



Facultad de Farmacia
Universidad de La Laguna

Trabajo de Fin de Grado

Grado en Farmacia

Curso 2023/24

Manejo farmacológico de la hiperpotasemia

Miriam Navarro Lasso

(alu0100550153@ull.edu.es)

Tutor: Diego Álvarez de la Rosa Rodríguez

Índice



Facultad de Farmacia

Universidad de La Laguna

Datos referidos a la memoria y abreviaturas.....	3
Resumen	5
Abstract.....	5
Introducción.....	7
Objetivos	14
Metodología	14
Resultados	15
Conclusiones	27
Bibliografía.....	28

Índice de abreviaturas	
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
ERC	Enfermedad Renal Crónica
SPS	Sulfonato de poliestireno sódico
ZSC	Ciclosilicato de circonio sódico
TFG	Tasa de Filtración Glomerular
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
i-ECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
Na ⁺ -K ⁺ -ATPasa	Bomba Sodio-Potasio-Adenintrifosfatasa
AINE	Antiinflamatorio No Esteroideo
i-SRAA	Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
LRA	Lesión Renal Aguda
[K ⁺] _p	Concentración plasmática de potasio
ECG	Electrocardiograma
IC	Insuficiencia Cardiaca

Datos referidos a la memoria:

Número de páginas de la memoria	32
Número de palabras totales de la memoria sin contar resumen, abstract, pie de tablas o figuras y referencias.	3485
Número de palabras del resumen	82
Número de palabras del abstract	87

Resumen

La hiperpotasemia afecta a aproximadamente al 14-20% de los pacientes con enfermedad renal crónica y por su efecto despolarizante puede provocar arritmias y producir la muerte. Estudiamos las causas, diagnóstico y factores de riesgo de la hiperpotasemia. Abordamos las aproximaciones terapéuticas clásicas junto con los nuevos quelantes de potasio, así mismo como el balance beneficio-riesgo sobre la restricción dietética de potasio y el uso de inhibidores del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Terminamos con una recomendación general de tratamiento basada en la evidencia científica actual.

Abstract

The hyperkalemia affects about 14 to 20 percent of patients with chronic kidney disease and because of its depolarizing effect on cell membrane may cause arrhythmia and end in death. The causes, diagnosis and risk factors of hyperkalemia are studied here. The classic therapeutic approaches are addressed, as well as the use of new potassium chelating agents and the balance of risks and benefits in the potassium dietetic restrictions and the use of Renin-Angiotensin-Aldosterone System inhibitors. Finishing with a general recommendation of treatment based on actual scientific evidence.

1. Introducción

El potasio es uno de los electrolitos más importantes en el organismo y su gradiente de concentración entre los compartimentos intra- y extra-celular es esencial para la excitabilidad celular, incluyendo contracción cardíaca y muscular y transmisión del impulso nervioso, además de participar en la regulación de los cambios en presión osmótica. En el compartimento intracelular participa en la solubilización y correcta adopción de la estructura de proteínas, siendo crucial para algunas hormonas y enzimas.

La concentración de potasio en el organismo es de aproximadamente 50mEq/Kg, de los cuales solo el 2% forma parte del fluido extracelular. La concentración de potasio en plasma ($[K^+]_p$) debe estar comprendida entre 3.5 y 5.3 mmol/L(29).

1.1. Homeostasis del K^+ .

La homeostasis del potasio se mantiene modulando la excreción renal de K^+ y los cambios transcelulares de potasio.

- Tras la ingesta de alimentos, los cambios en la concentración de K^+ extracelular son rápidamente amortiguados por el movimiento transcelular de K^+ gracias a la insulina y las catecolaminas que a través de los receptores β_2 -adrenérgicos activan la bomba Na^+/K^+ -ATPasa y favorecen la captación de K^+ por la célula. La aldosterona participa aumentando la excreción renal de potasio y favoreciendo la entrada de potasio a la célula(29).

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA

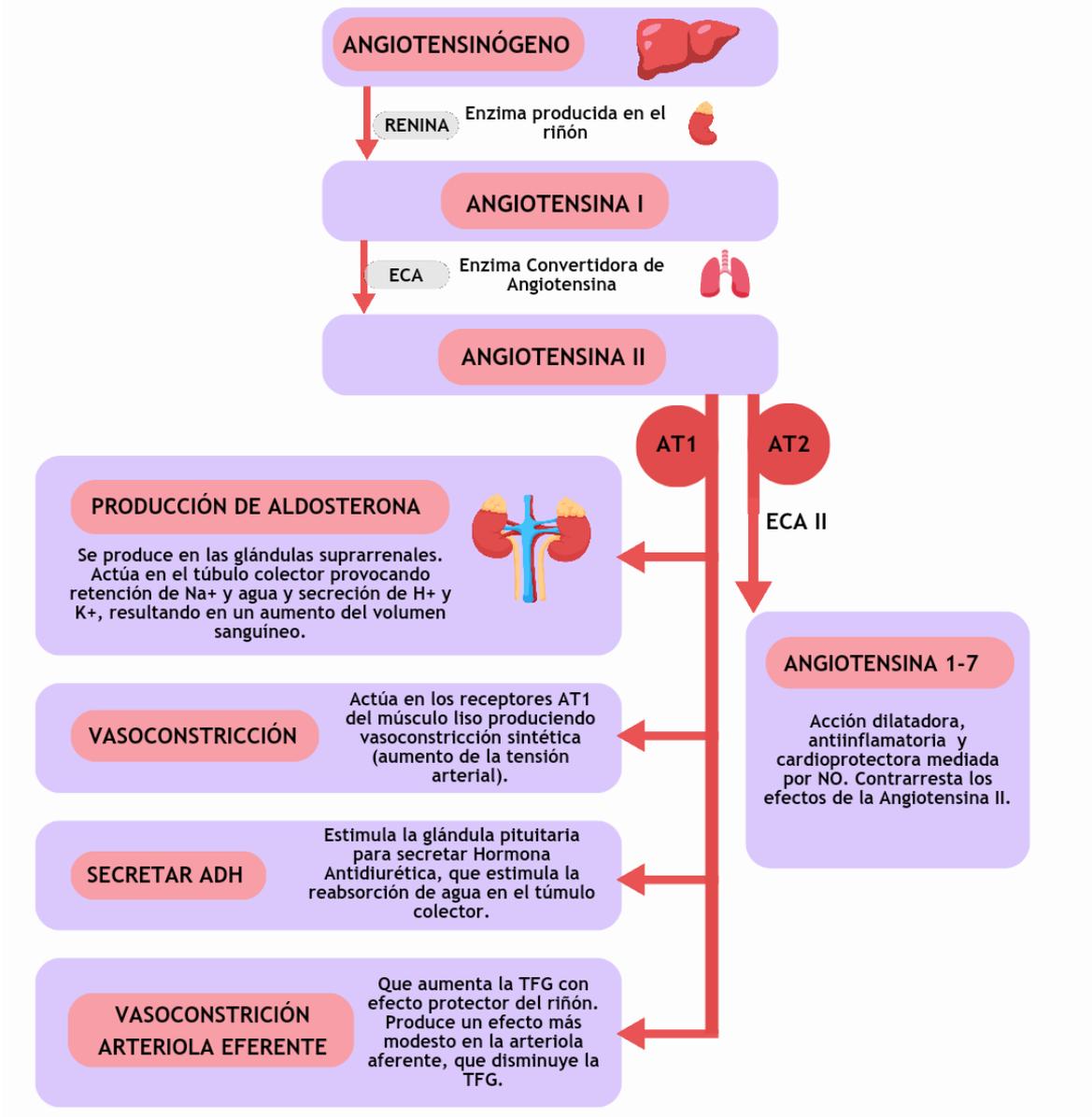


Figura 1. (Elaboración propia). Esquema del eje RAA, crucial para entender la síntesis de aldosterona y el efecto que producen los fármacos inhibidores de este sistema relativo a la potasemia. AT1 y AT2 son los receptores sobre los que actúa la angiotensina II.

- Excreción renal de potasio(28)(29). El potasio se filtra en el glomérulo y el 70% se reabsorbe pasivamente en el túbulo proximal, proporcionalmente al sodio y agua. El 20% del filtrado se reabsorbe en la porción ascendente del asa de Henle a través del transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$, diana de los diuréticos del asa como la furosemida. El túbulo distal se encarga de la eliminación urinaria de potasio regulada por:
- Aldosterona, que controla la $[\text{K}^+]_p$ en un circuito de retroalimentación negativa. Cuando aumenta el potasio extracelular, se produce un aumento en la concentración de Ca^{2+} intracelular, que activa la aldosterona sintasa en la corteza suprarrenal, aumentando la síntesis de aldosterona, hormona esteroidea que actúa en la nefrona distal, aumentando la concentración de potasio intracelular al estimular la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPasa}$ e incrementando la reabsorción de sodio, lo que crea un gradiente eléctrico favorable para la secreción apical de potasio a través del canal iónico ROMK.
 - Un aumento de sodio y del flujo en el túbulo distal estimula la secreción de potasio. Cuando en el túbulo colector aumenta la concentración intraluminal de potasio, se ralentiza la secreción adicional. Existen 2 tipos de canales de K^+ en las células del túbulo colector cortical: además de ROMK, implicado en la secreción de potasio en condiciones fisiológicas, está el canal maxi- K^+ o canal [BK], que se activa en condiciones de flujo aumentado.
 - El incremento de aniones no reabsorbibles (bicarbonato, sulfato o fosfato) en la nefrona distal aumenta la electronegatividad intraluminal, por sí mismos o por el Na^+ al que suelen ir unidos, estimulando la kaliuresis.
 - Ritmo circadiano de secreción de K^+ : La expresión génica de ROMK es mayor durante el día, mientras que la expresión de $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ es mayor durante el descanso y la noche, por eso la excreción de K^+ es menor por la noche.

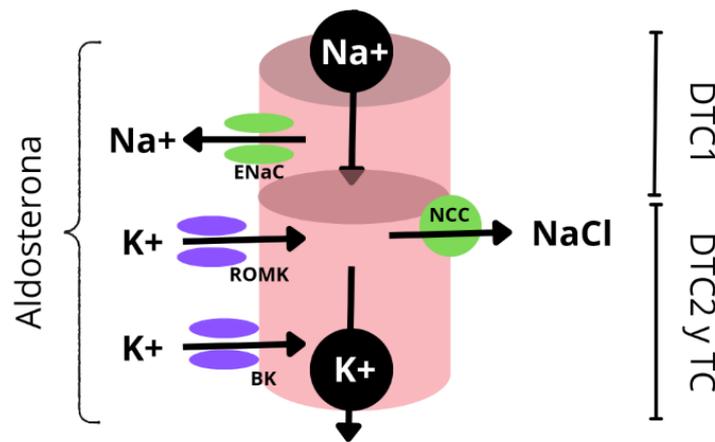


Figura 2. Elaboración propia. El túbulo contorneado distal (DTC) como sensor de potasio renal. La elevada ingesta de K^+ inhibe el cotransportador de $NaCl$ (NCC) en la porción proximal del túbulo contorneado distal (DCT1), que junto con el flujo de Na^+ y el aumento de aldosterona favorece la secreción de K^+ a través de ROMK y del canal BK. ENaC: canal de sodio epitelial (canal iónico); CD: túbulo colector; DTC2: porción distal del túbulo contorneado distal.

1.2. Definición de hiperpotasemia. Causas y consecuencias para la salud humana.

La hiperpotasemia se da cuando $[K^+]_p > 5.5$ mmol/L y puede ser mortal. Según la guía KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), se puede clasificar en función de su gravedad como leve (5,5-5,9 mmol/L), moderada (6,0-6,49 mmol/L) o grave ($>6,5$ mmol/L). Las $[K^+]_p$ son generalmente de 0,1 a 0,4 mmol/L más bajas que las séricas(28)(28).

Estos valores junto con la evaluación de la función renal, los síntomas, uso de fármacos, diuresis, presión arterial y el estado de hidratación nos ayudan al diagnóstico de la hiperpotasemia.

Hay que excluir la pseudohiperpotasemia, producida por la liberación de K^+ intracelular durante la flebotomía al apretar los puños, aplicación de torniquetes, uso de agujas de pequeño calibre o mal procesamiento de la muestra. Se produce un aumento de la $[K^+]_p$ de 0,5 mEq/l(28).

➤ Causas más frecuentes y sus mecanismos:

❖ *Hiperpotasemia por cambios transcelulares del potasio:*

La acidosis metabólica aguda y la muerte celular generalizada (lisis tumoral o rhabdomiólisis) pueden liberar potasio al espacio extracelular, pero suele ser transitoria(28).

❖ *Alteración de la excreción renal.*

La hiperpotasemia crónica implica una disminución de la excreción renal de potasio, ya sea por un fracaso renal agudo, enfermedad renal crónica (ERC), o cualquier defecto en la excreción de potasio en la nefrona distal. En la ERC, la hiperpotasemia se encuentra generalmente cuando la tasa de filtración glomerular estimada disminuye por debajo de 10ml/min, a no ser que exista una resistencia o disminución de la actividad mineralcorticoide por el síndrome de hipoaldosteronismo hiporreninémico, pseudohipoaldosteronismo tipo I y tipo II o uso de fármacos. El lupus eritematoso, pacientes con trasplante renal, amiloidosis, obstrucción urinaria y enfermedad de células falciformes también influyen en la hiperpotasemia(29)(28).

Hipoaldosteronismo hiporreninémico	Se produce una inhibición del sistema RAA a nivel de la renina que resulta en una disminución de la secreción de aldosterona. Suele estar asociada a nefropatía diabética y la enfermedad renal intersticial.
Pseudohipoaldosteronismo tipo I	Está caracterizado por presentar resistencia a los mineralocorticoides que típicamente se presenta en recién nacidos. Causa hiperpotasemia, acidosis metabólica y una tendencia a la depleción de volumen debido a la pérdida renal de sal.
Pseudohipoaldosteronismo tipo II (Síndrome de Gordon)	Es una forma autosómica dominante de hipertensión que se produce por mutaciones en las proteínquinasas WNK4 y WNK1 y sus proteínas reguladoras SPAK y OxSR1. Se caracteriza por producir hiperpotasemia y la acidosis metabólica.

Tabla 1. (Elaboración propia). Explica algunos trastornos que producen resistencia o disminución de la actividad mineralcorticoide. Elaborado a partir de la información extraída de (29)(29).

❖ *Otros factores de riesgo de hiperpotasemia(28):*

- Los diuréticos ahorradores de K⁺, betabloqueantes, AINE, ISRAA, suplementos de potasio, heparina, inhibidores de la calcineurina, trimetoprima, pentamidina y minoxidil, entre otros.
- La insuficiencia cardíaca, la hipertensión resistente o antecedentes de infarto de miocardio.

➤ **Las manifestaciones clínicas de la hiperpotasemia**

Pueden ser más graves en pacientes con enfermedad asociada como enfermedad renal crónica (ERC), insuficiencia cardíaca (IC) o diabetes aún con la misma concentración sérica de potasio que otros.

Todos los síntomas clínicamente importantes de la hiperpotasemia se originan por el efecto despolarizante de la hiperpotasemia en tejidos excitables(29).

A nivel neuromuscular se incluyen parestesias y fasciculaciones en extremidades, que pueden derivar en parálisis ascendente, tetraplejía flácida e insuficiencia respiratoria.

A nivel cardiovascular puede tener un desenlace fatal. Reduce los potenciales de acción y aumenta el riesgo de arritmias. Paradójicamente, al inicio del aumento de potasio sérico se produce un aumento en la velocidad de conducción, pero disminuye a concentraciones más elevadas. Pueden observarse cambios en el electrocardiograma y desarrollo de un patrón de onda sinusoidal que augura fibrilación ventricular y asistolia inminentes(29)(28).

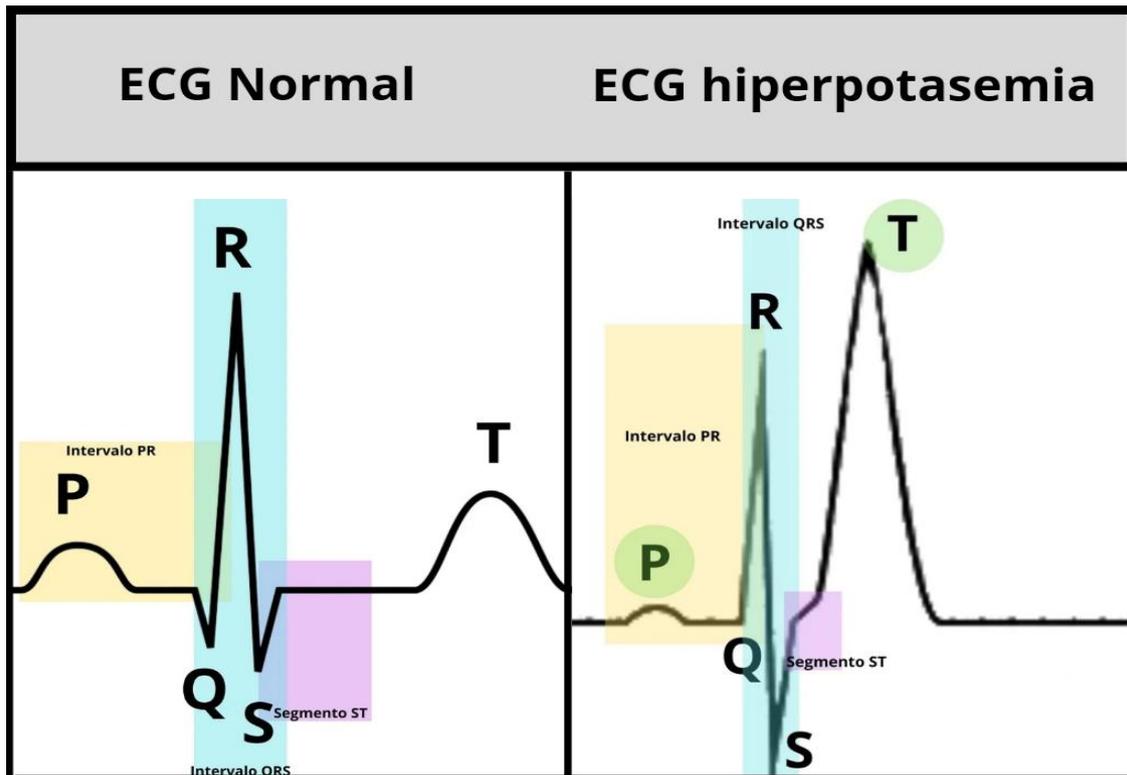


Figura 3. (Elaboración propia). En el electrocardiograma de pacientes hiperpotasémicos pueden observarse cambios como picos de ondas T, depresión del segmento ST, ensanchamiento del intervalo PR, ensanchamiento del intervalo QRS, pérdida de la onda P.

La acidosis tubular renal tipo IV: La hiperpotasemia puede afectar al amoniaco en el túbulo proximal que generalmente se compensa con la producción de aldosterona, excepto en el contexto hipoadosteronismo o pseudohipoadosteronismo, que produce la acidosis tubular renal IV(28).

2. Objetivos

Examinar todos los tratamientos disponibles para tratar la hiperpotasemia, así como sus factores de riesgo y medicamentos emergentes, con el fin de obtener un buen manejo profiláctico, terapéutico y actualizado de la enfermedad.

3. Métodos

Se realizó una búsqueda en PubMed de artículos publicados en entre 2014 y 2024 e incluyó los siguientes términos: patiomer, hiperpotasemia, hiperkalemia, homeostasis del potasio, tratamiento hiperpotasemia, ERC. También busqué en las fichas técnicas de los medicamentos en CIMA (centro de información de medicamentos de la Agencia española del medicamento) y completé la información con el estudio sugerido por el tutor Diego Álvarez de la Rosa sobre el último estudio disponible acerca del ciclocilicato de circonio sódico.

Los artículos de esta revisión se incluyeron en la bibliografía(28).

4. Resultados

4.1. Prevención de la hiperpotasemia.

- Disminución de la ingesta dietética de K⁺: tiene efectos modestos, suele aplicarse a pacientes con insuficiencia renal. Una dieta rica en K⁺ ha demostrado disminuir la presión arterial y prevenir de accidentes cerebrovasculares, pero también puede ser un peligro en pacientes con ERC que podría no ser contrarrestado por las resinas de intercambio iónico, aunque necesitamos estudios de mayor duración para valorar el efecto a largo plazo. Así, se recomienda restringir el consumo diario de potasio a 4,7g de potasio al día cuando la tasa de filtración glomerular estimada es mayor a 30ml/min/1,73 m² y 3g al día de cantidad máxima a menor TFG o hemodializados(6).
- El uso de la terapia con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (i-SRAA), incluidos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (i-ECA), los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAs) y los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM). Está indicado en el tratamiento de la ERC para enlentecer la progresión de la enfermedad y ayudar en las comorbilidades. Uno de sus efectos adversos más habituales es la hiperpotasemia. Los ARM no esteroideos (Finerenona) conllevan menos riesgo de hiperpotasaemia que eplerenona o espironolactona (ARM esteroideos)(28). Esto provoca que no sean indicados a algunos pacientes que precisan esta medicación, que reciban dosis subóptimas o interrumpan la terapia, aumentando el riesgo de mortalidad(28).

Los ensayos PEARL-HF(26) y AMBER(29) mostraron una menor incidencia de hiperpotasemia con la administración de Patiromer (ver más abajo), que permitió aumentar la dosis del i-SRAA.

Almenar L., et al(28) en el informe de consenso sugieren la prescripción conjunta de aglutinantes de potasio con la terapia i-SRAA y, excepcionalmente, diuréticos del asa en pacientes con IC para disminuir los riesgos. Se debe monitorear e interrumpir el tratamiento en caso de hiperpotasemia y reiniciarlo al reestablecerse.

Frecuencia sugerida de monitoreo de potasio (7)	
Pacientes con tratamiento con iSRAA	Pacientes con tratamiento con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides
Al comienzo del tratamiento	1 y 2 semanas después de iniciar o aumentar la dosis
1-2 semanas después del comienzo	A las 8 y 12 semanas después del inicio o aumento de la dosis
1-4 semanas después del ajuste de la dosis final.	A los 6, 9 y 12 meses después del inicio o aumento de la dosis.
A intervalos regulares a partir de entonces, según comorbilidades.	A intervalos regulares a partir de entonces, según comorbilidades.

Tabla 2. Frecuencia de monitorización de potasio en pacientes con i-SRAA y riesgo de hiperpotasemia sugerida por Weinstein J, et al(28).

4.2. Tratamientos disponibles.

4.2.1. Tratamiento de primera línea en la hiperpotasemia con anomalías del ECG.

➤ Sodio hipertónico.

La perfusión de sodio hipertónico está indicada en hiperpotasemia asociadas a hiponatremia y puede ser una alternativa al calcio cuando éste esté contraindicado (hipercalcemia y/o intoxicación por digoxina). Estabiliza la membrana estimulando el rápido aumento del potencial de acción en cardiomiocitos aislados.

Hay que tener precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción renal, preeclampsia y otras enfermedades relacionadas con la retención de sodio.

Puede causar edema pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, hipervolemia, disminución sérica de electrolitos como el potasio (riesgo de arritmia), sobrehidratación y extravasación en el lugar de inyección. Raramente produce hipernatremia, que puede derivar en convulsiones, coma y muerte(14).

➤ Sal cálcica

La sal cálcica se administra por perfusión intravenosa como tratamiento coadyuvante para la hiperpotasemia. Se une a la calmodulina dependiente de calcio y a la proteína quinasa II, activando el canal de sodio dependiente de voltaje provocando la entrada de sodio a la célula(13). Como resultado, el potencial de membrana se acerca al umbral de potencial de acción cardíaco, aumenta la velocidad de propagación del impulso y se estabiliza la membrana de los cardiomiocitos, normalizando rápidamente el ECG. Este efecto comienza en aproximadamente 5 minutos y puede durar 30-60 minutos(3).

Puede producir reacciones adversas como mareos, somnolencia, latidos cardiacos irregulares, náuseas, vómitos, vasodilatación periférica, sudoración, hormigueo, rubor y erupción.

En caso de sobredosis, aumenta la concentración plasmática de calcio y cursa con anorexia, náuseas y vómitos, estreñimiento, deshidratación, hipertensión, confusión, pudiendo derivar en arritmia cardíaca y coma.

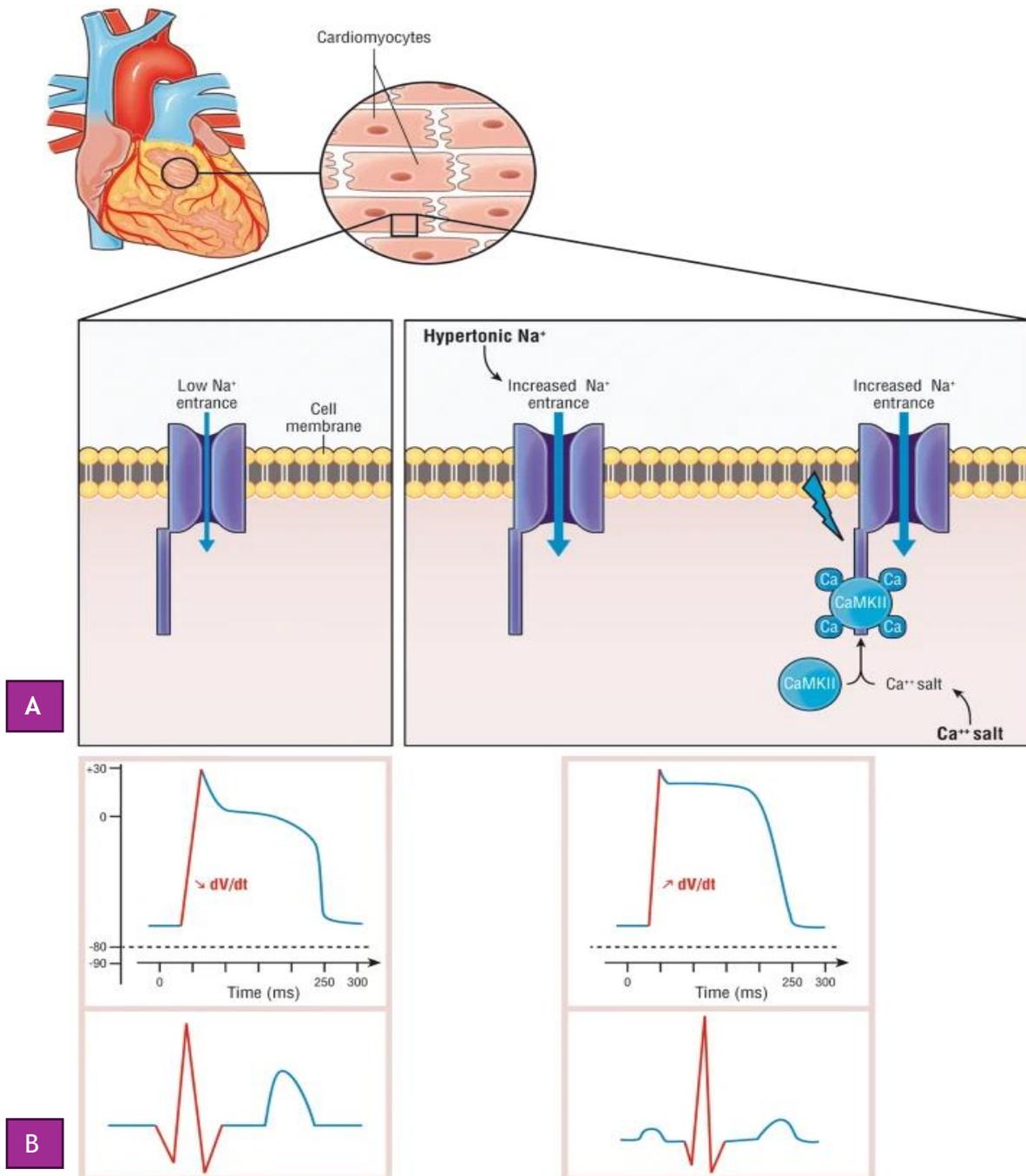


Figura 4. Imagen extraída del artículo de Depret F. et al (28). Mecanismo de acción de la sal de calcio (A) y efecto cardíaco de las sales hipertónicas de sodio (izquierda) y calcio (derecha) durante la hipopotasemia (B). La imagen B representa a la izquierda la disminución del potencial de acción producido por la hipopotasemia y a la derecha como el calcio o sodio hipertónico antagonizan el efecto de la hipopotasemia relativo a la conducción cardíaca. Debajo se observa también los cambios en el ECG descritos anteriormente (a la derecha) y cómo se van restaurando (a la izquierda).

4.2.2. Inducción de secuestro de K⁺ en las células.

➤ Bicarbonato de sodio hipertónico.

Se administra por perfusión intravenosa o inyección lenta de la solución hipertónica. Indicado en pacientes con acidosis metabólica o cuando esté contraindicado el calcio(29).

Hay que tener extrema precaución al administrar en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, edematosos u otras situaciones asociadas con retención de sodio, en pacientes con insuficiencia renal grave y pacientes tratados con corticosteroides o corticotropina (capaz de retener agua y sodio)(29).

Se recomienda empezar con dosis bajas y monitorizar, pues la respuesta es variable. La administración de dosis elevadas o con rapidez de bicarbonato sódico puede producir alcalosis metabólica, hipocalcemia, hipopotasemia, acidosis paradójica intracelular y del líquido cefalorraquídeo (pudiendo derivar en coma), hipotensión, hipernatremia e hiperosmolaridad. De cualquier modo, podría causar arritmias, hemorragia cerebral, hipoxia, debilidad muscular y diarrea(15).

En un modelo experimental de acidosis láctica, Kimmoun et al.(30) demostró que al combinar el bicarbonato con la sal de calcio mejoraba la elastancia miocárdica, la vasoreactividad aórtica y mesentérica.

Ngugi et al.(21), observaron que el bicarbonato era menos efectivo que el salbutamol y la insulina-dextrosa en grupos de 10 pacientes con enfermedad renal terminal. Schwarz et al.(22), informaron que una infusión de 144-408 mmol de bicarbonato de sodio durante 2-4 h redujo el potasio sérico en 2-3 mmol/L en cuatro pacientes con acidosis severa.

➤ Insulina-dextrosa.

La insulina se une al receptor de insulina del músculo esquelético, estimulando la actividad de la Na⁺-K⁺-ATPasa, provocando la entrada de K⁺ en las células y disminuyendo la [K⁺]_p. La respuesta es más rápida cuando se administra conjuntamente insulina y dextrosa que cuando se administran por separado(3).

El principal efecto secundario de la insulina es la hipoglucemia que se previene con la dextrosa. Algunos medicamentos pueden alterar el efecto de la insulina como los i-ECA y betabloqueantes(31). La glucosa en sangre debe monitorearse durante las horas posteriores.



La Rue H et al.(19), alegan que con la administración de 5 o 10 U de insulina se encontraron efectos hipopotásicos similares, pero mayor índice de hipoglucemia con la dosis mayor. Según Harel Z et al.(20), el uso de una infusión limitada a 30 minutos condujo a una disminución más rápida del potasio, pero menos hipoglucemia en comparación con la infusión continua. Proponemos insulina-glucosa como tratamiento de primera línea en pacientes con contraindicación a agonistas β -2 y/o con hiperpotasemia grave.

Según un estudio REVEAL-ED(33) la insulina/glucosa (sola o en combinación con otro tratamiento) fue la opción más común (64% de los pacientes) en las primeras 4 horas.

4.2.3. Agonistas β -2.

El salbutamol puede administrarse nebulizado o intravenoso, aunque produce más efectos secundarios cardiovasculares por vía intravenosa. Está indicado en pacientes con hiperpotasemia no grave que no presenten taquicardia y conserven la respiración espontánea. Puede provocar taquicardia y arritmias, por lo que hay que tener cuidado al administrarlo en pacientes con insuficiencia cardiaca o angina inestable, hiperglucemia y aumento del lactato plasmático, edema pulmonar y vasodilatación periférica(16).

Ngugi et al.(21), los comparó con insulina en 20 pacientes, se obtuvieron resultados similares en ambos, pero mayor rapidez en insulina.

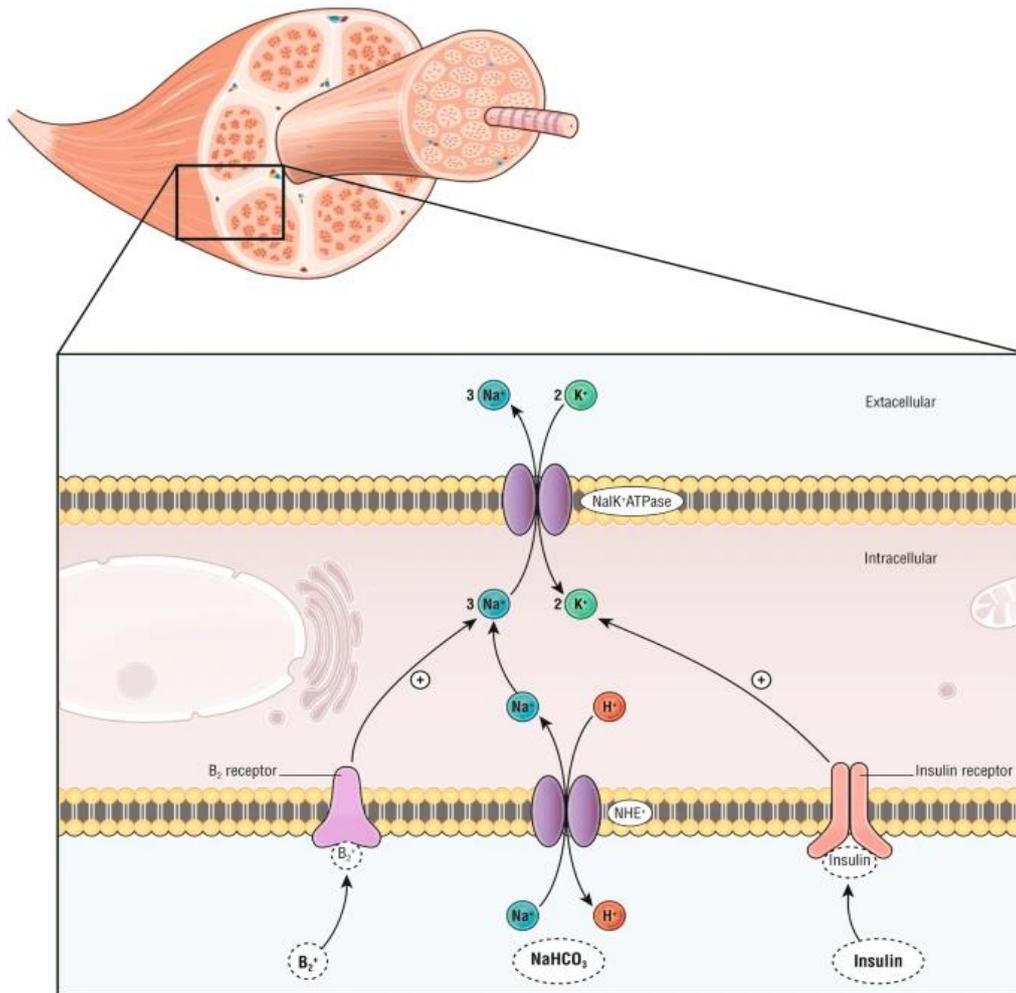


Figura 5. Imagen extraída del artículo de Depret F. et al (28). Mecanismo de acción del **agonista B-2** (que se une al receptor B-2), **insulina** (que se une a los receptores de insulina) y **bicarbonato de sodio** (NaHCO_3) (que induce la entrada de sodio a gracias al transportador Na^+/H^+). Finalmente todos activan el transportador $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$, lo que produce la entrada de potasio al espacio intracelular.

4.2.4. Eliminación mediante hemodiálisis.

La diálisis está indicada en pacientes graves con lesión renal aguda para el mantenimiento de la $[\text{K}^+]_p$, pero es común que el potasio se acumule en el periodo interdialítico produciendo hiperpotasemia.

Los periodos interdialíticos largos pueden aumentar el riesgo de hiperpotasemia y los periodos intradialíticos y postdialíticos, sobretodo tras un periodo interdialítico largo, pueden incrementar el riesgo de aumento de muerte súbita cardiaca. Por eso se recomienda un periodo interdialítico de 2 días o menos cuando sea posible(3).

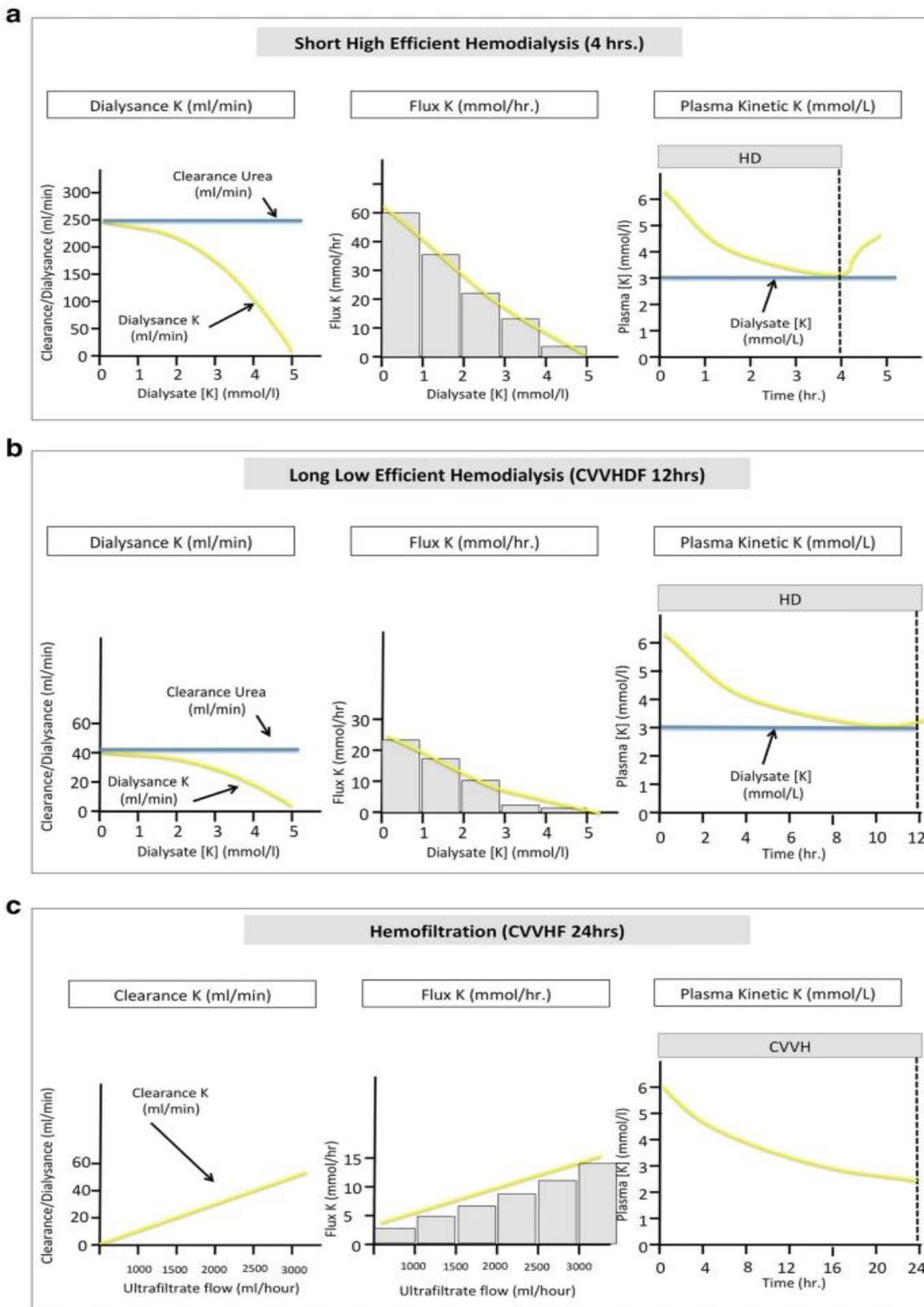


Figura 6. Imagen extraída del artículo de Depret F. et al (28). Dialisancia o aclaramiento del potasio, flujo y cinética de plasma de hemodiálisis corta de alta eficiencia (A), hemodiálisis prolongada de baja eficiencia (B) y hemodiálisis continua (C), incluida la hemofiltración. El uso de diálisis intermitente de dializado alto elimina rápido el potasio, pero conlleva riesgo de rebote al suspender el tratamiento y las diálisis continuas de bajo flujo disminuyen el $[K^+]_p$ más lentamente sin riesgo de rebote. Así, se recomienda una tasa de ultrafiltración alta al principio y reducirla cuando se establezca la hiperpotasemia.

El riesgo de muerte súbita cardíaca aumenta cuando la $[K^+]_p$ antes de la diálisis es alta o cuando el potasio disminuye rápidamente al usar un dializado con una concentración de potasio $<2\text{mmol/L}$ (32). Según un ECA llamado DIALIZE(24), para evitarlo se puede utilizar aglutinantes de potasio en el periodo interdialítico.

También puede producir isquemia hipovolémica, hipoxia, alteraciones electrolíticas y posible eliminación de medicamentos cardíacos.

En un reciente ECA (BICAR-ICU)(23), se administró bicarbonato de sodio hipertónico a pacientes críticos con acidez metabólica grave, obteniendo concentraciones de potasio significativamente más bajas que el grupo control y requiriendo hemodiálisis menos frecuente. Según un estudio REVEAL-ED(33), fue el tratamiento más probable de conseguir normocalemia en 4 horas.

4.2.5. Eliminación mediante uso de diuréticos.

Los diuréticos de asa inhiben el transportador NKCC2 , que es un cotransportador de sodio-potasio-cloruro que reabsorbe sodio y cloruro filtrados y se encuentra en el asa de Henle. Su bloqueo evita que el sodio, el potasio y el cloruro se reabsorban, incrementando la excreción renal. Se administra Furosemida solución inyectable vía intravenosa solo a pacientes presenten sobrecarga de líquidos y monitorizando la diuresis. Los pacientes con insuficiencia cardíaca pueden ser resistentes a los efectos diuréticos y kaliuréticos(30).

Puede provocar hipovolemia, hipopotasemia, otras alteraciones electrolíticas y trastornos auditivos transitorios, especialmente en pacientes con Insuficiencia renal crónica (IRC) y encefalopatía hepática(17).

4.2.6. Eliminación mediante quelantes de K⁺.

➤ Sulfonato de poliestireno sódico (SPS).

Presentado como polvo para suspensión oral que al entrar en contacto con el quilo intestinal intercambia un catión de sodio por uno de potasio en el colon, excretándolo por las heces.

Puede producir edema, hipertensión arterial, hipocalcemia e hipopotasemia, bronquitis aguda o bronconeumonía, náuseas, estreñimiento, diarrea, fecaloma en casos graves y muy raramente isquemia gastrointestinal que puede derivar en necrosis y perforación y puede ser mortal, especialmente importante cuando interacciona con sorbitol(34).

También tenemos el sulfonato de poliestireno cálcico, formulado como polvo para suspensión oral y/o rectal que tiene un mecanismo de acción similar.

SPS no es el tratamiento de elección en el hiperpotasémico agudo grave debido a su inicio de efecto tardío y variable además de la alta probabilidad de efectos adversos graves y la carencia de estudios disponibles sobre la eficacia de SPS en el contexto agudo(3).

Según Nasir K. et al.(25), en un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que ensayaba la seguridad y eficacia del SPS en 33 pacientes con ERC con hiperpotasemia leve, redujeron $-1,25 \pm 0,56$ mEq/L la potasemia al séptimo día frente a $-0,21 \pm 0,29$ mEq/L en el grupo de placebo. La muestra es pequeña y no se puede asegurar la eficacia crónica por la corta duración, pero la eficacia clínica está sobradamente demostrada.

➤ Ciclocilicato de circonio sódico (SZC).

Lo encontramos como polvo para suspensión oral de 5g y 10g. Actúa capturando potasio en el tracto gastrointestinal y lo intercambia por cationes sodio e hidrógeno, reduciendo la concentración de potasio libre y aumentando su excreción intestinal.

Para tratar la hiperpotasemia, se recomienda comenzar con una dosis inicial máxima de 10g 3 veces al día y 5g de mantenimiento(29).

Puede producir hipopotasemia, hipernatremia, edema y trastornos gastrointestinales (raramente perforación intestinal). Se recomienda distanciar al menos 2 horas las tomas de SZC y otros medicamentos(12).

Zhang, Xu et al.(10), analizaron siete estudios, que incluyeron 1697 pacientes con hiperpotasemia e hicieron dos comparaciones: el cambio de potasio sérico entre pacientes con SZC y grupo control y de proporción de pacientes que alcanzaron la normopotasemia con SZC y placebo. SZC se valoró en el entorno agudo pasando de -0,22 mmol/L a las 24h a -0,37 mmol/L a las 48 horas y redujo -0,42 mmol/L la concentración sérica de potasio media y consiguiendo una mayor proporción de normopotasémicos que el grupo placebo en estudios donde más del 50% de pacientes con ERC, diabetes o uso de i-RAAS. Además, se demostró mayor eficacia cuanto mayor era la duración del tratamiento. En el estudio HARMONIZE(27) el 88,3% de los pacientes mantuvieron la normopotasemia durante ≤ 11 meses con tratamiento continuo con SZC, lo que refleja un buen perfil de control crónico de potasio.

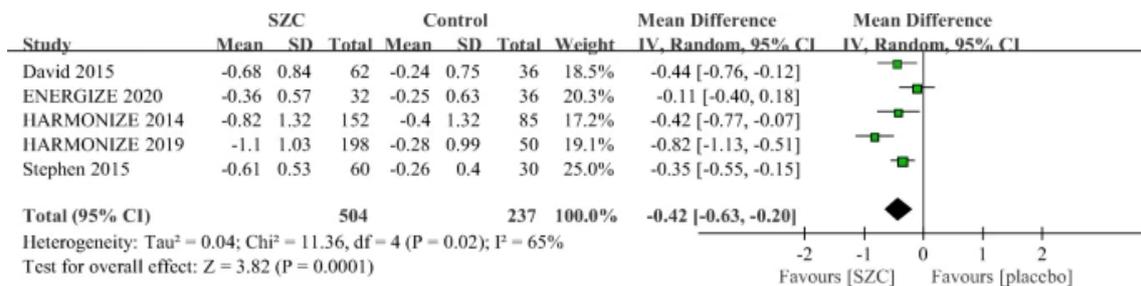


Figura 7. Imagen obtenida del artículo de Zhang Y et al.(29) donde se compara el cambio de potasio sérico entre pacientes con SZC y grupo control en 5 estudios.

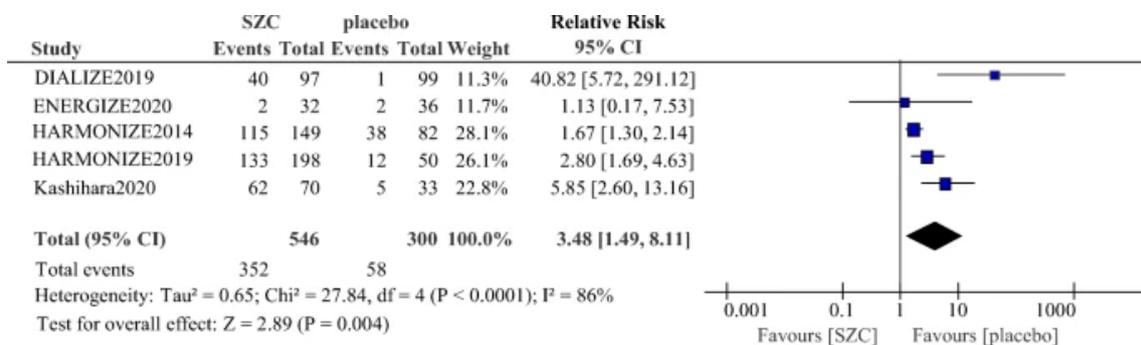


Figura 8. Imagen obtenida del artículo de Zhang Y et al.(30) donde se compara la proporción de pacientes que alcanzaron la normopotasemia con SZC y placebo.

Se está evaluando la eficacia a corto plazo de ZSC con insulina-dextrosa en pacientes con hiperpotasemia aguda en comparación con la eficacia de insulina-dextrosa sola en un estudio de fase 2 en curso (NCT03337477).

➤ **Patiromer.**

Facultad de Farmacia
Universidad de La Laguna

Es un polímero libre de sodio, no absorbible, que contiene un complejo de calcio-sorbitol como contraión y se une al potasio en el tracto gastrointestinal aumentando su excreción gastrointestinal. Se recomienda una dosis inicial de 8,4 g/día y ajustarla semanalmente, con un máximo de 25,2 g/día. La administración se deberá distanciar al menos 3 horas de la de otros medicamentos(11).

Puede producir hipopotasemia en sobredosis, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, flatulencia, hipomagnesemia y, raramente necrosis colónica relacionada con sorbitol generalmente. Está indicado en pacientes que reciben i-SRAA y presentan hiperpotasemia mantenida que no ha podido ser controlada o que sea contraproducente retirar el i-SRAA.

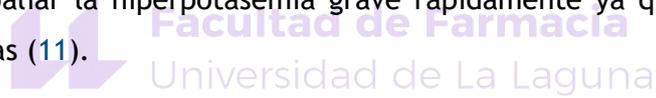
Para valorar la eficacia nos basamos en el estudio RLY5016-301,(26) de dos fases. En la fase A se evaluó la reducción del potasio en pacientes con hiperpotasemia y ERC, (algunos con comorbilidades) durante 4 semanas. Según Pitt B et al.(26), la potasemia se vio reducida en - 1,01 mmol/L ($\pm 0,03$), resultando en normokalemia en el 76% de los pacientes al final del ensayo.

En la fase B, tras 8 semanas de tratamiento adicionales, la diferencia de $[K^+]_p$ entre los pacientes que recibieron patiromer y los que lo interrumpieron en la fase B (grupo placebo) fue de 0,72 mmol/L, demostrando un aumento en la potasemia tras la suspensión del tratamiento.

Disponemos del estudio de soporte RLY5016-205(26) para evaluar la eficacia y seguridad a lo largo de 44 semanas más, que refuerzan el perfil de seguridad y el buen manejo crónico de la hiperpotasemia.

También se ha realizado un pequeño estudio de fase 2 en pacientes hiperpotasémicos que reciben hemodiálisis, con ingesta dietética de potasio restringida y con $[K^+]_p$ reducida previamente con patiromer. Los resultados sugieren que el Patiromer puede ser más seguro y reducir más potasio que la disminución de la concentración de potasio del dializado(35).

Actualmente se está investigando si este compuesto puede ayudar a mantener la normopotasemia en pacientes de urgencias en el estudio REDUCE NCT02933450, aunque no para paliar la hiperpotasemia grave rápidamente ya que tiene inicio de acción a las 7 horas (11).



5. Conclusiones

El manejo terapéutico de la hiperpotasemia a largo plazo ha conseguido grandes avances en los últimos años gracias a la incorporación de los nuevos quelantes de potasio, teniendo ZSC gran potencial, pero siendo Patiromer el preferido en este momento. Estos nuevos quelantes han ido desplazando al SPS porque presentan menor riesgo de efectos adversos gastrointestinales graves y electrolíticos. Además están demostrado mejorar el perfil de seguridad de los i-SRAA en cuanto a la potasemia, pero se necesitan estudios adicionales para valorar el efecto a largo plazo, y permitir mayor concentración de hemodializado, aunque no se han conseguido grandes logros para eliminar las restricciones dietéticas.

En cuanto al entorno agudo, el ZSC se ha ensayado pero tiene efectos modestos en las primeras horas y Patiromer no parece ser un buen candidato ya que tiene un inicio de acción tardío, pero ambos se están ensayando en el escenario de emergencia hiperpotasémica y habrá que esperar resultados.

6. Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento de patiromer (Veltassa®) en el tratamiento de la hiperpotasemia [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-patiromer-Veltassa-hiperpotasemia.pdf?msckid=d0ef2e99c63911ecb9a04630f7ab8334> .
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Zirconium Ciclosilicato (Lokelma®) en el tratamiento de la hiperpotasemia [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_21-2021-Lokelma-v2.pdf?x85293 .
3. Dépret F, Peacock WF, Liu KD, Rafique Z, Rossignol P, Legrand M. Management of hyperkalemia in the acutely ill patient. Ann Intensive Care [internet]. 2019; 9:32. Disponible en: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-019-0509-8> .
4. Palmer BF, Carrero JJ, Clegg DJ, Roger SD, Spinowitz BS, Weir MR. Clinical Management of Hyperkalemia. Mayo Clin Proc [internet]. 2020;95(9):2021-2039. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6892421/> .
5. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. Nephrol Dial Transplant. 2019 ;34(Suppl 3): iii2-iii11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6892421/>
6. Palmer BF. Potassium Binders for Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease—Diet, Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy, and Hemodialysis. Mayo Clinic Proceeding [internet]. 2019; 95:2,P339-354. Disponible en: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(19\)30486-0/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(19)30486-0/fulltext) .
7. Weinstein J, Girard LP, Lepage S, et al. Prevention and management of hyperkalemia in patients treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. CMAJ [internet]. 2021; 193:1836-1841. Disponible en: <https://www.cmaj.ca/content/193/48/E1836>

8. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. American Physiological Society [internet]. 2016; 40:480-490. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/advan.00121.2016> .
9. Beccari MV, Meaney CJ. Clinical utility of patiromer, sodium zirconium cyclosilicate, and sodium polystyrene sulfonate for the treatment of hyperkalemia: an evidence-based review. Core Evidence [internet]. 2017; 12:11-24. Disponible en: <https://www.dovepress.com/clinical-utility-of-patiromer-sodium-zirconium-cyclosilicate-and-sodiu-peer-reviewed-fulltext-article-CE> .
10. Zhang Y, Xu R, Wang F et al. Effects and Safety of a Novel Oral Potassium-Lowering Drug-Sodium Zirconium Cyclosilicate for the Treatment of Hyperkalemia: a Systematic Review and Meta-Analysis. Cardiovasc Drugs Ther [internet]. 2021; 35,1057-1066. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10557-020-07134-2> .
11. Veltassa®. Ficha técnica del medicamento [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2017 [Consultado 21 Jun 2024] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171179004/FT_1171179004.html
12. Lokelma®. Ficha técnica del medicamento [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2023 [Consultado 21 Jun 2024] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171173004/FT_1171173004.html .
13. Calrecia®. Ficha técnica del medicamento [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2023 [Consultado 21 Jun 2024] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83899/FT_83899.html .
14. Apiroserum®. Ficha técnica del medicamento [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2022 [Consultado 21 Jun 2024] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/45432/FT_45432.html .
15. Venofusin®. Ficha técnica del medicamento [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2016 [Consultado 21 Jun 2024] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/49811/FT_49811.html .
16. Ventolin®. Ficha técnica del medicamento [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2019 [Consultado 21 Jun

- 2024] Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/55148/FT_55148.html .
17. Seguril®. Ficha técnica del medicamento [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2022 [Consultado 21 Jun 2024] Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/39968/FT_39968.html.
18. AEMPS. Ficha Técnica de Resinsodio® [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2023 [Consultado 21 Jun 2024] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/46916/FT_46916.html .
19. LaRue H, Peksa GD, Shah S. A comparison of insulin doses for the treatment of hyperkalemia in patients with renal insufficiency. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [internet]. 2017 [Consultado 21 Jun 2024]; 37: 1516-1522. Disponible en:
<https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/phar.2038> .
20. Harel Z, Kamel KS. Optimal dose and method of administration of intravenous insulin in the management of emergency hyperkalemia: a systematic review. *PLoS ONE* [internet]. 2016 [Consultado 21 Jun 2024]; 11:e0154963. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27148740/> .
21. Ngugi NN, McLigeyo SO, Kayima JK. Treatment of hyperkalaemia by altering the transcellular gradient in patients with renal failure: effect of various therapeutic approaches. *East Afr Med J* [internet]. 1997 [Consultado 21 Jun 2024]; 74:503-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9487416/> .
22. Schwarz KC, Cohen BD, Lubash GD, Rubin AL. Severe acidosis and hyperpotassemia treated with sodium bicarbonate infusion. *Circulation* [internet]. 1959 [Consultado 21 Jun 2024]; 19:215-20. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.19.2.215> .
23. Jaber S, Paugam C, Futier E, Lefrant JY, Lasocki S, Lescot T, et al. Terapia con bicarbonato de sodio para pacientes con acidemia metabólica grave en la unidad de cuidados intensivos (BICAR-ICU): un ensayo de fase 3, multicéntrico, abierto, controlado, aleatorizado. *Lanceta* [internet]. 2018 [Consultado 21 Jun 2024]; 392:31-40. Disponible en:
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31080-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31080-8/abstract) .
24. Fishbane S. et al. A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Reducing the Incidence of Predialysis Hyperkalemia (DIALIZE). *J Am Soc Nephrol* [internet]. 2019

- [Consultado 21 Jun 2024]; 30, 1723-1733. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31201218/> .
25. Nasir K, Ahmad A. Treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease: a comparison of calcium polystyrene sulphonate and sodium polystyrene sulphonate. J Ayub Med Coll Abbottabad [internet]. 2014 [Consultado 21 Jun 2024]; 26(4):455-458. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25672163/> .
26. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA et al. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in double-blind, placebo controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL_HF) trial. Eur Heart J [internet]. 2011 [Consultado 21 Jun 2024]; 32(7):828-8. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/32/7/820/2398451?login=false> .
27. Roger SD et al. Efficacy and Safety of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Treatment of Hyperkalemia: An 11-Month Open-Label Extension of HARMONIZE. Am J Nephrol [internet]. 2019 [Consultado 21 Jun 2024]; 50, 473- 480. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6947980/> .
28. Almenar Bonet L, González-Franc A. Consenso sobre el manejo de la hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia cardíaca: recomendaciones de la SEC-SEMI. Revista Clínica Española [internet]. 2022 [Consultado 21 Jun 2024]; Vol. 222. Núm. 4.; 235-240. Disponible en: <https://www.revclinesp.es/es-consenso-sobre-el-manejo-hiperpotasemia-articulo-S0014256521000175> .
29. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo para permitir el uso de espironolactona en pacientes con hipertensión resistente y enfermedad renal crónica (AMBER). Lancet [internet]. 2019; 394:1540-50 [Patiromer versus placebo para permitir el uso de espironolactona en pacientes con hipertensión resistente y enfermedad renal crónica \(AMBER\): un ensayo de fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo - The Lancet](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(19)31182-5) .
30. Kimmoun A, Ducrocq N, Sennoun N, Issa K, Strub C, Escanyé J-M, et al. Efficient extra- and intracellular alkalinization improves cardiovascular functions in severe lactic acidosis induced by hemorrhagic shock. Anesthesiology [internet]. 2014; 120:926-34. Disponible en: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/120/4/926/11825/Efficient-Extra-and-Intracellular-Alkalinization> .
31. Actrapid®. Ficha técnica del medicamento [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2007 [Consultado 21 Jun

- 2024] Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/02230003/FT_02230003.html .
32. Ferrey A, You AS, Kovesdy CP, Nakata T, Veliz M, Nguyen DV, et al. Dialysate potassium and mortality in a prospective hemodialysis cohort. Am J Nephrol [internet]. 2018 [Consultado 21 Jun 2024]; 47:415-23. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6204129/> .
33. Peacock W.F., Rafique Z., Clark C.L. et al. REVEAL-ED Study Investigators Real world evidence for treatment of hyperkalemia in the emergency department (REVEAL-ED): a multicenter, prospective, observational study. J Emerg Med [internet]. 2018 [Consultado 21 Jun 2024]; 55: 741-750. Disponible en:
[https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679\(18\)30923-5/fulltext](https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679(18)30923-5/fulltext) .
34. Resinsodio®. Ficha técnica del medicamento [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2008 [Consultado 21 Jun 2024] Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/46916/FT_46916.html .
35. Bushinsky D.A., Rossignol P., Spiegel D.M. et al. Patiromer decreases serum potassium and phosphate levels in patients on hemodialysis. Am J Nephrol [internet]. 2016 [Consultado 21 Jun 2024]; 44: 404-410. Disponible en:
<https://karger.com/aj/article/44/5/404/326545/Patiromer-Decreases-Serum-Potassium-and-Phosphate> .