

## Protección cardiovascular y renal y balance de potasio - Un desafío con nuevos participantes

### *Cardiovascular and renal protection and potassium balance - A challenge with new participants*

Ricardo Heguilén<sup>1</sup>, Joaquín Martínez Serventi<sup>1</sup>, Amelia R. Bernasconi<sup>1</sup>, Paula Pérez Terns<sup>2</sup>

La prolongación de la esperanza de vida, fenómeno crecientemente constante en las últimas décadas, ha traído consigo un aumento en la prevalencia de condiciones que requieren de atención e intervención terapéutica. Es así que, aunque la mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) ajustada por grupo etario y género ha mostrado una tendencia decreciente, especialmente en países desarrollados, éstas continúan siendo la principal causa de muerte; en especial la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular (EC) <sup>(1,2)</sup>.

La enfermedad renal crónica (ERC), que se asocia invariablemente con ellas, tanto en la causa como en los efectos, se ha transformado progresivamente en una epidemia global en los últimos 40-50 años. Estadísticas recientes revelan que su prevalencia es de alrededor de 14% en Estados Unidos y entre el 5 y 15% mundialmente <sup>(3,4)</sup>.

La prevalencia de ERC en nuestro país es de alrededor de 12,7% <sup>(5)</sup>, y se estima que habría 100 individuos con estadios 1 a 4 de ERC por cada individuo en etapa terminal con requerimiento de sustitución de la función renal (estadio 5-D) así como que una gran proporción de ellos no tiene diagnóstico ni tratamiento <sup>(6)</sup>.

La HTA y la DBT son las causas más frecuentes de ERC y ésta, a su

vez, se asocia con mayor riesgo de resultados cardiovasculares adversos, progresión a enfermedad renal terminal (ERC 5-D) y disminución de la supervivencia. En estos pacientes el desarrollo de trastornos del balance hidroelectrolítico es altamente prevalente no solo debido a la enfermedad en sí misma sino también, en muchas ocasiones, al tratamiento de ellas o de sus complicaciones.

Los riñones desempeñan un papel fundamental en la regulación del balance hidroelectrolítico y ácido-base; a medida que se pierde masa nefronal funcional se despliegan mecanismos de adaptación y compensación renal, aunque también extrarrenal, que permiten mantener dicha homeostasis hasta filtrados glomerulares (TFG) entre 10 y 25 mL/min. Con filtrados por debajo de 10 mL/min se instalan diversas alteraciones con repercusión clínica y pobre evolución general. Sumado a ello, las diferentes comorbilidades o bien las estrategias para su manejo, hacen que estos trastornos se manifiesten en forma precoz respecto del grado de pérdida de función renal. Dentro de ellos, los desequilibrios del balance de potasio y más específicamente la hiperkalemia, dada su importancia como entidad de riesgo cardiovascular resulta una de las principales barreras para el tratamiento integral de la ERC y las

#### *Correspondencia:*

Ricardo Heguilén  
ORCID:  
0000-0002-5243-3700  
rheguilen@gmail.com

#### *Financiamiento:*

Ninguno.

#### *Conflicto de intereses:*

Ninguno que declarar.

Recibido: 16-08-2024

Corregido: 16-08-2024

Aceptado: 16-08-2024

1) Unidad de Nefrología, Hospital Juan A Fernández. GCABA

2) Servicio de Unidad Coronaria, Sanatorio Dupuytrén

condiciones cardiovasculares asociadas a ella incluyendo el manejo de la insuficiencia cardíaca.

El potasio (K) es el catión más abundante del organismo (alrededor de 50 mEq/kg de peso corporal). El 98% del K se encuentra predominantemente en el espacio intracelular (LIC) siendo su concentración en el agua intracelular de 140-150 mEq/L, en tanto que el 2% se ubica en el espacio extracelular (LEC) en concentraciones de 3.8 – 5.1 mEq/L

Un sinnúmero de funciones celulares depende de una adecuada concentración y distribución compartimental del K. El K desempeña un papel relevante en la regulación de varias funciones celulares; (síntesis de proteínas y de glucógeno, regulación del volumen y del pH intracelular, así como la actividad enzimática); por otro lado, y extremadamente importante, la relación entre las concentraciones de K entre el LIC y el LEC es determinante del potencial de membrana en reposo, y por lo tanto del potencial de acción, fundamentales para la función neuro-muscular<sup>(7, 8)</sup>. Las variaciones en la concentración y en la distribución de K pueden provocar alteraciones a nivel cardiovascular, neuromuscular y gastrointestinal<sup>(9)</sup>.

Múltiples factores tales como la dieta, la función renal, gastrointestinal, el estado neurohormonal y el equilibrio ácido base, así como también ciertos fármacos, drogas o suplementos influyen en el contenido y la distribución de K corporal.

En condiciones fisiológicas los riñones desempeñan un papel esencial en el mantenimiento del balance externo de K, eliminando cerca del 95% del K que se ingiere en la dieta. La secreción de K al fluido tubular por las células de los túbulos distales y colectores es el factor determinante de la excreción urinaria de K. Esta excreción se asemeja cuantitativamente al aporte, aún cuando este último aumenta hasta más de 10 veces. Si bien pequeñas cantidades de K se eliminan por materia fecal y sudor (aproximadamente, del 5 al 10% del K que se ingiere), este mecanismo es relativamente menos importante. No obstante, a medida que el filtrado glomerular se deteriora y la capacidad de eliminación renal se reduce, es el colon el que adquiere preponderancia en el manejo del balance externo de K, poniendo en juego mecanismos de transporte similares a los que operan en túbulo

distal y colector, que dependen, entre otros factores, de la aldosterona<sup>(10)</sup>. Así es que el papel del intestino en el mantenimiento del balance externo de K se torna relevante a niveles exigüos de masa nefronal funcionante.

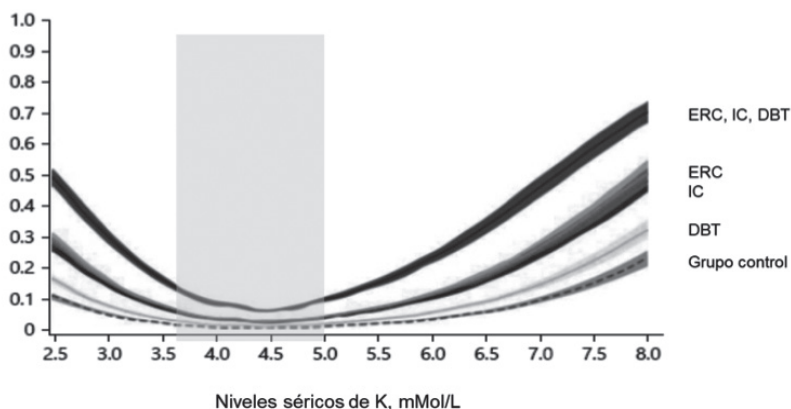
Es cierto que los trastornos en el balance de K son también especialmente frecuentes en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca (IC) ya sea por la propia IC, por las condiciones relacionadas, o como consecuencia del tratamiento tanto de la IC, o de las ya mencionadas condiciones asociadas; ello tiene importantes implicaciones en cuanto a pronóstico<sup>(11,12)</sup>.

La asociación entre ERC, enfermedad cardiovascular, diabetes, fragilidad y envejecimiento es altamente frecuente. El tratamiento de ello incluye el uso de antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) tanto esteroideos como no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueantes de los receptores de angiotensina (ARA2), inhibidores de la angiotensina-neprilisina (ARNi), betabloqueantes, diuréticos, tanto del asa como del túbulo distal y colector<sup>(13,14)</sup>; y más recientemente los inhibidores del cotransporte sodio/glucosa (iSGLT2)<sup>(15)</sup>. Todos estos fármacos pueden provocar, en mayor o menor medida, alteraciones en el balance tanto interno como externo del K y por lo tanto afectar los resultados clínicos directamente o limitar el uso de la terapia médica recomendada por las guías. La multimorbilidad y la polimedición en este tipo de pacientes frecuentemente entorpece el manejo y la distribución de K.

Mientras que la hiperpotasemia ha sido el foco principal de atención en pacientes con condiciones cardiovasculares, metabólicas y renales, los datos observacionales a gran escala sugerirían que la hipopotasemia es, al menos, igualmente perjudicial<sup>(16)</sup>.

La relación entre la concentración de K y los resultados adversos en la mayoría de las patologías asociadas a enfermedad renal, (hipertensión arterial, IC, infarto de miocardio, etc.), pareciera tener forma de “U” (**Figura 1**) donde tanto los niveles bajos como altos de K se asocian con resultados adversos<sup>(17-23)</sup>. No obstante, no resulta claro si en estos, las diskalemias constituyen un factor de riesgo en sí mismo o un marcador que representa el estado clínico general de los pacientes.

**Figura 1:** Niveles séricos de potasio y mortalidad por “toda causa” en ICC, ERC, DM y una cohorte combinada comparada con grupo control sano.



La hiperpotasemia en la ERC es frecuente especialmente a niveles de TFG < 15 mL/min. El mantenimiento del balance de K hasta niveles tan bajos de TFG se debe a la capacidad de adaptación renal que hace que, conforme disminuye la masa nefronal funcional, se incremente la excreción fraccional de K hasta valores que superan largamente el 100% de la carga filtrada. Existen factores que limitan dicha capacidad, como ser, el uso de IECAs, ARA2, ARM, la diabetes, la edad avanzada o la insuficiencia cardíaca; todos ellos predisponen a HK.

En cuanto a la IC, cuando esta es severa, la oferta distal de sodio y fluido a nivel del nefrón distal se reduce y ello se transforma en un factor limitante de la secreción colectora de K.

La HK a menudo limita el uso de iSRAA o ARM, llevando a la no prescripción de los mismos o a la reducción de la dosis o bien a la suspensión de estos, hecho que elimina sus potenciales beneficios. Según registros relativamente recientes, la presencia de HK, el deterioro de la función renal y la hipotensión arterial fueron las principales causas para no prescribir o infradosificar fármacos iSRAA<sup>(24)</sup> y según un registro sueco de insuficiencia cardíaca, la ERC y la edad avanzada fueron las principales razones por las que no se utilizó ARM, independientemente de los niveles de K<sup>(25)</sup>. Múltiples estudios de cohortes sugieren que mientras que en estos pacientes el uso de iECAs/ARA2 es >80 %, la prescripción de ARM sigue siendo baja, (30% - 60%). La hiperpotasemia se menciona en las encuestas o en informes de casos como una razón para la no prescripción de iECAs/ARA2 o ARM<sup>(26,27)</sup>. Los fármacos que actúan bloqueando el SRAA, ya sea IECAs, ARA2 o ARM, tanto en monoterapia, en bloqueo dual o en terapia triple, mostraron auspiciosos beneficios como protectores

de órgano o vitales en enfermedad renal crónica (ERC), nefropatía diabética, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial y trasplante renal<sup>(28-31)</sup>. Tan es así que las guías recientes sugieren el uso de estos fármacos a fin de reducir la “carga” de enfermedad vascular por su efecto beneficioso sobre el remodelado cardíaco y la sobrevida cardiovascular y como herramientas de protección renal para enlentecer, o en lo posible, detener, la progresión de nefropatías proteinúricas y no proteinúricas (**Figura 2**). A pesar de todo el peso de la evidencia, el uso de estas estrategias se ve limitado por efectos secundarios, en especial HK e injuria renal hemodinámica por lo que son prescritos en dosis sub-terapéuticas o peor aún, se los suspende indefinidamente<sup>(32)</sup>. Un estudio observacional sobre datos de un registro arrojó como resultado que los iSRAAs fueron suspendidos en más del 50% de los participantes<sup>(33)</sup>; esto coincide con lo observado en la práctica clínica puesto que la conducta habitual es que, ante la sospecha de riesgo, o desarrollo de HK, se prefiera no iniciar o bien discontinuar el tratamiento con estos fármacos. En pacientes con ERC, diabetes o IC la mortalidad por causa cardiovascular o por toda causa es más elevada en quienes reciben dosis subóptimas o suspenden los iSRAA, en comparación con quienes son mantenidos con dosis apropiadas de estos fármacos<sup>(34)</sup>.

De la misma manera que la limitación del uso de IECAs-ARA2, ARM en pacientes con riesgo cardiovascular en el contexto de disfunción renal resulta negativo, una situación idéntica se produce al establecer recomendaciones en cuanto a las características de la dieta a prescribir en tales circunstancias. Si bien es habitual desaconsejar la ingesta de alimentos ricos en K, es sabido que este se encuentra presente, en mayor o menor medida, en la mayoría de estos. Por otro lado, los alimentos

ricos en K son considerados “cardioprotectores” (dieta DASH), por lo que adherir a una dieta baja en K podría empeorar la cantidad de eventos cardiovasculares en pacientes con o sin ERC (35-38).

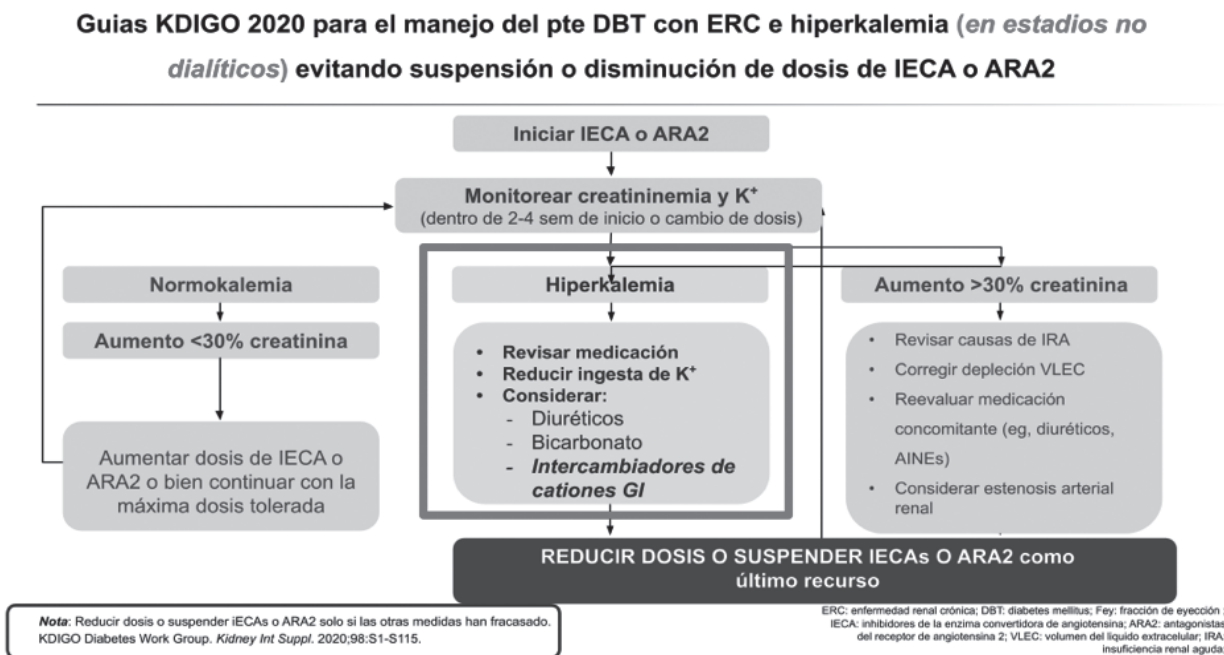
Más aún, restringir el consumo de frutas, verduras, u hortalizas puede causar constipación y reducir la secreción y excreción fecal de K que resulta importante en aquellos individuos que presentan una limitada masa nefronal funcionante. Estas evidencias resaltan la necesidad de elaborar estrategias para alcanzar un balance razonable, a fin de preservar la protección cardiovascular y renal en poblaciones de alto riesgo. Actualmente disponemos de nuevas estrategias y fármacos que nos acercan cada vez más a este objetivo.

El uso de intercambiadores intestinales de

cationes se ha popularizado desde hace décadas; estos fármacos intercambian el catión presente en su estructura molecular (ya sea sodio o calcio como en los primeros representantes de este grupo terapéutico) por K, aumentando así la eliminación fecal de este. Desde siempre su prescripción se orientó al manejo de la hiperkalemia en la urgencia o por tiempo limitado, pero no para uso crónico.

Estudios clínicos recientes sugieren que los nuevos ligadores intestinales de K<sup>+</sup> aumentan eficientemente la excreción fecal de K y tienen un gran impacto en el manejo de la enfermedad y riesgo cardiovascular facilitando la optimización del tratamiento con fármacos de comprobado beneficio en cuanto a protección cardiovascular.

**Figura 2:** Guías K-DIGO 2020 para el manejo del paciente diabético con enfermedad renal crónica e hiperkalemia



**Nuevas perspectivas**

Recientemente se han desarrollado dos nuevos intercambiadores de cationes en intestino; patirómero, que intercambia potasio por calcio y ciclo silicato de zirconio sódico (CZS) que intercambia potasio por sodio. Estos fármacos demostraron, en ensayos clínicos controlados y posteriormente a partir de su uso clínico, una aceptable respuesta reduciendo los niveles plasmáticos de potasio por incrementar su

excreción fecal. Su eficacia resultaría superior a la observada con sus predecesores, poliestireno sulfonato sódico (PSS) y poliestireno sulfonato cálcico (PSC), contando además con un muy buen perfil de seguridad (39).

En ensayos clínicos, la reducción de la potasemia se observó también en aquellos que recibieron y mantuvieron tratamiento con iSRAA. Este hecho es sumamente auspicioso, ya que tanto patirómero como CZS podrían utilizarse en la

prevención y tratamiento de la HK en un amplio espectro de condiciones clínicas que requieren del bloqueo del SRAA o de ARM, que por inducir HK, hubieran sido descontinuados o reducidos en su dosificación.

El patirómero es un polímero no absorbible que intercambia potasio por calcio en colon distal, sitio en el que la concentración de potasio es elevada (50 – 150 mMol/L). Su inicio de acción se sitúa entre las 4 – 7 horas luego de la primera dosis. El CZS por su parte, presenta una estructura cristalina inorgánica insoluble y no absorbible compuesta por zirconio, silicio y oxígeno, en forma de poros que aseguran la unión de cationes. El CZS atrapa selectivamente el potasio en todo el tracto GI a cambio de sodio e hidrógeno. Dada su alta selectividad por K su inicio de acción es a partir de la 1ra hora de su administración, lo que sugiere que podría unirlo inclusive a lo largo del intestino proximal.

El patirómero ligaría 8,5–8,8 mmol de potasio por gramo de polímero en tanto que 1 gr de SZC se uniría a 3 mmol.

Administrado en dosis de 25-50 g/d, a voluntarios sanos durante 1 semana redujo la eliminación urinaria de K, pero también de magnesio y sodio con cinética dependiente de la dosis. Esto indicaría su efecto sobre la absorción intestinal de estos iones [40] En otro estudio, un grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca y filtrado glomerular estimado < 60 mL/min en tratamiento estándar que incluía combinaciones de IECA/ARA2, beta-bloqueantes y/o espironolactona que habían registrado antecedentes de HK que obligó a la interrupción del tratamiento, fueron asignados aleatoriamente a patirómero 30 g/día o placebo durante 4 semanas. El grupo con patirómero mostró kalemias más bajas, una menor incidencia de HK, y en una mayor proporción de pacientes se pudo mantener el tratamiento con fármacos cardioprotectores, comparado con el grupo placebo <sup>(41)</sup>. Pacientes con ERC estadio 3-4, que recibían tratamiento con uno o más iSRAA y presentaban HK, mostraron resultados similares cuando se les administró patirómero, aún al ajustar por edad, género, diabetes, IC, niveles basales de potasio y dosis máximas o submáximas de iSRAA <sup>(42)</sup>. En este estudio se observó además que redujeron los niveles de aldosterona, independientemente de la actividad de renina plasmática, la persistencia de HK o el uso de iSRAA, y se observó además descenso de la presión arterial y de la albuminuria.

Este hallazgo sugeriría que patirómero podría mejorar el riesgo cardiovascular y renal más allá de la reducción de los niveles de potasio <sup>(43,44)</sup>. Según Rossignol y cols más del 85% de quienes recibieron patirómero, en otro estudio en pacientes con HTA resistente y ERC, pudieron continuar terapia con espironolactona al reducir la ocurrencia de HK aún después de 12 semanas de tratamiento <sup>(45)</sup>.

Butler y cols. en un estudio en el que se reclutaron más de 800 pacientes con insuficiencia cardíaca, filtrado glomerular mayor a 30 mL/min y antecedentes de HK tratados con iSRAA, reveló que los asignados a la rama patirómero presentaron niveles de potasio significativamente más bajos y que desarrollaron HK en 13.9 % de los casos, en comparación con quienes recibieron placebo que presentaron HK en 19.4 %. Igualmente, la dosis de antagonistas de ARM debió reducirse en 13.9 % de los pacientes con patirómero vs. 18.9 % del grupo placebo <sup>(46)</sup>.

El CZS también fue evaluado en varios ensayos aleatorizados, así como en estudios observacionales abiertos. HARMONIZE, fue un ensayo multicéntrico, fase 3, doble ciego, que comparó CZS vs placebo, en el que participaron 258 pacientes ambulatorios de 44 centros de Europa y Australia con TFG promedio de 46 mL/min, quienes presentaban niveles de potasio superiores a 5,1 mEq/L <sup>(47)</sup>. En una etapa “de corrección” recibieron CZS 10 gramos 3 veces al día por 48 horas, período en el que se observó, al cabo de una hora de la administración, una reducción estadísticamente significativa de la kalemia en todos los estratos, independientemente de la condición clínica y de los niveles basales de potasio. Los 237 pacientes que normalizaron el potasio plasmático tras esta etapa inicial fueron asignados aleatoriamente a placebo o a 3 niveles de dosis de CZS, (5, 10, o 15 g/d) por los siguientes 29 días. El efecto del CZS se mantuvo a lo largo de los 29 días de seguimiento, dependiente de la dosis y a pesar de que la mayoría de ellos continuaban recibiendo iECAs/ARA2 según prescripción.

En una fase de extensión, se seleccionaron 123 pacientes para continuar recibiendo CZS en dosis de 10 g/d. por otros 11 meses; de estos, 79 completaron dicho período. El 88% mantuvo niveles de potasio menores a 5.1 mEq/L, que permitió que continuaran con la dosis prescrita de iSRAA <sup>(48)</sup>.

El CZS se une al potasio y al amonio en el tubo digestivo ya que el radio molecular de estos es semejante; así es que un análisis “post hoc”, de



datos provenientes del estudio HARMONIZE observó que CZS produjo un incremento de la bicarbonatemia, dependiente de la dosis, durante los 29 días de tratamiento post etapa de corrección y que ello ocurrió con independencia del estadio de ERC. Este efecto resultaría beneficioso enlenteciendo la velocidad de progresión de la ERC y beneficiando además la preservación del metabolismo óseo mineral <sup>(49-51)</sup>.

Según Peacock, el CZS pareciera ser útil en la emergencia HK, administrado como coadyuvante de las medidas convencionales de redistribución/eliminación. Pacientes con HK aguda grave que aleatoriamente recibieron insulina y glucosa, más CZS hasta 3 veces durante 10 h, vs insulina y glucosa más placebo experimentaron un descenso similar en la potasemia durante la 1er hora, pero se observó un mayor descenso de los niveles de potasio a las 2 horas de tratamiento en el grupo con CZS <sup>(52)</sup>. Los pacientes con ERCT presentan mínima excreción renal de potasio y, a pesar de la terapia con HD, frecuentemente tienen HK pre-diálisis persistente. El uso de quelantes intestinales de K, administrado pautadamente, en días que no reciben HD puede ayudar a mantener niveles sanguíneos de K razonables sobre todo en el periodo interdialítico

largo. En un estudio en el que los pacientes con HK sostenida pre-HD recibieron CZS se observó que mantuvieron niveles de K pre HD más bajos que aquellos que recibieron placebo, sin diferencias en la ganancia de peso Interdialítico que pudiese sugerir diferencia en el balance externo de sodio <sup>(53)</sup>.

Tanto para patirómero como CZS no han sido comunicados eventos adversos serios a la fecha. En relación con el primero, se han descrito hipomagnesemia e hipopotasemia, y síntomas gastrointestinales menores (náuseas, meteorismo, constipación o diarrea). También se ha descrito su interacción con fármacos como ciprofloxacina, levotiroxina o metformina por lo que se aconseja no administrarlos simultáneamente. El CZS tiene un aceptable perfil de seguridad; como eventos adversos se destacan, hipopotasemia y, por su contenido en sodio, edemas dependientes de la dosis. Dado que CZS aumenta el pH gástrico, su administración debiera estar alejada a la de fármacos cuya absorción depende de aquel <sup>(54)</sup>. En la **Tabla 1** se muestran las principales características de los diferentes intercambiadores intestinales de cationes tanto tradicionales como nóveles.

Estos últimos resultan muy promisorios en pacientes con HK, especialmente en aquellos

**Tabla 1:** Características principales de las resinas e intercambiadores intestinales de potasio.

**Características Principales de las Resinas de Intercambio Catiónico en Intestino**

	Polistirene sulfonato sódico (SPS)	Polistirene sulfonato cálcico (CaPS)	Patirómero	Ciclosilicato de Zirconio sódico (SZC)
<b>Disponible RA</b>	No ( <i>Retirado en RA</i> )	Si	Si	No aún
<b>Mecanismo</b>	<i>RIC no específica que intercambia Na por K<sup>+</sup> pero tb por Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> etc.</i>	<i>RIC no específica que intercambia Ca<sup>2+</sup> x K<sup>+</sup></i>	<i>RIC no específica que intercambia Ca<sup>2+</sup> x K<sup>+</sup></i>	<i>Altamente selectiva, captura preferentemente iones K<sup>+</sup> Ocasionalmente NH<sub>4</sub><sup>+</sup></i>
<b>Contraión</b>	Na (100 mg - 4,1 mEq/g de resina)	Ca (80mg/g de resina)	Ca (190mg/gr de resina)	Na (80 mg - 3,5 mEq/g de resina)
<b>Inicio</b>	1-2 hs	1-2 hs	4-7 hs <sup>†</sup>	1 h
<b>Dosis inicial</b>	15g 3-4 v/d	15g 3-4 v/d	8,4 - 25 g/d	10 g x 3/d ( <i>dosis inicial</i> ) 5 g/d ( <i>mantenimiento</i> ) <b>En HD los días que no HD</b>
<b>Localización</b>	Colon	Colon	<i>Predominantemente colon distal</i>	<i>Todo el tracto GI</i>
<b>Selectividad *</b>	+/- ( <i>&gt; para Ca y Mg que para K</i> )	+/-	+/-	+++K ( <i>y NH<sub>4</sub><sup>+</sup></i> )
<b>Adversos</b>	<i>Sobrecarga VLEC Perforación intestinal</i>	<i>Híper Ca; Hipo Mg Perforación intestinal</i>	<i>Hipo Mg Síntomas GI menores</i>	<i>Edema (dpte de dosis) HipoK (a dosis altas) Síntomas GI menores</i>
* No se dispone de estudios comparativos entre RICs				

con condiciones de riesgo CV que necesitarían mantener tratamiento con iSRAA y/o ARM. En el ámbito intrahospitalario y la emergencia, también podrían tener un papel relevante.

### **Antagonistas no esteroideos del receptor mineralocorticoide y riesgo de HK**

Finerenona es un antagonista no esteroideo de los receptores mineralocorticoides que presenta una mayor selectividad respecto de aquellos de estructura esteroidea. Lerman y cols. así como también otros autores, demostraron que presenta un perfil riesgo/beneficio favorable en pacientes con ERC y diabetes tipo 2, reduciendo la velocidad de caída de TFG, ERC terminal, y eventos cardiovasculares<sup>(55)</sup>.

La finerenona, en diferentes estudios, a diferencia de la espirolactona o la eplerenona, reduciría la prevalencia de hiperpotasemia con la ocurrida en el grupo de comparación<sup>(56)</sup>. Esto resulta auspicioso dado que podría utilizarse en pacientes con enfermedad renal avanzada o con diabetes, quienes son particularmente susceptibles a desarrollar HK. No obstante, se necesitan estudios a gran escala para corroborar estos prometedores resultados.

### **Inhibidores del cotransportador sodio/glucosa, (iSGLT2) protección cardiovascular y potasemia**

Los fármacos glucosúricos reducen el riesgo de eventos cardiovasculares y renales en pacientes diabéticos tipo 2 tal como quedó demostrado en diversos estudios. Así, por ejemplo, empaglifozina, redujo el riesgo de evolución renal adversa y enlenteció la progresión de ERC en pacientes diabéticos tal como se comunicó en varios estudios clínicos aleatorizados<sup>(57,58)</sup>.

Si bien el efecto de este grupo de fármacos sobre la potasemia resultaba controvertido, Neumen y cols, en un estudio recientemente publicado, subanálisis de un estudio que incluyó más de 9500 pacientes con insuficiencia cardíaca, demostró que aquellos tratados con iSGLT2 presentaron un número significativamente menor de episodios de HK, como así también una menor cantidad de pacientes requirieron quelantes del potasio en comparación con quienes recibieron placebo<sup>(59)</sup>.

### **Conclusiones**

Los inhibidores del sistema renina-

angiotensina-aldosterona (SRAA) y los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) son fundamentales en la protección cardiovascular y renal, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica. Sin embargo, su uso se asocia con un riesgo aumentado de hiperkalemia, lo cual puede limitar su administración o requerir ajustes en el tratamiento. Es crucial monitorear regularmente los niveles de potasio en estos pacientes y considerar estrategias complementarias, como el uso de diuréticos o resinas de intercambio catiónico, para mitigar el riesgo de hiperkalemia sin comprometer los beneficios terapéuticos de estos fármacos.

### **BIBLIOGRAFÍA**

- 1) Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Del Rey Calero J. Mortalidad cardiovascular en España y sus comunidades autónomas (1975-1992) *Med Clin (Barc)*. 110 (1998):321-7
- 2) Lalla MT, Medrano MJ, Sierra MJ, Almazán J. Time trends, cohort effect and spatial distribution of cerebrovascular disease mortality in Spain. *Eur J Epidemiol*. 1999;15:331-9
- 3) United States Renal Data System: 2015 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Bethesda, National Institutes of Health*. 2015. [www.usrds.org/2015/view/Default.aspx](http://www.usrds.org/2015/view/Default.aspx)
- 4) De Nicola L, Zoccali C: Chronic kidney disease prevalence in the general population: heterogeneity and concerns. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31:331-335
- 5) Programa de Abordaje Integral de Enfermedades Renales. Presentación de datos renales Segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. *Día Mundial del Riñón 2020*. 2020. EX-2019-69653829-APN-DD#MSYDS s/Proyecto de Resolución de incorporación del Programa Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades Renales a la Dinaient
- 6) Inserra F. Enfermedad renal crónica y sus factores de riesgo en la Argentina. *Nefrología*. 2007; 27 (2):118-121
- 7) Koppen BM, Staton BA. Regulation of potassium balance. *Renal Physiology*. 2018; 7:115-30
- 8) Palmer BF. Regulation of Potassium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10:1050-60
- 9) Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin - angiotensin - aldosterone system. *N Engl J Med*; 2004, (351):585-592

- 10) Mathialahan, K.A. Maclennan, L.N. Sandle, C. Verbeke, G.I. Sandle. Enhanced large intestinal potassium permeability in end-stage renal disease. *J Pathol.* 2005; (206):46-51
- 11) Nunez, J Bayes-Genis A, Zannad F, et al. Long-term potassium monitoring and dynamics in heart failure and risk of mortality. *Circulation.* 2018 (137):1320-1330
- 12) Idahl M, Jensen AC, Davidsen L, et al. Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. *Eur Heart J.* 2017 (38):2890-2896
- 13) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, y cols. ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: an update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68:1476-1488
- 14) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD y cols. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. 2016; *Eur J Heart Fail.* 37
- 15) MacIsaac RJ, Jerums G, Ekinci EI. Cardio-renal protection with empagliflozin. *Transl Med.* 2016; 4 (20): 409. doi: 10.21037/atm.2016.10.36
- 16) Collins AJ, Pitt B, Reaven, N, Funk, S, McGaughey, D, Wilson D, et al. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. *Am J Nephrol.* 2017; 46 (3):213-2211
- 17) Goyal A, Spertus JA, Gosch K, y cols. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA.*2012;307:157-164]
- 18) Pitt B, Rossignol P Serum potassium in patients with chronic heart failure: once we make a U-turn where should we go? *Eur Heart J.* 2017; 38:2897-2899
- 19) Hayes J, Kalantar-Zadeh K, Lu JL, Turban S, Anderson JE, Kovesdy CP. Association of hypo- and hyperkalemia with disease progression and mortality in males with chronic kidney disease: the role of race. *Nephron Clin Pract.* 2012;120:c8-c16
- 20) Kovesdy CP, Appel LJ, Grams ME, y cols. Potassium homeostasis in health and disease: a scientific workshop co-sponsored by the National Kidney Foundation and the American Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens.*2017;11:783-800
- 21) Krogager ML, Torp-Pedersen C, Mortensen RL, Kober L, Gislason G, Sogaard P y cols. Short-term mortality risk of serum potassium levels in hypertension: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Eur Heart J.* 2017;38:104-112
- 22) Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, y cols. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *Eur Heart J.* 2018;39:1535-1542
- 23) Shiyovich A, Gilutz H, Plakht Y. Potassium fluctuations are associated with in-hospital mortality from acute myocardial infarction. *Soroka Acute Myocardial Infarction II (SAMI-II) project Angiology.* 2018;69:709-717
- 24) Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, Prisant LM. New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med.* 2000;160:2429-2436
- 25) Cooper LB, Hammill BG, Peterson ED, y cols. Consistency of laboratory monitoring during initiation of mineralocorticoid receptor antagonist therapy in patients with heart failure. *JAMA.* 2015;(314):1973-537.
- 26) Savarese G, Carrero JJ, Pitt B, y cols. Factors associated with underuse of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of 11 215 patients from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail.* 2018 (20):1326-1334
- 27) Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, y cols. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2013(15):1173-1184
- 28) Mei M, Zhou Z, Zhang Q, Chen Y, Zhao H, Shen B. Dual Blockade of the Renin - Angiotensin System: A Strategy that Should Be Reconsidered in Cardiorenal Diseases? *Nephron.* 2021;145:99-106 <https://doi.org/10.1159/000513119>
- 29) Bermejo S, Oriol García C, Rodríguez E, Barriosa C, Otero S, Mojalc S, Pascuala J, Soler MJ. Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con enfermedad renal diabética avanzada. *Nefrología.* 2017;38(2):109-126 DOI: 10.1016/j.nefro.2017.12.002
- 30) Hoogwerf BJ. Renin-Angiotensin System Blockade and Cardiovascular and Renal Protection. *Am J Cardiol.* 2010;105 (1):S30A-35A doi:<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.05.010>



- org/10.1016/j.amjcard.2009.10.009
- 31) Qiao Y, ShinJung-Im, Chen TK, Inker LA, Coresh J, Alexander GC, Jackson JW, Chang AR, Grams ME. Association Between Renin-Angiotensin System Blockade Discontinuation and All-Cause Mortality Among Persons with Low Estimated Glomerular Filtration Rate. *JAMA Intern Med.* 2020;180(5):718-726. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0193
  - 32) Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, Weir MR, Fink JC. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2009;169(12):1156-62
  - 33) Kashihara N, Kohsaka S, Kanda E, Okami S, Yajima T. Hyperkalemia in real-world patients under continuous medical care in Japan. *Kidney International Reports.* 2019;4(9): 1248–1260. S246802491930213X–doi:10.1016/j.ekir.2019.05.018
  - 34) Wetmore JB, Yan H, Horne L, Peng Y, Gilbertson DT. Risk of hyperkalemia from renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and factors associated with treatment discontinuities in a real-world population. *Nephrol Dial Transplant.* (2019)36:826–39. doi: 10.1093/ndt/gfz263].
  - 35) Kalantar-Zadeh K, Brown A, Chen, JLT, Kamgar M, Lau,WL, Moradi H, Rhee, CM Streja, and Kovesdy CP E. Dietary Restrictions in Dialysis Patients: Is There Anything Left to Eat? *Semin Dial.* 2015 Mar-Apr;28(2):159-68.doi:10.1111/sdi.12348
  - 36) Song Y, Lobene AJ, Wang Y, and Gallant KMH. The DASH Diet and Cardiometabolic Health and Chronic Kidney Disease: A Narrative Review of the Evidence in East Asian Countries. *Nutrients.* 2021;13:984. <https://doi.org/10.3390/nu13030984>
  - 37) Beto JA, Schury KA, and Bansal BK. Strategies to promote adherence to nutritional advice in patients with chronic kidney disease: a narrative review and commentary IIInt. *J Nephrol Renovasc Dis.* 2016;9:21-33
  - 38) Colman S, Bross R, Benner D, Chow J, BragliaA ,Arzaghi J, Dennis J, Martinez L, Baldo DB, Agarwal V, Trundnowski T, Zitterkoph J, Martinez B, Khawar OS, Kamyar KZ. The Nutritional and Inflammatory Evaluation in Dialysis patients (NIED) study: overview of the NIED study and the role of dietitians. *J Ren Nutr.* 2005 Apr;15(2):231-43. doi: 10.1053/j.jrn.2005.01.003
  - 39) Palmer Biff. Potassium Binders for Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease Diet, Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy, and Hemodialysis. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95(2):339-354 <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.05.019>.
  - 40) Bushinsky DA, Spiegel DM, Gross C, Benton WW, Fogli J, Hill Gallant KM, Du Mond Ch, Block GA, Weir MR, Pitt B. Effect of Patiromer on Urinary Ion Excretion in Healthy Adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1769-1776. doi: 10.2215/CJN.01170216.
  - 41) Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang I-Zu, on behalf of the PEARL-HF Investigators. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *European Heart Journal.* 2011;32:820-828 doi:10.1093/eurheartj/ehq 502.
  - 42) Weir MR, Mayo MR, Garza D, Arthur SA, Berman L, Bushinsky D, et al. Effectiveness of patiromer in the treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease patients with hypertension on diuretics. *J Hypertens.* 2017;35(1):S57-63. doi: 10.1097/HJH.0000000000001278]
  - 43) Weir MR, Bakris GL, Gross C, Mayo, MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Treatment with patiromer decreases aldosterone in patients with chronic kidney disease and hyperkalemia on renin-angiotensin system inhibitors. *Kidney Int.* 2016; 90:696-704. doi: 10.1016/j.kint.2016.04. 019.41
  - 44) Weir, MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Wittes J, Christ-Schmidt H, Berman L, Pitt B, for the OPAL-HK Investigators. Patiromer in Patients with Kidney Disease and Hyperkalemia Receiving RAAS Inhibitors. *N Engl J Med.* 2015 Jan 15;372(3):211-21 doi: 10.1056/NEJMoa1410853
  - 45) Rossignol P, Williams B, Mayo MR, Warren S, Arthur S, I Ackourey G, White WB, Agarwal R. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): results in the pre-specified subgroup with heart failure. *European J of Heart Fail.* (2020) 22:1462–1471 doi:10.1002/ejhf.1860.
  - 46) Butler J, Anker SD, Siddiqi TJ, Coats AJS, Dorigotti F, Filippatos G, Friede T, Göhring UM, Kosiborod MN, Lund LH, Metra M, Quinn CM, Piña IL, Pinto FJ, Rossignol P, Szczödy P, Van Der Meer P, Weir M, Pitt B. Patiromer for the management of hyperkalemia in patients receiving renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors for heart failure: design and rationale of the diamond trial. *European J of Heart Fail.* 2022; (24):230–238 doi:10.1002/ejhf.2386.
  - 47) Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, Qunibi WY, Spinowitz B, Packham D, Roger SD, Yang A, Lerma E, Singh B. Effect of Sodium Zirconium Cyclosilicate on Potassium Lowering for 28 Days Among Outpatients

- with Hyperkalemia the HARMONIZE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;312(21):2223-2233. doi:10.1001/jama.2014.15688.
- 48) Roger D, Spinowitz BS, Lermac EV, Singhd B, Packhamf WK, Al-Shurbajig A, Kosiborodh M. Efficacy and Safety of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Treatment of Hyperkalemia: An 11-Month Open-Label Extension of HARMONIZE. *Am J Nephrol*. 2019; 50(6):473–480 DOI: 10.1159/000504078.
- 49) Wesson D. Sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalemia: a collateral acid–base benefit? *Nephrol Dial Transplant*. (2020) 1–4 doi: 10.1093/ndt/gfaa241
- 50) Roger SD, Spinowitz BS, Lerma EV, Fishbane S, Ash SR, Martins JG, Moreno Quinn C, Packha DK. Sodium zirconium cyclosilicate increases serum bicarbonate concentrations among patients with hyperkalaemia: exploratory analyses from three randomized, multi-dose, placebo-controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. (2020) 1–13 doi: 10.1093/ndt/gfaa15
- 51) Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, Roger SD, Lerma EV, Butler J, von Haehling S, Adler SH, Zhao J, Singh B, Lavin PT, McCullough PA, Kosiborod M, and Packham DK, on behalf of the ZS-005 Study Investigators. Sodium Zirconium Cyclosilicate among Individuals with Hyperkalemia. A 12-Month Phase 3 Study. *CJASN*. 14:798-809, 2019. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.12651018>
- 52) Peacock WF, Rafique Z, Vishnevskiy J, Michelson E, Vishneva E, Zvereva T, Nahra R, Li D, Miller J. Emergency Potassium Normalization Treatment Including Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (ENERGIZE) *Acad Emerg Med*. 2020 Jun; 27(6):475–486. doi: 10.1111/ACEM.13954].
- 53) Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, McCafferty K, Rastogi A, Spinowitz B, Staroselskiy K, Vishnevskiy K, Lisovskaja V, Al-Shurbaji A, Guzman N, Bhandari S. A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Reducing the Incidence of Predialysis Hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30 (9):1723-1733. doi: 10.1681/ASN.2019050450
- 54) Nagard M, Kramer WG, Boulton DW- Evaluation of potential drug interactions with sodium zirconium cyclosilicate: a single-center, open-label, one sequence crossover study in healthy adults. *Clinical Kidney Journal*. 2021; 14 (7):1808–1816 doi: 10.1093/ckj/sfaa222.
- 55) Lerman EV, Wilson DJ. Finerenone: a mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of chronic kidney disease associated with type 2 diabetes. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2022;15 (5):501-513]
- 56) Agarwal R, Joseph A, Anker SD, Filippatos G, Rossin P, Ruilope LM, Pitt B, Kolkhof P, Scott C, Lawatscheck R, Wilson DJ, Bakris G, FIDELIO-DKD investigators. *J Am Soc Nephrol*. 2022; 33(1):225-237. doi: 10.1681/ASN.2021070942
- 57) Butler J, Zannad F, Fitchett D, Zinman B, Koitka-Weber A, von Eynatten, Zwiener I, George J, Brueckmann M, Cheung AK, Wanner C. Empagliflozin Improves Kidney Outcomes in Patients with or Without Heart Failure. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/circulationhearthfailure.118.005875> 2019;12 (6)
- 58) MacIsaac RJ, Jerums G, Ekinci EI. Cardio-renal protection with empagliflozin. *Transl Med*. 2016;4(20):409. doi: 10.21037/atm.2016.10.36
- 59) Neuen BL; Oshima M, Agarwal R, Arnott C, Cherney DZ, Langkilde AM, Mahaffey KW, McGuire DK, Neal B, Perkovic V, Pong A, Sabatine MS, Raz I, Toyama T, Wanner C, Wheeler DC, Wiviott SD, Zinman B, Hershpink HJL. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Individual Participant Data from Randomized Controlled Trial. *Circulation HF*. 2022;145 (19) <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.057736>