenti P. et al 2001; Matchar D. et al 2008; Remuzzi G. 2006; Brenner B. et al 2001). Sin embargo, los inhibidores de RAAS, tales como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los bloqueadores de receptores de aldosterona (BRA), los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II), y los inhibidores directos de la renina (IDR), están asociados con un mayor riesgo de hiperpotasemia. Esto plantea un desafío terapéutico porque los grupos de pacientes sobre los que se produce comprenden una gran proporción de los mismos pacientes en los que los fármacos están terapéuticamente indicados (Raebel M.A. 2012).

Los IECA, BRA, IDR y ARA II aumentan el potasio sérico al interferir con la estimulación mediada por la angiotensina II de la secreción de aldosterona de la glándula suprarrenal, y bloqueando la interacción con su receptor disminuyendo así el flujo sanguíneo renal y reduciendo la excreción de potasio renal (Weir, M.R. y Rolfe M 2010).

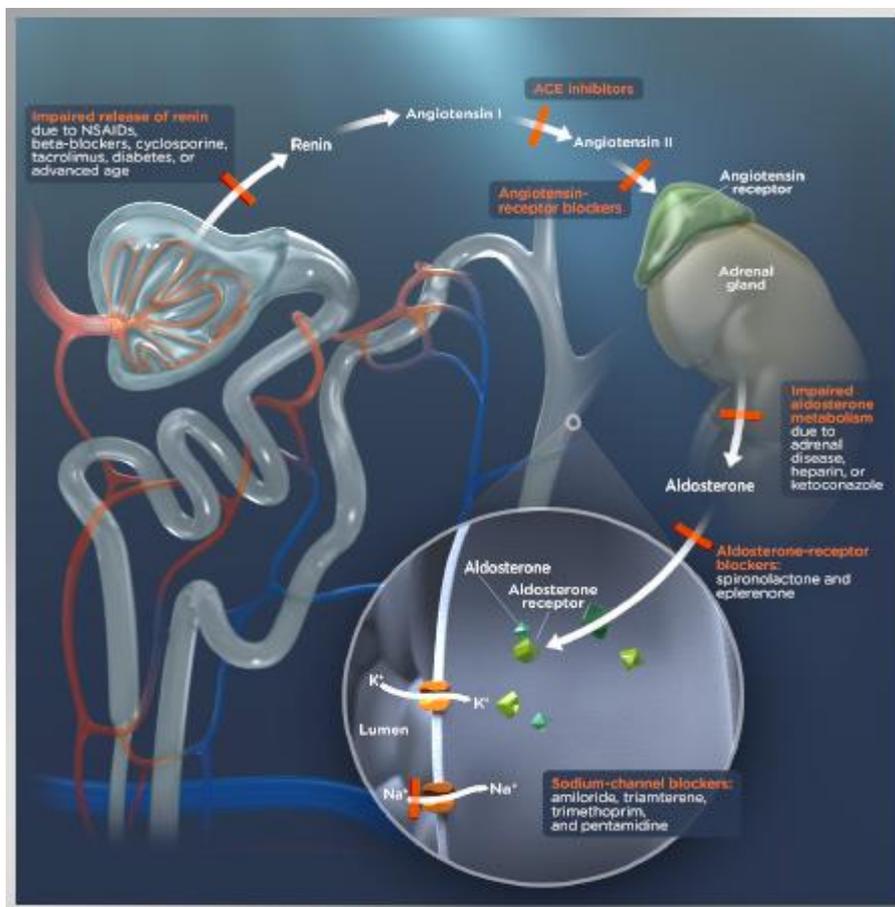


Figura 1. Mecanismo de acción de los inhibidores del sistema RAA (Palmer B.F. 2004).

Ensayos clínicos como el de Weir, M.R. y Rolfe, M. (2010) muestran que el riesgo de hiperpotasemia con inhibidores del SRAA en monoterapia es bajo (< 2%) en pacientes sin factores predisponentes, ese riesgo aumenta cuando se combinan varios fármacos (< 5%) y; aún más si se utilizan en pacientes con factores de riesgo como HTA, ERC, diabetes o IC (5% a 10%). Sin embargo, los aumentos absolutos

del potasio sérico son generalmente pequeños ( $< 0.3$  mmol / L), y la relevancia clínica de la mayoría de estos aumentos es dudosa. Además, algunos estudios, como CHARM-Added y EPHEsus han demostrado, no sólo los beneficios del tratamiento con combinaciones de inhibidores de SRAA, sino que esos beneficios se mantienen incluso en los pacientes con mayor riesgo de desarrollar hiperpotasemia (Desai A.S. et al 2007; Pitt B. 2008; Desai A. 2008). Por lo que se concluye que el riesgo de desarrollar hiperpotasemia no es razón suficiente para negar a los pacientes los beneficios que es probable que logren mediante el uso de estos agentes.

Por eso, se ha decidido que, al iniciar el tratamiento con inhibidores del SRAA se deben tener en cuenta unas consideraciones generales para minimizar los riesgos asociados con su ingesta, que incluyen: obtener una estimación de la tasa de filtración glomerular y una concentración basal de potasio sérico, así como evaluar si el paciente tiene una ingesta excesiva de potasio de la dieta, suplementos o fármacos que también pueden aumentar el potasio sérico. La monitorización del potasio en suero poco después del inicio de la terapia puede ayudar a prevenir la hiperpotasemia. En caso de que la hiperpotasemia se desarrolle se llevara a cabo un tratamiento eficaz para: antagonizar los efectos cardíacos del potasio, redistribuir el potasio en las células y eliminar el exceso de potasio del cuerpo (Raebel M.A. 2012).

## Consecuencias

La presencia de esta alteración produce gran preocupación debido a sus posibles implicaciones en la seguridad de los pacientes porque está asociada con resultados adversos, como el aumento de la mortalidad y la progresión a enfermedad renal terminal (Stevens M.S. y Dunlay R.W. 2000; Gennari F.J. y Segal A.S. 2002).

Se ha observado una asociación en forma de U entre los niveles de potasio sérico y la mortalidad cuando se examinó el potasio sérico como una variable continua (Figura 2), siendo el riesgo significativamente mayor cuando los niveles de K eran  $< 4,0$  mmol / l y  $> 5,5$  mmol/l en comparación con el intervalo de 4,1 a 5,5 mmol/l.

La hiperpotasemia se ha asociado con una mayor mortalidad debido a sus efectos arritmogénicos (Genovesi S. et al 2009; Unruh M.L. et al 2005). La hipopotasemia también se ha relacionado con una mortalidad no sólo por los efectos electrofisiológicos del potasio, sino también porque a menudo refleja un pobre estado nutricional subyacente (Lowrie E.G. y Lew N.L. 1990). Además, se ha postulado que el potasio bajo es un factor de riesgo para la progresión de la ERC, dado que se ha demostrado que induce daño renal a través de la modulación de la inflamación renal y deterioro de la angiogénesis (Weir M.R. y Fink J.C. 2005; Wang W. et al 2007; Reungiui S. et al 2008).

Se han encontrado factores que modifican esta relación, como son la edad y el filtrado glomerular, que indican que el aumento del riesgo de mortalidad asociado

con los niveles de potasio sérico es diferente en diferentes edades y en diferentes estadios de ERC.

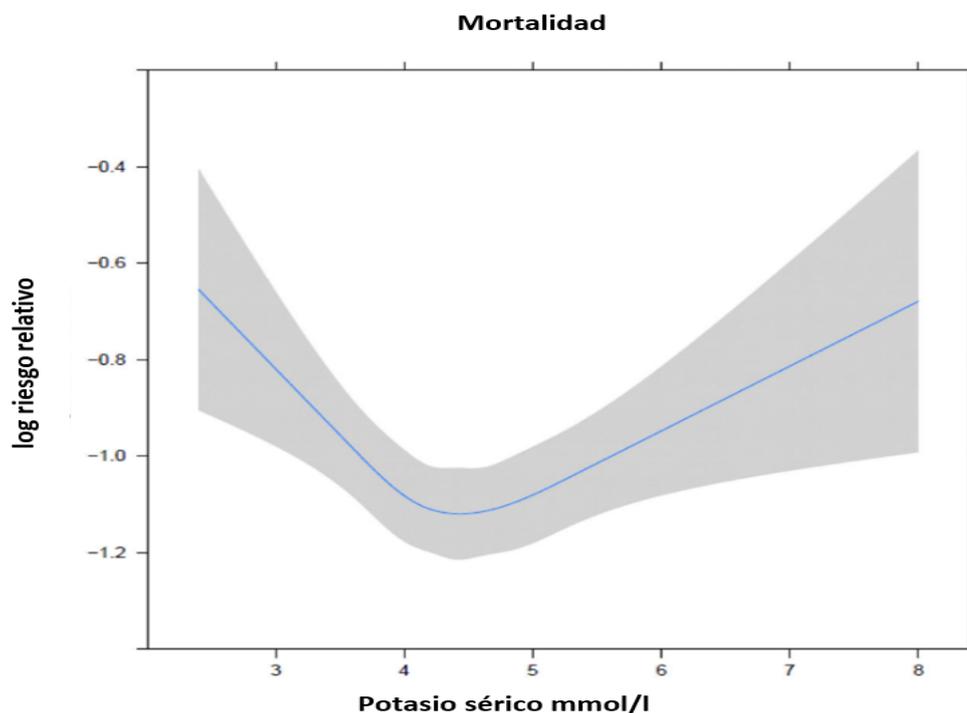


Figura 2. Relación K sérico – mortalidad (Nakhoul et al 2016)

La edad parece modificar la asociación con los pacientes más jóvenes, siendo ésta más fuerte, y parece atenuar o perder significación estadística en ancianos. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el potasio sérico de 3,5-3,9 mmol / L y > 5,0 mmol / l y la mortalidad para pacientes <80 años de edad, pero no en los mayores de 80 años. Una posible explicación podría relacionarse con la elevada carga de morbilidad de los pacientes de más de 80 años que los pondría en riesgo de muerte independientemente de su potasio en suero. (esto es importante porque algunos médicos consideran unos niveles de potasio entre 3,5-3,9 mmo/l como “perfectamente normales”) (Nakhoul et al 2016).

La interacción con la etapa de ERC sugirió que el potasio plasmático <4,0 mmol / l o >5,0 mmol/l se asocia con un aumento de la mortalidad entre los pacientes con estadio 3a, pero no en otras etapas más avanzadas de la ERC; también se encontró que el riesgo de muerte era mayor en individuos sin ERC que con ERC en estadios avanzados. Tales hallazgos podrían atribuirse a que estos pacientes pueden ser menos susceptibles a la toxicidad cardíaca que los pacientes sin enfermedad del riñón o con ERC menos avanzada, esta sensibilidad reducida se atribuye al hecho de que los pacientes con ERC son más propensos a desarrollar hiperkalemia crónica, que es mejor tolerada que un aumento agudo de los niveles de potasio (la hiperkalemia aguda puede dar lugar a una rápida reducción del potencial de membrana en reposo, lo que lleva a un aumento de la despolarización cardíaca, excitabilidad muscular, y posibles cambios electrocardiográficos (Allon M. 1993, 2001; Surawicz B., Chlebus H. y Mazzoleni A. 1967). Esto viene demostrado en los pacientes con ERC que desarrollan

hipertotasemia crónica pueden tener niveles de potasio sérico superiores a 6,0 mEq / l sin alteraciones en electrocardiograma o manifestaciones cardiovasculares (Aslam S., Friedman E.A. y Ifudu O. 2002; Szerlip H.M., Weiss J. y Singer I. 1986; Wong K.C. 1983).

Sin embargo, los niveles altos de potasio sérico se asociaron con la progresión de la ERC a estadios terminales. Existe un poco de controversia en el tema de la hipototasemia puesto que algunos estudios sugieren esta acelera la progresión de la ERC pero otros dicen que no tiene influencia alguna. La mortalidad pre-ESRD fue significativamente mayor para SK 4,0 mmol / l en comparación con S 4,0 y 5,5 mmol / l, o incluso en SK Niveles de 5,5 A 5,9 mmol / l (Korgaonkar 2010).

Otras alteraciones asociadas a la hipertotasemia son una mayor concentración de fósforo y urea y, menores niveles de bicarbonato, estos valores pueden reflejar los cambios bioquímicos que acompañan a un eGFR más bajo o también podría ser el resultado de un consumo de proteínas ligeramente superior. La concentración más baja de bicarbonato sérico también puede explicarse por el efecto conocido de la hipertotasemia de disminuir la cantidad de amoníaco disponible para actuar como un tampón urinario, perjudicando la acidificación renal.

En resumen, la hipototasemia y la hipertotasemia se observan con frecuencia en aquellos pacientes con ERC. Varios factores clínicos y demográficos están asociados con trastornos del potasio y esas asociaciones son modificadas por la etapa de la enfermedad renal y la edad y; son necesarios estudios adicionales para entender mejor los mecanismos que explican estos hallazgos.

Por todo esto, se concluye que se debe prestar más atención a los niveles de K en pacientes con ERC, puesto que es una alteración metabólica más común que en la población normal, para prevenir los resultados adversos como mortalidad, ESRD y eventos cardiovasculares. (El electrocardiograma en un sujeto hipercalemico puede progresar de normal a taquicardia ventricular y asistolia de forma precipitada.)

## Objetivos

El objetivo primario de este estudio es el de conocer la prevalencia de hipertotasemia ( $K > 5.5$  meq/l) en pacientes con un filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min, y en pacientes en diálisis en la población de Cantabria; el objetivo secundario es el de identificar los factores que se asocian a esta alteración.

## Material y métodos

El análisis se ha hecho utilizando un registro preexistente sobre la ERC realizado en el servicio de Nefrología del HUMV.

## Población de estudio

La población de estudio, seguida desde el 30 de Noviembre de 1971 hasta el 1 de Febrero de 2017, tenía que cumplir uno de los requisitos necesarios para pertenecer a alguno de los 6 grupos en los que se había clasificado a los pacientes en función de si estaban en tratamiento sustitutivo y en caso de ser así, el tipo de tratamiento que seguían:

- Grupo 1: individuos con ERC que no están en tratamiento sustitutivo → Dos o más valores estimados de la tasa de filtrado glomerular (FG)  $< 60$  ml/min por  $1,73$  m<sup>2</sup> separados por, al menos, 3 meses de diferencia.
- Grupo 2: HD histórico, individuos en tratamiento con hemodiálisis en el momento en que se está llevando a cabo el estudio → valor de K medido al mes de inicio de la hemodiálisis (FG  $< 15$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>).
- Grupo 3: CAPD histórico, individuos en tratamiento con diálisis peritoneal en el momento en que se está llevando a cabo el estudio → valor de K medido al mes de inicio de la diálisis peritoneal (FG  $< 15$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>).
- Grupo 4: HD prevalente, individuos que han estado en tratamiento con hemodiálisis en algún momento en el período que duraba el estudio → valor de K medido después de un periodo largo (viernes-lunes o sábado-martes) (FG  $< 15$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>).
- Grupo 5: CAPD prevalente, individuos que han estado en tratamiento con diálisis peritoneal en algún momento a lo largo del período que duraba el estudio.
- Grupo 6: individuos sometidos a trasplante renal → valor de K medido al año de trasplante.

Estos grupos se utilizaron para describir a la población de estudio pero a la hora de analizar los factores de riesgo consideramos a los grupos 1, 2, 3 y 6.

## Definiciones y medidas de resultado

**Función renal:** determinamos a función renal aplicando la ecuación CKD-EPI a los pacientes del servicio que tuvieron dos mediciones de los niveles de creatinina sérica entre el 30 de Noviembre de 1971 y el 1 de Febrero de 2017. Todas las mediciones de creatinina se realizaron en nuestro laboratorio mediante la reacción cinética modificada, utilizando un analizador de química modular Hitachi D 2400 (roche diagnostics, Indianapolis, IN). La ERC se definió de acuerdo con las guías utilizadas de la siguiente manera: estadio 3 (FG: 30-59 ml/min por  $1,73$  m<sup>2</sup>) y estadio (FG: 15-29 ml/min per  $1,73$  m<sup>2</sup>). Además, clasificamos el estadio 3 en estadio 3a (FG: 45-59 ml/min por  $1,73$  m<sup>2</sup>) y estadio 3b (FG: 30-44 ml/min por  $1,73$  m<sup>2</sup>).

**Potasio sérico:** se incluyeron en este análisis las mediciones de los niveles de potasio sérico obtenidas el día de la confirmación de la ERC (2ª medición de FG  $< 60$  ml/min/  $1,73$  m<sup>2</sup> al menos 90 días después del primer FG). Para el análisis de

medidas repetidas se incluyó el potasio de referencia, así como el primer potasio, y las mediciones de cada mes durante el seguimiento del estudio. Utilizamos los valores de carry-forward para rellenar los datos en los meses en los que no hubo medición del potasio.

**Comorbilidades y parámetros de laboratorio:** los detalles demográficos se extrajeron de registro de pacientes del servicio de Nefrología del HUMV. Enfermedades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad coronaria y otras comorbilidades se definieron usando criterios preespecificados y validados bibliografía. Los niveles de potasio sérico y otros datos relevantes de laboratorio se obtuvieron de los registros electrónicos de laboratorio.

**Resultados:** los principales resultados de interés, causas de mortalidad y enfermedad renal terminal, fueron comprobados y vinculados a nuestro registro de ERC. Los pacientes fueron seguidos desde su fecha de inclusión en el registro (fecha de la segunda medición de FG) hasta el 1 de Febrero de 2017.

## Análisis estadístico

Para comparar y ver si existían asociaciones entre los valores de K de los distintos grupos se utilizó el análisis de ANOVA puesto que son variables continuas y con el objetivo de comparar valores entre grupos dos a dos el análisis post hoc de Bonferroni.

A continuación, para examinar la asociación de niveles altos de potasio con covariables potenciales se llevó a cabo un análisis univariante mediante las técnicas de T-student y Chi-cuadrado para comparar variables continuas y categóricas respectivamente y averiguar si existía una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en los valores de esos factores entre pacientes con potasio  $\leq 5,5$  mmol/l y  $> 5,5$  mmol/l. Con los datos obtenidos, se realizó un análisis multivariante a través de una regresión logística con el objetivo de saber si esos factores son realmente variables independientes que actúan como factores de riesgo del desarrollo de hiperkalemia.

Para evaluar si la supervivencia en personas con ERC se asociaba a niveles de potasio sérico utilizamos el análisis univariante de Kaplan-Meier y pruebas log-rank.

## Resultados

### Población de estudio

La población de estudio constaba de 3393 pacientes, de estos, 25 pacientes fueron excluidos debido a que no se disponía del valor de K en la fecha seleccionada quedando, por tanto, una población de 3367 de pacientes para estudiar que, dependiendo del valor del GFR y de si estaban o no en tratamiento sustitutivo, se clasificaron en distintos grupos cuyas características ya hemos definido en el apartado anterior.

Las características en base a las que vamos a definir a la población son: edad, género, filtrado glomerular, valores de potasio y prevalencia de distintos grados de hiperkalemia, género, edad y filtrado glomerular. En la tabla 5 vienen resumidas esas características.

### Edad y sexo

La media de edad de la población de estudio era de  $63,3 \pm 14,9$  años con una mayoría del 67,7% de varones (32,3% mujeres):  $67,7 \pm 14,1$  años y 65,9 % de varones (34,1 % mujeres) en el grupo de ERC;  $63,4 \pm 14,2$  años y 68,1 % de varones (31,9 % mujeres) en el grupo de hemodiálisis;  $61,3 \pm 15,3$  años y 66 % de varones (34 % mujeres) en el grupo de diálisis peritoneal y;  $52,8 \pm 12,6$  años y 69,2 % de varones (30,8 % mujeres) en el grupo de trasplantados.

### Filtrado glomerular

En cuanto a la función renal, toda la población tenía un  $FG < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, que se ha clasificado en 3 grupos según los estadios de las guías establecidas por KDIGO. En el estadio 3 (FG: 30-59 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>) hay un 49,2 % del grupo 1 y un 79% del grupo 6; en el estadio 4 (FG: 15-29 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>) un 30,2 % del grupo 1 y un 19% del grupo 6; y en el estadio 5 (FG < 15 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>) un 20,6% del grupo 1, un 2% del grupo 6 y un 100% de los grupos 2 y 3 puesto que están en tratamiento sustitutivo con diálisis y sólo se realiza a aquellos pacientes cuyo  $FG < 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Valores de potasio

Los valores de potasio en la población total fueron  $4,6 \pm 0,8$  mmol/l. En la figura 3 se muestran los valores de mediana, cuartiles, media y desviación estándar del potasio plasmático en cada grupo y si existe o no significación estadística entre cada uno de ellos ( $p < 0.05$ ).

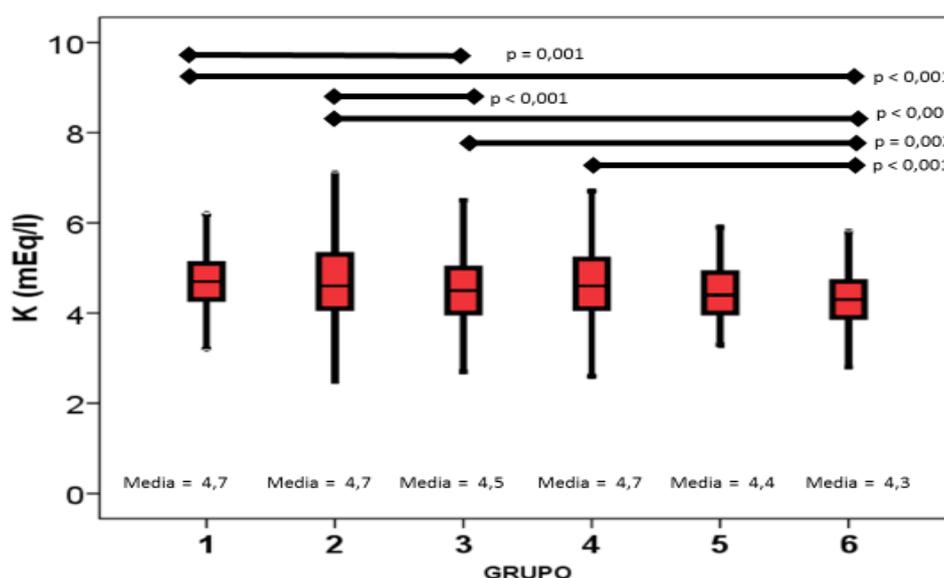


Figura 3. Diagrama de cajas y bigotes de la distribución de K sérico por grupos (ERC, hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante).

### Prevalencia hiperkalemia

Según los valores de potasio que se obtuvieron la hiperkalemia se clasificó en 4 grupos: leve (K: 5,5-5,9 mmol/l), moderada (K: 6,0-6,4 mmol/l), grave (K: 6,5-6,9 mmol/l) y severa (K $\geq$  7,0 mmol/l). En la figura 4 se observa la prevalencia de cada una en los distintos grupos.

La hiperpotasemia leve (K: 5,5-5,9 mmol/l) se observó en el 9,3 % del grupo 1 (ERC), 16,4 % del grupo 2 (hemodiálisis), 10,6 % del grupo 3 (diálisis peritoneal) y 2,4 % del grupo 6 (trasplante); correspondiendo al 10,9 % de la población total. La prevalencia de hipopotasemia moderada (K: 6,0-6,4 mmol/l) es de 2.9 % en el grupo 1 (ERC), 7,7 % en el grupo 2 (hemodiálisis) y 3,6 % en el grupo 3 (diálisis peritoneal); constituyendo un 4,3 % de la población total. Un 1,6 % de la población total tenía valores de hiperkalemia grave (K: 6,5-6,9 mmol/l) dividida en 0,7 % en el grupo 1 (ERC), 3,4 % en el grupo 2 (hemodiálisis) y 0,9 % en el grupo 3 (diálisis peritoneal). Por último, la prevalencia de hiperkalemia severa (K $\geq$  7,0 mmol/l) en toda la población era de 0,7%; correspondiendo a un 0,5% del grupo 1 (ERC), 1,4 % del grupo 2 (hemodiálisis) y 0,5 % del grupo 3 (diálisis peritoneal). El grupo 6 (trasplante) no tenía niveles de potasio mayores de 6,0 mmol/l.

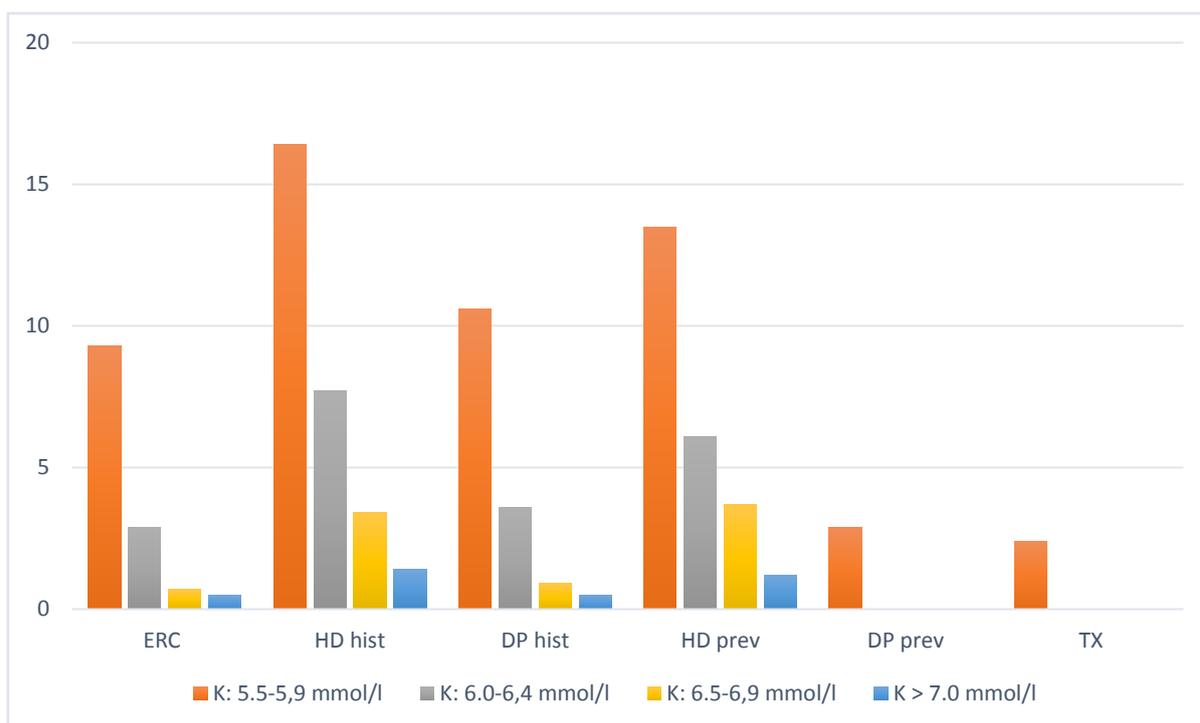


Figura 4. Distribución de la prevalencia de hiperkalemia en % (leve, moderada, grave y severa) por grupos (ERC, hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante).

		ERC	HD	CAPD	TX	Población total
K (%)	5,5-5,9 mmol/l	9,3	16,4	10,6	2,4	10,9
	6,0-6,4 mmol/l	2,9	7,7	3,6	0	4,3
	6,5-6,9 mmol/l	0,7	3,4	0,9	0	1,6
	≥ 7,0 mmol/l	0,5	1,4	0,3	0	0,7
Edad (años)		67,7 ± 14,1	63,4 ± 14,2	61,3 ± 15,3	52,8 ± 12,6	63,3 ± 14,9
Sexo (% varones)		65,9	68,1	66	69,2	67,7
FG (%)	30-59 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	49,2	0	0	79	
	15-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	30,2	0	0	19	
	< 15 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	20,6	100	100	2	

Tabla 5. Resumen de los parámetros utilizados para definir la población de estudio (grado hiperK, edad, sexo y FG).

### Factores relacionados con la hiperkalemia

Se estudiaron varios factores (parámetros analíticos, fármacos, comorbilidades) para establecer su relación con el desarrollo de hiperkalemia.

En la tabla 6 vienen definidos todos los factores que se examinaron en el grupo de ERC para el análisis univariante. De todos los analizados, el filtrado glomerular ( $p < 0,001$ ), la creatinina plasmática ( $p = 0,001$ ), el sodio plasmático ( $p = 0,002$ ), la hemoglobina ( $p = 0,027$ ), la tensión arterial diastólica ( $p = 0,019$ ), la toma de IECA y/o ARA II ( $p = 0,009$ ), la medicación con metformina ( $p < 0,001$ ) y la presencia de diabetes ( $p = 0,028$ ) fueron estadísticamente significativos.

	K ≤ 5,5 mmol/l (n= 3000)	K > 5,5 mmol/l (n= 367)	P
<b>Edad (años)</b>	67,7 ± 14,1	67,5 ± 13,6	0,875
<b>FG (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	31,9 ± 16,0	25,3 ± 15,81	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Creatinina (ml/min)</b>	2,5 ± 1,5	3,5 ± 2,8	<b>0,001</b>
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	115,0 ± 49,4	124,8 ± 60,3	0,112

<b>Sodio (mmol/l)</b>	141,0 ± 2,9	139,7 ± 4,2	<b>0,002</b>
<b>Albúmina (g/dl)</b>	4,1 ± 0,5	4,1 ± 0,5	0,491
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	12,4 ± 2,0	11,9 ± 2,0	<b>0,027</b>
<b>TAS (mmHg)</b>	141,0 ± 20,2	140,9 ± 21,4	0,963
<b>TAD (mmHg)</b>	77,2 ± 12,0	74,13 ± 12,5	<b>0,019</b>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,6 ± 5,2	29,7 ± 4,8	0,838
<b>Sexo (% varones)</b>	66,0	64,8	0,792
<b>IECA y ARA II (%)</b>	38,3	51,4	<b>0,009</b>
<b>Estatinas (%)</b>	45,5	42,9	0,600
<b>EPO (%)</b>	19,5	26,7	0,083
<b>Hierro (%)</b>	13,1	16,2	0,368
<b>Tiazida (%)</b>	2,8	1,0	0,252
<b>Furosemida (%)</b>	38,8	40,0	0,805
<b>Diuréticos distales (%)</b>	15,5	15,2	0,943
<b>Digoxina (%)</b>	2,0	3,8	0,213
<b>Insulina (%)</b>	16,7	23,8	0,066
<b>Metformina (%)</b>	2,0	7,6	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Diabetes (%)</b>	35,8	46,7	<b>0,028</b>
<b>Coronariopatía (%)</b>	13,2	8,6	0,172
<b>ICC (%)</b>	7,9	4,8	0,242
<b>Ictus (%)</b>	10,4	8,6	0,556
<b>Cáncer (%)</b>	7,7	8,6	0,738

Tabla 6. Variables analizadas en el grupo i y significación estadística entre grupo con K≤ 5,5 mmol/l y K>5,5, mmol/l.

Tras realizar el análisis de regresión logística multivariable, los factores independientes de riesgo de hipertensión por encima de 5,5 mmol/l fueron el FG (OR: 0,962; 95%IC: 0,943-0,981;  $p < 0,001$ ), el sodio plasmático (OR: 0,899; 95%IC: 0,838-0,964;  $p=0,003$ ), el uso de IECA y/o ARA II (OR: 2,206; 95%IC: 1,311-3,711;  $p=0,003$ ) y el uso de metformina (OR: 5,269; 95%IC: 1,768-15,708;  $p = 0,003$ ). Esto viene reflejado en la figura 5.

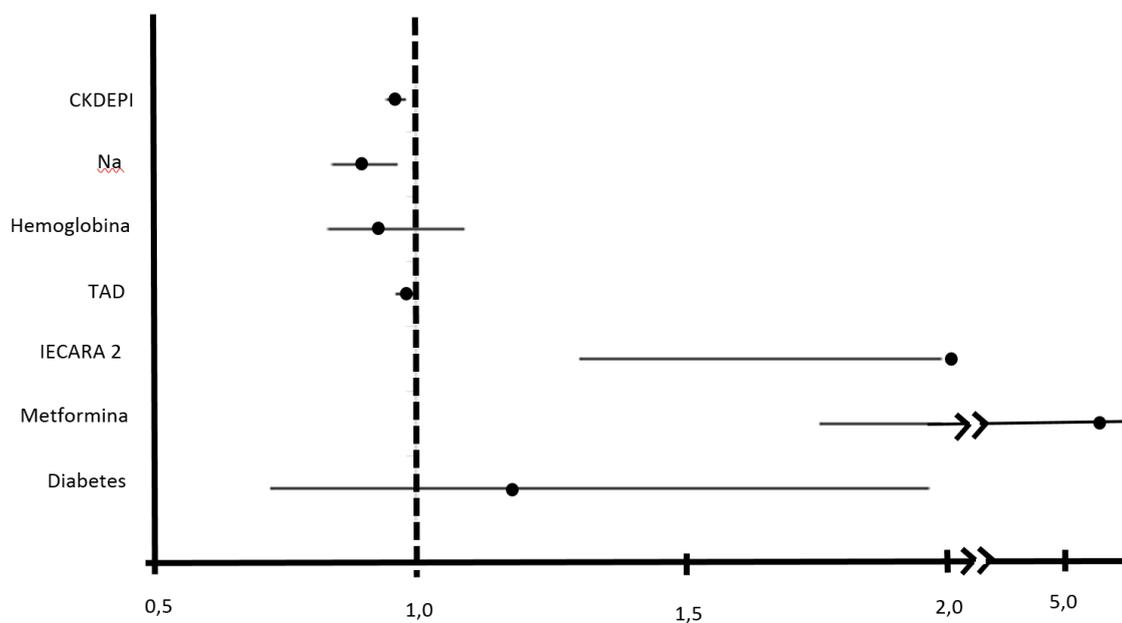


Figura 5. Odds ratio e intervalo de confianza 95% de las variables con  $p < 0,05$  del grupo 1

En el grupo de hemodiálisis se analizaron las variables que aparecen en la tabla 7, de estas, se apreció una diferencia estadísticamente significativa en el sodio plasmático ( $p=0,011$ ), el tratamiento con EPO ( $p=0,038$ ), hierro ( $p=0,026$ ) y furosemida ( $p < 0,001$ ) y, los antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva ( $p=0,030$ ) e ictus ( $p=0,030$ ).

	K ≤ 5,5 mmol/l (n= 3000)	K > 5,5 mmol/l (n= 367)	P
Edad (años)	63,6 ± 14,1	62,3 ± 14,3	0,262
Glucosa (mg/dl)	129,7 ± 61,7	129,1 ± 82,4	0,921
Sodio (mmol/l)	138,9 ± 3,9	138,0 ± 4,4	<b>0,011</b>
Albúmina (g/dl)	3,7 ± 0,5	3,8 ± 0,4	0,157
Hemoglobina (g/dl)	10,6 ± 1,6	10,7 ± 1,8	0,632
TAS (mmHg)	142,0 ± 21,7	142,9 ± 25,8	0,742
TAD (mmHg)	77,9 ± 12,8	77,1 ± 13,9	0,597

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,2 ± 4,9	26,1 ± 6,9	0,252
Sexo (% varones)	68,3	67,6	0,861
IECA y ARA II (%)	17,0	12,8	0,160
Estatinas (%)	24,6	18,9	0,097
EPO (%)	61,6	53,3	<b>0,038</b>
Hierro (%)	24,3	16,7	<b>0,026</b>
Tiazida (%)	0,2	0,0	0,531
Furosemida (%)	42,2	23,9	<b>&lt;0,001</b>
Diuréticos distales (%)	1,3	0,0	0,123
Digoxina (%)	1,3	1,7	0,705
Insulina (%)	16,5	13,3	0,294
Diabetes (%)	33,7	31,7	0,597
Coronariopatía (%)	16,4	13,9	0,408
ICC (%)	10,1	5,0	<b>0,030</b>
Ictus (%)	10,1	5,0	<b>0,030</b>
Cáncer (%)	11,9	11,7	0,933

Tabla 7. Variables analizadas en el grupo 2 y significación estadística entre grupo con  $K \leq 5,5$  mmol/l y  $K > 5,5$ , mmol/l.

El análisis de regresión logística multivariante demostró que los factores independientes de riesgo de hipertensión por encima de 5,5 mmol/l fueron el Na plasmático (OR: 0,953; 95%IC: 0,915-0,992;  $p = 0,019$ ) y el uso de furosemida (OR: 0,497; 95%IC: 0,334-0,739;  $p=0,001$ ). En la figura 6 se muestran los resultados.

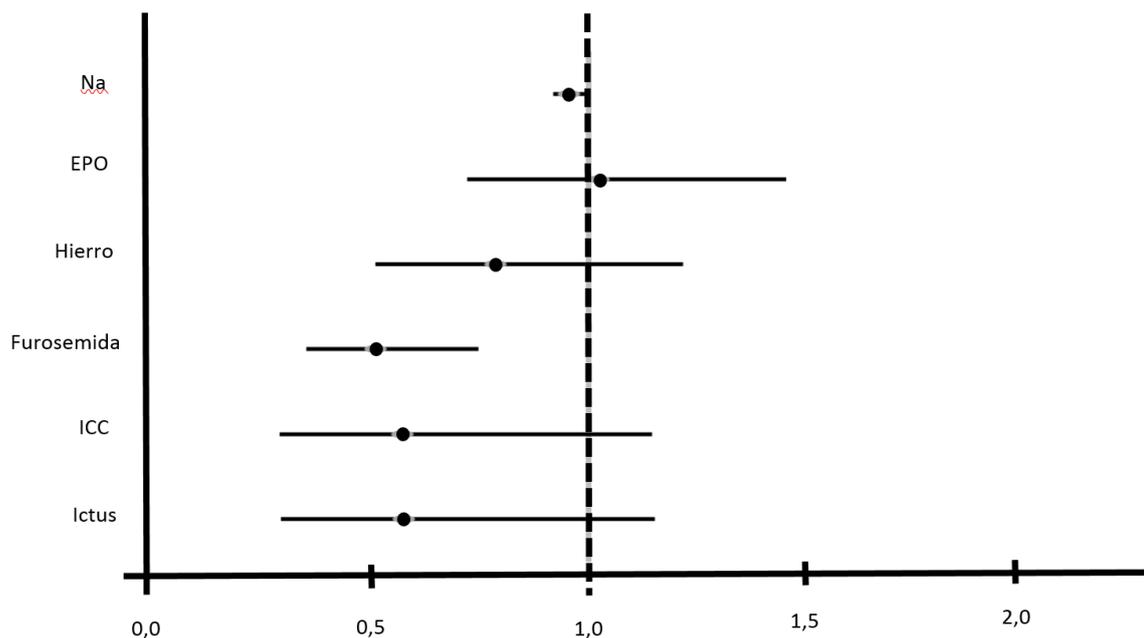


Figura 6. Odds ratio e intervalo de confianza 95% de las variables con  $p < 0,05$  del grupo 2

De las variables analizadas en el grupo de diálisis peritoneal (tabla 8) fueron estadísticamente significativas la edad ( $p < 0,001$ ) y la toma de estatinas ( $p = 0,009$ ) y eritropoyetina ( $p = 0,047$ ).

	<b>K ≤ 5,5 mmol/l (n= 3000)</b>	<b>K &gt; 5,5 mmol/l (n= 367)</b>	<b>P</b>
<b>Edad (años)</b>	62,1 ± 15,0	53,9 ± 15,9	<b>&lt;0,001</b>
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	133,5 ± 68,2	117,3 ± 49,2	0,115
<b>Sodio (mmol/l)</b>	138,5 ± 3,8	137,6 ± 3,6	0,152
<b>Albúmina (g/dl)</b>	3,7 ± 0,4	3,6 ± 0,4	0,698
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	11,8 ± 1,7	11,0 ± 2,3	0,073
<b>TAS (mmHg)</b>	142,3 ± 23,5	145,6 ± 17,2	0,567
<b>TAD (mmHg)</b>	81,0 ± 13,4	86,1 ± 9,0	0,122
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,2 ± 4,5	26,2 ± 3,4	0,414
<b>Sexo (% varones)</b>	66,7	61,7	0,497
<b>IECA y ARA II (%)</b>	16,9	25,5	0,142

<b>Estatinas (%)</b>	22,9	6,4	<b>0,009</b>
<b>EPO (%)</b>	55,7	40,4	<b>0,047</b>
<b>Hierro (%)</b>	18,1	14,9	0,583
<b>Tiazida (%)</b>	1,5	0,0	0,396
<b>Furosemida (%)</b>	36,5	27,7	0,230
<b>Diuréticos distales (%)</b>	1,8	2,1	0,859
<b>Digoxina (%)</b>	1,3	0,0	0,439
<b>Insulina (%)</b>	13,4	4,2	0,074
<b>Diabetes (%)</b>	29,0	19,1	0,156
<b>Coronariopatía (%)</b>	15,4	8,5	0,209
<b>ICC (%)</b>	8,1	4,3	0,354
<b>Ictus (%)</b>	5,0	2,1	0,374
<b>Cáncer (%)</b>	8,1	4,3	0,354

Tabla 8. Variables analizadas en el grupo 3 y significación estadística entre grupo con  $K \leq 5,5$  mmol/l y  $K > 5,5$  mmol/l.

Los factores independientes relacionados con el riesgo de hiperpotasemia  $> 5,5$  mmol/l en el grupo de diálisis peritoneal fueron la edad (OR: 0,968; 95%IC: 0,950-0,987;  $p = 0,001$ ) y la toma de estatinas (OR: 0,253; 95%IC: 0,076-0,843;  $p=0,025$ ). Los resultados se muestran en la figura 7.

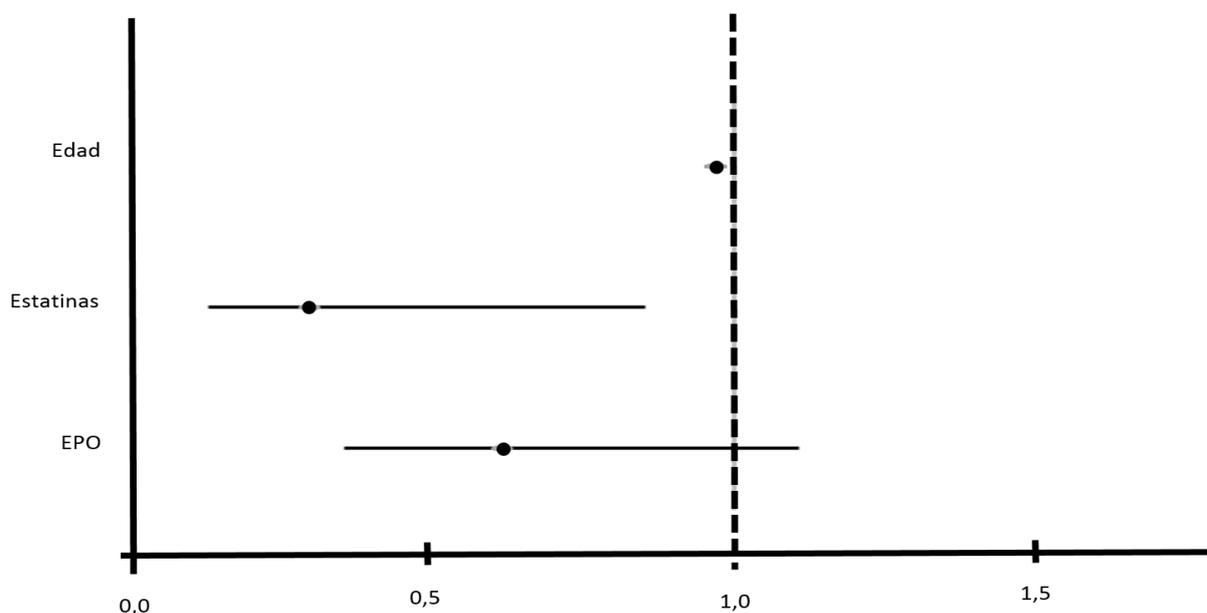


Figura 7. Odds ratio e intervalo de confianza 95% de las variables con  $p < 0,05$  del grupo 3

En el grupo de trasplante, las siguientes variables fueron estadísticamente significativas: sexo ( $p=0,019$ ) e ictus ( $p= 0,002$ ). Tabla 9.

	<b>K ≤ 5,5 mmol/l (n= 3000)</b>	<b>K &gt; 5,5 mmol/l (n= 367)</b>	<b>P</b>
Edad (años)	52,8 ± 12,7	52,7 ± 10,7	0,979
FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	1,9 ± 0,7	2,4 ± 1,8	0,342
Creatinina (ml/min)	40,7 ± 12,1	38,4 ± 13,7	0,525
Glucosa (mg/dl)	112,1 ± 38,7	132,8 ± 76,3	0,369
Sodio (mmol/l)	140,7 ± 2,5	141,3 ± 4,4	0,626
Hemoglobina (g/dl)	13,0 ± 2,1	12,1 ± 2,8	0,222
TAS (mmHg)	138,4 ± 19,7	139,9 ± 29,2	0,851
TAD (mmHg)	80,9 ± 10,6	80,6 ± 8,6	0,946
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,0 ± 4,2	26,6 ± 4,5	0,801
Sexo (% varones)	68,5	100	<b>0,019</b>
IECA y ARA II (%)	23,4	33,3	0,422
Estatinas (%)	39,4	33,3	0,669
EPO (%)	12,4	16,7	0,659
Hierro (%)	7,5	8,3	0,916
Furosemida (%)	32,9	16,7	0,235
Diuréticos distales (%)	4,1	0,0	0,476
Digoxina (%)	1,8	8,3	0,110
Insulina (%)	19,5	8,3	0,332
Metformina (%)	0,2	0,0	0,876
Diabetes (%)	35,2	25,0	0,466
Coronariopatía (%)	86,4	91,7	0,597
ICC (%)	6,3	8,3	0,775

<b>Ictus (%)</b>	4,9	25,0	<b>0,002</b>
<b>Cáncer (%)</b>	3,3	0,0	0,526

Tabla 9. Variables analizadas en el grupo 6 y significación estadística entre grupo con  $K \leq 5,5$  mmol/l y  $K > 5,5$  mmol/l.

En este grupo el único factor independiente que se relaciona con el riesgo de desarrollar hiperpotasemia es el antecedente de ictus (OR: 5,016; 95%IC: 1,263-19,923;  $p=0,022$ ). En la figura 8 se muestran los resultados.

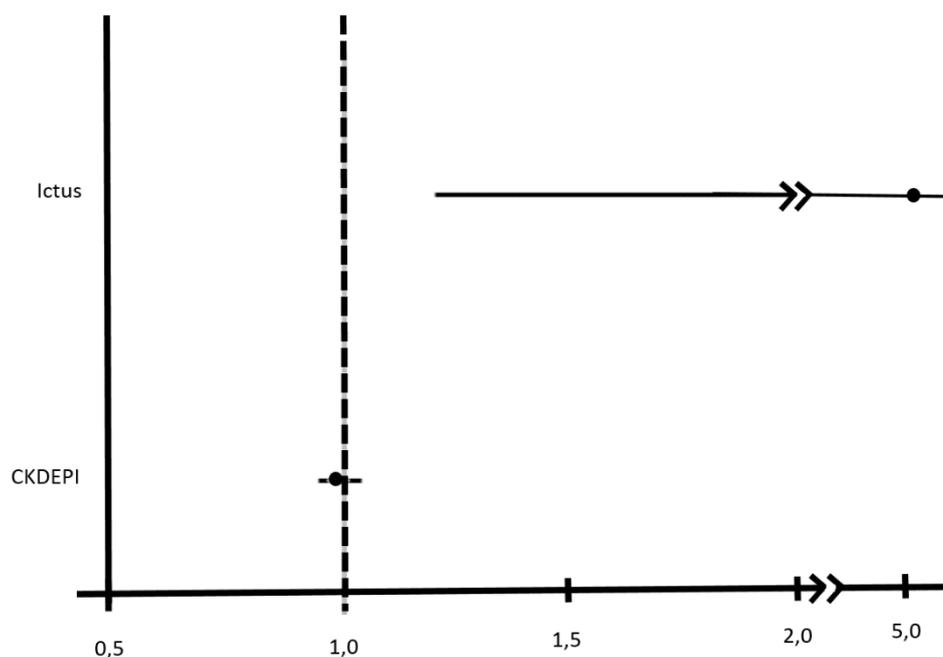


Figura 8. Odds ratio e intervalo de confianza 95% de las variables con  $p < 0,05$  del grupo 6.

## Supervivencia

Se realizó un análisis de supervivencia univariante mediante Kaplan-Meier en el grupo de ERC para evaluar la asociación de hiperkalemia con la mortalidad, los resultados demostraron que los pacientes con valores de potasio por encima de 6,0 mmol/l tenían más riesgo de mortalidad. En la figura 9 se compara la supervivencia a 5 años entre un grupo con  $K > 6,0$  mmol/l y otro con  $K \leq 6,0$  mmol/l, la supervivencia del primero es de 64,5% frente a 81,1% del segundo (Log-Rank  $p=0,030$ ).

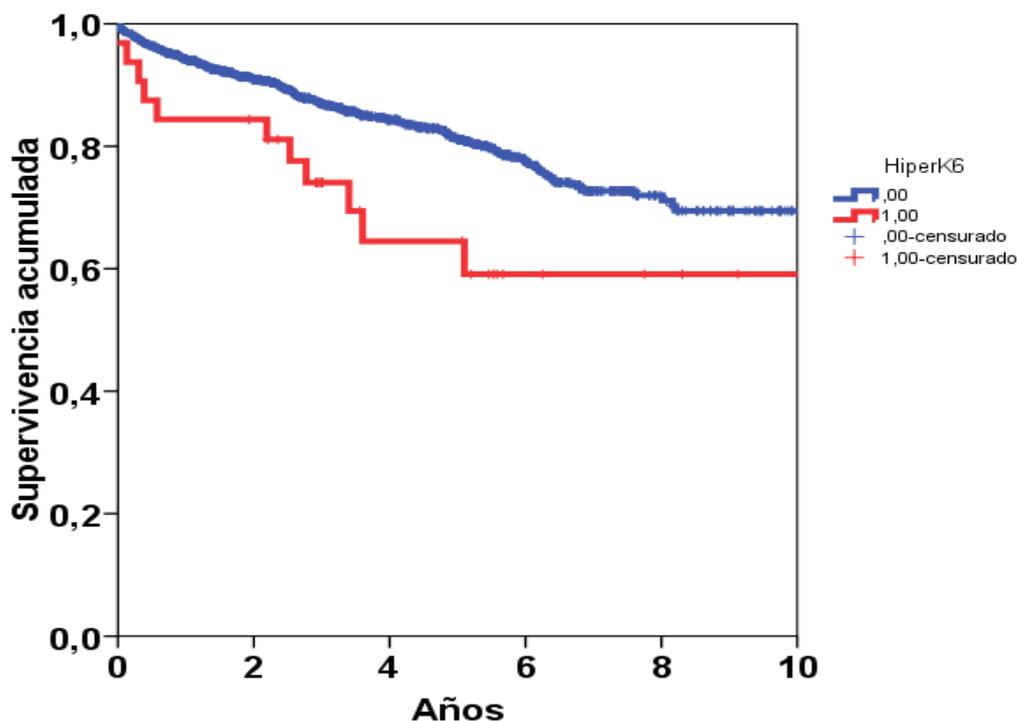


Figura 9. Supervivencia a 5 años 81,1% vs. 64,5% Log-Rank  $p = 0,030$

## Discusión

La importancia de la hiperkalemia radica en su elevada prevalencia en la población (extrapolando los resultados de este estudio a la población actual española alrededor de 557.153 personas con  $FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  tiene  $K > 5,5 \text{ mmol/l}$ ), las escasas medidas que se toman para evitarla y los efectos que tiene.

El potasio desempeña un importante papel en el medio interno como el mantenimiento del potencial de membrana celular en reposo, la excitabilidad neuromuscular y la ritmicidad del marcapasos cardíaco, por lo que es lógico pensar que, al alterarse sus niveles pueden alterarse también todas las funciones en las que participa. De hecho, varios estudios han demostrado que la hiperpotasemia (Avorn J. et al 2006; Keith DS. et al 2004; Go A.S. et al 2004) se asocia con una mayor mortalidad en los pacientes.

Existen en el organismo mecanismos de defensa destinados a mantener la homeostasis del K que pueden ser renales y extrarrenales y afectan tanto a la cantidad de K que se está excretando como a la distribución de este entre los espacios intra y extracelular (33). En los pacientes con enfermedad renal, los mecanismos renales destinados a garantizar el equilibrio del K están deteriorados (Williams M.E. 1991) lo que favorece el desarrollo de la hiperkalemia (la prevalencia de hiperkalemia aumenta de un 9,3% en pacientes con ERC y  $FG < 60 \text{ ml/min/1,72 m}^2$  hasta un 16,4% en pacientes de hemodiálisis con  $FG < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ); y aunque la hiperkalemia que se desarrolla en la ERC es crónica, lo que les hace menos susceptibles a los efectos de esta alteración metabólica y por tanto mejor tolerada que un aumento agudo (Se ha observado que los pacientes con ERC que desarrollan hiperpotasemia crónica puede tener niveles de

potasio sérico superiores a 6,0 mg / dl sin manifestaciones electrocardiográficas aparentes o cardiovasculares (Stevens M.S. y Dunlay R.W. 2000; Gennari F.J. y Segal A.S. 2002)), al haber mayor prevalencia de hiperkalemia en la población con ERC que sin ERC al final hay mayor probabilidad de que los pacientes con ERC tengan un evento hiperkalemico que los pacientes sin ERC.

Nuestros resultados demostraron que hay una mayor incidencia de hiperkalemia cuanto menor es el FG; la prevalencia de K: 5,5-5,9 mmol en el grupo de ERC con  $FG < 9,3$  %, frente a 16,4 % y 10,6 % en hemodiálisis y diálisis peritoneal, respectivamente, esto se repite en todas la clasificaciones de hiperkalemia (para K: 6,0-6,4 mmol/l, 2,9 % en ERC frente a 7,7 % y 3,6 % en HD y CAPD; para K: 6,5-6,9 mmol/l, 0,7 en ERC frente a 3,4 % y 0,9 % en HD y CAPD) excepto en el caso de la diálisis peritoneal para  $K > 7,0$  mmol/l, se cree que es porque esta técnica es continua o, al menos se lleva a cabo más a menudo que la hemodiálisis lo que impide que el K sérico alcance concentraciones demasiado altas.

También se observó una mayor incidencia de hiperkalemia en los pacientes varones, hay aproximadamente el doble de varones que de mujeres en cada grupo (65,9% varones y 34,1% mujeres en el grupo de ERC; 68,1 % varones y 31,9 % mujeres en el grupo de hemodiálisis; 66 % varones y 34 % mujeres en diálisis peritoneal y; 69,2 % varones y 30,8 % mujeres en el grupo de trasplantados). Varios estudios establecen el sexo masculino como un factor de riesgo para desarrollar hiperkalemia (Korgaonkar S. et al 2010; Nakhoul G.A. et al 2015; Einhorn L.M. et al 2009) también relacionan el sexo masculino con una mayor.

En cuanto a la edad o había diferencias significativas excepto en el grupo de trasplantados ( $67,7 \pm 14,1$  años en ERC,  $63,4 \pm 14,2$  años en el grupo de hemodiálisis y ,  $61,3 \pm 15,3$  años en el grupo de diálisis peritoneal frente a  $52,8 \pm 12,6$  años en el grupo de trasplante). Esto se explica porque la edad es un factor importante que se tiene en cuenta a la hora de realizar un trasplante.

En el grupo de ERC, de las variables que se examinaron para analizar si intervenían en el desarrollo de la hiperkalemia, fueron estadísticamente significativas el FG ( $OR < 1$ ), el sodio plasmático ( $OR < 1$ ), el uso de IECAs y/o ARA II ( $OR > 1$ ) y el uso de metformina ( $OR > 1$ ). En el grupo de hemodiálisis el sodio plasmático ( $OR < 1$ ) y el uso de furosemida ( $OR < 1$ ). En el grupo de diálisis peritoneal la edad ( $OR < 1$ ) y la toma de estatinas ( $OR < 1$ ). En el grupo de trasplantados el antecedente de ictus ( $OR > 1$ ). Aunque algunos de estos factores sabemos el porqué hay otros no está tan claro, por eso son necesarios más estudios.

La hiperkalemia plantea un importante problema con el empleo de IECAs y ARA II ya que, a pesar de sus muchos efectos positivos (reducen la presión arterial, tratan la insuficiencia cardíaca, disminuyen la morbilidad cardiovascular y la muerte después del infarto de miocardio, reducen la proteinuria y previenen la progresión de la enfermedad renal en la enfermedad renal diabética (Desai A.S. et al 2007; Pitt B. 2008; Desai A. 2008) de los que se beneficia particularmente la población con ERC, favorecen el desarrollo de hiperkalemia, no se sabe la razón exacta se cree que al interferir con el mecanismo de la aldosterona que participa

en el intercambio de potasio a nivel de túbulo distal y esto hace que haya que suprimirlo y perder sus acciones beneficiosas, es decir, los efectos protectores cardíacos y renales, lo que puede dar lugar a problemas o arriesgarnos a la hiperpotasemia con los riesgos que eso conlleva; por eso es necesario el desarrollo de nuevos fármacos que permitan a los pacientes con ERC estar tratados con IECAS y ARA II.

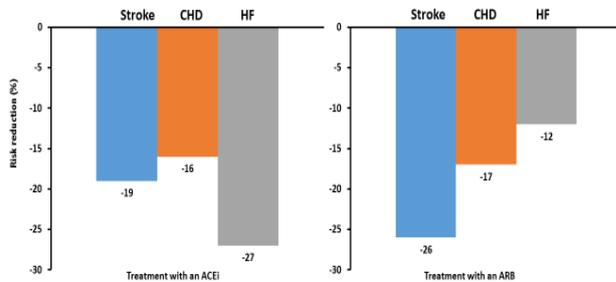


Figura 10. El uso de inhibidores de SRAA reduce el riesgo de ictus, infarto y enfermedad coronaria (Blood pressure lowering treatment collaboration 2007).

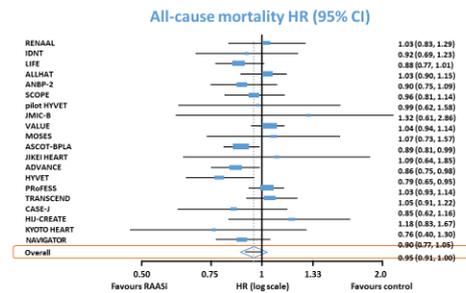


Figura 11. Todos los riesgos de mortalidad se reducen con el tratamiento de inhibidores SRAA (Van Vark et al 2012)

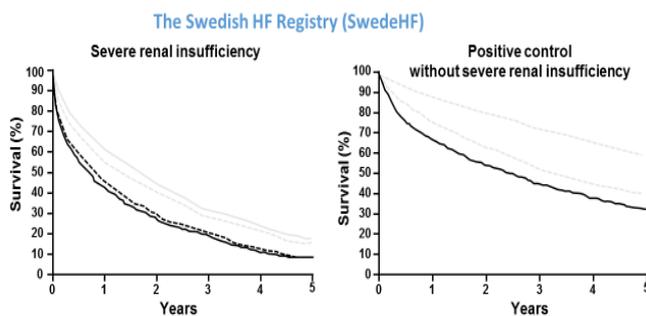


Figura 12. Riesgo mortalidad cuando se utilizan inhibidores de SRAA vs cuando no se hace (Edner M et al 2015).

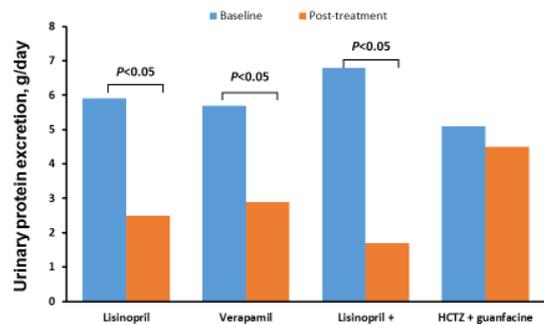


Figura 13. Reducción de proteinuria en nefropatía diabética (Bakris G.L. et al 1992)

El tratamiento actual para la hiperpotasemia no tiene muchas alternativas, medidas higiénico dietéticas (dieta baja en potasio, no sal, control de suplementos o fármacos que pueden aumentar el potasio sérico, monitorización del potasio en suero ...). Actualmente se utilizan las resinas que tienen sus riesgos; la administración a paciente con ERC e hiperkalemia se asocia con edemas, aumento de peso y peor control de la tensión arterial y; hay que tener cuidado en pacientes que no puedan tolerar aumentos en los niveles de sodio puesto que una dosis contiene aproximadamente 60 mg de Na (Nasir et al 2014).

Los nuevos fármacos que se están desarrollando permiten tratar la hiperkalemia de manera más selectiva sin tantas consecuencias negativas para los pacientes. El ZS-9 es un compuesto inorgánico que se une al potasio, se da por vía oral, no se absorbe y se basa en un mecanismo selectivo de intercambio catiónico Na-K en el tracto gastrointestinal (Ash S.R. et al 2015; Btavros F et al 2014). El patiromer es un compuesto orgánico que se une al potasio, administrado por vía oral, no se absorbe y hace que el calcio se una al potasio aumentando su excreción (Buyse J. et al 2012; Cope J. et al 2010).

## Conclusión

La hiperkalemia es una alteración metabólica, a la que hasta ahora se ha dado poca importancia, que es más relevante en enfermedades crónicas como la ERC y, que además se relaciona con un aumento de las probabilidades de la mortalidad por lo que se deberían tomar medidas de seguridad para evitarla o, al menos, vigilarla.

## Bibliografía

- ALLON M. 1993 Treatment and Prevention of Hyperkalemia in End Stage Renal Disease. *Kidney Int.* 43(6):1197–1209. [PubMed: 8315933]
- ALLON, M. 2001. Disorders of potassium metabolism. In: Greenburg, A., editor. *Primer on Kidney Diseases*. 3rd ed. San Diego: Academic Press; p. 98-107.
- ALLON M, DANSBY L, SHANKLIN N. 1993 Glucose modulation of the disposal of an acute potassium load in patients with endstage renal disease. *Am J Med* 94: 475–482.
- APARICIO LÓPEZ C [et al] 2010. Calidad de vida percibida por niños con enfermedad renal crónica y por sus padres. *Nefrología (Madr.)* [revista en la Internet]; 30(1): 103-109. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0211-69952010000100013&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952010000100013&lng=es).
- ASLAM S, FRIEDMAN EA, IFUDU O. 2002. Electrocardiography is unreliable in detecting potentially lethal hyperkalaemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*; 17:1639–1642. [PubMed: 12198216]
- BAKRIS GL [et al]. *Kidney Int* 1992;41:912–9
- BERL T [et al] 2003. Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial Collaborative Study Group: *Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type diabetes and overt nephropathy*. *Ann Intern Med* 138: 542–549.
- BIANCHI S, BIGAZZI R, CAMPESE VM. 2006 Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 70: 2116–2123, 2006
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. 2007. *J Hypertens* ;25:951–8
- BRENNER B [et al] 2010 *Clinical Journal of the American Society of Nephrology Clin J Am Soc Nephrol* 5: 1330–1339.
- BTAVROS F. [et al]. 2014. *Flos one*; 9: e114685
- BUYASSE J. [et al]. 2012. *Future cardiol*; 8: 17-28; 2
- CLELAND JG, DARGIE HJ, FORD I. 1987. Mortality in heart failure: Clinical variables of prognostic value. *Br Heart J* 58: 572– 582.
- COPE J. [et al]. 2010. Presented at American Society of Nephrology Renal Week; Nov 16-21. F-PO1616
- COX BD, WHICHELOWMJ, PREVOST AT. 2000. Seasonal consumption of salad vegetables and fresh fruit in relation to the development of cardiovascular disease and cancer. *Public Health Nutr* 3: 19–29.
- DESAI A. 2008. Hyperkalemia associated with inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system: Balancing risk and benefit. *Circulation* 118: 1609–1611.
- DESAI AS [et al]. 2007. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: An analysis of the CHARM Program. *J Am Coll Cardiol* 50: 1959–1966, 2007
- Documento marco sobre la ERC dentro de la estrategia de abordaje a la cronicidad en el SNS 2015. Subdirección general de calidad y cohesión.

- Dirección general de salud pública, calidad e innovación. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad.
- EDNER M [et al]. 2015. *Eur Heart J*;36:2318–26
  - EPSTEIN M. 2006 Aldosterone blockade: An emerging strategy for abrogating progressive renal disease. *Am J Med* 119: 912–919,
  - ESPOSITO C. [et al] 2004. Hyperkalemia- induced ECG abnormalities in patients with reduced renal function. *Clin Nephrol*. 62(6):465-468.
  - GENNARI FJ, SEGAL AS. 2002. Hyperkalemia: An adaptive response in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 62: 1–9,
  - GENOVESI S. [et al]. 2009 Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. Aug; 24(8):2529–36. [PubMed: 19293137]
  - GO AS, CHERTOW GM, FAN D, MCCULLOCH CE, HSU CY; 2004. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351: 1296–1305.
  - GONICK HC, KLEEMAN CR, RUBINI ME, MAXWELL MH. 1971. Functional impairment in chronic renal disease. 3. Studies of potassium excretion. *Am J Med Sci*. 1971 May; 261(5):281–90. [PubMed: 5092154]
  - GOROSTIDI M et al. 2014. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014; 34(3):1-15
  - Informe de Diálisis y Trasplante 2012. Registros Autonómicos-de Enfermos Renales-ONT. *Registro Español de Enfermos Renales*. Disponible en: [http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/reer\\_datos\\_2012\\_sen\\_bao\\_2013.pdf](http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/reer_datos_2012_sen_bao_2013.pdf)
  - KDIGO 2012 (Kidney Disease Improving Global Outcomes) publicadas en 2013 (ref Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:S6-308 y ref
  - KLAHR S, LEVEY AS, BECK GJ et al. 1994. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*;330(13):877-884.
  - KORGAONKAR S [et al]. 2010. Serum potassium and outcomes in CKD: insights from the RRI-CKD cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. May;5(5):762–9. [PubMed: 20203167]
  - JULIÁN JC, MOLINUEVO JA, SÁNCHEZ JC. 2012. La situación laboral del paciente con enfermedad renal crónica en función del tratamiento sustitutivo renal. *Nefrología* 2012; 32(4):439-445 | Doi. 10.3265/Nefrología.pre2012. Apr.11366. <http://www.revistanefrologia.com/modules.php?name=articulos&idarticulo=11366&idlangart=ES>
  - LEWIS E. [et al] 2001. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851–860, 2001
  - LOWRIE EG, LEW NL. 1990. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate

- differences between facilities. *Am J Kidney Dis*. May; 15(5):458–82. [PubMed: 2333868]
- WEIR M.R., ROLFE M. 2010 Potassium Homeostasis and Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 531–548. doi: 10.2215/CJN.07821109
  - MICHELIS MF. 1990. Hyperkalemia in the elderly. *Am J Kidney Dis* 16: 296–299.
  - MORDUCHOWICZ G [et al]. 1992. Causes of death in patients with end-stage renal disease treated by dialysis in a center in Israel. *Isr J Med Sci* 8: 776–779
  - MUSSO CG. 2004 Potassium metabolism in patients with chronic kidney disease (CKD): Part I—Patients not on dialysis (stages 3–4). *Int Urol Nephrol* 36: 465–468.
  - NAKHOUL G.N [et al]. 2015. Serum potassium, end stage renal disease and mortality in chronic kidney disease *Am J Nephrol*; 41(6): 456–463. doi:10.1159/000437151.
  - NASIR K [et al]. 2014. *J Ayub Med Coll Abbottabad* ;26:455–8;
  - OTERO A, DE FRANCISCO A, GAYOSO P, GARCÍA F; on behalf of the EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología* 2010; 30(1):78-86.,
  - PALMER BF. 2010 A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 56: 387–393.
  - PARVING HH, REMUZZI G, SNAPINN SM, ZHANG Z, SHAHINFAR S. 2001. RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861–869.
  - PASTOR JL, JULIÁN JC. 2010. Claves del proceso de información y elección de modalidad de diálisis en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Nefrología. Suplemento Extraordinario* 2010; 1(1):15-20 | Doi. 10.3265/SuplementoExtraordinario.pre2010.Jan.10129  
<http://www.revistanefrologia.com/modules.php?name=articulos&idarticulo=10129&idlangart=ES>
  - PATWARDHAN M, POWERS B, SAMSA GP, GRAY RN. 2008. Systematic review: Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 148:16–29
  - PERALES-MONTILLA CARMEN M., GARCÍA-LEÓN ANA, REYES-DEL PASO GUSTAVO A. 2012. Predictores psicosociales de la calidad de vida en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento de hemodiálisis. *Nefrología (Madr.)* [revista en la Internet]; 32(5): 622-630. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0211-69952012000700009&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952012000700009&lng=es). <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre.Jun.11447>.
  - PITT B. [et al]. 2008. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). *Circulation* 118: 1643–1650.
  - RAEBEL MA. 2012. Hyperkalemia Associated with Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. *Cardiovascular Therapeutics* 30 e156–e166 doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00258.x

- REMUZZI G, MACIA M, RUGGENENTI P. 2006. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: The BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol* 17[Suppl 2]: S90–S97.
- REUNGJUI S. [et al]. 2008 Hypokalemic nephropathy is associated with impaired angiogenesis. *J Am Soc Nephrol*. Jan; 19(1):125–34. [PubMed: 18178802]
- RUGGENENTI P, PERNA A, REMUZZI G. 2001. ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: When to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. Ramipril Efficacy in Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 12: 2832–2837.
- SHIBATA M, KISHI T, IWATA H. 1983 Clinical study of complications in dialyzed diabetics. *Tohoku J Exp Med* 141[Suppl]: 417–425.
- STANTON BA. 1989. Renal potassium transport: morphological and functional adaptations. *Am J Physiol*. Nov; 257(5 Pt 2): R989–97. [PubMed: 2686470]
- STEVENS MS, DUNLAY RW. 2000. Hyperkalemia in hospitalized patients. *Int Urol Nephrol* 32: 177–180.
- STRIPPOLI G, CRAIG M, DEEKS J, SCHENA F, CRAIG J. 2004. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: Systematic review. *BMJ* 329: 828.
- SURAWICZ B, CHLEBUS H, MAZZOLENI A. 1967. Hemodynamic and electrocardiographic effects of hyperpotasemia. Differences in response to slow and rapid increases in concentration of plasma K. *Am Heart J*; 73:647–664. [PubMed: 6024862]
- SZERLIP HM, WEISS J, SINGER I. 1983. Profound hyperkalemia without electrocardiographic manifestations. *Am J Kidney Dis*. 1986; 7:461–465. [PubMed: 3717152] Arch Intern Med. Author manuscript; available in PMC 2013 January 14.
- TZAMALOUKAS AH, AVASTHI PS. 1987. Temporal profile of serum potassium concentration in nondiabetic and diabetic outpatients on chronic dialysis. *American J Nephrol* 7: 101–109, 1987
- UNRUH ML [et al] 2005. Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (*CHOICE*) Study. Skipped treatments, markers of nutritional nonadherence, and survival among incident hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. Dec; 46(6):1107–16. [PubMed: 16310577]
- VAN VARK LC [et al]. 2012.. *Eur Heart J*; 33:2088–97
- VIBERTI G, WHEELDON N. 2002. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: A blood pressure-independent effect. *Circulation* 106: 672–678, 2002
- WANG W [et al] 2007. Renal inflammation is modulated by potassium in chronic kidney disease: possible role of Smad7. *Am J Physiol Renal Physiol*. Oct; 293(4):F1123–30. [PubMed: 17634402]
- WEIR MR, FINK JC. Salt intake and progression of chronic kidney disease: an overlooked modifiable exposure? A commentary. *Am J Kidney Dis*. 2005 Jan; 45(1):176–88. [PubMed: 15696458]
- WILLIAMS ME. 1991. *Endocrine crises: hyperkalemia*. *Crit Care Clin*. 7(1):155-174.

- WONG, KC. Management of Electrolyte Abnormalities. In: Stanley, TH.; Petty, WC., editors. *New Anesthetic Agents, Devices and Monitoring Techniques*. Springer; p. 10-19.