

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Alteraciones severas de los niveles de potasio extracelular
en pacientes ingresados en un hospital terciario:
desencadenantes clínicos, manifestaciones
electrocardiográficas e impacto pronóstico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Allan Roberto Rivera Juárez

DIRECTORES

Felipe Atienza Fernández

Alberto Tejedor Jorge

Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



Tesis Doctoral

**ALTERACIONES SEVERAS DE LOS NIVELES DE POTASIO
EXTRACELULAR EN PACIENTES INGRESADOS EN UN
HOSPITAL TERCIARIO: DESENCADENANTES CLÍNICOS,
MANIFESTACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS E
IMPACTO PRONÓSTICO.**

Allan Roberto Rivera Juárez

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



Tesis Doctoral

**ALTERACIONES SEVERAS DE LOS NIVELES DE POTASIO
EXTRACELULAR EN PACIENTES INGRESADOS EN UN
HOSPITAL TERCIARIO: DESENCADENANTES CLÍNICOS,
MANIFESTACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS E
IMPACTO PRONÓSTICO.**

Allan Roberto Rivera Juárez

Directores:

Dr. Felipe Atienza Fernández

Dr. Alberto Tejedor Jorge

Prof. Dr. Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz

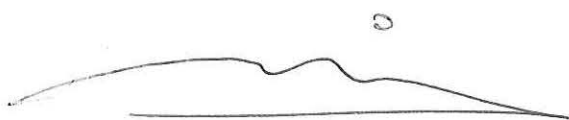
Madrid, 2017

Don Felipe Atienza Fernández, Don Alberto Tejedor Jorge, y Don Francisco Fernández-Avilés Díaz (Catedrático de Cardiología de la Universidad Complutense de Madrid).

CERTIFICAN

Que Don Allan Roberto Rivera Juárez, licenciado en Medicina por la Universidad de San Carlos de Guatemala, ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado "Alteraciones de los niveles de potasio extracelular en pacientes ingresados en un hospital terciario: desencadenantes clínicos, manifestaciones electrocardiográficas e impacto pronóstico" que presenta como Tesis Doctoral para alcanzar el grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid.

Y para que conste, firmamos la presente en Madrid, a 24 de abril de 2017.



Dr. F. Atienza Fernández



Dr. A. Tejedor Jorge



Prof. Dr. F. J. Fernández-Avilés

Indice

AGRADECIMIENTOS.....	1
RESUMEN	3
SUMMARY	9
ABREVIATURAS	14
1) INTRODUCCIÓN.....	17
1.1) POTASIO CORPORAL	17
1.1.1) Regulación renal del K corporal:.....	19
1.1.2) Homeostasis del potasio corporal.....	20
1.2) HIPERKALEMIA.....	25
1.2.1) Definición.....	25
1.2.2) Prevalencia de la hiperkalemia.	26
1.2.3) Clínica.....	28
1.2.4) Hiperkalemia y electrofisiología cardiaca.....	29
1.2.5) Fenocopia Brugada.	37
1.2.6) Etiología y estudio diagnóstico de la hiperkalemia.....	40
1.2.7) Tratamiento.....	48
1.2.8) Pronóstico.....	57
1.3) HIPOKALEMIA.....	59
1.3.1) Definición.....	59
1.3.2) Prevalencia.....	59
1.3.3) Clínica.....	60
1.3.4) Hipokalemia y electrofisiología cardiaca.....	60
1.3.5) Etiología y estudio diagnóstico.....	63
1.3.6) Tratamiento.....	67
1.3.7) Pronóstico.....	70
1.4) Justificación para la realización de la presente tesis doctoral.....	73
2) HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	74
2.1) Objetivo principal.....	75
2.2) Objetivos secundarios.....	75
3) MATERIAL Y MÉTODOS.....	76
3.1) Diseño y población del estudio	76
3.2) Recolección de datos.....	77
3.3) Variables recogidas.....	77
3.4) Análisis estadístico.....	82
4) RESULTADOS.....	83

4.1) Prevalencia y características basales.....	83
4.2) Patrón anual de las alteraciones severas de potasio sérico.....	87
4.3) Factores desencadenantes.	88
4.4) Caracterización electrocardiográfica de las alteraciones severas de K ⁺ sérico.....	90
4.5) Fenocopia Brugada.	95
4.6) Implicaciones pronosticas de las alteraciones severas de K sérico.	102
4.6.1) Mortalidad intrahospitalaria.....	102
4.6.2) Mortalidad a 6 meses.....	106
4.6.3) Recurrencia en el seguimiento.....	107
5) DISCUSIÓN.....	109
6) CONCLUSIONES.....	122
7) BIBLIOGRAFÍA.....	124

AGRADECIMIENTOS.

En primer lugar agradezco a Dios, por darme la bendición de alcanzar esta meta, nada sería posible sin su presencia. A él sea todo el honor y la gloria.

Agradezco a mi esposa Indira por su amor, su inagotable paciencia y apoyo en cada momento, por ser mi mejor amiga y compañera en este viaje emocionante llamado vida. A mi hijo Santiago por ser mi motor e inspiración.

A mis padres por su amor y apoyo incondicional, por creer en mis sueños desde el inicio de mi vida. A mis hermanos por ser mis mejores amigos.

A Felipe Atienza, amigo y mentor, gracias por toda su ayuda, por apoyarme y por creer en mí.

A Alberto Tejedor por su apoyo y paciencia.

A Francisco Fernández-Avilés por todo su apoyo desde el primer día que me presenté al servicio de Cardiología del Hospital Gregorio Marañón, ha sido pieza fundamental en mi formación como cardiólogo y especialista.

A Serena Zhang y Beatriz Sánchez por toda su ayuda.

A Carolina Puertas López y al servicio de Bioquímica del Hospital Gregorio
Marañón.

RESUMEN

Introducción.

El potasio (K^+) es un ion con carga positiva indispensable para la vida humana. La cantidad corporal y su distribución son trascendentales para el funcionamiento adecuado de las membranas celulares excitables, principalmente células cardiacas y neuronales, que dependen de bajas concentraciones de K^+ a nivel extracelular mientras que en el ámbito intracelular su concentración debe ser alta. La concentración plasmática de K^+ normalmente se mantiene dentro de un estrecho rango, entre 3.5 a 5.0 mmol por litro (mmol/L), gracias a múltiples mecanismos que colectivamente crean dicho equilibrio.

Las alteraciones de K^+ en plasma en la población adulta son relativamente comunes en pacientes hospitalizados. Se define como hipokalemia a los valores plasmáticos de K^+ <3.5 mmol/L, mientras que a hiperkalemia si los valores son >5.0 mmol/L. Ambas alteraciones presentan un riesgo vital debido principalmente a la capacidad de producir eventos arrítmicos.

Debido al envejecimiento poblacional, la mayor prevalencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica así como el uso cada vez más frecuente de medicamentos que pueden alterar su homeostasis corporal, se cree que la prevalencia de las alteraciones plasmáticas de K^+ puede haber cambiado en los últimos 15 años.

Las alteraciones severas de K⁺ plasmático, definidas por la mayoría de autores por umbrales para hipokalemia ≤ 2.5 mmol/L y ≥ 6.5 mmol/L para hiperkalemia, han sido escasamente estudiadas en la población de pacientes hospitalizados, se desconocen sus factores predisponentes así como su impacto pronóstico.

Recientemente se han publicados casos de presentación atípica electrocardiográfica en hiperkalemia, usualmente severa, que simula al Síndrome de Brugada (canalopatía con herencia autosómica dominante asociada a muerte súbita); para ello se ha acuñado el término Fenocopia Brugada (FBr). A día de hoy se desconoce la caracterización clínica, electrocardiográfica y arrítmica de estos pacientes.

Objetivos.

El objetivo principal de este estudio es determinar la prevalencia actual de las alteraciones severas de K⁺ plasmático en una muestra no seleccionada de pacientes adultos hospitalizados en un centro terciario, conocer sus desencadenantes clínicos, alteraciones electrocardiográficas así como su impacto pronóstico.

Material y métodos.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, realizado en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) de Madrid, durante los 12

meses del año 2013. Fueron identificados los pacientes mayores de 18 años hospitalizados que presentaron durante el ingreso alteraciones severas de K⁺, definimos hipokalemia severa si la concentración plasmática era ≤ 2.5 mmol/L e hiperkalemia severa si ≥ 6.5 mmol/L. Identificados los casos a través de la base de datos del servicio de Bioquímica del HGUGM, se realizó una revisión detallada de la historia clínica para realizar la caracterización clínica y electrocardiográfica del evento, identificar los factores desencadenantes así como valorar el impacto pronóstico tanto a corto como medio plazo. En el grupo de hiperkalemia hicimos especial hincapié en la identificación de pacientes que presentaran FBr.

Resultados.

Durante el año 2013, 39.501 pacientes fueron ingresados en el HGUGM, 603 presentaron alteraciones severas del K⁺ sérico. La prevalencia estimada de diskalemias severas fue de 1.52%, divididos en 0.91% de pacientes con hipokalemia y 0.61% con hiperkalemia.

Las subpoblaciones de diskalemias severas varían en numerosas características basales, en la hipokalemia predominan las mujeres, comorbilidad oncológica activa y uso de diuréticos tipo tiazida; mientras que el grupo de hiperkalemia presentó mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia), cardiopatía de base, insuficiencia renal crónica así como uso de fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA). Los valores plasmáticos promedio encontrados en el grupo hiperkalemia fueron de 6.9 mmol/L y para hipokalemia

2.4 mmol/L. Respecto a los desencadenantes del evento, en la hiperkalemia la alteración de la función renal (70% del total de causas) y el uso de fármacos ISRR fueron los principales; mientras que en hipokalemia fueron el uso de diuréticos, dieta/aporte bajo de K y pérdidas digestivas con una carga etiológica equilibrada (alrededor de 30% cada uno). Sorprendentemente el porcentaje de electrocardiogramas registrados del evento fue bajo, 44% en los pacientes con hiperkalemia y 26% en hipokalemia; se encontraron diferencias significativas en los parámetros basales, en hiperkalemia menor voltaje de onda P (0.5 vs 1 mV, $p<0.01$), mayor presencia de bloqueo de rama (44 vs 18%, $p<0.01$) y duración del complejo QRS (100 vs 80 ms, $p<0.01$) así como aumento de voltaje de la onda T (4 vs 2 mm, $p<0.01$); en la hipokalemia fue evidente la mayor presencia de infradesnivel del segmento ST (53 vs 8%, $p<0.01$), la prolongación del intervalo QT (476 vs 412 ms, $p<0.01$) así como la presencia de onda U (14 vs 0%, $p<0.01$). El grupo de hiperkalemia presentó más frecuentemente arritmias graves comparado con el grupo de hipokalemia (20% vs 6%, $p=0.01$).

Respecto a la FBr, identificamos 9 casos en el grupo de hiperkalemia; la mayoría eran jóvenes (edad media de 54 años), hombres (78%), presentaban estado crítico y valores de K^+ más altos comparados con el resto de grupo hiperkalemia (7.9 vs 7 mmol/L, $p<0.01$). La etiología más frecuente de la hiperkalemia fue insuficiencia renal aguda. La mortalidad intrahospitalaria fue alta en este grupo (44%) así como la presencia arritmias malignas (44%).

El impacto pronóstico de las alteraciones de K⁺ fue valorada por medio de la mortalidad intrahospitalaria por todas las causas (hiperkalemia 26% vs hipokalemia 19%, p=0.04), mortalidad a 6 meses (hiperkalemia 11% vs hipokalemia 16%, p=0.13) y la recurrencia de la alteración basal de K⁺ en el seguimiento (hiperkalemia 28% vs hipokalemia 15%, p<0.01).

Discusión.

El estudio realizado es, hasta donde sabemos, el primero que aborda ambas alteraciones severas del potasio plasmático en pacientes hospitalizados, hemos conseguido realizar una completa caracterización clínica, electrocardiográfica y arrítmica así como determinar el impacto pronóstico que conllevan. Hemos encontrado prevalencias bajas de ambas alteraciones así como características clínicas y electrocardiográficas basales distintivas para ambas subpoblaciones.

Nuestra serie representa también la primera publicación que compara un grupo de pacientes con hiperkalemia severa con y sin FBr secundaria; hemos encontrado que el grupo FBr eran pacientes más jóvenes, varones, en estado crítico, con valores más altos de K⁺ y con mayor riesgo arrítmico.

Conclusiones.

Las alteraciones severas de potasio son poco frecuentes en pacientes hospitalizados, en el caso de hiperkalemia se presentó predominantemente en contexto de disfunción renal, mientras que en hipokalemia los factores

desencadenantes fueron diversos y equitativamente distribuidos. Los eventos arrítmicos graves fueron más frecuentes en el grupo hiperkalemia, y especialmente en subconjunto que presentó FBr. La mortalidad de ambas alteraciones a corto y medio plazo es alta así como la probabilidad de recurrencia de la alteración basal de K^+ en el seguimiento.

SUMMARY

Introduction

Potassium (K^+) is a positively charged ion indispensable for human life. Potassium total body and its distribution are transcendental for the proper functioning of the excitable cell membranes, mainly cardiac and neuronal cells. Plasma concentration of K^+ is usually maintained within a narrow range, from 3.5 to 5.0 mmol per liter (mmol / L), due to multiple mechanisms that collectively create such a balance.

Plasma K^+ alterations in the adult population are relatively common in hospitalized patients. Hypokalemia is defined as plasma K^+ values <3.5 mmol / L, while hyperkalemia if > 5.0 mmol / L. Both alterations present a vital risk mainly due to the capacity to produce arrhythmic events.

Due to population aging, increased prevalence of hypertension, diabetes mellitus, chronic renal failure and the increasing use of medications that may alter K^+ body homeostasis, it is believed that the prevalence of dyskalemias may have changed in the last 15 years.

Severe plasma K^+ alterations, defined by most authors as thresholds for hypokalemia ≤ 2.5 mmol /L and ≥ 6.5 mmol /L for hyperkalemia, have been poorly studied in the inpatient population; their predisposing factors and prognostic value are unknown.

Recently, cases of atypical electrocardiographic presentation in hyperkalemia, usually severe, have been published, simulating Brugada syndrome (autosomal dominant channelopathy associated with sudden death); for this the term Brugada phenocopy (BPh) has been coined. To date, the clinical, electrocardiographic and arrhythmic characterization of these patients is unknown.

Objectives.

The main objective of this study is to determine the current prevalence of severe plasma K⁺ alterations in an unselected sample of adult hospitalized patients in a tertiary center, to know its etiology, electrocardiographic alterations as well as its prognostic impact.

Material and methods.

We performed an observational, retrospective study at Gregorio Marañón University Hospital (GMUH), Madrid, during the 12 months of 2013. We identified patients older than 18 years of age admitted with severe alterations of K⁺ during hospitalization. We defined severe hypokalemia if the plasma concentration was ≤ 2.5 mmol / L and severe hyperkalemia if ≥ 6.5 mmol / L. Cases were identified through the database of the Biochemistry Department of GMUH. A detailed review of the clinical history was performed to assess clinical and electrocardiographic characterization of the event, to identify the triggers as well as to assess the

prognostic impact both in the short and medium term. In the hyperkalemia group, we made special emphasis on the identification of patients with BPh.

Results.

During 2013, 39,501 patients were admitted to the GMUH, 603 had severe alterations of serum K⁺. The estimated prevalence of severe diskalemiyas was 1.52%, divided into 0.91% of patients with hypokalemia and 0.61% with hyperkalemia.

Subpopulations of severe diskalemiyas varied: hypokalemic patients were more frequently women, active oncologic comorbidity and use of thiazide-type diuretics, while the hyperkalemia group had a higher prevalence of cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia), baseline heart disease, chronic renal failure, and use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor (RAASI) drugs. Mean plasma values found in the hyperkalemia group were 6.9 mmol /L and for hypokalemia 2.4 mmol /L.

Regarding the etiology, hyperkalemic patients presented alterations of renal function (70% of the total causes) and the use of RAASI; while in hypokalemic patients were the use of diuretics, diet / low K⁺ intake and digestive losses with a balanced etiological load (about 30% each). Surprisingly, the percentage of recorded electrocardiograms of the event was low, 44% in patients with hyperkalemia and 26% in hypokalemia.

We found significant differences in baseline parameters, in hyperkalemia lower P wave voltage (0.5 vs 1 mV, $p < 0.01$), greater presence of bundle branch block (44 vs 18%, $p < 0.01$) and greater duration of the QRS complex (100 vs 80 ms, $p < 0.01$) as well as increase voltage of T wave (4 vs 2 mm, $p < 0.01$); in the hypokalemia, greater presence of ST segment depression (53 vs 8%, $p < 0.01$), prolongation of QT interval (476 vs 412 ms, $p < 0.01$) and the presence of U wave were more frequent (14 vs 0%, $P < 0.01$). Hyperkalemia group presented more frequently severe arrhythmias compared to the hypokalemia group (20% vs 6%, $p = 0.01$).

Regarding the BPh, we identified 9 cases in the hyperkalemia group, they were younger (mean age 54 years old), men (78%), presented critical status and higher K^+ values compared to the rest of the hyperkalemia group (7.9 vs 7 mmol / L, $p < 0.01$). The most frequent etiology of hyperkalemia was acute renal failure. Intra-hospital mortality was high in this group (44%) as well as the presence of malignant arrhythmias (44%).

Prognostic impact of K^+ alterations was assessed by all-cause mortality (hyperkalemia 26% vs hypokalemia 19%, $p = 0.04$), mortality at 6 months (hyperkalemia 11% vs hypokalemia 16%, $p = 0.13$) and recurrence of baseline K^+ alteration at follow-up (hyperkalemia 28% vs. hypokalemia 15%, $p < 0.01$).

Discussion.

To the best of our knowledge, this is the first study that addresses both severe alterations of plasma potassium in hospitalized patients. We analyzed the clinical, electrocardiographic and arrhythmic characteristics and determined their prognostic impact. We have found low prevalences of both disorders as well as distinctive baseline clinical and electrocardiographic features for both subpopulations.

Our study is also the first publication comparing a group of patients with severe hyperkalemia with and without secondary BPh; we found that BPh group were younger, usually men, in critical condition, with higher K plasmatic values and associated higher arrhythmic risk.

Conclusions.

Severe potassium disturbances are uncommon in hospitalized patients. While hyperkalemia predominantly occurred in the context of renal dysfunction, hypokalemia the triggers were diverse and evenly distributed. Serious arrhythmic events were more frequent in the hyperkalemia group, especially in the subgroup with BPh. Mortality of both alterations in the short and medium term is high as well as the probability of recurrence of diskalemia during follow-up.

ABREVIATURAS.

AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
ARAI	Antagonistas de los receptores de angiotensina II
BAV	Bloqueo aurículo-ventricular
Ca ⁺	Calcio
CCC	Conducto colector cortical
CPK	Creatinfosfocinasa
DPA	Duración del potencial de acción
ECG	Electrocardiograma
EEC	Espacio extracelular
EIC	Espacio intracelular
FBr	Fenocopia Brugada
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FV	Fibrilación ventricular
GTTK	Gradiente transtubular de potasio
H-K ATPasa	Hidrógeno,potasio ATPasa
Hrs	Horas
IC	Insuficiencia cardiaca
IECA	Inhibidores de la encima convertidora de angiotensina
IK	Canales de K rectificadores retardados

IKr	Canales de K rectificadores retardados rápidos
IKs	Canales de K rectificadores retardados lentos
IKur	Canales de K rectificadores retardados ultrarrápidos
IRA	Insuficiencia renal aguda
IRC	Insuficiencia renal crónica
ISRAA	Inhibidor del sistema renina angiotensina aldosterona
Ito	Corriente repolarizante temprana de K
LDH	Lactato deshidrogenasa
mEq	Miliequivalente
mEq/L	Miliequivalentes/litro
Min	Minutos
Mseg	milisegundos
Na	Sodio
Na-K ATPasa	Bomba de sodio,potasio adenosin trifosfatasa
K	Potasio
ROMK	Canales celulares <i>renal outer medullary potassium</i>
TFG	Tasa de filtrado glomerular
TV	Taquicardia ventricular
UI	Unidades internacionales
Vmax	Velocidad de ascenso de la fase 0 del potencial de acción
Vs	Versus

ZS-9

Cicloclicato de Zirconio

EQUIVALENCIA.

1 mmol = 1 mEq

1) INTRODUCCIÓN.

1.1) POTASIO CORPORAL.

El potasio (K^+) es un ion con carga positiva indispensable para la vida humana. La cantidad corporal y su distribución son trascendentales para el funcionamiento adecuado de las membranas excitables celulares que dependen de bajas concentraciones de potasio a nivel extracelular mientras que en el ámbito intracelular su concentración debe ser alta ⁽¹⁾.

La cantidad de K^+ corporal total es de 55 mmol/kg de peso o 3,500 mmol aproximadamente para una persona de 65 kg ^(2, 3). Su distribución es predominantemente en el espacio intracelular (EIC) -98%- principalmente músculo, hígado y eritrocitos; mientras que el restante 2% se encuentra en el espacio extracelular (EEC) ⁽¹⁾.

La concentración plasmática de potasio normalmente se mantiene dentro de un estrecho rango, entre 3.5 a 5.0 mmol por litro (mmol/L), gracias a múltiples mecanismos que colectivamente crean dicho equilibrio ⁽⁴⁾. Su regulación estricta es esencial para una amplia gama de procesos fisiológicos vitales que incluyen: potencial de reposo de la membrana celular así como la propagación del potencial de acción de células musculares y neuronales, secreción y activación hormonal, mantenimiento del tono vascular, control de la tensión arterial sistémica, motilidad gastrointestinal, equilibrio del estado ácido-base, metabolismo de la glucosa e

insulina, acción mineralocorticoide, capacidad de la concentración renal de K^+ así como el balance de líquidos y electrolitos corporales ⁽⁴⁾.

Una dieta típica occidental contiene aproximadamente 100 mmol de K^+ por día, el intestino absorbe virtualmente todo el K^+ ingerido y es captado a continuación por el hígado y los músculos, siendo escasas las cantidades excretadas por las heces (5-10 mmol al día) ^(3, 5, 6). El K^+ en la dieta pudiese incrementar los niveles plasmáticos dramáticamente, sin embargo diferentes mecanismos fisiológicos rápidamente realizan el paso de K^+ al EIC permitiendo la lenta excreción de K^+ a través de los riñones y manteniendo el equilibrio del K^+ plasmático. Así pues, las variaciones del nivel de K^+ plasmático durante el día no suelen ser mayores del 10% bajo condiciones normales ⁽⁶⁾.

La capacidad adaptativa para evitar la intoxicación por el K^+ ingerido fue descrita por primera vez por Thatcher y Radike quienes notaron que las ratas que recibían dosis progresivas de cloruro de potasio a través de sonda gástrica por un período de 12 días se volvían resistentes a dosis orales normalmente letales de K^+ en ratas no adaptadas, por lo que llamaron a esta respuesta “tolerancia al potasio” ⁽⁷⁾. El mismo fenómeno fue a continuación confirmado en humanos en un estudio que evaluó la respuesta de adultos sanos a ingestas progresivas de K^+ de 100 a 400 mEq al día, la excreción de K^+ urinario casi igualó a la cantidad ingerida al final del segundo día, efecto que estuvo acompañado de una elevación tanto de la secreción de aldosterona como de la concentración plasmática de K^+ (desde 3.8 a 4.8 mEq/litro –mEq/L-). Al día 20, la excreción de K^+ urinario continuaba igualada a la

alta ingesta, pero los niveles plasmáticos de aldosterona regresaron a valores basales y el K⁺ plasmático disminuyó a 4.2 mEq/L ⁽⁸⁾.

1.1.1) Regulación renal del K corporal:

La excreción renal de K⁺ es la principal defensa contra los desbalances crónicos de K⁺, representando el 90-95% de las pérdidas diarias. El K⁺ que es filtrado a nivel glomerular es ampliamente absorbido en el túbulo proximal y en el asa de Henle. Por ello, la tasa de excreción renal de K⁺ está determinada principalmente por la diferencia entre secreción y absorción en el túbulo contorneado distal cortical y el conducto colector ^(3,6).

El túbulo contorneado distal cortical y el conducto colector están compuestos de al menos dos tipos celulares diferentes, llamadas células principales y células intercaladas. Las células principales, que representan el 70-75%, median la reabsorción de sodio (Na⁺) y la secreción de K⁺ y son las dianas de la angiotensina II, aldosterona, antagonistas de los receptores de la aldosterona y los diuréticos ahorradores de potasio. Las células principales aprovechan el gradiente electroquímico establecido por la entrada de Na⁺ dentro de la célula a través del canal de sodio situado en la membrana luminal (objetivo molecular de la amilorida) y la bomba de sodio potasio adenosin trifosfatasa (Na-K ATPasa) de la membrana basolateral, para realizar la secreción de K⁺ a través de 2 clases de canales situados en la membrana luminal. Uno de ellos, los canales de salida de K⁺ denominados ROMK medulares (ROMK, de sus siglas en inglés *renal outer*

medullary potassium) secretan K^+ bajo condiciones normales de flujo tubular y están localizados en la membrana luminal o internalizados dependiendo de la demanda de secreción de K^+ . La otra clase de canales de K^+ son los llamados “de gran conductancia” (conocidos como canales BK), son inactivos bajo condiciones normales pero presentan gran actividad durante situaciones de alto flujo tubular o en condiciones de altas concentraciones de K^+ (3).

Los factores que regulan la secreción de K^+ por las células principales son: la ingesta de K^+ y su concentración plasmática, concentración aumentada de sodio y agua en la nefrona distal, así como la cantidad de ciertas hormonas, principalmente aldosterona.

Las otras células del conducto colector son las células intercaladas, estas median el transporte ácido-base pero puede aumentar la expresión luminal de la bomba hidrógeno-potasio ATPasa (H-K ATPasa) durante estados depletivos de K^+ para aumentar su reabsorción (9).

1.1.2) Homeostasis del potasio corporal.

La homeostasis de potasio denota el mantenimiento del contenido de K^+ corporal total y los niveles de K^+ plasmático dentro de límites estrechos de cara a variaciones amplias potenciales debido a la ingesta de K^+ en la dieta. Conlleva la interacción de dos procesos concurrentes:

a. Balance del potasio externo: regula la excreción renal de K^+ para equilibrarlo a su ingesta, menos las pérdidas extrarrenales así como la corrección de cualquier déficit de K^+ .

El balance externo está compuesto por 3 sistemas de control, 2 de ellos se consideran reactivos y 1 predictivo.

a.1 Sistema de retroalimentación negativo: se cataloga como reactivo, ya que se activa al detectar cambios de nivel de K^+ plasmático, aumentando la excreción renal de K^+ en respuesta al aumento de sus niveles plasmáticos.

En respuesta a una ingesta alta en K^+ que incluye glucosa, la insulina pancreática secretada activa la bomba Na-K ATPasa que introduce el K^+ al EIC, este mecanismo minimiza el incremento plasmático de K^+ postprandial ⁽¹⁰⁾. Durante los períodos entre ingesta de comida, se produce liberación progresiva de los depósitos de K^+ (principalmente hepáticos y músculo esquelético) para su excreción renal y con ello balancear nuevamente el equilibrio corporal de K^+ ⁽⁴⁾. Cuando el consumo de K^+ es capaz de incrementar la concentración plasmática de K^+ , estimula la síntesis de aldosterona y su liberación por las glándulas adrenales que estimulan la actividad y síntesis de la Na-K ATPasa así como de los canales de K^+ luminales en las células principales de los conductos colectores tubulares renales para secretar el exceso de K^+ . La aldosterona también aumenta la secreción

de K^+ a nivel del colon distal que puede llegar a ser importante cuando la función renal está comprometida ⁽¹¹⁾.

De manera contraria, si la ingesta de K^+ es muy baja o sus pérdidas muy altas, la concentración plasmática de K^+ disminuye y la regulación retroactiva redistribuye el K^+ desde el EIC hacia el plasma y minimiza la excreción renal de K^+ . El músculo esquelético se torna resistente a la captura de K^+ inducida por insulina (pero no pierde el efecto a la glucosa) evitando su movimiento al EIC. Así mismo disminuye la expresión de Na-K ATPasa en el músculo esquelético que permite una fuga neta de K^+ desde el EIC hacia el plasma. La hipokalemia suprime la liberación adrenal de aldosterona, por tanto el riñón es capaz de recuperar todo el K^+ filtrado excepto 1% que se perderá inevitablemente. Sumado a todo lo anterior, la bomba H-K ATPasa es activada en el exterior de la células intercaladas a nivel del conducto colector renal para absorber las cantidades remanentes filtradas de K^+ ⁽³⁾.

a.2 Sistema de retroalimentación anticipativo: también reactivo, responde a la ingesta de K^+ , que es independiente de cambios en el nivel de K^+ plasmático, induciendo excreción renal de K^+ .

Caló y colaboradores, durante su estudio de la homeostasis de K^+ valoraron a adultos sanos a quienes administraron suplementos de K^+ (citrato potásico) y realizaron medición de los niveles plasmáticos de K^+ así como sus niveles urinarios en muestras repetidas, encontraron el sorprendente hallazgo que aún los cambios menores de ingesta de K^+ , insuficientes para producir cambios en la concentración

plasmática de K^+ , o en los niveles de aldosterona, producían rápidos cambios en la excreción renal de K^+ ; postulando que este sistema anticipativo podría involucrar un reflejo iniciado a través de sensores de K^+ localizados probablemente a nivel del intestino, sistema venoso hepatoportal o a nivel hepático ⁽¹²⁾.

a.3 Sistema predictivo: parece modular el efecto de los sistemas reactivos, aumentando sus mecanismos fisiológicos en el momento del día en el que la ingesta de alimentos suele ocurrir. Este sistema es controlado por núcleos supraquiasmáticos cerebrales de forma circadiana y está adaptado al ciclo sueño-vigilia. Por ejemplo, bajo condiciones normales en personas que consumen 4 tiempos de comida a intervalos de 6 hrs, la excreción renal inducida por la ingesta es mayor durante el día que durante la noche ⁽¹³⁾. Parece existir una transmisión de señal hacia los túbulos renales con un patrón circadiano para aumentar la excreción de K^+ durante el día.

b. Balance del potasio interno: controla la distribución asimétrica del K^+ corporal total con la mayor parte localizado en el EIC (98%) donde alcanza concentraciones de 150 mmol/L y una mínima cantidad (2%) en el EEC con concentraciones plasmáticas de K^+ entre 3.5-5.0 mmol/L. Esta distribución asimétrica se obtiene por medio de la captación activa celular realizada por la bomba Na-K ATPasa (extrae 3 iones Na^+ de la célula e introduce 2 iones K^+ de ella), así como al flujo pasivo de K^+ (llamada tasa de fuga).

La regulación de la actividad de la bomba de Na-K ATPasa y su síntesis depende de varios factores, tanto insulina como las beta-catecolaminas aumentan su actividad, el pH sanguíneo también afecta su actividad aumentándola en presencia de alcalosis, la situación inversa sucede con la acidemia. La síntesis de la bomba de Na-K ATPasa está estimulada por la presencia de hormona tiroidea, situación que contribuye a la hipokalemia que puede presentarse en pacientes con hipertiroidismo ⁽¹⁴⁾.

ALTERACIONES DE LOS NIVELES DE POTASIO PLASMÁTICO.

Las alteraciones de los electrolitos plasmáticos en la población adulta son comunes tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios. En el ámbito hospitalario predomina la depleción tanto de potasio y sodio, con reportes de prevalencia que alcanzan el 20% para hipokalemia y del 16% para hiponatremia ^(13, 15).

En el ámbito comunitario se han descrito tasas de 17% de alteraciones iónicas que involucraban al sodio, potasio o magnesio, entre ellas la alteración iónica más frecuente afectaba al equilibrio del sodio, seguido de las alteraciones del potasio ⁽¹⁶⁾.

Debido al envejecimiento poblacional, la mayor prevalencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica así como el uso cada vez más

frecuente de medicamentos que pueden alterar la homeostasis corporal del K^+ , se cree que la prevalencia de las alteraciones plasmáticas de K^+ puede haber aumentado en los últimos 15 años.

1.2) HIPERKALEMIA

1.2.1) Definición.

La concentración plasmática anormalmente elevada de potasio o hiperkalemia está definida por valores mayores de 5 mmol/L, si bien dicho valor puede variar ligeramente en función del punto de corte que tenga estandarizado el laboratorio que lo mide.

Es importante definir el concepto de “psedohiperkalemia” que se refiere a las situaciones en las que existe aumento del potasio plasmático medido debido al movimiento del K^+ intracelular hacia fuera de la célula que sucede durante o después que la muestra de sangre ha sido extraída ^(6, 17). Esta situación debe sospecharse cuando no hay una causa aparente de hiperkalemia en un paciente asintomático que no tiene alteraciones electrocardiográficas específicas. Las causas que pueden provocar la psedohiperkalemia son:

- Relacionada a la técnica de extracción de la muestra de sangre. Los mecanismos están relacionados con el trauma mecánico durante la venopunción que puede producir la liberación de K^+ desde los eritrocitos o ser debido al movimiento del K^+ fuera de la célula muscular secundario al

ejercicio repetido de empuñar la mano. Para descartar la pseudohiperkalemia se debe repetir la venopunción sin torniquete ni empuñamiento de la mano de la zona de extracción, si se requiere torniquete éste debe liberarse una vez alcanzada la vena con la aguja y esperar 1 a 2 minutos antes de recoger la muestra.

- Movimiento extracelular del K^+ luego que la agregación plaquetaria y formación de coágulo han sucedido en una muestra sanguínea. La concentración de K^+ sérico normalmente excede el valor real en plasma en 0.1 a 0.5 mEq/L. Aunque esta diferencia no es clínicamente significativa en personas normales, la diferencia puede ser más importante en pacientes con trombocitosis, elevando la concentración sérica de K^+ en 0.15 mEq/L por cada aumento en 100,000/microL del recuento plaquetario. El valor real del K^+ se obtiene en muestras de plasma de sangre no coagulada heparinizada ⁽¹⁸⁾.
- Leucocitosis severa (recuentos >120,000/microL) secundaria a leucemia linfocítica crónica pueden causar pseudohiperkalemia debido a fragilidad celular y liberación secundaria de K^+ desde el EIC.

1.2.2) Prevalencia de la hiperkalemia.

La prevalencia reportada de esta alteración es muy variable debido a que los datos actuales provienen la mayoría de poblaciones seleccionadas. En el ambiente

hospitalario, la prevalencia reportada oscila entre valores de 2.6% hasta 9% (19-22). Sin embargo, la prevalencia en el contexto comunitario puede ser más baja, Liamis y colaboradores describieron valores de 0.9% en personas mayores de 55 años (16).

Cuando se describen las tasas en contextos poblacionales específicos sus valores varían significativamente, especialmente en poblaciones de riesgo. En los estudios realizados en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), la prevalencia varía desde valores de 7.7% hasta tan altos como 54% en IRC terminal, donde el riesgo de presentar hiperkalemia está relacionado con el estadio de la IRC, en el que Einhorn *et al.* describieron valores de *odds ratio* (OR) de 2.24 (IC 95% 2.17 - 2.30) para estadio 3 y OR de 11 (IC 95% 10.34 - 11,69) para estadio 5 (19, 23).

Existen escasos datos epidemiológicos para hiperkalemia severa ($K^+ \geq 6.5$ mmol/L), en los que se estima que la prevalencia en pacientes hospitalizados es baja con tasas entre 0.11 y 0.8% (24, 25).

En lo que respecta a pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida (<40%), existe evidencia robusta que sustenta el uso de fármacos específicos que mejoran el pronóstico, los más estudiados son los inhibidores de la encima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII), betabloqueantes, espironolactona y eplerenona. Sin embargo, cada uno de ellos promueve el aumento de los valores plasmáticos de K^+ por diferentes mecanismos (26-31). En

pacientes hospitalizados por IC descompensada, a pesar de la diuresis agresiva que se obtiene, no es infrecuente observar incremento en los niveles de potasio sérico ⁽³²⁾. Entre 30-50% de los pacientes con IC tienen insuficiencia renal; sin embargo, estos pacientes específicos suelen estar infrarrepresentados en los ensayos clínicos, por lo que las tasas publicadas de hiperkalemia en dichos estudios rondan el 2% al 6% ^(33, 34), hasta alcanzar el 10% en pacientes ambulatorios tras 1 año de inicio de IECAs ⁽³⁵⁾. Así, muchos pacientes con IC que requieren el uso de terapias específicas que mejoran su pronóstico son incapaces de tolerarlos, o si estos medicamentos son utilizados, se prescriben a dosis menores que las óptimas dado el riesgo de producir hiperkalemia ⁽³⁶⁾.

1.2.3) Clínica.

La hiperkalemia usualmente es asintomática y suele encontrarse como un hallazgo en pruebas rutinarias de laboratorio. Sus manifestaciones clínicas, cuando se presentan, involucran a tejidos con capacidad de excitación en las que la hiperkalemia actúa alterando el potencial de reposo de la membrana celular así como la conducción del impulso eléctrico. La sintomatología más importante son alteraciones del ritmo cardiaco, así como debilidad muscular y parálisis en su fase extrema. Habitualmente estas manifestaciones ocurren cuando los valores plasmáticos de K⁺ superan los 6.5 mmol/L en el caso de hiperkalemia crónica y posiblemente a menores niveles en casos de hiperkalemia de aparición aguda ⁽⁶⁾.

Se han descrito casos de debilidad muscular ascendente por hiperkalemia severa que inicia en las piernas y progresa hasta el tronco y ambos brazos, pudiendo progresar a parálisis flácida sistémica que simularía al síndrome de Guillain-Barré ⁽³⁷⁾.

1.2.4) Hiperkalemia y electrofisiología cardiaca.

-Efectos de la hiperkalemia en la producción del impulso y su propagación.

Las concentraciones de Na^+ y K^+ en los compartimentos intra y extracelular juegan un papel vital en la función electrofisiológica del miocardio. Los gradientes de concentración transmembrana de estos iones se mantienen por la bomba de Na^+/K^+ ATPasa de la pared celular, que establece un potencial eléctrico a través de la membrana, que en condiciones de reposo es de -90 mV . El gradiente de K^+ a través de la membrana celular es el factor más importante para establecer este potencial transmembrana, por ello los cambios en el K^+ extracelular pueden producir efectos profundos en la función electrofisiológica del miocito. Debido a lo anterior, cuando aumenta el K^+ extracelular, la magnitud del gradiente de concentración de K^+ a través del miocito disminuye el potencial transmembrana pasando a ser en reposo menos negativo, de -90 a -80 mV ⁽³⁸⁾.

La fase 0 del potencial de acción ocurre cuando los canales de Na^+ dependientes de voltaje se abren y entra Na^+ al miocito disminuyendo el gradiente electroquímico. La velocidad de ascenso de la fase 0 del potencial de acción llamada V_{max} es directamente proporcional al valor del potencial de reposo

transmembrana al momento del inicio de la fase 0. Esto es debido a que el potencial de membrana al inicio de la despolarización determina el número de los canales de Na^+ activados durante la despolarización, que a su vez determina la magnitud de la corriente de entrada de Na^+ y la V_{max} del potencial de acción. La figura 1 describe el potencial de acción en condiciones basales y en hiperkalemia.

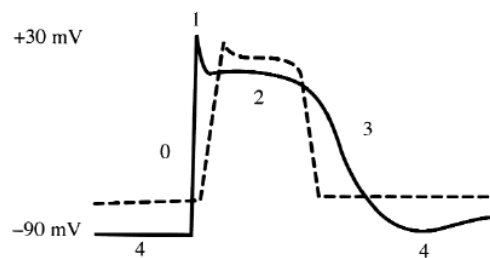


Fig 1. Potencial de acción normal (línea sólida) y potencial de acción en hiperkalemia (línea punteada). Las fases del potencial de acción se designan con números en el potencial de acción normal. Se observa la disminución tanto en el potencial de reposo y la velocidad durante la fase del potencial de acción (V_{max}) en hiperkalemia. La fase 2 y 3 tienen una pendiente más rápida en hiperkalemia. Tomado y traducido de Parham 2006 ⁽³⁸⁾.

La V_{max} es máxima cuando el potencial de reposo transmembrana al inicio del potencial de acción es aproximadamente -75 mV . A la inversa, a medida que el potencial de reposo transmembrana se torna menos negativo (-70 mV), como sucede en la hiperkalemia (Fig 1), el porcentaje de canales disponibles de Na^+ disminuye. Esta disminución conlleva un decremento en la corriente de entrada de Na^+ y consecuentemente disminuye la V_{max} .

Como se ha discutido previamente, el aumento de la concentración del K^+ plasmático resulta en una disminución del potencial de reposo transmembrana (desde -90 mV a -80 mV). A su vez, el potencial umbral disminuye (desde -75 mV a

-70 mV); esta disminución de 5 mV es menor que la disminución en el potencial de reposo. Por lo tanto, la diferencia entre los potenciales de reposo y umbral disminuye a aproximadamente 10 mV (fisiológicamente la diferencia basal es de 15 mV). A medida que los niveles de K^+ aumentan progresivamente en la hiperkalemia, el potencial de reposo transmembrana continúa volviéndose menos negativo y por tanto la V_{max} disminuye, esto último causa enlentecimiento de la conducción miocárdica, manifestada en el electrocardiograma (ECG) por la prolongación progresiva de onda P, intervalo PR y el complejo QRS.

La hiperkalemia también tiene efectos profundos en la fase 2 y 3 del potencial de acción. Luego de la rápida entrada de Na^+ a través de la membrana celular en la fase 0, los iones K^+ salen desde la célula debido al gradiente electroquímico creado por el movimiento del Na^+ , esto se representa en la fase 1 del potencial de acción. A medida que el potencial de membrana alcanza -40 a -45 mV durante la fase 0, los canales de calcio son estimulados, permitiendo la entrada al miocito del ion calcio. La conductancia máxima de estos canales ocurre aproximadamente 50 milisegundos (mseg) después del inicio de la fase 0 y se refleja en la fase 2 del potencial de acción. Durante esta fase, la salida de K^+ está compensada con la entrada de calcio por lo que la carga eléctrica a través de la membrana celular se mantiene constante, fase llamada “meseta del potencial de acción”. Durante la fase 3, ocurre el cierre de los canales de calcio, mientras que los canales de K^+ continúan extrayéndolo de la célula que termina restaurando el potencial electronegativo de la membrana ⁽³⁸⁾.

La principal fuente de corrientes repolarizantes por tanto se origina por el movimiento de salida de iones K^+ a través de sus canales específicos. Dentro de estos canales existe un subgrupo que se denominan “rectificadores retardados” (IK) a fin de distinguir el comienzo relativamente lento de esta corriente comparada con otras corrientes cardiacas como por ejemplo la corriente precoz de salida de potasio denominada Ito. Los 3 componentes de IK que se han identificado son IKur (ultrarápida), IKr (rápida) e IKs (lenta), cada uno de los cuales tiene distintas propiedades de voltaje y de dependencia del tiempo, las 3 corrientes rectificadores son responsables de la repolarización tardía de fase 2 y fase 3 de los miocitos cardiacos y de las fibras de Purkinje (tejido de conducción) ⁽³⁹⁾.

En el miocardio normal, la corriente IKr está uniformemente distribuida en la pared miocárdica, la densidad de IKs es mucho menor en el mesocardio comparado con el epicardio y endocardio; mientras que la densidad de las corrientes Ito se incrementan desde el endocardio hasta el epicardio. Este concepto se ejemplifica en la figura 2, donde la menor cantidad de IKs en el mesocardio produce mayor duración del potencial de acción, y las corrientes Ito producen el notch en el potencial de acción durante la fase 1 (repolarización temprana) en el epicardio y en el mesocardio. La repolarización completa del epicardio se corresponde con el pico de la onda T, mientras que la repolarización del mesocardio con el final de la onda T ⁽⁴⁰⁾.

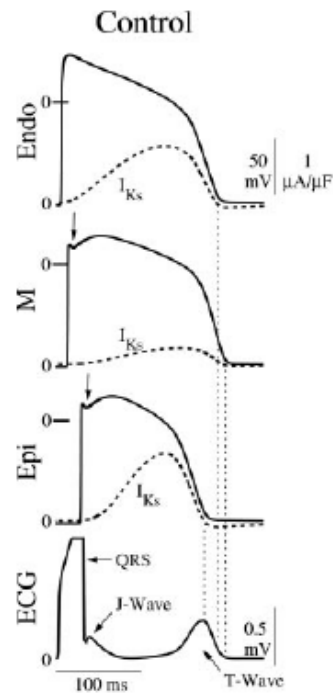


Figura 2. Efectos de la heterogeneidad de I_{Ks} e I_{to} en la morfología del potencial de acción y las ondas en el ECG. Tomado de Gima y Rudy 2002 (40). J-Wave = onda J, T-Wave = onda T.

La corriente I_{Kr} es la principal responsable de la salida de K^+ durante la fase 2 y 3 del potencial de acción cardiaco, estos canales son sensibles a los niveles extracelulares de K^+ y su conductancia es directamente proporcional a ello, por tanto en la hiperkalemia se produce más salida de K^+ desde el miocito que produce aceleración en la pendiente de la fase 2 y 3 del potencial de acción que conlleva acortamiento del tiempo de repolarización (41). Este es el mecanismo responsable de las alteraciones electrocardiográficas tempranas de la hiperkalemia en la morfología de la onda T y el intervalo QT (Figura 3).

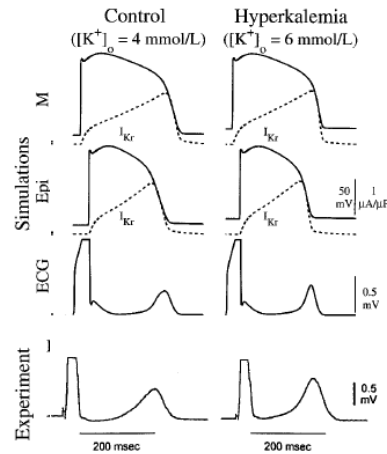


Figura 3. Hiperkalemia y su efectos en los canales I_{Kr} miocárdicos. Tomado de Gima y Rudy 2002 ⁽⁴⁰⁾.

En resumen, los efectos tempranos de la hiperkalemia leve en la función del miocito son incrementar su excitabilidad debido al cambio del potencial de reposo transmembrana a un valor menos negativo y así acercarlo al potencial umbral que en el ECG producirá acortamiento del QT y aumento de la amplitud de la onda T; pero a medida que aumentan los niveles de K^+ plasmático ocurre disminución de la velocidad de conducción dando lugar a la prolongación progresiva de onda P, intervalo PR y el complejo QRS ^(42, 43). Dentro de la hiperkalemia moderada se describe también la disminución del voltaje de la onda P que refleja la sensibilidad de los miocitos auriculares a las concentraciones elevadas de K^+ plasmático. Aunque la onda P puede llegar a desaparecer completamente, la conducción desde el nodo sinusal al ventrículo puede persistir, esto ha dado lugar a la teoría de que los haces de conexión internodales (nodo sinusal a nodo auriculo ventricular -AV-) son resistentes a la hiperkalemia ⁽⁴⁴⁾.

En la hiperkalemia severa, la conducción aurículo-ventricular disminuye de manera significativa, esta conducción alterada a través del nodo AV se atribuye a que la corriente de entrada rectificadora de K-sensible a la adenosina se encuentra potenciada por la hiperkalemia, pudiendo llegar a producir latidos de escape o ritmos de escape. A medida que aumenta la hiperkalemia el QRS continúa ensanchándose y puede fusionarse a la onda T creando un ritmo sinusoidal que puede degenerar en taquicardia ventricular (TV) o fibrilación ventricular (FV) (38, 40, 45).

La tabla 1 muestra un resumen de las alteraciones clásicamente descritas en función de la gravedad de la hiperkalemia (46).

Tabla 1. Alteraciones electrocardiográficas en relación a los niveles de potasio sérico.

Nivel de potasio sérico	Anormalidad en ECG esperada
Hiperkalemia leve (5-6 mmol/L)	Ondas P altas, base estrecha Acortamiento del QT
Hiperkalemia moderada (6-7 mmol/L)	Ensanchamiento inicial del QRS Prolongación del intervalo PR Disminución de amplitud de onda P
Hiperkalemia severa (>7 mmol/L)	Ausencia de onda P Ensanchamiento progresivo QRS Patrón de QRS sinusoidal, FV, asistolia

FV: fibrilación ventricular

La prevalencia en la vida real de las alteraciones electrocardiográficas es relativamente baja y parece estar correlacionada con la severidad de la

hiperkalemia ⁽⁴⁷⁾. En el estudio realizado por Acker y colaboradores en pacientes hospitalizados con hiperkalemia moderada-severa ($K^+ \geq 6$ mmol/L) sólo el 46% de los pacientes presentaron alteraciones electrocardiográficas específicas, mientras que en el subgrupo de pacientes con $K^+ > 6.8$ mmol/L el porcentaje tan sólo aumentaba a 56% ⁽⁴⁸⁾. Por su parte, Motague y colaboradores reportaron prevalencias más bajas de alteraciones en el ECG, también tomaron como punto de corte $K^+ > 6$ mmol/L, siendo de 18% para criterios estrictos de hiperkalemia y 52% para cualquier cambio reportado no específico de hiperkalemia ⁽⁴⁹⁾.

La sensibilidad del electrocardiograma es todavía menor en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) especialmente en estadio avanzado, probablemente debido a que un porcentaje significativo de este grupo de pacientes presenta hiperkalemia crónica que puede activar mecanismos adaptativos poco aclarados que dan lugar a la menor expresividad electrocardiográfica ⁽⁵⁰⁾. La alteración en el ECG más representativa en este grupo de pacientes involucra a la onda T tanto a nivel de su amplitud, así como su duración ⁽⁵¹⁾. Respecto a esto último, la duración de < 120 ms se ha asociado con hiperkalemia ⁽⁵²⁾.

Se han descrito alteraciones atípicas relacionadas con la hiperkalemia, dentro de las que se encuentran: bloqueo aurículo-ventricular (BAV) completo, bloqueo fascicular, bloqueo de rama o alteraciones del eje del QRS ^(45, 52).

Recientemente se ha descrito el concepto de hiperkalemia intersticial, en la cual existen valores plasmáticos de K^+ normales con niveles tisulares circunscritos

elevados de K^+ como resultado de isquemia local, el ejemplo más representativo de la hiperkalemia intersticial es la isquemia miocárdica aguda, durante la cual el sodio intracelular se acumula debido al desbalance neto que involucra a la entrada de sodio al espacio intracelular aumentada y a la disminución de la acción de la bomba de Na-K ATPasa causada por los niveles disminuidos de ATP. Cuando aumenta la concentración de Na^+ intracelular, el K^+ debe salir para compensar las cargas positivas intracelulares. Sin el lavado por la circulación coronaria, la salida neta de K^+ causa hiperkalemia intersticial que se acumula rápidamente, alcanzando concentraciones de 10 a 15 mmol/L en los primeros 10 minutos de isquemia. La hiperkalemia intersticial durante la isquemia aguda tiene todas las acciones electrofisiológicas descritas para la hiperkalemia sistémica, complicada adicionalmente por la hipoxia, acidosis y otros componentes de la isquemia ⁽⁴⁴⁾.

1.2.5) Fenocopia Brugada.

El síndrome de Brugada (SBr) es una patología cardíaca que se engloba entre las canalopatías, entidades que presentan afectación de los canales iónicos cardíacos pero sin evidencia de afectación estructural. El SBr es una enfermedad hereditaria en la mayoría de los casos, con patrón de herencia autosómico dominante, se caracteriza por ascenso del segmento ST en derivaciones precordiales derechas en el ECG e incidencia aumentada de muerte súbita. El patrón ECG encontrado en las derivaciones V1-3 puede ser tipo 1 o tipo 2 (Figura 4), su presentación puede ser dinámica y algunas veces se encuentra oculta. Las manifestaciones electrocardiográficas cuando están ocultas pueden

desenmascararse con test de provocación con bloqueantes de los canales de sodio o durante un proceso febril.

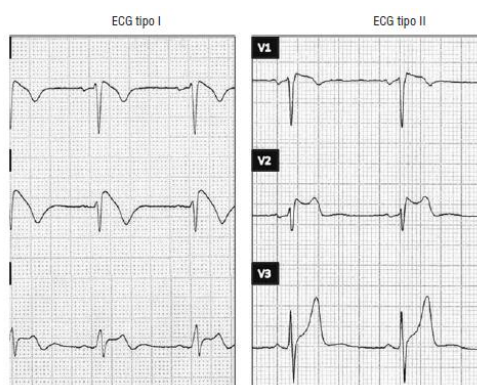


Figura 4. Patrón de Brugada tipo 1 y 2. Tomado de Benito et al 2009 ⁽⁵⁴⁾.

Recientemente se han publicado diferentes casos de presentación reversible del patrón electrocardiográfico similar al SBr, en ausencia de la enfermedad congénita, que suceden en contexto de diferentes patologías o uso de algunos fármacos. En 2010, Riera y colaboradores acuñaron el término Fenocopia Brugada (FBr) por primera vez en un caso publicado de síndrome de infusión de propofol ⁽⁵⁵⁾. Posteriormente fue propuesta una clasificación etiológica de la FBr ⁽⁵⁶⁾, las situaciones que pueden inducir la FBr involucran seis categorías: causas metabólicas donde hiperkalemia es una de las principales, compresión mecánica, isquemia miocárdica y embolismo pulmonar, patología pericárdica o miocárdica, modulación del filtro de ECG y la categoría miscelánea ⁽⁵⁷⁻⁶³⁾.

Para diferenciar un caso entre FBr y un verdadero SBr deben cumplirse ciertos criterios (los 4 primeros son mandatorios):

1. Patrón ECG con morfología tipo 1 o 2 de SBr.

2. El paciente debe presentar una causa potencial identificable de FBr.
3. El patrón ECG tipo SBr desaparece luego de la resolución de la causa potencial de FBr.
4. Existe baja probabilidad clínica pretest de SBr verdadero, determinado por la ausencia de síntomas, antecedentes personales o familiares de síncope o muerte súbita.
5. Test de provocación con bloqueantes de canales de sodio negativo.
6. El test de provocación no es mandatorio si ha ocurrido manipulación quirúrgica del tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD).
7. Test genético negativo (criterio deseable pero no obligatorio debido a la baja sensibilidad del test –entre 20 y 30%-) ⁽⁶²⁾.

Recientemente, Anselm y colaboradores han introducido una nueva clasificación de la FBr, las denominan tipo 1 y 2 en función de los patrones ECG. Dentro de estas categorías agregan la subclasificación A, B y C. Clase A incluye casos que cumplen con todo los criterios diagnósticos obligatorios incluyendo un test de provocación negativo. Clase B incluye casos de FBr sospechosos, sin embargo no todos los criterios mandatorios se cumplen, como en los que el test provocador está pendiente o no es posible debido a alguna razón (pérdida en el seguimiento o muerte). Clase C incluye casos altamente sospechosos de FBr pero en los que el test de provocación no está justificado o no está clínicamente indicado, como en pacientes con manipulación reciente del TSVD o la FBr es secundaria a uso inapropiado del filtro de alto-paso del ECG ⁽⁶²⁾.

A día de hoy se desconoce la prevalencia, caracterización clínica, electrocardiográfica y arrítmica de los pacientes que presentan este patrón atípico en la hiperkalemia.

1.2.6) Etiología y estudio diagnóstico de la hiperkalemia.

El diagnóstico de hiperkalemia se establece cuando los valores séricos de K^+ superan 5.0 mEq/L y se ha excluido pseudohiperkalemia. La evaluación a continuación debe enfocarse en buscar la etiología específica comenzando con una historia clínica detallada.

La búsqueda diagnóstica debe estar guiada por las 3 causas principales de hiperkalemia: ingesta aumentada de K^+ , liberación de K^+ desde las células y alteración de la excreción renal de K^+ .

--Ingesta aumentada de K^+ : en contexto de función renal normal, la excreción de K está equilibrada a la ingesta ⁽⁸⁾. Por otro lado, cuando existe alteración de la función renal, la dieta rica en K^+ puede derivar en hiperkalemia; esta es una de las causas principales de hiperkalemia en pacientes con IRC en estadio terminal.

--Liberación de K^+ desde las células: se puede dividir en 2 contextos, cuando se debe a lisis celular o si existe liberación de K^+ con membrana celular intacta.

a) Liberación de K^+ debido a lisis celular: Puede ser secundaria a daño tisular como en el síndrome de lisis tumoral, hemólisis intravascular debido a síndrome de respuesta inflamatoria aguda, anemia hemolítica severa, hemólisis con grandes hematomas, quemaduras extensas, rhabdomiolisis o hipotermia. En estas causas, la bioquímica sérica puede ayudar en identificar la causa; por ejemplo, la elevación de fosfato y urato sérico sugeriría síndrome de lisis tumoral, creatinfosfoquinasa (CPK) aumentada en la rhabdomiolisis y lactato deshidrogenasa (LDH) aumentada en caso de hemólisis.

b) Liberación de K^+ con membrana celular intacta: La actividad de la bomba de Na-K ATPasa (encargada de mantener el gradiente de K^+ entre el EIC y EEC) es estimulada por 2 hormonas principalmente, la insulina y las beta-catecolaminas. Por tanto, el déficit de insulina, como en el caso de la diabetes descompensada o el ayuno prolongado, así como el uso de betabloqueantes especialmente no selectivos pueden provocar la elevación de los niveles de K^+ sérico por inhibición de la actividad de la Na-K ATPasa. Los beta bloqueantes tipo 1 selectivos como el atenolol han demostrado un mínimo efecto sobre los niveles de K^+ sérico debido que la actividad del receptor beta-2 de la Na-K ATPasa se encuentra intacto ⁽⁶⁴⁾. Así mismo, la digoxina también produce inhibición de la bomba de Na-K ATPasa de forma dosis dependiente, habiéndose asociado la intoxicación por este fármaco a hiperkalemia severa.

El equilibrio ácido-base sanguíneo tiene influencia en los niveles de K⁺ extracelular. En la acidosis metabólica, los cationes son llevados al EIC y para mantener el voltaje eléctrico de la membrana celular debe existir movilización de K⁺ fuera de ella ⁽⁶⁵⁾. La acidosis respiratoria también parece un efecto en el mismo sentido sobre los niveles de K⁺ aunque de menor magnitud ⁽⁶⁶⁾, aunque se ha encontrado que dicha respuesta se incrementa con acidosis más severas y de evolución más prolongada ⁽⁶⁷⁾.

El ejercicio físico también puede producir intercambio celular de K⁺ debido al retraso entre la salida rápida de K⁺ celular muscular (durante la repolarización) y su recaptura por la bomba de Na-K ATPasa. En el ejercicio vigoroso, el consumo de ATP aumenta la apertura de canales de K⁺ dependientes de ATP adicionales, promoviendo mayor salida de K⁺ desde la célula.

--Alteración de la excreción renal de K⁺: el riñón es la principal defensa contra los desbalances crónicos del K⁺ corporal, llegando a representar el 90-95% de las pérdidas diarias, es por ello que su disfunción es la causa más frecuente de hiperkalemia ^(2, 22). La historia clínica y datos básicos analíticos ayudan a diagnosticar la disminución de excreción de K⁺ renal pero a veces es necesaria una evaluación adicional. El gradiente transtubular de K⁺ (GTTK) estimado por la siguiente fórmula:

$$\text{GTTK} = \frac{\text{K}^+ \text{ orina} \times \text{Osmolaridad plasma}}{\text{K}^+ \text{ plasma} \times \text{Osmolaridad orina}}$$

expresa la magnitud de la concentración de K⁺ en la orina comparada con la concentración en el conducto colector cortical (CCC) inicial, debido a la excreción

de K^+ . La osmolaridad de la orina debe ser igual o mayor que la osmolaridad sérica, y el sodio urinario debe ser mayor de 25 mEq/L de modo que una cantidad adecuada de sodio alcanza el CCC. El GTTK normal es de 8-9, pero puede ser mayor de 11 en casos de ingesta alta de K^+ . En pacientes con hiperkalemia crónica, GTTK < 5 es indicativo de alteración de la excreción renal de K^+ . Como alternativa, se ha propuesto que en una muestra de orina puntual de un paciente con hiperkalemia, el cociente K^+ urinario/creatinina urinaria < 200 mEq K/gm de creatinina, indica alteración de la excreción renal de K^+ (68).

La excreción de K^+ renal puede estar alterada básicamente por 3 razones: insuficiencia renal, volumen plasmático efectivo disminuido o alteración de la acción de la aldosterona (por disminución en su producción o resistencia a su efecto en la nefrona distal) (8, 64).

1. Hiperkalemia debido a insuficiencia renal: el diagnóstico diferencial de la hiperkalemia requiere la valoración de la creatinina sérica y la tasa de filtrado glomerular (TFG). En la insuficiencia renal aguda (IRA), la disminución rápida de la TFG conlleva la disminución de la llegada de sodio y agua al CCC y por tanto la reducción de la excreción de K^+ ; esto explica que la hiperkalemia se asocia a las formas oligúricas de IRA más que en las formas no oligúricas. En la IRC, la capacidad de cada nefrona para excretar K^+ está aumentada bajo la influencia de la aldosterona así como la mayor actividad de la Na-K ATPasa tubular distal. A medida que la función renal empeora y la excreción urinaria se reduce, habrá menor llegada de sodio y

agua al CCC y aparecerá hiperkalemia. En casos de hiperkalemia en IRC ligera o moderada, otras causas adicionales a la propia disfunción renal deben ser buscadas.

2. Hiperkalemia debido a volumen plasmático efectivo disminuido: la llegada de sodio y agua al CCC es imprescindible para la adecuada excreción renal de K⁺. La reducción del volumen plasmático efectivo puede ocurrir en hipovolemia pero también en situaciones con hipervolemia relativa, como en la insuficiencia cardíaca, cirrosis (componente de vasodilatación) o pérdidas a tercer espacio.

3. Alteración de la acción de la aldosterona: puede deberse a producción disminuida o resistencia a su acción en el CCC. Para su correcto diagnóstico se requiere la valoración de la renina plasmática y los niveles de aldosterona. Los niveles de renina se pueden medir por 2 métodos: actividad de la renina plasmática en plasma incubado a 37°C en la que el angiotensinógeno plasmático se convierte en angiotensina I por la acción de la renina, ésta última es medida por radioinmunoensayo, siendo la actividad de la renina equivalente a la cantidad de angiotensina I, sus valores normales son 1-4 ng/ml/h. La renina plasmática activa también se puede medir y sus valores normales son entre 8 y 35 mU/L. De ambos métodos, se prefiere la actividad de renina plasmática ya que los valores de renina plasmática activa son muy vulnerables a diferentes cambios hormonales y concentraciones de sodio y agua. Respecto a la medición de los niveles de

aldosterona, se miden de forma directa en plasma durante la mañana, sus valores normales son 5-30 mg/dl. De la medición de ambas (renina y aldosterona) se desprende un diagnóstico diferencial para encontrar la causa específica de la hiperkalemia en este contexto.

a) Hiperkalemia por disminución del estímulo para producir aldosterona:

el ejemplo más representativo es el hipoaldosteronismo hiporreninémico, comúnmente encontrado en diabéticos de edad avanzada (50%) con insuficiencia renal leve a moderada. Es responsable de 50-75% de las causas de hiperkalemia de causa inicial desconocida. La hiperkalemia suele ser leve, a menos que existe otra causa concomitante de hiperkalemia (ej. uso de IECAS). El hipoaldosteronismo también puede deberse a fármacos como el Aliskiren, inhibidor de la actividad de la renina, utilizado como antihipertensivo. Los IECAS también inhiben la producción de aldosterona por el bloqueo de la conversión de angiotensina I en angiotensina II, mientras que los ARA II a través de bloquear el receptor tipo 1 de la angiotensina II. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) inhiben la producción de prostaglandinas, sustancias necesarias para la liberación de la renina. Finalmente, la ciclosporina inhibe la actividad de la renina.

b) Hiperkalemia debido a defecto primario de producción de aldosterona.

La insuficiencia adrenal primaria o enfermedad de Addison se produce por la destrucción de las glándulas suprarrenales por infecciones (tuberculosis, meningococcemia, virus de inmunodeficiencia humana) o enfermedades autoinmunes; se caracteriza por deficiencia de cortisol y

aldosterona. Además, la producción disminuida adrenal de aldosterona puede ser secundaria a causas hereditarias como el déficit de la enzima 21-hidroxilasa o hipoaldosteronismo aislado con herencia autosómica recesiva.

- c) Hiperkalemia por resistencia de la nefrona distal a la aldosterona. Los diuréticos ahorradores de potasio “espironolactona y eplerenona” antagonizan a la aldosterona a nivel de su receptor intracelular; mientras que “amilorida y triamtereno” y los antibióticos trimetoprim y pentaminida tienen similares efectos por la inhibición de los canales de sodio en la nefrona distal. Si la reabsorción de sodio está alterada en las células principales, la relativa electronegatividad del lumen del CCC está reducida y con ello la excreción de K^+ . La ciclosporina, además de reducir la actividad de la renina, también actúa directamente en las células principales y disminuye la excreción de K^+ por la inhibición de la bomba de Na-K ATPasa y posiblemente los canales de K^+ .

El pseudohipoaldosteronismo se caracteriza por la resistencia renal a la aldosterona que produce hipovolemia, pérdida de sodio, hiperkalemia y elevación de los niveles de renina y aldosterona. Existe una forma adquirida secundaria a defecto tubular debido a uropatía obstructiva, pielonefritis crónica, nefritis intersticial aguda o amiloidosis; así como dos formas hereditarias ⁽⁸⁾.

Un algoritmo diagnóstico de hiperkalemia basado en la etiología, fisiopatología y hallazgos de laboratorio, se presenta a continuación (Fig. 5):

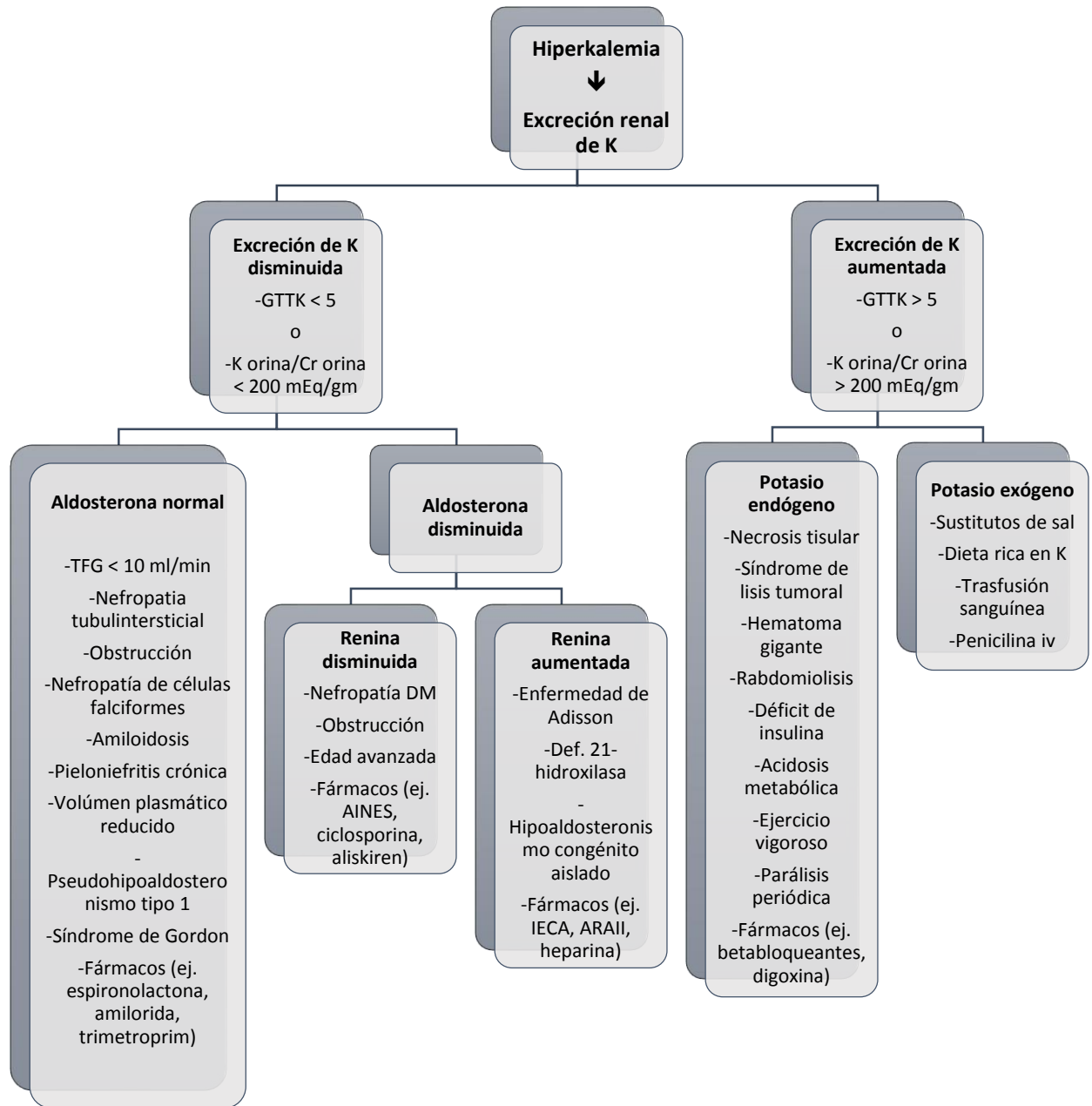


Figura 5. Algoritmo diagnóstico de hiperkalemia. Tomado de Eleftheriadis 2012 (65).

1.2.7) Tratamiento.

La urgencia del tratamiento varía con la causa y la presencia o ausencia de síntomas o signos asociados a la hiperkalemia. La mayoría de las sociedades recomiendan iniciar tratamiento inmediato cuando existen cambios en el ECG/síntomas graves o cuando los niveles de K^+ son >6.5 mEq/L no importando si hay manifestaciones clínicas o electrocardiográficas, o incluso en pacientes con valores menores de K^+ sérico pero con incrementos rápidamente progresivos ⁽³⁸⁾.

Es recomendable mantener monitorización cardíaca continua y realizar ECGs seriados en los pacientes que requieren terapias agudas para la hiperkalemia.

Existen tres abordajes diferentes para el tratamiento de la hiperkalemia:

- Antagonizar los efectos del potasio en la membrana celular a través del uso de calcio.
- Conducir el K^+ extracelular al espacio intracelular
- Extraer el exceso de K^+ corporal

Terapia para antagonizar los efectos del potasio en la membrana celular.

El primer tratamiento de la hiperkalemia debiera ser la administración de calcio (Ca^{+}) intravenoso que antagoniza el efecto del K^+ en la membrana celular ⁽⁶⁹⁾.

En el contexto de la hiperkalemia, el potencial de reposo transmembrana cambia a un valor menos negativo (de -90 a -80 mV), por lo que está más cerca del potencial umbral (-75 mV), resultando en mayor excitabilidad celular. Cuando administramos Ca^{2+} , el potencial umbral cambia a un valor menos negativo (de -75 a -65 mV) por tanto se restaura la diferencia basal de -15 mV entre el potencial de reposo-umbral. Además, en células con potenciales de acción dependientes de Ca^{2+} , como las células marcapasos del nodo sinusal y auriculo-ventricular, un incremento en la concentración del Ca^{2+} extracelular aumentará la magnitud de la corriente de entrada de Ca^{2+} y la V_{max} por incremento del gradiente electroquímico a través del miocito; esto acelera la propagación del impulso en dicho tejido y revierte la desaceleración que produce la hiperkalemia severa.

Los efectos del Ca^{2+} se producen en 1-3 minutos (min) pero duran sólo 30 a 60 min. Por tanto, no debe utilizarse como monoterapia y se necesita tratamiento definitivo para disminuir la cantidad de K^{+} sérico. Existen 2 presentaciones farmacológicas del Ca^{2+} : cloruro y gluconato. El cloruro de Ca^{2+} contiene 3 veces más concentración de calcio elemental comparado con el gluconato de Ca^{2+} (13.6 versus vs 4.6 mEq en 10 ml de solución al 10%).

La dosis usual del gluconato de Ca^{2+} es 1000 mg (10 ml de una solución al 10%), mientras que la dosis de cloruro de Ca^{2+} es 500 a 1000 mg (5 a 10 ml de una solución al 10%), se administra cualquiera de ellas en 2-3 minutos de forma intravenosa. La dosis puede repetirse luego de 5 minutos si las alteraciones en el ECG persisten o recurren. No debe administrarse en soluciones que contengan

bicarbonato debido al riesgo de precipitación por la formación de carbonato de Ca^{+} .

Debido a que el Ca^{+} puede potenciar la toxicidad por digoxina, en aquellos pacientes usuarios de éste fármaco deben utilizarse sales de Ca^{+} únicamente cuando aparezcan alteraciones electrocardiográficas graves (pérdida de la onda P o ensanchamiento del QRS) e infundirlas a un ritmo más lento (por ejemplo diluir 1000 mg de gluconato de Ca^{+} en 100 ml de suero glucosado al 5% en 30 minutos).

Conducir el K^{+} extracelular al espacio intracelular.

Existen varias líneas de tratamiento que promueven el paso de K^{+} al EIC.

- Insulina: estimula la acción de la bomba de Na-K ATPasa, este efecto es independiente al efecto de la insulina sobre la glucosa. Se administran 10 unidades internacionales (UI) de insulina de acción rápida intravenosa, seguidas de control cercano de glicemias cada hora. Se suele administrar con 50 ml de suero con glucosa al 50% o 500 ml de suero con glucosa al 10% en pacientes normoglicémicos, sin embargo en pacientes hiperglicémicos (glicemia > 250 mg/dl) no es necesario. El efecto de la insulina sobre el K^{+} se observa en 10-20 min de su administración, persiste durante 4 a 6 horas (hrs), y suele provocar la disminución de 0.5-1.2 mEq/L de los niveles de K^{+} sérico ⁽⁷⁰⁾. Aunque los pacientes con insuficiencia renal pueden ser resistentes al efecto hipoglicemiante de la insulina, no son

resistentes al efecto de disminución del K^+ debido a que la actividad de la Na-K ATPasa está preservada ⁽⁷¹⁾.

- Salbutamol: activa la bomba de Na-K ATPasa a través de los receptores beta-2 con efecto aditivo a la insulina ⁽⁵⁾. El inicio de acción es inmediato con una duración promedio del efecto de 1 a 2 horas, suelen producir la disminución de 0.5 a 1.5 mEq/L de K sérico. Puede administrarse por vía intravenosa (no disponible ésta presentación en Estados Unidos de América) a dosis de 0.5 mg, o nebulizada a dosis más altas (4 a 8 veces más) que las utilizadas para broncodilatación (10-20 mg vs 0.5 mg).
- Bicarbonato de sodio: puede promover el intercambio transmembrana de K^+ a través del incremento del pH, sin embargo, su uso rutinario es controvertido. En un estudio realizado por Blumberg y col, la administración de dosis altas (390 mEq iv en 6 hrs) no produjo cambio del K^+ sérico hasta las 4 hrs después de la infusión del bicarbonato (disminuyó los niveles de K en 0.7 mEq/L), sin embargo a las 6 hrs el decremento fue sólo de 0.35 mEq/L ⁽⁷²⁾. Por tanto, debido a la falta de un efecto rápido y sostenido, debiese reservarse para situaciones con acidosis metabólica coexistente o cuando hay otra indicación de su administración. No debe utilizarse como monoterapia.

Extracción de K⁺ corporal.

Las modalidades terapéuticas presentadas anteriormente producen la disminución del K⁺ sérico sólo transitoriamente, por lo que es necesario tratamiento adicional para extraer K⁺ corporal.

Existen tres modalidades: diuréticos, resinas de intercambio catiónico y la diálisis.

- Diuréticos de asa y tiazida: incrementan la pérdida de K⁺ a través de la orina en pacientes con función renal normal o ligera a moderadamente alterada, particularmente cuando se combinan con hidratación salina para mantener la llegada de sodio y agua en la nefrona distal.
- Resinas de intercambio catiónico: pueden administrarse vía oral o rectal, su mecanismo de acción es producir intercambio de cationes a nivel intestinal. Presentan un efecto lento, se ha descrito disminuciones de K⁺ sérico de 1 mEq/L a las 24 hrs de su inicio. En el caso del poliestireno de sodio (Kayexalate®), cada gramo extrae 0.5-1 mmol de K⁺ e intercambia en su lugar 2-3 mmol de sodio por lo que su uso puede asociar una administración significativa de sodio, con riesgo potencial de sobrecarga de volumen; por ello se ha diseñado el poliestireno de calcio (Resincalcio®) que evita este efecto sobre la volemia al realizar intercambio de Ca⁺ por K⁺. El uso a largo plazo de éstas resinas está desaconsejado por el riesgo reportado de necrosis intestinal (ileocolónica), sangrado y perforación,

especialmente en pacientes post-operados, o que presentan obstrucción intestinal o uso concomitante de opiáceos ⁽¹³⁾.

- Diálisis. Está indicada si las medidas descritas previamente son inefectivas y la hiperkalemia es severa. Se prefiere la hemodiálisis debido a que la tasa de extracción de K^+ es más rápida que con la diálisis peritoneal. La hemodiálisis puede extraer 25 a 50 mEq de K^+ por hora, su variabilidad se debe al K^+ sérico inicial, el tipo y área de superficie del dializador utilizado, la tasa de flujo sanguíneo, la duración de la diálisis, así como la concentración de K^+ del dializado.

El tratamiento a largo plazo en la hiperkalemia continúa siendo un reto. El uso potencial a largo plazo de las resinas que evitan la absorción intestinal de K^+ está desaconsejado debido a los efectos adversos descritos. Recientemente se han publicado estudios de fármacos novedosos que describiremos a continuación, que por los resultados preliminares se muestran prometedores en el tratamiento crónico de estos pacientes ⁽⁷³⁻⁷⁵⁾.

- Ciclosilicato de Zirconio (ZS-9): es un catión intercambiador altamente selectivo, no reabsorbible, que atrapa K^+ en el tracto digestivo e intercambia por sodio e hidrogeniones. Se han publicado 2 estudios de fase 3 que han demostrado disminución significativa de los niveles de K^+ en paciente con hiperkalemia comparado con placebo. Packham y colaboradores valoraron el ZS-9 en pacientes con hiperkalemia moderada (K^+ 5-6.5 mmol/L), en un

estudio compuesto por 2 fases; en la fase inicial se aleatorizaron 754 pacientes a recibir 4 dosis distintas de ZS-9 (1.25 g, 2.5 g, 5 g y 10 g) vs. placebo durante 48 horas, en los que se conseguía la normokalemia se aleatorizaban a la fase de mantenimiento (día 3 a 14 del estudio); excluyeron pacientes en hemodiálisis, $K^+ >6.5$ mmol/L o con arritmias cardiacas. Los pacientes incluidos, el 60% eran diabéticos, 67% utilizaban algún inhibidor del sistema renina angiotensina aldosterona (ISRAA) y 40% tenían historia de insuficiencia cardiaca. En la fase inicial, el ZS-9 produjo disminución significativa del K^+ con todas las dosis vs placebo, con las 3 dosis mayores se alcanzó la normokalemia a las 48 hrs. En la fase de mantenimiento (543 pacientes) sólo las dosis de 5 y 10 g al día fueron mejores que el placebo para mantener la normokalemia. El efecto adverso más frecuente fue la diarrea ⁽⁷⁶⁾. En el otro estudio, HARMONIZE, los 258 pacientes incluidos (hiperkalemia ≥ 5.1 mEq/L) recibieron ZS-9 10 g 3 veces al día, 92% alcanzó la normokalemia a las 48 hrs, a continuación se asignaron a 3 dosis distintas de ZS-9 (5 g, 10 g o 15 g al día) por 4 semanas vs. placebo. El K^+ sérico fue significativamente menor en el grupo ZS-9 así como el porcentaje de pacientes normokalémicos al final del estudio (85% en ZS-9 vs 48% en placebo). Sin embargo la presencia de edemas fue mayor en las 2 dosis altas (10 y 15 g/día) probablemente debido a la mayor carga de sodio aportada por estas dosis ⁽⁷⁷⁾.

- Patiromer: es un polímero orgánico no reabsorbible, formulado en polvo para crear una suspensión, que enlaza potasio e intercambia calcio en el colon. Este compuesto se ha evaluado en 2 estudios, en el AMETHYST-DN

(estudio fase II) se incluyeron 306 pacientes diabéticos con TFG entre 15-59 ml/min/m² e hiperkalemia leve-moderada, fueron aleatorizados a dosis de patiromer de 4.2 g a 16.8 g cada 12 horas, con seguimiento de 52 semanas. Todos los pacientes recibían dosis estables de IECA o ARAII, usualmente en combinación con espironolactona. A la semana 4, todas las dosis se asociaron a disminución de los niveles de K⁺. A la semana 52, el K⁺ sérico se mantuvo dentro del rango normal con la terapia continuada. Al momento de discontinuar el patiromer se produjo incremento en los niveles de K⁺ a los 3 días. Los efectos adversos más frecuentes fueron estreñimiento (6.3%) e hipomagnesemia (8.6%), esto último fue más frecuente con las dosis altas de patiromer ⁽⁷⁸⁾. El estudio OPAL-HK (fase III) en pacientes con IRC e hiperkalemia que utilizaban ISRAA mantuvieron valores normales de potasio con el tratamiento con patiromer ⁽⁷⁹⁾. Recientemente ha sido aprobado en Estado Unidos de América para su comercialización por la *Food and Drug Administration (FDA)* ^(80, 81).

Medidas preventivas.

Se han desarrollado recomendaciones en grupos especiales de riesgo como los pacientes con insuficiencia renal crónica, especialmente en fase terminal. Las siguientes medidas han mostrado ser efectivas: dieta baja en potasio, evitar el ayuno prolongado por el riesgo de movimiento de K⁺ al EEC y evitar en la medida de lo posible los fármacos que aumentan los niveles de K⁺ como los ISRAA, betabloqueantes o AINES.

Otro grupo de riesgo significativo son los pacientes con insuficiencia cardiaca. La presencia de hiperkalemia se ha convertido en una complicación cada vez más común en los últimos 15 años en los pacientes con IC con FEVI reducida (<40%), debido al creciente uso de combinaciones de IECA, ARA II o LCZ-696 asociado a antagonistas de mineralocorticoides debido al importante sustento científico que ha demostrado mejoría del pronóstico en estos pacientes. Se han propuesto una serie de medidas preventivas para disminuir el riesgo de hiperkalemia en esta población:

- a. Estimar la TFG para valorar el riesgo específico de hiperkalemia.
- b. Discontinuar fármacos que interfieren con la secreción de K^+ renal (AINES, etc).
- c. Dieta baja en K^+ , evitando sustitutos de sal que contengan K^+ .
- d. Prescribir diuréticos: tiazida o de asa, estos últimos indicados cuando la TFG es <30 ml/min.
- e. Prescribir bicarbonato de sodio para corregir la acidosis metabólica en pacientes con IRC.
- f. Cuando se requiera el uso de IECA o ARAII, iniciarlos a dosis bajas. Medir el K^+ sérico 1 semana después del inicio o cada vez que se aumente su dosis. La dosis de IECA o ARAII debe disminuirse en hiperkalemia moderada (≤ 5.5 mEq/L).
- g. Si se utiliza espironolactona en combinación con IECA o ARAII, no exceder la dosis de 25 mg/día. Esta combinación debe evitarse si $TFG < 30$ ml/min.
- h. Si el K^+ aumenta a > 5 mEq/L a pesar de las medidas previas, discontinuar los ISRAA ⁽⁸²⁾.

1.2.8) Pronóstico.

La hiperkalemia se ha asociado a aumento de la mortalidad tanto en pacientes con función renal conservada como disminuida. Existen estudios que sugieren que el riesgo de muerte es inversamente proporcional a la TFG, encontrando valores menores en estadios finales de IRC, probablemente por el desarrollo de una respuesta adaptativa a los valores crónicos o recurrentes de hiperkalemia ^(19, 24, 83). Korgaonkar y colaboradores, en un estudio prospectivo de 820 pacientes con IRC en estadios 3 a 5, seguimiento medio de 2.6 años, encontraron que los valores ≥ 5.5 mmol/L se asociaban no sólo a mortalidad sino también a la presentación de eventos cardiovasculares en el seguimiento ⁽⁹⁾.

En un estudio retrospectivo de 36,689 pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM), los valores séricos de K^+ mostraron una asociación significativa, con morfología de curva U, respecto a la presentación de fibrilación ventricular/parada cardiorrespiratoria (FV/PCR) así como mortalidad intrahospitalaria por todas las causas; los valores de K^+ sérico a partir de los cuales aumentaba el riesgo de FV/PCR era de 5 mmol/L, mientras que para mortalidad intrahospitalaria el umbral encontrado fue de 4.5 mmol/L ⁽⁸⁴⁾.

El valor pronóstico en la hiperkalemia severa es menos conocido, se han descrito tasas de mortalidad temprana (primeras 48 hrs desde el dato analítico) cercanas al 10%, siendo más frecuente en pacientes con función renal normal

comparado con pacientes con IRC ⁽²⁴⁾; y de mortalidad intrahospitalaria global cercana al 31% ⁽⁸⁵⁾.

1.3) HIPOKALEMIA.

1.3.1) Definición.

La concentración plasmática anormalmente disminuida de potasio o hipokalemia está definida por valores menores de 3.5 mmol/L.

1.3.2) Prevalencia.

La prevalencia en el contexto comunitario es relativamente baja, en un estudio en Rotterdam de adultos >55 años a quienes se invitó a participar, 5179 personas accedieron y les fue realizada una analítica, la prevalencia general de hipokalemia encontrada fue de 2.5% con valores medios de 3.3 mmol/L, sin embargo la prevalencia fue mayor en el subgrupo de usuarios de diuréticos, siendo de 6.5% en usuarios de diuréticos tiazídicos y 3% en los que utilizaban diuréticos de asa ⁽¹⁶⁾.

Existen más datos de la prevalencia en el ambiente hospitalario, oscila entre valores de 11-21%, la mayor proporción de ellos se encuentran en el rango de hipokalemia ligera, con concentraciones de K⁺ sérico entre 2.9 a 3.4 mmol/ ^(13, 22, 86), un porcentaje significativo de los episodios (cerca el 71%) fue desencadenado durante la hospitalización ⁽⁸⁷⁾. Existe muy poca información epidemiológica del déficit severo de K⁺ tanto en el ámbito hospitalario como ambulatorio.

1.3.3) Clínica.

Las manifestaciones clínicas de la hipokalemia tienden a ser proporcionales al grado y duración en la que ocurre la disminución de los niveles de potasio sérico. Los síntomas generalmente no se ponen de manifiesto hasta que el K^+ sérico está debajo de 3 mmol/L, a menos que los niveles de K^+ disminuyan rápidamente o el paciente tenga alguna predisposición particular.

Con niveles de $K^+ < 3$ mmol/L pueden aparecer síntomas inespecíficos como debilidad generalizada o estreñimiento, si los niveles continúan disminuyendo y alcanzan valores séricos < 2.5 mmol/L puede ocurrir rabdomiolisis, o presentar parálisis ascendente con eventual compromiso de la función respiratoria en caso de niveles de $K < 2$ mmol/L ⁽¹⁴⁾.

Se ha descrito la asociación de hipokalemia y el aumento de los niveles de tensión arterial tanto sistólica como diastólica debido al aumento de la retención de sodio a nivel renal ⁽²⁾, así como la producción de disfunción diastólica e insuficiencia cardíaca ⁽⁸⁸⁾.

1.3.4) Hipokalemia y electrofisiología cardíaca.

Como hemos descrito anteriormente, en el miocardio normal la corriente IKr está uniformemente distribuida en la pared miocárdica, la densidad de IKs es

mucho menor en el mesocardio, mientras que la densidad de las corrientes Ito se incrementan desde el endocardio hasta el epicardio.

La concentración de K^+ afecta principalmente la repolarización a través de su efecto en la conductancia de las corrientes IKr (la conductancia es proporcional a la concentración de K^+). En la hipokalemia, la disminución de la conductancia de IKr produce prolongación de la duración del potencial de acción (DPA) y del periodo refractario en todos los tipos de células miocárdicas, alteraciones potencialmente arritmogénicas; sin embargo el efecto sobre la DPA es cuantitativamente mayor en el mesocardio (donde IKs es menor) debido a que los cambios en IKr constituyen un gran porcentaje de las corrientes repolarizantes en estas células. Esto resulta en prolongación del intervalo QT y disminución de la amplitud de la onda T (Figura 6). La reducción de la reserva de la repolarización de la hipokalemia clásicamente se ha atribuido a la disminución de la conductancia de los canales de K^+ , pero evidencia reciente indica que efectos indirectos de la hipokalemia causan activación de la corriente tardía de Na^+ y corrientes de Ca^{2+} que también juegan un rol en la arritmogénesis. Estos 2 últimos factores, actúan sinérgicamente en reducir la reserva de la repolarización suficientemente para inducir postpotenciales tempranos y arritmias secundarias a ellos ⁽⁴⁴⁾.

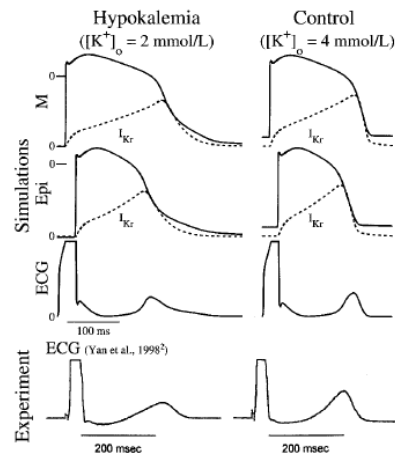


Figura 6. Hipokalemia y su efectos en los canales I_{Kr} miocárdicos. Tomado de Gima y Rudy 2002 ⁽⁴⁰⁾.

Otras alteraciones electrocardiográficas descritas son el descenso del segmento ST y la aparición de onda U (más visibles en V4 a V6) que en algunos casos de hipokalemia severa pueden confundirse con ondas T picudas (onda U gigantes) ^(40, 46).

Una presentación atípica en ECG reportada es la onda P alta o “pseudopulmonar”, se cree que es debida a que en la hipokalemia, en términos globales, la activación de los potenciales de acción está facilitada debido a la diferencia aumentada en el potencial transmembrana (el potencial de reposo es más electronegativo), existiendo mayor facilidad para la entrada del ion sodio al EIC que produce un rápido ascenso del potencial de acción a nivel auricular, y como resultado la onda P es mayor ⁽⁸⁹⁾.

Dentro de las alteraciones arrítmicas descritas en la hipokalemia están la extrasistolia auricular o ventricular, taquicardias ventriculares

predominantemente polimórficas así como la fibrilación ventricular. En pacientes sin cardiopatía, las alteraciones arrítmicas son inusuales aún con valores $< 3\text{mmol/L}$. Sin embargo, en pacientes con cardiopatía isquémica, IC o uso de digoxina, aún la hipokalemia ligera-moderada (2.5 a 3.4 mmol/L) puede aumentar el riesgo de arritmias ⁽²⁾.

1.3.5) Etiología y estudio diagnóstico.

El diagnóstico de hipokalemia se establece cuando los valores séricos de K^+ son menores de 3.5 mmol/L . El primer paso para determinar la etiología comienza con una historia clínica detallada, enfocada en las 3 causas más frecuentes de hipokalemia: incremento en las pérdidas (tanto renales como digestivas), intercambio transmembrana del K^+ extracelular o disminución de la ingesta ^(6, 14).

Incremento de pérdidas:

a) Tracto digestivo: las pérdidas por medio de las secreciones gástricas o intestinales por cualquier causa (vómitos, diarrea, laxantes o tubos de drenaje intestinal) se asocian a pérdidas de K^+ corporal.

a.1) Pérdidas gastrointestinales altas: la concentración de K^+ en las secreciones gástricas es solo de 5 a 10 mEq/L ; por ello, la depleción de K^+ en este contexto es debida principalmente al aumento secundario de las pérdidas urinarias. Los vómitos producen pérdida de ácido gástrico y

alcalosis metabólica secundaria, las concentraciones de bicarbonato tanto plasmáticas como del filtrado glomerular aumentan, esto último sobrepasa la capacidad de absorción tubular y como consecuencia produce la mayor llegada de bicarbonato a la nefrona distal. La combinación de ello con la hipovolemia, induce aumento de la liberación de aldosterona, el efecto neto global es el incremento de la secreción de K^+ .

a.2) Pérdidas gastrointestinales bajas: La concentración de K^+ en las pérdidas intestinales bajas es relativamente alto (20 a 50 mEq/L) en la mayoría de los casos. Asociado a las pérdidas de K^+ por las heces en cuadros diarreicos, existe también aumento de los niveles de aldosterona por hipovolemia, que potenciará la depleción del K^+ corporal.

b) Pérdidas renales: La excreción de K^+ urinario se debe principalmente a las pérdidas a nivel de la nefrona distal. La hipokalemia debido a las pérdidas urinarias se produce por 2 factores: incremento de la actividad mineralocorticoide e incremento de la llegada de sodio y agua a la nefrona distal.

La causa más frecuente de pérdidas urinarias de K^+ es el uso de diuréticos. Cualquier diurético que actúe proximal a la nefrona distal (inhibidores de anhidrasa carbónica, diuréticos de asa o tiazídicos) producirá incremento de la entrega distal de sodio y agua, y aumentará la secreción de K^+ en el CCC. La incidencia y severidad de hipokalemia es dependiente de dosis, ocurriendo menos frecuentemente con dosis bajas ⁽⁹⁰⁾.

Otras causas menos frecuentes de hipokalemia son: adenoma adrenal productor de mineralocorticoides, hipertensión renovascular, poliuria (si la diuresis es >5 L/día existirán pérdidas de K⁺ urinario obligatorias >50 mEq/día), acidosis tubular renal distal (tipo 1) o proximal (tipo 2), hipomagnesemia; así como algunos trastornos genéticos poco frecuentes como el síndrome de Liddle, síndrome de Bartter o el síndrome de Gitelman ⁽¹⁴⁾.

Intercambio transmembrana del K extracelular.

El incremento de la actividad de la bomba Na-K ATPasa y/o alteraciones en otras vías de transporte de K⁺ celular pueden producir hipokalemia transitoria debido al incremento de la entrada de K⁺ hacia el EIC.

Tanto la insulina como los beta-agonistas (específicamente con acción beta-2) pueden potencialmente producir hipokalemia por aumento de la actividad de la Na-K ATPasa.

La alteración del equilibrio acido-base sanguíneo puede producir cambios en el K⁺ sérico, tanto la alcalosis metabólica como respiratoria pueden promover el paso de K⁺ al EIC. En la alcalosis existe salida de hidrogeniones desde la célula para minimizar el incremento del pH sanguíneo, la necesidad de mantener la electroneutralidad provoca la entrada de K⁺ al EIC.

Otras causas de intercambio del K^+ extracelular son la parálisis periódica hipokalémica, hipotermia inducida o accidental, intoxicación por bario o algunas drogas psicotrópicas (risperidona o quetiapina) ⁽⁶⁾.

Ingesta baja de potasio.

La ingesta diaria habitual de K^+ es de 100 mEq al día, la mayor parte de lo cual es excretada en la orina. El riñón es capaz de reducir la excreción de K^+ a valores de 5 a 25 mEq al día en presencia de hipokalemia. Así, la ingesta baja usualmente se acompaña de otra causa productora de hipokalemia.

La causa de la hipokalemia suele ser evidente con la historia clínica, sin bien en ocasiones es necesario la valoración de 2 elementos diagnósticos adicionales: la excreción urinaria de K^+ y el estado ácido-base sanguíneo.

- Valoración de la excreción urinaria de K^+ : la mejor forma de realizarlo es a través de orina de 24 horas, la excreción de más de 30 mEq de K^+ al día indica pérdidas inapropiadas. Si no es viable o es impráctico (ej. hipokalemia severa) realizar la recolección de orina de 24 horas, una alternativa es medir la concentración de K^+ y creatinina en una orina simple, el cociente K^+ /creatinina >13 mEq de K^+ /gm de creatinina indica pérdidas inapropiadas.

- Valoración del estado ácido-base sanguíneo: si no se ha encontrado la etiología de la hipokalemia a pesar de haber realizado la medición de excreción urinaria de K^+ , la información debe complementarse con estado ácido-base sanguíneo para llegar al diagnóstico.
 - Acidosis metabólica con excreción de K^+ urinaria baja. En pacientes aparentemente asintomáticos sugiere pérdidas gastrointestinales bajas secundarias a uso indebido de laxantes o a adenoma vellosos.
 - Acidosis metabólica con pérdidas aumentadas urinarias de K^+ . Suele deberse a cetoacidosis diabética o acidosis tubular renal tipo 1 o 2.
 - Alcalosis metabólica con excreción de K^+ urinaria baja. Debe sospecharse vómitos encubiertos o uso de diuréticos si la muestra de orina ha sido obtenida después del efecto de la dosis de diurético.
 - Alcalosis metabólica con pérdidas aumentadas urinarias de K^+ . En presencia de tensión arterial normal, puede ser secundaria a uso de diuréticos, vómitos o síndrome de Gitelman o Bartter. En contexto de hipertensión arterial, sugiere uso encubierto de diuréticos en pacientes con hipertensión arterial subyacente, hipertensión arterial renovascular o exceso primario de mineralocorticoides.

1.3.6) Tratamiento.

Los objetivos son la prevención o el tratamiento de complicaciones que puedan poner en riesgo la vida (arritmias, parálisis muscular, rabdomiolisis). La urgencia del tratamiento depende de la severidad de la hipokalemia, la presencia

de comorbilidades que pongan en mayor riesgo al paciente, así como la velocidad en la que se instaura el déficit de K^+ . El riesgo de arritmias por hipokalemia es mayor en pacientes ancianos, cardiopatía de base, uso de digoxina o fármacos antiarrítmicos.

La base del tratamiento de la hipokalemia es la reposición del déficit de K^+ corporal. En ausencia de un factor independiente que produzca movimiento transcelular de K^+ , la magnitud del déficit en los depósitos corporales de K^+ se correlacionan con el grado de hipokalemia. En promedio, por cada disminución de 0.3mmol/L de K^+ sérico, se calcula que existe una reducción del 100 mmol de K^+ corporal ⁽¹⁴⁾. La estimación del déficit de K^+ y su tratamiento cuidadoso con mediciones seriadas de los valores de K^+ control ayudan a prever el desarrollo de hiperkalemia; Crop y colaboradores demostraron que esto no era infrecuente, encontrando tasas de hiperkalemia post tratamiento de hipokalemia en pacientes hospitalizados que alcanzó el 16% ⁽⁸⁷⁾.

Existen 3 sales distintas para la suplementación de potasio: cloruro potásico, fosfato potásico y bicarbonato potásico (o precursores de bicarbonato como citrato o acetato). La elección de alguno de ellos depende del contexto clínico ⁽¹⁴⁾.

- Bicarbonato potásico: se utiliza en pacientes con hipokalemia y acidosis metabólica (ej. acidosis tubular renal o diarrea).
- Fosfato potásico: se utiliza cuando coexiste hipokalemia e hipofosfatemia.

- Cloruro potásico: es la fórmula más utilizada, ya que los pacientes hipokalémicos con alcalosis metabólica usualmente presentan depleción asociada de cloruro (ej. uso de diuréticos o vómitos). Existe presentación para uso oral así como intravenosa.

La administración oral es la forma más segura ya que el K^+ ingresa de forma más lenta en la sangre, se utiliza en pacientes con hipokalemia leve a moderada (a menos que no puedan tolerar la vía oral) iniciando con 10 a 20 mEq de K^+ 2 a 4 veces al día (20 a 80 mEq/día) dependiendo de la severidad o sintomatología de la hipokalemia. Los diuréticos ahorradores de K^+ (ej. espironolactona, eplerenona, amilorida o triamtereno) suelen utilizarse en pacientes con pérdidas renales de K^+ aumentadas, si los suplementos de K^+ no son suficientes para normalizar los valores de K^+ sérico.

En casos de hipokalemia severa o sintomática, los suplementos de K^+ deben administrarse de forma más rápida y eficiente, por lo que se utiliza la vía intravenosa. El cloruro de K^+ parenteral debe mezclarse con solución salina (fisiológica), debido a que la solución con dextrosa estimula la liberación de insulina provocando paso del K^+ al EIC. Se recomienda una tasa máxima de administración de K^+ de 10 a 20 mEq/hora en la mayoría de pacientes, sin embargo tasas iniciales de hasta 40 mEq/hora se han utilizado en pacientes con hipokalemia grave y eventos arrítmicos severos. Las tasas >20 mEq/hr de K^+ suelen ser irritantes para los accesos venosos periféricos, por lo que dichas tasas deben ser administradas a través de acceso venoso central. Para evitar el riesgo

inadvertido de administrar grandes dosis de K^+ , se ha sugerido mezclarlo en volúmenes específicos: en caso de 1000 ml de suero fisiológico utilizar 60 mEq de K^+ , si volúmenes menores (100 a 200 ml) de suero fisiológico a infundir en vena periférica se aconseja utilizar dosis máximas de 10 mEq de K^+ , en caso de administrarlo por vía central con bajo volumen (100 ml) se aconseja dosis de K^+ máximas de 40 mEq ^(90, 91).

Se recomienda monitorización del ritmo cardiaco así como clínico durante la administración de K^+ intravenoso, una vez alcanzado valores estables de $K^+ >3$ mmol/L y los síntomas o signos secundarios a hipokalemia han sido controlados, se aconseja readecuar la dosis de K^+ suplementado y de preferencia administrarlo por vía oral.

1.3.7) Pronóstico.

El valor pronóstico de la hipokalemia está más estudiado en grupos específicos de pacientes, como aquellos con IRC y cardiopatía. Sin embargo, Jensen y colaboradores estudiaron una población no seleccionada de pacientes hospitalizados con hipokalemia (excluyeron pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos), valoraron la mortalidad temprana (primeros 7 días) y al mes (día 8 al 30). Durante los primeros 7 días de hospitalización, la hipokalemia no se asoció a mayor mortalidad en comparación con pacientes eukalémicos (3.1% vs 2.1%, HR 1.34 con IC 95% 0.98-1.85). En la mortalidad al mes, los pacientes

hipokalémicos globales presentaron mayor mortalidad de forma significativa (4.3% vs 2.6%, HR 1.56, IC 95% 1.18-2.07) ⁽⁸⁶⁾.

Probablemente la población mejor estudiada son los pacientes con cardiopatía asociada. Como hemos descrito anteriormente, la hipokalemia afecta el potencial de reposo del miocito cardiaco, produciendo en última instancia mayor predisposición a la génesis de arritmias. En el IAM existe una importante descarga de catecolaminas que pueden producir hipokalemia por estímulo de la bomba de Na-K ATPasa; Hunting J. encontró una relación inversa entre las concentraciones de K séricas y la incidencia de FV, llamativamente ningún episodio de FV ocurrió con K⁺ séricos > 4.6 mmol/l ⁽⁹³⁾. Los niveles séricos de K⁺ en los pacientes con IAM presentan una curva U respecto a la mortalidad intrahospitalaria, siendo los niveles recomendables entre 3.5 y 4.5 mmol/L en esta población ⁽⁸⁴⁾. Se ha postulado que parte del efecto beneficioso de los betabloqueantes en el IAM es debido a su efecto protector para evitar hipokalemia ⁽²⁾.

La IC se caracteriza por la activación neurohormonal, con activación del SRAA y del sistema simpático, ambos estímulos están asociados a la producción de hipokalemia. La diuresis inducida en estos pacientes suele potenciarla y a su vez retroalimenta la activación neurohormonal. El 50% de los pacientes con IC mueren aproximadamente de manera súbita presumiblemente por arritmias malignas. Entre las víctimas de muerte súbita, el K⁺ miocárdico es significativamente más bajo que en controles, y los supervivientes están hipokalémicos usualmente. Por tanto, en el grupo de pacientes con IC, la hipokalemia es un predictor potente

independiente de mortalidad ⁽⁹⁴⁾. Se cree que parte del beneficio sobre la mortalidad del uso de bloqueantes del SRAA (IECA, ARAII, diuréticos bloqueantes de los mineralocorticoides) así como los betabloqueantes puede ser debido al incremento de los niveles de K⁺ sérico y por tanto a la reducción de arritmias ventriculares.

Por otro lado, en el grupo de pacientes con IRC, la hipokalemia también se ha relacionado con pronóstico adverso; en un estudio prospectivo de 820 pacientes con IRC estadio 3 a 5, se observó que los valores de K⁺ presentan una asociación con morfología de onda U respecto a la mortalidad, con tasas aumentadas con valores de K⁺ ≤4 mmol/L ⁽⁹⁾.

A pesar de los datos expuestos, muy poco se sabe del papel pronóstico de la hipokalemia severa (K⁺ sérico <2.5 mmol/L) en la población hospitalaria.

1.4) Justificación para la realización de la presente tesis doctoral.

Como hemos visto anteriormente, existen diferentes publicaciones que se han centrado en la caracterización de las diskalemias de forma general, sin embargo existen pocos reportes en el subgrupo de alteraciones severas. Resulta interesante determinar los factores que las desencadenan para reconocer el perfil de pacientes con mayor riesgo de presentarlas y así tomar medidas específicas para prevenirlas.

Dada su importancia clínica, principalmente por el riesgo de eventos arrítmicos que teóricamente sería más frecuente en las diskalemias severas, es relevante realizar la caracterización electrocardiográfica de estos pacientes, así como determinar su pronóstico a corto como medio plazo.

Las alteraciones de potasio plasmático no suelen ser eventos aislados en la evolución de los pacientes ya que algunos de los factores que pueden desencadenarlas permanecen en el seguimiento, se sabe muy poco del riesgo objetivo de recurrencia de las mismas con datos prácticamente nulos en el subgrupo de diskalemias severas.

2) HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.

Debido al envejecimiento poblacional, la mayor prevalencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica así como el uso cada vez más frecuente de medicamentos que pueden alterar la homeostasis del K^+ corporal, se cree que la prevalencia de las alteraciones plasmáticas de K^+ puede haber aumentado en los últimos 15 años, sin embargo es probable que las alteraciones extremas puedan ser bajas dado a que la mayor proporción de pacientes se encuentran en el rango de diskalemias leves.

Clásicamente se ha descrito que el riesgo de alteraciones electrocardiográficas y eventos arrítmicos que conllevan las diskalemias tiene una relación directamente proporcional a los niveles de la alteración; resulta atractivo centrarse en la población extrema para caracterizar dichas alteraciones, así como describir el papel pronóstico que pueden tener las diskalemias tanto a corto como mediano plazo.

Basado en lo anterior descrito, los objetivos propuestos son los siguientes:

2.1) Objetivo principal.

- Determinar la prevalencia actual de las alteraciones severas del potasio sérico en pacientes adultos ingresados en un hospital terciario, conocer sus desencadenantes clínicos, alteraciones electrocardiográficas así como su impacto pronóstico.

2.2) Objetivos secundarios.

- Caracterizar clínica y analíticamente a los pacientes hospitalizados que presentan alteraciones severas del K⁺ sérico.
- Determinar los factores desencadenantes de las alteraciones severas del K⁺ sérico en pacientes adultos hospitalizados.
- Describir la prevalencia y el tipo de alteraciones electrocardiográficas secundarias a las alteraciones severas del K⁺ sérico, así como la prevalencia de arritmias asociadas.
- Detectar y caracterizar el fenómeno electrocardiográfico Fenocopia de Brugada secundario a hiperkalemia.
- Determinar el impacto pronóstico de las alteraciones severas del potásico sérico tanto a corto como a medio plazo.

3) MATERIAL Y MÉTODOS.

3.1) Diseño y población del estudio

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, realizado en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) de Madrid, durante el año 2013. El HGUGM es un centro de tercer nivel que tiene una capacidad de 1673 camas. A través de la base de datos del Servicio de Bioquímica del HGUGM se recabaron todos los resultados de K⁺ séricos medidos entre el 1 de enero al 31 de diciembre de 2013. Utilizando esta base de datos, identificamos a los pacientes mayores de 18 años de edad que durante 2013 presentaron al menos un episodio de alteración severa de los valores de K⁺ sérico, definidos como hipokalemia severa (en adelante hipokalemia) si K⁺ sérico ≤ 2.5 mmol/L e hiperkalemia severa (en adelante hiperkalemia) si K⁺ ≥ 6.5 mmol/L, y se excluyeron los pacientes que presentaron pseudohiperkalemia. El valor normal de referencia de K⁺ sérico en nuestro laboratorio es 3.5 – 5.0 mmol/L.

En los pacientes que presentaron más de un evento en el mismo sentido de la alteración, se utilizó el primero de ellos para su análisis. Todos los casos fueron diagnosticados tanto al momento del ingreso en el hospital como durante el periodo de hospitalización. Este estudio fue aprobado por el comité de ética del HGUGM, eximiéndose la obtención del consentimiento informado dado el carácter retrospectivo del estudio y la elevada mortalidad esperada.

3.2) Recolección de datos.

Identificados los casos con alteraciones severas de K⁺, se realizó una revisión detallada de la historia clínica electrónica y se recogieron los datos analíticos tanto del episodio como del momento de la normalización en caso de estar disponible, los antecedentes clínicos y tratamientos previos relevantes, los desencadenantes y otros posibles factores predisponentes de la alteración de los niveles del K⁺ sérico. A continuación solicitamos acceso a la historia clínica en soporte papel para localizar y analizar todos los electrocardiogramas disponibles del episodio de la alteración electrolítica así como los registros electrocardiográficos basales.

3.3) Variables recogidas.

Características clínicas basales:

- Sexo (mujer/varón), edad (años)
- Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial (0/1), diabetes (0/1), dislipemia (0/1), tabaquismo (0/1).
- Cardiopatía de base (0/1): fue definida como la afectación cardiaca crónica que podía englobar tanto cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, alteraciones estructurales (miocardiopatía, valvulopatías) o del ritmo (taquiarritmias o bradiarritmias, uso de marcapasos/DAI permanente).
- Cardiopatía isquémica (0/1): antecedente de angina estable o síndrome coronario agudo.

- Insuficiencia cardiaca (0/1): antecedente clínico de deterioro de la capacidad funcional o ingreso hospitalario por descompensación de IC; involucra tanto la IC con función sistólica preservada como disminuida (fracción de eyección del ventrículo izquierdo <50%).
- Fibrilación auricular (0/1).
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (0/1).
- Insuficiencia renal crónica (0/1): fue definida por la disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG), considerándose para ello si ≤ 60 ml/min por 1.73 m². La TFG fue estimada por medio de la fórmula abreviada de *modification of diet in renal disease* (MDRD) que es equivalente a: $186 \times [\text{creatinina plasmática (mg/dl)}]^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,212 \text{ si raza negra})$.
- Patología oncológica activa (0/1): involucra cualquier tipo de cáncer activo en el momento de la inclusión del paciente al estudio.
- Medicación habitual: IECA (0/1), ARA-II (0/1), antagonistas de receptores de mineralocorticoides (0/1), betabloqueantes (0/1), diuréticos de asa (0/1), diuréticos tipo tiazida (0/1), suplementos (sales) de potasio (0/1), fármacos con capacidad de prolongar el QT (0/1).
- Ecocardiograma basal (0/1), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor de 60% (0/1).

Variables analíticas:

- Bioquímica sanguínea: niveles de potasio sérico (mEq/L), creatinina sérica (mg/dl), sodio sérico (mEq/L), glicemia (mg/dl).

- Gasometría venosa/arterial: pH sanguíneo, bicarbonato (mEq/L), presión parcial de dióxido de carbono -PaCO₂- (mmHg).

Variables electrocardiográficas:

- Presencia de ECG durante la alteración de K⁺ (0/1).
- Ritmo basal (0-6): 0, sinusal; 1, fibrilación/flutter auricular; 2, otros.
- Arritmia clínica (0/1).
- Tipo de arritmia clínica (1-6): 1, bloqueo AV completo; 2, taquicardia ventricular (TV) polimórfica; 3, TV monomórfica; 4, fibrilación ventricular; 5, asistolia.
- Frecuencia cardíaca: variable cuantitativa, medida en latidos por minuto (lpm).
- Ondas e intervalos del ECG durante la alteración: voltaje onda P (milímetros -mm-, medido en la derivación DII), intervalo PR (milisegundos -ms-, medido en la derivación DII), duración complejo QRS (ms, medido en la derivación con mayor ensanchamiento), bloqueo de rama (0/1), eje QRS (0 normal, 1 desviado hacia la izquierda, 2 desviado hacia la derecha), punto J desnivel (0 isoelectrico, 1 infradesnivel, 2 supradesnivel), voltaje desviado punto J (mm, medido en la derivación con mayor alteración), intervalo QT corregido (ms, medido en la derivación V5-6), onda T polaridad (0 positiva, 1 negativa, 2 aplanada, medido en derivaciones diferentes de aVR y V1), onda T amplitud (mm, medida en la derivación con mayor voltaje), onda U (0/1).

- Presentación de fenocopia de Brugada en pacientes con hiperkalemia (0/1).

Variables durante la hospitalización

- Desencadenante de la alteración sérica de potasio: 1, pérdidas digestivas; 2, diuréticos; 3, dieta baja en K⁺; 4, hipomagnesemia; 5, insuficiencia renal aguda (IRA) poliúrica; 6, otras causas de hipokalemia; 7, IRC; 8, IRA oligúrica; 9, IRC agudizada; 10, uso de IECA o ARA-II; 11, uso de diurético antagonista de mineralocorticoides; 12, uso de ≥ 2 ISRAA; 13, otras causas de hiperkalemia.
- Servicio de ingreso hospitalario: 1, Medicina Interna; 2, Nefrología; 3, Oncología; 4, Unidad de Alta Dependencia (UAD); 5, Quirúrgicas; 6, Cardiología; 7, Digestivo; 8, Geriatría; 9, Psiquiatría; 10, resto de servicios.
- Unidad de alta dependencia (0/1): fue definida como los servicios intrahospitalarios que proporcionan monitorización constante de parámetros vitales de pacientes con deterioro moderadas-graves del estado de salud, engloba en nuestro centro: unidad de cuidados intensivos (UCI), unidad de cuidados unidad de cuidados intermedios de urgencias.

Variables pronósticas

La mortalidad es el dato de mayor impacto para medir el pronóstico de una enfermedad o medida terapéutica aplicada, en los últimos años ha sido el patrón de oro para valorar la evolución final en los diferentes trabajos de investigación. Por ello es un variable interesante para valorar el impacto

potencial de las alteraciones severas del K⁺ plasmático. Hemos decidido medir la mortalidad tanto a corto como mediano plazo a través de ocurrencia de dicho evento durante la hospitalización y así como durante los siguientes 6 meses.

Dado a que la ocurrencia de las alteraciones severas de K⁺ plasmático no es un evento aislado en el tiempo y que varios de los factores que la desencadenan pueden permanecer en el tiempo, la recurrencia del evento índice se plantea como variable atractiva siendo poco explorada en los estudios previos por lo que ha sido elegida para completar la valoración pronóstica.

A continuación se detallan la medición de las variables pronósticas:

- Mortalidad intrahospitalaria (0/1): fue definida como la ocurrencia de muerte por cualquier causa durante el periodo de hospitalización.
- Mortalidad a 6 meses (0/1): fue definida como la ocurrencia de muerte durante el seguimiento a 6 meses, identificada por la historia clínica electrónica del sistema informático del HGUGM o por la historia clínica digital de la Comunidad de Madrid (sistema Horus), en caso de no encontrar información en las fuentes mencionadas realizábamos contacto telefónico para realizar el seguimiento.
- Recurrencia de la alteración basal severa en el seguimiento (0/1): se valoró consultando los valores analíticos consecutivos de la historia clínica

electrónica del sistema informático del HGUGM con el máximo seguimiento posible.

3.4) Análisis estadístico.

Se ha utilizado el programa estadístico SPSS (IBM SPSS Statistics, versión 22). Se estudió la normalidad en la distribución de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas de distribución normal se expresaron como media y desviación estándar mientras que las de distribución no normal se expresaron como mediana y rango intercuartílico. Para la comparación entre las distintas variables cuantitativas se utilizó la prueba de la t de Student en aquellas de distribución normal y la prueba de la U de Mann-Whitney en aquellas de distribución no normal. Para las variables categóricas se emplearon la prueba Chi-cuadrado y exacta de Fischer. Con el objeto de identificar predictores independientes de variables pronósticas se ajustó un modelo de regresión logística explicativo en forma escalonada. Para ello, sólo se consideraron las variables que tuvieron asociación considerada como relevante ($p < 0,10$) en las pruebas univariadas. La mortalidad a 6 meses y recurrencia en el seguimiento se han estudiado con el método de Kaplan-Meier. La asociación de las variables basales con las variables pronósticas fue evaluada con regresión de riesgo proporcionales de Cox.

Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0.05$ a dos colas en todos los test.

4) RESULTADOS.

4.1) Prevalencia y características basales.

Durante el año 2013, 39.501 pacientes mayores de 18 años fueron ingresados en el HGUGM, de los cuales 603 pacientes presentaron alteraciones severas del K⁺ sérico. La prevalencia estimada de diskalemias severas fue de 1.52%, divididos en 0.91% de pacientes con hipokalemia y 0.61% con hiperkalemia.

Las características clínicas basales de los pacientes al momento del diagnóstico de la alteración severa de K⁺ sérico se muestran en la tabla 2. Las subpoblaciones de diskalemias severas varían en numerosas características basales, en la hipokalemia predominan las mujeres (60%), comorbilidad oncológica activa (21%) así como el uso de diuréticos del tipo tiazida (13%); mientras que el grupo de hiperkalemia presentó mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM, dislipemia), cardiopatía de base e insuficiencia renal crónica. Los fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona así como los betabloqueantes eran más frecuentemente utilizados por los pacientes que presentaron hiperkalemia.

Tabla 2. Características basales de los pacientes con alteraciones severas de K⁺ en 2013 (HGUGM).

Características basales	Hiperkalemia (n=240)	Hipokalemia (n=363)	Valor p
Edad, años, mediana (IQR)	72 (57-81)	70 (55-81)	0.54
Mujer, n (%)	74 (31)	219 (60)	<0.01
HTA, n (%)	179 (75)	214 (59)	<0.01
DM, n (%)	111 (46)	80 (22)	<0.01
DL, n (%)	122 (51)	116 (32)	<0.01
IRC, n (%)	142 (59)	58 (16)	<0.01
Tabaquismo, n (%)	41 (17)	55 (15)	0.53
Consumo de alcohol, n (%)	18 (8)	28(8)	0.92
Cardiopatía de base, n (%)	122 (51)	107 (30)	<0.01
Cardiopatía isquémica, n(%)	60 (25)	41 (11)	<0.01
IC, n (%)	41 (17)	39 (11)	0.03
EPOC, n (%)	47 (20)	45 (12)	0.02
Proceso oncológico activo, n (%)	26 (11)	75 (21)	0.02
Fármacos			
IECA, n (%)	72 (30)	56 (15)	<0.01
ARAI, n (%)	40 (17)	31 (9)	<0.01
Antag. receptor mineralocorticoide, n (%)	39 (16)	45 (12)	0.19
Uso de algún ISRAA, n (%)	127 (53)	122 (34)	<0.01
Uso de ≥ 2 ISRAA, n (%)	22 (9)	9 (3)	<0.01
BB, n (%)	81 (34)	50 (14)	<0.01
Diuréticos asa, n (%)	81 (34)	97 (28)	0.06
Tiazidas, n (%)	17 (7)	48 (13)	0.02
Uso de 2 diuréticos, n (%)	3 (1)	13 (4)	0,08
Fármacos prolongan QT, n (%)	45 (19)	100 (28)	0.01
Suplementos de K ⁺ (sales), n (%)	3 (1)	13 (4)	0.08
FEVI<60%	48 (27)	69 (32)	0.29

IQR: rango intercuantílico. HTA: hipertensión arterial. DM: diabetes mellitus. DL: dislipemia. IRC: insuficiencia renal crónica. IC: insuficiencia cardiaca. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IECA: inhibidores de la encima convertidora de angiotensina. ARAII: antagonista de los receptores de angiotensina II. Antag.: antagonista. ISRAA: inhibidor del sistema renina angiotensina aldosterona. BB: betabloqueantes. Uso de 2 diuréticos denota el uso concomitante de diurético de tipo asa y tiazida. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Nota: el número de pacientes con ecocardiograma realizado durante la hospitalización fue de 179 en hiperkalemia y 218 en hipokalemia.

La tabla 3 muestra los datos analíticos al momento del diagnóstico de la alteración severa de K⁺ sérico.

Tabla 3. Datos bioquímicos y gasométricos de los pacientes con alteraciones severas de K⁺.

Datos bioquímicos	Hiperkalemia	Hipokalemia	Valor p
Potasio sérico, mmol/L, mediana (IQR)	6.9 (6.6-7.3)	2.4 (2.2-2.4)	<0.01
Creatinina plasmática, mg/dl, mediana (IQR)	2.7 (1.7-6.4)	0.7 (0.5-1.2)	<0.01
Urea plasmática, mg/dl, mediana (IQR)	120 (82-176)	37 (21-64)	<0.01
Sodio plasmático, mmol/l, mediana (IQR)	135 (131-138)	139(135-143)	<0.01
Glicemia, mg/dl, mediana (IQR)	121 (90-187)	114 (95-146)	0.08
pH sangre venosa/arterial, media (SD)	7.25 (0.12)	7.43 (0.11)	<0.01
Bicarbonato sangre, media (SD)	19 (7)	29 (10)	<0.01
paCO₂, mmHg, mediana (IQR)	38 (32-45)	43 (36-50)	<0.01

IQR: rango intercuartílico. paCO₂: presión parcial de dióxido de carbono.

Nota: las variables pH, bicarbonato y paCO₂ fueron analizadas en 182 pacientes en el grupo hipokalemia y en 128 pacientes del grupo hiperkalemia.

Respecto a la caracterización analítica, en los pacientes con hiperkalemia el valor promedio de K⁺ sérico fue de 6.9 mmol/L, presentaron valores más altos de creatinina (el 60% tenían diagnóstico previo de IRC); los pacientes con gasometría

disponible presentaron frecuentemente acidemia asociada de predominio metabólico. En el grupo de hipokalemia, el valor promedio de K^+ fue cercano al punto de corte (2.4 mmol/L), la presencia de alteración de la función renal fue baja analíticamente y el equilibrio ácido-base usualmente estaba conservado.

Las figuras 7 y 8 muestran la distribución de los pacientes en los diferentes servicios hospitalarios donde fueron ingresados en función de la alteración de K^+ sérico. En los pacientes con hiperkalemia, Nefrología y Medicina Interna agrupan más de la mitad de todos los casos; en el grupo de hipokalemia, Medicina Interna (28%), servicios quirúrgicos (16%) y Oncología (15%) fueron las unidades que más casos presentaron.

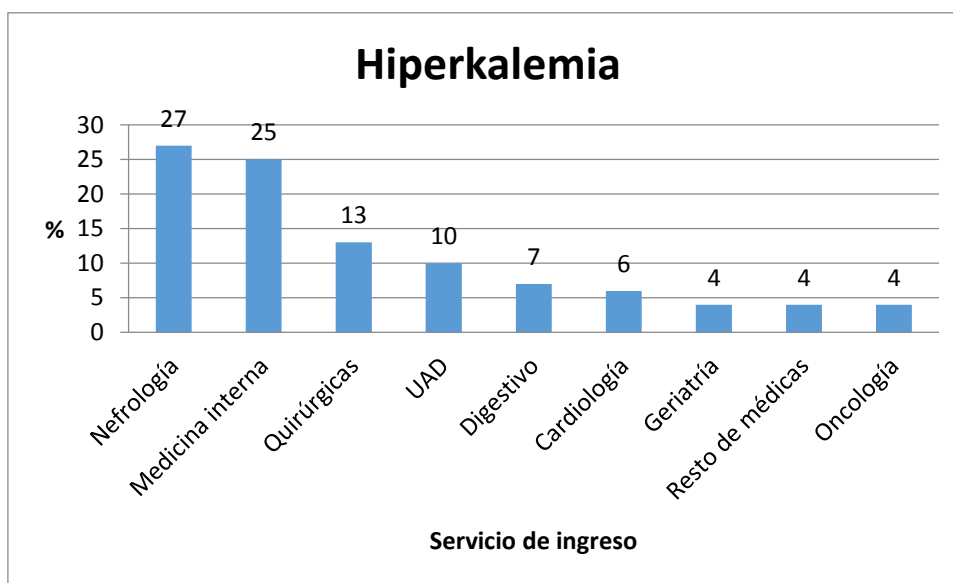


Figura 7. Hiperkalemia y su distribución por servicios hospitalarios, 2013. UAD=unidad alta dependencia.

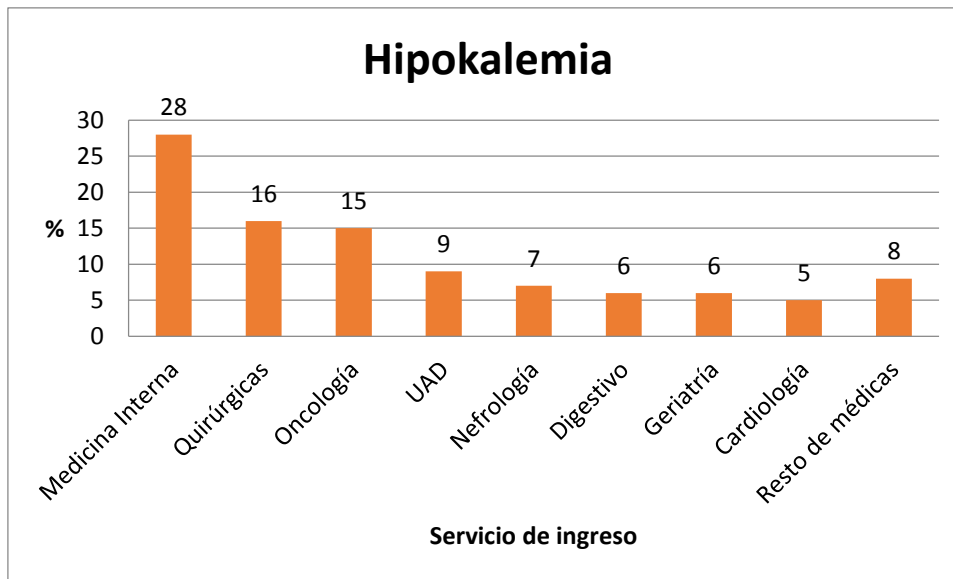


Figura 8. Hipokalemia y su distribución por servicios hospitalarios, 2013. UAD=unidad alta dependencia.

4.2) Patrón anual de las alteraciones severas de potasio sérico.

Hemos analizado el patrón anual de ambas alteraciones de K^+ , donde la figura 9 muestra la tendencia a lo largo de los 12 meses del año 2013; para hiperkalemia detectamos 2 picos de incidencia a lo largo del año (junio y octubre), mientras que el grupo de hipokalemia existe una incidencia relativamente estable a lo largo del año.

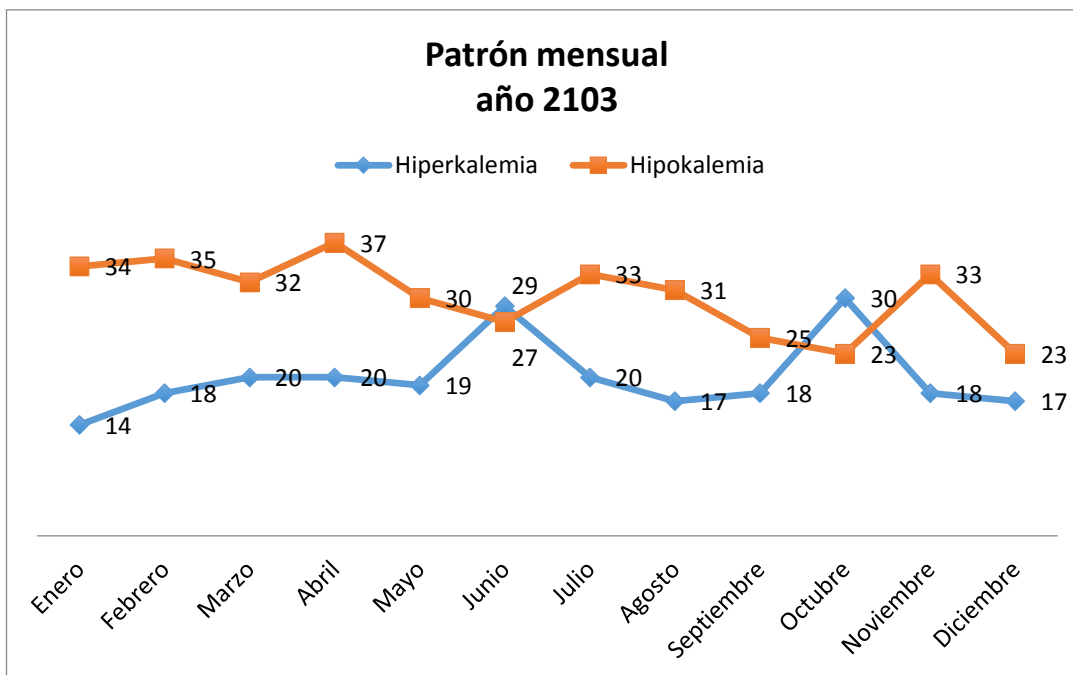


Figura 9. Patrón mensual de las alteraciones severas de K⁺ durante 2013.

4.3) Factores desencadenantes.

Los pacientes usualmente presentan varios factores que pueden actuar sinérgicamente para provocar alteraciones del potasio sérico, por lo que hemos tomado en cuenta la causa principal como desencadenante del evento.

Como cabía esperar, en el grupo hiperkalemia la alteración de la función renal fue el factor principal, que agrupando tanto la disfunción aguda como crónica, fue la responsable del 72% de los casos de hiperkalemia. En segundo nivel de importancia está representado por los fármacos que actúan bloqueando el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En el grupo de hipokalemia, el uso de diuréticos, dieta/aporte bajo de K⁺ y las pérdidas digestivas fueron los tres principales detonantes del evento con similares proporciones entre ellos (alrededor de 30% cada uno).

La figura 10 y 11 muestran los desencadenantes de las alteraciones de K⁺ en la población estudiada.

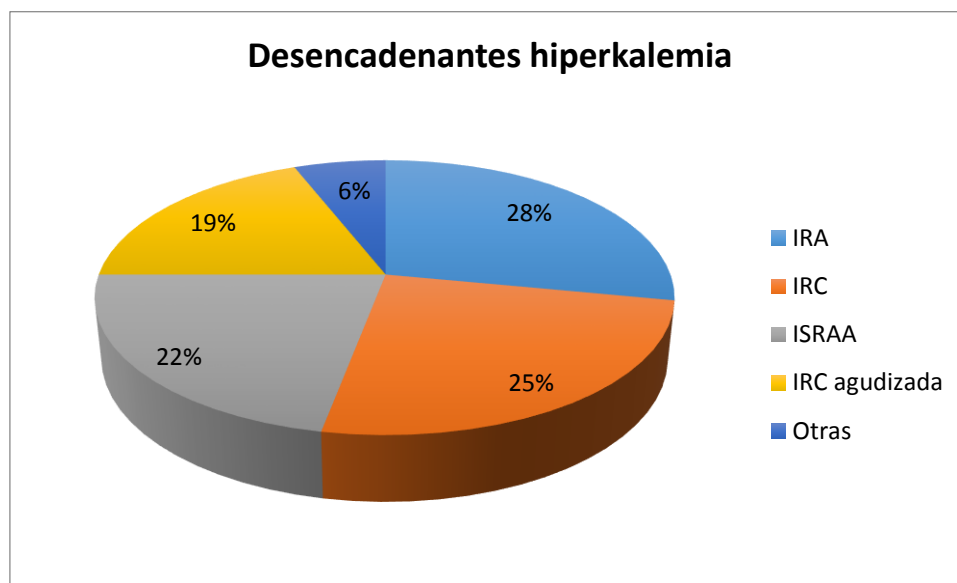


Figura 10. Factores desencadenantes de hiperkalemia, 2013. IRA=insuficiencia renal aguda, IRC=insuficiencia renal crónica, ISRAA=inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona.

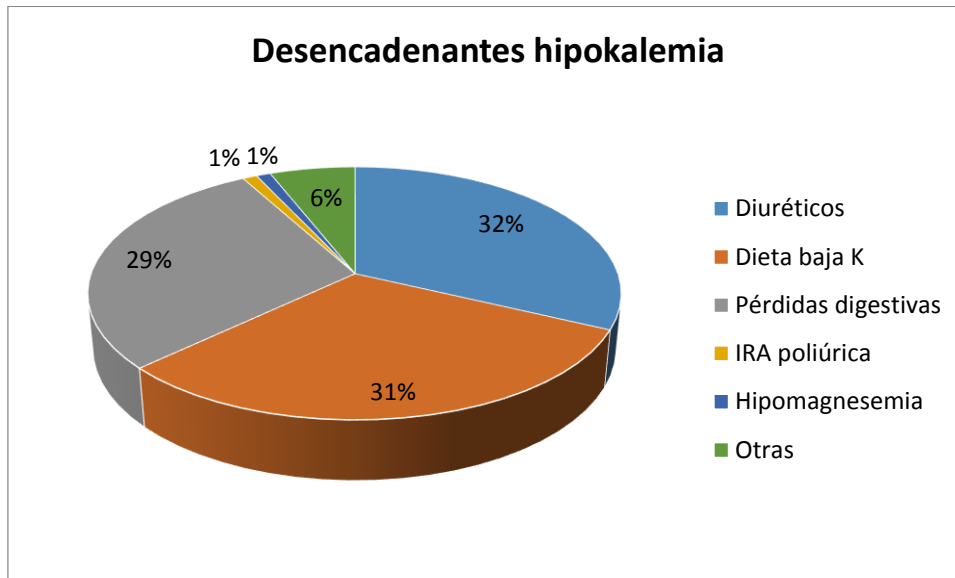


Figura 11. Factores desencadenantes de hipokalemia, 2013. IRA=insuficiencia renal aguda.

4.4) Caracterización electrocardiográfica de las alteraciones severas de K⁺ sérico.

Es llamativo el bajo porcentaje de electrocardiogramas realizados coincidentemente con la alteración severa de potasio, siendo del 44% de los pacientes en el grupo de hiperkalemia presentaba algún registro mientras esto sólo se realizó en el 26% en el grupo de hipokalemia. A continuación (tabla 4) se describen comparativamente las variables electrocardiográficas analizadas en ambos grupos.

Tabla 4. Caracterización electrocardiográfica de las alteraciones severas de K⁺.

	Hiperkalemia	Hipokalemia	Valor p
ECG durante alteración K, n (%)	105 (44)	94 (26)	<0,01
Ritmo			0,07
Sinusal, n (%)	76 (73)	76 (81)	
FA/flutter auricular, n (%)	14 (13)	17 (18)	
Otros	15 (14)	1 (1)	
Onda P voltaje (mV), mediana (IQR)	0,5 (0,5-1)	1 (1-2)	<0,01
PR duración (ms), mediana (IQR)	160 (120-183)	160 (120-180)	0,25
QRS duración (ms), mediana (IQR)	100 (80-120)	80 (80-100)	<0,01
Bloqueo de rama, n (%)	46 (44)	17 (18)	<0,01
Izquierda, n (% dentro de BR)	20 (44)	7 (41)	
Derecha, n (% dentro de BR)	26 (56)	10 (59)	
QRS eje			0,04
Anormal	35 (34)	19 (20)	
Izquierdo	25 (24)	15 (15)	
Derecho	10 (10)	5 (5)	
Punto J			<0,01
Isoeléctrico	84 (80)	42 (45)	
Infradesnivel	8 (8)	50 (53)	
Supradesnivel	13 (12)	2 (2)	
QTc duración (ms), media (SD)	412 (50)	476 (77)	<0,01
Onda T polaridad			0,01
Positivo	100 (95)	75 (80)	
Negativa	5 (5)	12 (13)	
Aplanada	0	7 (7)	
Onda T voltaje (mV), mediana (IQR)	4 (3-7)	2 (1-3)	<0,01
Presencia de onda U, n (%)	0	13 (14)	<0,01

FA: fibrilación auricular. IQR: rango intercuartílico. mV: milivoltio. SD: desviación estándar. ms: milisegundos.

Nota: otros ritmos incluye bloqueo AV, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular.

La descripción basal del electrocardiograma difiere significativamente en muchos parámetros. Los pacientes con hiperkalemia mostraron menor voltaje de la onda P, mayor presencia de bloqueo de rama y duración del complejo QRS así como aumento de voltaje de la onda T; en la hipokalemia fue evidente la mayor presencia de infradesnivel del segmento ST, la prolongación del intervalo QT así como la presencia de onda U.

Respecto a la presentación de arritmias severas en la población estudiada que contaba con registros de ECG al momento de la alteración de K^+ , se encontró que el grupo de hiperkalemia presentó más frecuentemente arritmias graves comparado con el grupo de hipokalemia (20% vs 6%, $p=0.01$). En la hiperkalemia la arritmia más frecuente fue el bloqueo AV de alto grado (12 pacientes, 57%), seguido de fibrilación ventricular (6 pacientes, 29%), TV monomórfica (2 pacientes, 10%) y asistolia (1 paciente, 5%). En el grupo de hipokalemia, las arritmias encontradas fueron: TV polimórfica (2 pacientes), fibrilación ventricular (2 pacientes), TV monomórfica (1 paciente) y asistolia (1 paciente). Las figuras 12 a 15 muestran registros electrocardiográficos de algunos de nuestros pacientes con alteraciones severa de K^+ sérico.

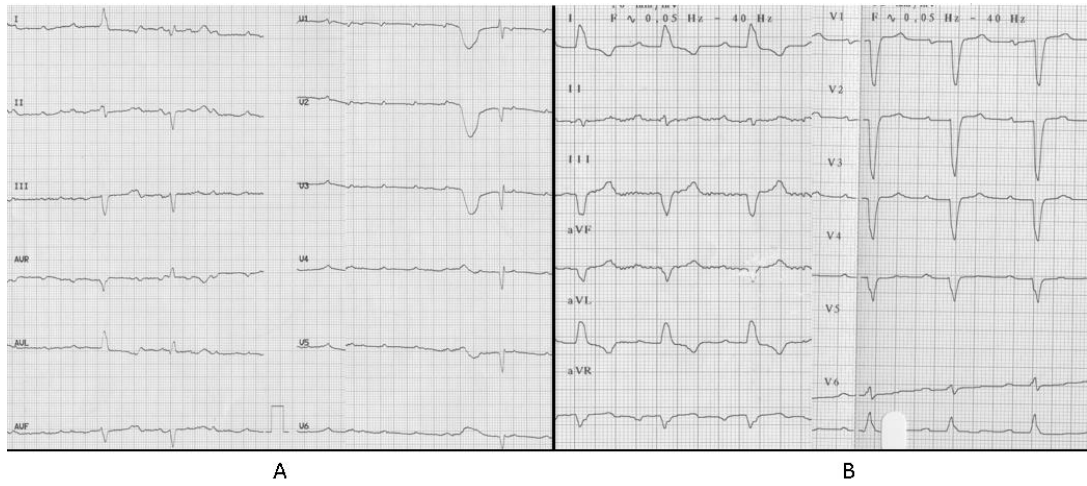


Figura 12. Panel A muestra bloqueo aurículo-ventricular completo por hiperkalemia (K^+ 7.1 mmol/L), en panel B resolución de la arritmia luego de la corrección del K^+ con las medidas farmacológicas administradas.

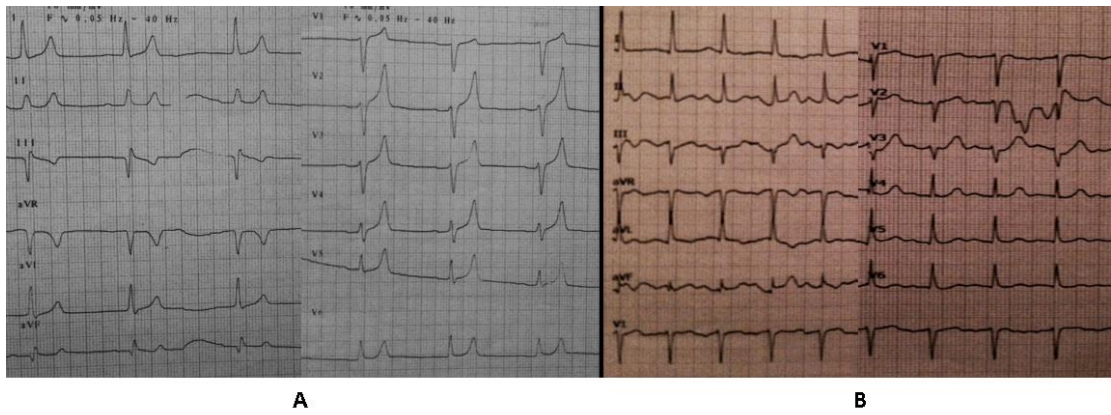


Figura 13. Panel A muestra ondas T “picudas” por hiperkalemia (K^+ 8.3 mmol/L), en panel B normalización de la onda T luego de la corrección iónica (K^+ 4.1 mmol/L).

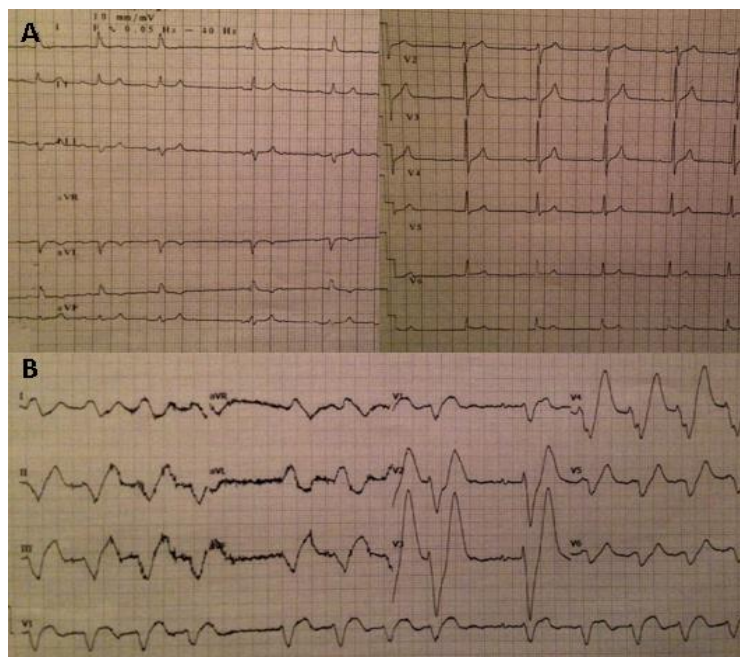


Figura 14. Ejemplo de la desigualdad de representación electrocardiográfica en hiperkalemia severa. Panel A corresponde a un paciente con niveles de K^+ séricos de 7.9 mmol/L sin alteraciones relevantes en ECG, mientras que el panel B corresponde a un paciente con niveles de K^+ de 8.1 mmol/L y que presenta ensanchamiento significativo del QRS con ondas T con voltaje aumentado.



Figura 15. Hipokalemia severa en paciente con anorexia nerviosa. Panel A muestra registro con hipokalemia severa (K^+ 0.9 mmol/L), presenta descenso difuso del segmento ST y prolongación del intervalo QT. Panel B muestra taquicardia ventricular monomórfica durante el monitoreo. Panel C presenta fibrilación ventricular a los pocos minutos.

4.5) Fenocopia Brugada.

En la caracterización electrocardiográfica de los pacientes con hiperkalemia, prestamos especial atención en detectar los registros que presentasen Fenocopia Brugada (FBr), fenómeno electrocardiográfico reversible que simula al Síndrome de Brugada y se ha descrito recientemente en algunos casos de hiperkalemia severa.

Hemos registrado 9 casos que cumplieron los criterios descritos para FBr, la figura 16 muestra las derivaciones precordiales de los 9 casos. En cada uno de ellos el patrón electrocardiográfico fue transitorio y revirtió luego de la corrección de los valores de K^+ sérico. Ninguno de los pacientes presentaba historia de síncope o arritmias cardiacas, tampoco historia familiar de síndrome de Brugada o muerte súbita.

Las características basales de los pacientes con FBr, el motivo de ingreso hospitalario y la etiología del episodio de hiperkalemia se muestran en la tabla 5.



Figura 16. Derivaciones precordiales de los pacientes con Fenocopia Brugada.

Tabla 5. Características basales de los pacientes con Fenocopia Brugada.

Paciente	Sexo	Edad	K (mmol/L)	Motivo de ingreso	Causa de hiperkalemia
1	F	62	8,2	PCR EH	Sobredosis de suplementos de K
2	M	89	7,4	Diarrea con deshidratación	IRC agudizada
3	M	45	7,7	Descompensación aguda de cirrosis enólica	IRA
4	M	53	6,9	CAD	IRA
5	F	57	9,1	PCR EH	Uso de ≥ 2 ISRAA
6	M	63	8,6	Sepsis	IRA y uso de ARM
7	M	41	7,7	PCR EH	IRA
8	M	38	7,2	Deshidratación severa	IRA
9	M	41	8,6	Sepsis	IRC agudizada

PCR EH: parada cardiorespiratoria extrahospitalaria. IRC: insuficiencia renal crónica. IRA: insuficiencia renal aguda. CAD: cetoacidosis diabética. ≥ 2 ISRAA: se refiere a la combinación de 2 o más de los siguientes: IECA, ARA-II, ARM o inhibidores directos de la renina. ARM: antagonista de receptores de mineralocorticoides

La mayoría de los pacientes eran jóvenes (mediana de 54 años), hombres (78%) y presentaban estado crítico, 3 de ellos habían sido llevados al servicio de urgencias por parada cardiorrespiratoria (PCR) extrahospitalaria (EH). La etiología más frecuente de hiperkalemia fue insuficiencia renal. Cuatro pacientes fallecieron durante la hospitalización por diferentes causas: en el grupo de PCR EH, 2 pacientes fallecieron por encefalopatía post-anóxica y 1 por recurrencia de la PCR

al momento de su llegada al hospital (refractaria a las medidas habituales); el paciente restante falleció por choque séptico y fallo multiorgánico. El paciente 3 falleció en el mes siguiente después del alta hospitalaria debido a enfermedad hepática terminal.

En los 5 pacientes restantes, pudimos contactar con 4 de ellos para realizar test de provocación con flecainida y poder descartar síndrome de Brugada, 3 resultados fueron negativos y 1 positivo (paciente 4). Éste último fue diagnosticado finalmente de síndrome de Brugada, siendo el segundo caso en la literatura que es desenmascarado en el estudio de una posible FBr por hiperkalemia. La figura 17 muestra los registros electrocardiográficos durante la hiperkalemia, al momento de la corrección de los valores séricos de potasio y el registro del test positivo tras la infusión de flecainida. El paciente y sus familiares de primer grado fueron remitidos a la consulta de cardiopatías familiares de nuestro centro. Al paciente índice le fue realizado test genético siendo negativo (sensibilidad actual del test en 20-30%).

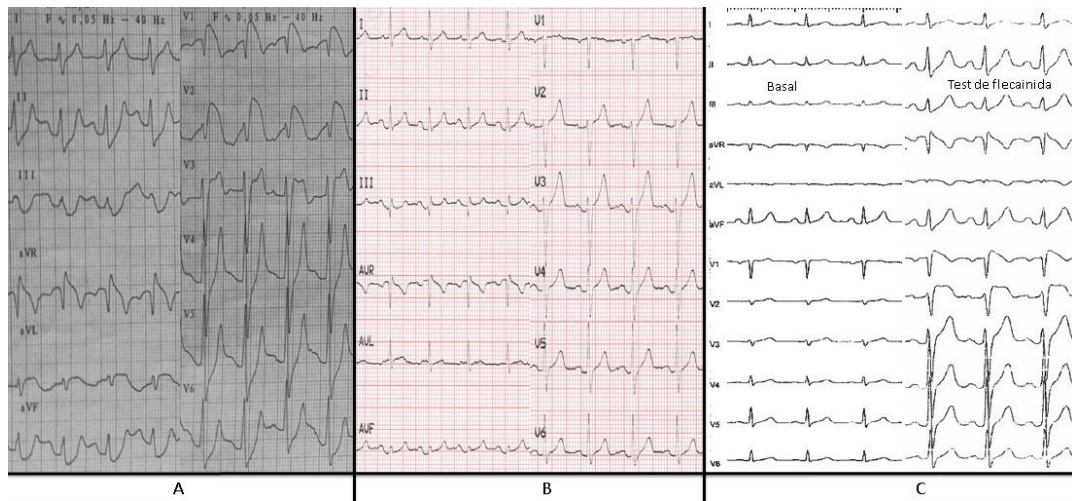


Figura 17. Panel A muestra el registro electrocardiográfico durante hiperkalemia severa (K^+ 6.9 mmol/L), panel B corresponde al registro luego de la corrección de los valores séricos de K^+ , y el panel C muestra el test de provocación con flecainida evidenciando su positividad.

Analizamos el grupo de pacientes con FBr con el resto de pacientes de la serie con hiperkalemia severa para realizar comparaciones de sus características basales clínicas, analíticas y electrocardiográficas. Los resultados se muestran en la tabla 6 y 7.

Tabla 6. Comparación de características basales entre hiperkalemia severa y Fenocopia Brugada.

Característica basal	Grupo hiperkalemia no FB (n=35)	Fenocopia Brugada (n=9)	Valor p
Edad, años, Md (IQR)	74 (60-83)	54 (41-62)	<0,01
Mujer, n (%)	16 (46)	2 (22)	0,10
(K), mmol/l, Md (IQR)	7,0 (6,6-7,2)	7,9 (7,4-8,6)	<0,01
Hipertensión, n (%)	25 (71)	5 (56)	0,06
Diabetes, n (%)	16 (45)	4 (44)	0,86
IRC, n (%)	18 (52)	2 (22)	0,04
Tabaquismo, n (%)	9 (27)	3 (33)	0,92
Cardiopatía de base, n (%)	21 (59)	3 (33)	0,12
EPOC, n (%)	9 (25)	0	0,15
IECA, n (%)	7 (21)	3 (33)	0,53
ARA-II, n (%)	6 (18)	0	0,09
ARM, n (%)	5 (14)	2 (22)	0,48
Glicemia, mmol/l, Md (IQR)	130,5 (105-185)	134 (101-209)	0,81
Sodio sérico, mmol/l, Md (IQR)	133 (130-136)	132 (122-136)	0,21
pH sanguíneo, Md (IQR)	7,25 (7,2-7,3)	7,08 (6,9-7,2)	<0,01
Bicarbonato sanguíneo, mEq/l, Md (IQR)	20 (15-27)	16,5 (5,3-19,8)	0,05

Md: mediana. IQR: rango intercuartílico. IRC: insuficiencia renal crónica. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IECA: inhibidor de la encima convertidora de angiotensina. ARA-II: antagonista de los receptores de angiotensina II. ARM: antagonista de los receptores de mineralocorticoides.

Tabla 7. Comparación de parámetros electrocardiográficos entre hiperkalemia severa y Fenocopia Brugada.

Parámetro ECG	Grupo hiperkalemia no FB (n=35)	Fenocopia Brugada (n=9)	Valor p
Frecuencia cardiaca, lpm, Md (IQR)	80 (63-99)	87 (75-115)	0,20
Onda P altura, mm, Md (IQR)	0,5 (0,5-1)	0,5 (0,4-1,3)	0,67
Segmento PR, ms, Md (IQR)	160 (120-180)	160 (160-210)	0,32
Eje QRS anormal, n (%)	14 (41)	5 (56)	0,01
Anchura QRS, ms, Md (IQR)	100 (80-120)	130 (110-160)	0,03
Intervalo QTc, ms, Md (IQR)	415 (390-450)	425 (368-475)	0,68
Onda T altura, mm, Md (IQR)	4 (2,5-6)	7,5 (5,4-14,5)	<0,01

Md: mediana. IQR: rango intercuartílico.

Los pacientes que presentaron FBr eran más jóvenes, presentaron valores más elevados de K⁺ sérico (casi 1 mmol/L mayor); la IRC, HTA y el uso de ARA-II eran menos prevalentes. Las gasometrías sanguíneas de los pacientes con FBr presentaron mayor acidemia y menores niveles de bicarbonato. Respecto al ECG, el grupo FBr presentó QRS más anchos (130 ms vs 100 ms, p=0.03), la anormalidad del eje del QRS fue más frecuente (56% vs 41%, p=0.01), y ondas T más altas (7.5 vs 4 mm, p<0.01). No fue posible buscar factores predictores de desarrollo de

patrón de FB en pacientes con hiperkalemia debido a que ambos grupos contaban con un tamaño de muestra limitado.

La presentación de arritmias graves en los pacientes con FBr fue más frecuente comparado con el grupo de hiperkalemia severa sin FBr (44% vs 20%, $p=0.04$), de hecho 3 de ellos debutaron con PCR EH, las arritmias presentadas fueron las siguientes: 2 TV, 1 FV y 1 bloqueo aurículo-ventricular de alto grado.

4.6) Implicaciones pronósticas de las alteraciones severas de K sérico.

El impacto pronóstico de las alteraciones severas del K^+ sérico se ha valorado a través de 3 variables: mortalidad intrahospitalaria, mortalidad a 6 meses y la recurrencia de la alteración basal severa en el seguimiento.

4.6.1) Mortalidad intrahospitalaria.

La mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa fue mayor en el grupo de hiperkalemia, siendo de 26% mientras que en el grupo de hipokalemia alcanzó el 19% ($p=0.04$).

Para encontrar factores predictores de mortalidad hemos realizado un análisis multivariante escalonados. La tabla 8 presenta el análisis univariante y

multivariante de los predictores de mortalidad para el grupo de hiperkalemia. En el análisis multivariante, la edad (cada aumento en 10 años) (OR: 1.5; IC 95%: 1.1 – 2.1), ingreso a unidad de alta dependencia (OR: 4.9; IC 95%: 2.2 – 10.9) y presentar un proceso oncológico activo (OR: 6.7; IC 95%: 2.3 – 19.5) estaban asociados a aumento de riesgo de mortalidad durante la hospitalización, mientras que el presentar insuficiencia renal crónica fue un factor protector (OR: 0.22; IC 95%: 0.09 – 0.48).

La tabla 9 presenta el análisis univariante y multivariante de los predictores de mortalidad en el grupo de hipokalemia. En el análisis multivariante, la edad (cada aumento de 10 años) (OR: 1.23; IC 95%: 1.0 – 1.5), ingreso a unidad de alta dependencia (OR: 3.5; IC 95%: 1.9 – 6.6) y presentar un proceso oncológico activo (OR: 2.2; IC 95%: 1.2 – 4.3) estaban asociados a aumento de riesgo de mortalidad durante la hospitalización.

Tabla 8. Análisis univariante y multivariante de predictores de mortalidad intrahospitalaria - hiperkalemia.

Variable	Modelo univariante	Modelo multivariante	
	Valor P	OR (IC 95%)	Valor P
Sexo	0.83		
Edad (c/10 años)	0.1	1.5 (1.1 - 2.1)	0.01
Potasio inicial	0.09	0.9 (0.46 - 1.8)	0.77
HTA	0.09	0.62 (0.23 - 1.7)	0.35
DM	0.04	0.48 (0.21 - 1.1)	0.07
IRC	<0.01	0.22 (0.09 - 0.48)	<0.01
Cardiopatía de base	0.08	1.1 (0.42 - 2.7)	0.89
EPOC	0.58		
Betabloqueantes	0.01	0.52 (0.21 - 1.26)	0.14
IECA	0.87		
Antialdosterónicos	0.16		
Diuréticos de asa	0.88		
Ingreso en unidad de alta dependencia	<0.01	4.9 (2.2 - 10.9)	<0.01
FEVI<60%	0.54		
Proceso oncológico	<0.01	6.7 (2.3 - 19.5)	<0.01

Edad: denota por cada aumento en 10 años. HTA: hipertensión arterial. DM: diabetes mellitus. IRC: insuficiencia renal crónica. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IECA: inhibidor de la encima convertidora de angiotensina. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Tabla 9. Análisis univariante y multivariante de predictores de mortalidad intrahospitalaria - hipokalemia.

Variable	Modelo univariante	Modelo multivariante	
	Valor P	OR (IC 95%)	Valor P
Sexo	0.27		
Edad (c/10 años)	0.06	1.23 (1.0 - 1.5)	0.04
Potasio inicial	0.07	3.9 (0.77 - 20)	0.10
HTA	0.93		
DM	0.63		
IRC	0.99		
Cardiopatía de base	0.05	1.3 (0.63 - 2.7)	0.48
EPOC	0.01	1.9 (0.9 - 3.9)	0.92
Betabloqueantes	0.44		
IECA	0.46		
Antialdosterónicos	0.84		
Diuréticos de asa+tiazida	0.48		
Fármacos que prolongan QT	0.99		
Ingreso en unidad de alta dependencia	<0.01	3.5 (1.9 - 6.6)	<0.01
FEVI<60%	0.20		
Proceso oncológico	0.07	2.2 (1.2 - 4.3)	0.02

Edad = denota por cada aumento en 10 años. HTA: hipertensión arterial. DM: diabetes mellitus. IRC: insuficiencia renal crónica. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IECA: inhibidor de la encima convertidora de angiotensina. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

4.6.2) Mortalidad a 6 meses.

La mortalidad encontrada en el grupo de hiperkalemia fue de 11.4%, mientras que en el grupo de hipokalemia fue de 16.2% ($p=0.13$).

La figura 18 muestra las curvas de Kaplan-Meier de mortalidad a 6 meses para ambas alteraciones severas del potasio. Realizamos regresión de riesgos proporcionales de Cox para valorar asociación de las variables basales con la mortalidad a 6 meses.

Mientras que en el grupo de hiperkalemia no encontramos predictores del evento, en el grupo de hipokalemia las variables edad (OR 1.36, IC 95% 1.1 – 1.7, $p<0.01$), sexo masculino (OR 2.7, IC 95% 1.6 – 5.2, $p <0.01$) y uso de diurético de asa (OR 1.98, IC 95% 1.07 – 3.6, $p=0.03$) se asociaron independientemente a un incremento de la mortalidad a 6 meses.

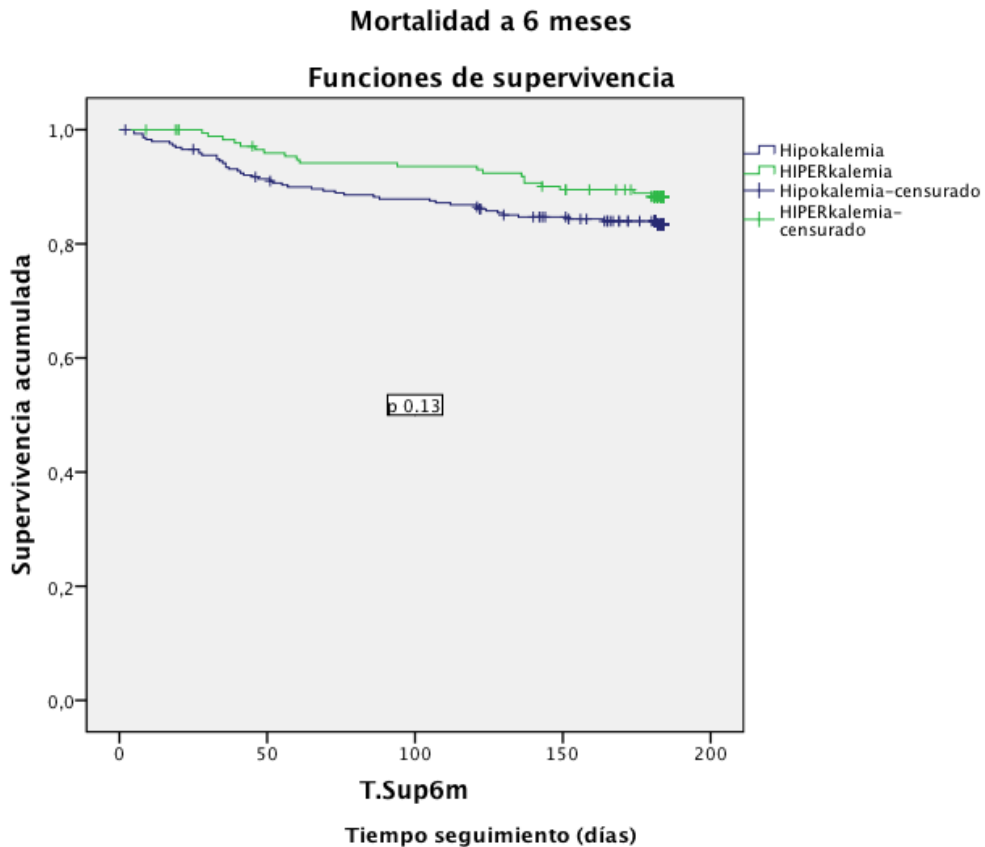


Figura 18. Mortalidad a 6 meses. Se muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para ambas alteraciones severas del potasio.

4.6.3) Recurrencia en el seguimiento.

La recurrencia de la alteración basal severa en el seguimiento se valoró consultando los valores analíticos consecutivos de la historia clínica electrónica del sistema informático del HGUGM con el máximo seguimiento posible. El tiempo medio de seguimiento en el grupo de hipokalemia fue de 534 días (IC 95% 498 – 569) y en hiperkalemia de 433 días (IC 95% 400 – 485). La presentación de recurrencia de la alteración basal severa en el seguimiento fue de 27.6% en el grupo hiperkalemia y 14.5% en hipokalemia ($p < 0.01$).

La figura 19 muestra las curvas de Kaplan-Meier de recurrencia en el seguimiento para ambas alteraciones severas del potasio.

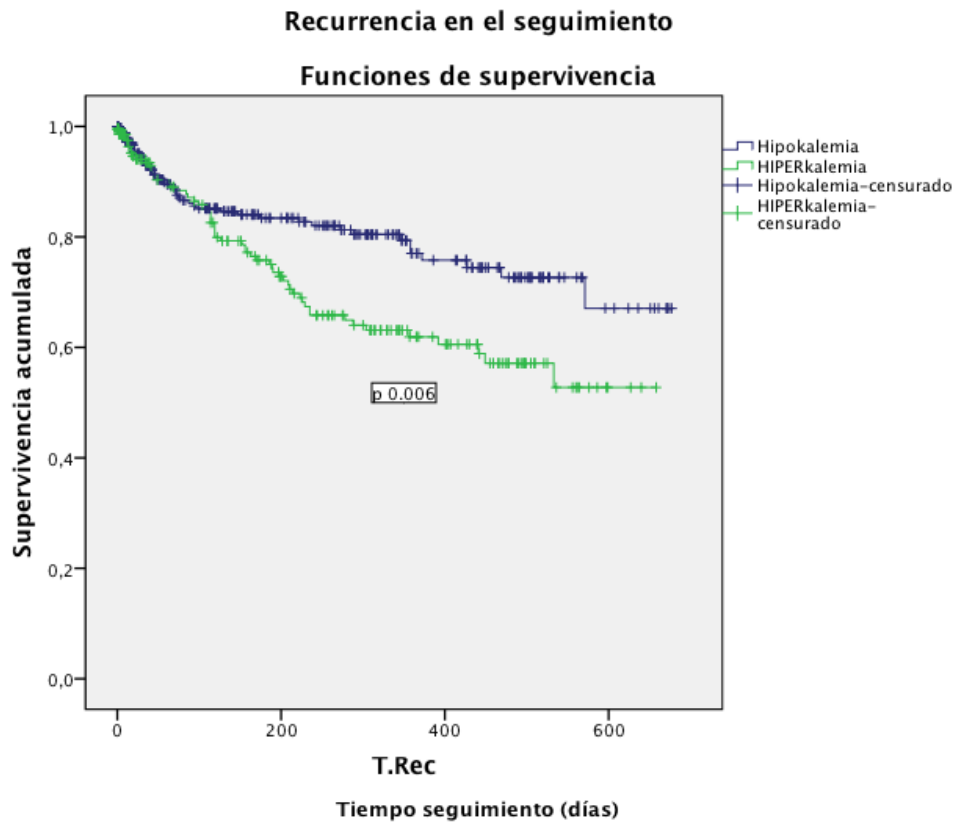


Figura 19. Recurrencia de la alteración severa de potasio basal en el seguimiento. Se muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para ambas alteraciones del potasio.

Realizamos regresión de riesgos proporcionales de Cox para valorar asociación de las variables basales con la recurrencia en el seguimiento. En el grupo de hiperkalemia la presencia de IRC se asoció a un incremento del riesgo de recurrencia (OR 2.6, IC 95% 1.2 - 5.8, $p=0.02$), mientras que en el grupo de hipokalemia no encontramos elementos predictores del evento.

5) DISCUSIÓN.

Durante el periodo de análisis, 1 de enero a 31 de diciembre del año 2013, un total de 603 pacientes presentaron alteraciones severas del K^+ sérico. Las prevalencias encontradas para cada alteración son bajas, siendo del 0.6% para hiperkalemia y 0.9% en hipokalemia. En el grupo con hiperkalemia severa, nuestros resultados de prevalencia están en consonancia con las únicas series publicadas, donde se describen valores de prevalencia entre 0.1-0.8% ^(24, 25). La tasa de presentación de hipokalemia severa es poco conocida, la mayoría de las publicaciones presentan datos para hipokalemia en general ($K^+ < 3.5$ mmol/L), sin embargo la mayoría de los casos se encuentran en el rango de K^+ sérico entre 2.9 a 3.4 mmol/L, valores que excluyen a nuestra serie ^(13, 22, 86). Por tanto, el estudio actual constituye la primera serie publicada que muestra la prevalencia de hipokalemia severa en pacientes hospitalizados, con importante relevancia clínica dado el pronóstico adverso que presentan ambas alteraciones severas como describiremos más adelante.

Hemos analizado el patrón anual de ambas alteraciones de K^+ . En el caso de la hiperkalemia, detectamos 2 picos de incidencia a lo largo del año (junio y octubre); ambos meses están incluidos en la franja de mayores temperaturas ambientales, de hecho junio coincide con el inicio del verano, que suele asociarse a repunte de casos de deterioro de la función renal y con ello el aumento potencial de la incidencia de hiperkalemia secundaria ⁽⁹⁵⁾. En el caso de la hipokalemia, su patrón permaneció relativamente estable a lo largo de todo el año.

Debido a las diferencias sustanciales en las características entre grupos de diskalemias severas, a continuación se discuten por separado los resultados de las características clínicas y analíticas basales de cada una de ellas; mientras que los hallazgos electrocardiográficos, arrítmicos y factores pronósticos se presentan de manera conjunta.

Hiperkalemia.

Las características basales del grupo con hiperkalemia mostraron ser pacientes mayores (mediana de 72 años), predominantemente varones, con presencia de factores de riesgo cardiovascular, 59% de ellos presentaban basalmente IRC (definida como TFG < 60 ml/min/m²); estas características son las comúnmente descritas en series contemporáneas de pacientes con hiperkalemia (9, 24, 25). Dentro de la medicación crónicamente utilizada, el uso de fármacos asociados a aumento de los niveles plasmáticos de K⁺ fue habitual, donde los ISRAA eran utilizados por más de la mitad los pacientes, mientras que un tercio de ellos asociaban tratamiento crónico con betabloqueantes.

Respecto a la caracterización analítica de los pacientes, la mediana de K⁺ fue de 6.9 mmol/L (IQR 6.6 – 7.3 mmol/L), la creatinina al momento del evento fue significativamente alta (mediana 2.7 mg/dl, IQR 1.7 – 6.4 mg/dl) compuesta tanto por pacientes con IRC como los que presentaron agudización de su función renal basal (normal o alterada).

Los desencadenantes principales del evento de hiperkalemia tal y como describen otras fuentes, fueron la alteración de la función renal que globalmente involucró el 72% de los casos y el uso de fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (22% de los casos) ^(35, 96, 97). En el subgrupo de pacientes con alteración de la función renal, el contexto más frecuente fue el deterioro agudo desde un estado basal normal o alterado -IRC-, representando el 47% de los casos. Si bien sólo a cerca de la mitad de los pacientes les fue realizada una gasometría sanguínea al momento del evento, el 40% de ellos presentaron acidosis metabólica, por tanto se calcula que en al menos este porcentaje de pacientes la causa de la hiperkalemia pudo haber sido mixta debido al efecto que promueve la acidemia con el paso del K intracelular al EEC.

La distribución de los pacientes en los servicios hospitalarios donde fueron ingresados, predominaron las unidades médicas como también ha sido descrito previamente, nefrología y medicina interna fueron las más importantes (52% total de pacientes), seguido de unidades quirúrgicas (13%), servicios de alta dependencia (10%), el resto se distribuyó en especialidades médicas ⁽²²⁾. Es llamativo que dado el riesgo potencial descrito clásicamente de eventos arrítmicos en la hiperkalemia severa, sólo 10% de los casos fueron ingresados en una unidad de alta dependencia, mientras que el resto fueron manejados en una unidad convencional sin capacidad de monitorización electrocardiográfica continua.

Hipokalemia.

Los pacientes con hipokalemia fueron también mayores (mediana de 70 años), predominantemente mujeres (60%). La IRC no fue frecuente dentro de sus antecedentes médicos (sólo el 16%), aunque la presencia de patología oncológica fue más prevalente que en el grupo hiperkalemia (21 vs 11%, $p=0.02$). Dentro de la medicación crónicamente utilizada, el uso el uso de diuréticos tipo tiazida (13 vs 7%, $p=0.02$) y fármacos con capacidad de prolongar el segmento QT (28 vs 19%, $p=0.01$) fue más frecuente. Este último punto no había sido previamente descrito en detalle en las series previas de hipokalemia publicadas y tiene especial trascendencia, dado el aumento de riesgo arrítmico que representan estos fármacos así como su amplio uso en especial en personas de edad avanzada polimedicaados.

Respecto a la analítica sanguínea, la mediana de K^+ fue de 2.4 mmol/L (IQR 2.2-2.4), la función renal frecuentemente estaba preservada (mediana de creatinina de 0.7 mg/dl, IQR 0.5 – 1.2 mg/dl) y no solían presentar alteraciones en el equilibrio ácido-base.

Los desencadenantes principales del evento de hipokalemia fueron los diuréticos (32%), el aporte bajo de K^+ (31%) y las pérdidas digestivas (29%). A diferencia de los resultados presentados por Crop y colaboradores, donde el aporte bajo de potasio no fue una causa relevante de hipokalemia en pacientes hospitalizados, en nuestros pacientes representó un tercio de las causas ⁽⁸⁷⁾. Una

posible explicación es que al tratarse de una población de edad avanzada (70 años en nuestra serie vs. 57 años en la de Crop et al), el 16% ingresaron por patología quirúrgica aguda, 15% de los pacientes fueron hospitalizados en oncología y 9% en una unidad de alta dependencia, donde por características intrínsecas del paciente o de su proceso agudo intercurrente el cumplimiento de los requerimientos de K⁺ diarios pueden estar más limitados.

Caracterización electrocardiográfica y arrítmica de las alteraciones severas de potasio.

Para la caracterización electrocardiográfica de los pacientes, accedimos a la historia clínica en papel del archivo del HGUGM, sólo el 44% (105 casos) tenían algún registro coincidente con el evento en el grupo hiperkalemia, porcentaje todavía menor en el grupo hipokalemia (26%, 94 casos). Estos porcentajes bajos de registros electrocardiográficos durante alteraciones de K⁺ sérico en vida real han sido publicados previamente, de hecho en algunas series se han demostrado tasas tan bajas como 6% para hipokalemia y 19% para hiperkalemia, si bien no han sido muestras de pacientes con alteraciones severas ^(22, 98).

Encontramos diferencias significativas respecto a diferentes parámetros, resultados en la misma línea que la literatura previa; en el grupo hiperkalemia el voltaje de la onda P fue menor (0.5 vs 1 mV, $p < 0.01$), QRS de mayor duración (100 vs 80 ms, $p < 0.01$), mayor presencia de bloqueo de rama (44 vs 18%, $p < 0.01$), la alteración del eje del QRS se presentó con mayor frecuencia (34% vs 20%, $p = 0.04$)

así como mayor voltaje de la onda T (4 vs 2 mm, $p < 0.01$). En el grupo hipokalemia existió mayor presencia de descenso del ST (53 vs 8%, $p < 0.01$), prolongación del QT corregido (476 vs 412 ms, $p < 0.01$) y presencia de onda U (14 vs 0%, $p < 0.01$).

Respecto a la presentación de arritmias severas, el grupo de hiperkalemia presentó más frecuentemente eventos comparado con el grupo de hipokalemia (20% vs 6%, $p = 0.01$). Pfortmüller y colaboradores estudiaron un serie parecida de casos de hiperkalemia también de forma retrospectiva, donde sólo el 50% tenían registro electrocardiográfico del evento, encontrando la presentación de arritmias en el 19% de la muestra ⁽²²⁾. En el contexto de hipokalemia, la presentación de arritmias malignas está mejor estudiada en contextos específicos como el infarto agudo de miocardio (IAM) donde alcanza valores entre 8% y 19% ^(93, 99), o en la insuficiencia cardiaca donde la hipokalemia está reconocida como un predictor independiente de muerte súbita arrítmica ⁽¹⁰⁰⁾. En población hospitalizada donde se excluyeron pacientes con IAM, se ha descrito una incidencia de arritmias ventriculares de 3% en contexto de hipokalemia, en nuestra muestra la presentación de arritmias graves alcanzó el 6% ⁽⁹³⁾.

Fenocopia Brugada.

Dentro del grupo de pacientes con hiperkalemia hemos identificado 9 casos que cumplieron los criterios mandatorios de FBr, conseguimos realizar test de provocación con flecainida (bloqueante de los canales de sodio) en 4 de los pacientes siendo positivo en uno de ellos (finalmente diagnosticado de SBr),

siendo el segundo caso presentado de SBr desenmascarado en el contexto de estudio por probable FBr. Postema y colaboradores publicaron anteriormente un caso de un varón de 59 años que presentó patrón electrocardiográfico de Brugada por hiperkalemia en contexto de cetoacidosis diabética con test de provocación con ajmalina positivo ⁽¹⁰¹⁾.

El grupo de pacientes con FBr en nuestra serie, comparados con el resto de pacientes con hiperkalemia severa, eran más jóvenes (54 vs 74 años, $p < 0.01$), tendencia a ser varones (78% vs 54%, $p = 0.10$), presentaron valores más elevados de K sérico (diferencia cercana a 1 mmol/L), la presencia de IRC fue menos frecuente, la mayoría presentaron estado crítico al momento del diagnóstico y presentaron alta mortalidad a corto plazo (4 fallecieron durante la hospitalización y 1 dentro del primer mes luego del alta). Los pacientes con FBr presentaron mayor acidemia y menores niveles de bicarbonato en sangre. Nuestros resultados están en consonancia con los presentados por Littmann y colaboradores en 2007, que publicaron la primer serie de 9 casos que denominaron “signo de Brugada por hiperkalemia” (el término FBr no estaba estandarizado en dicho momento), donde la mayoría eran varones (89%), edad media de 43 años y valores de K⁺ sérico promedio de 7.8 mmol/L, todos presentaron una patología crítica al momento del diagnóstico y 5 de ellos fallecieron en las primeras 48 hrs ⁽⁶³⁾. El grupo de Baranchuk publicó en 2012 la primera clasificación de la FBr y un grupo de casos recolectados de la literatura publicada hasta entonces, encontraron 14 casos de etiología metabólica, 5 de ellos por hiperkalemia (el resto estaban en relación a otras alteraciones iónicas, hipotermia e insuficiencia suprarrenal) con

características similares (varones y jóvenes) ⁽⁵⁶⁾. Ante el creciente interés de esta entidad se ha creado un registro internacional (www.brugadaphenocopy.org) y en 2014 se ha publicado los primeros resultados que comprenden 33 casos en la categoría metabólica, con similares características basales a nuestra serie de pacientes y a las ya expuestas ⁽⁶²⁾. A día de hoy, las descripciones publicadas se han centrado en grupos de pacientes con FBr por hiperkalemia pero no existía una cohorte que comparase los casos con un grupo control con hiperkalemia severa. Además de la caracterización clínica y analítica, hemos comparado los registro electrocardiográficos, identificamos diferencias respecto al QRS, el grupo FBr presentó mayor anchura (130 vs 100 ms, $p=0.03$) y mayor porcentaje de eje anormal (56 vs 41%, $p= 0.01$), así como mayor altura de la onda T (7.5 vs 4 mm, $p<0.01$). El grupo FBr presentó más frecuentemente arritmias malignas (44% vs 20%, $p=0.04$), 3 de ellos debutaron como PCR EH.

La presentación de arritmias graves en los pacientes con FBr fue más frecuente comparado con el grupo de hiperkalemia severa sin FBr (44% vs 20%), de hecho 3 de ellos debutaron con PCR EH. Por todo lo anterior, la presentación del patrón de Fenocopia Brugada en contexto de hiperkalemia debe seguirse de tratamiento agresivo para disminuir los niveles de K sérico y monitorización intensiva del ritmo cardiaco.

Impacto pronóstico.

Para determinar el impacto pronóstico de las alteraciones severas de K⁺ sérico valoramos 3 variables: mortalidad intrahospitalaria, mortalidad a 6 meses y recurrencia de la alteración severa basal en el seguimiento.

Respecto a la mortalidad intrahospitalaria, ambos grupos presentaron valores altos, siendo mayor significativamente en el grupo hiperkalemia (26% vs 19%, p=0.04). El valor de nuestra serie en el caso de hiperkalemia es ligeramente menor que el descrito por series contemporáneas que oscilan entre 31% y 38%, no existiendo datos comparativos para el grupo de hipokalemia severa ^(22, 85).

A través de análisis multivariante escalonado identificamos en ambos grupos predictores independientes de mortalidad durante la hospitalización, siendo ellos: la edad, patología oncológica así como la necesidad de ingreso en unidad de alta dependencia. Las tasas altas encontradas de mortalidad intrahospitalaria, dadas las características basales de los pacientes y los factores predictores encontrados invitan a pensar que las alteraciones severas de K⁺ son un marcador de gravedad de los pacientes. Sin embargo, no debe pasarse por alto la necesidad de realizar monitorización electrocardiográfica precoz así como el manejo agresivo tanto de la hipokalemia como hiperkalemia severas dado el riesgo arrítmico potencial que conllevan.

En el grupo de hiperkalemia, el antecedente de IRC fue un factor protector (OR 0.22, IC 95% 0.09-0.48, $p < 0.01$), es decir los pacientes sin IRC presentaban 4.5 más veces riesgo de morir durante la hospitalización. Resultados similares han sido descritos previamente, el papel protector de la IRC en la mortalidad puede deberse a que estos pacientes son probablemente menos susceptibles a la toxicidad cardiaca de la hiperkalemia (la mayoría de las veces crónica), para la cual el cuerpo desarrolla medidas compensadoras con un punto más alto de equilibrio (19).

En los pacientes que sobrevivieron durante la hospitalización y fueron dados de alta, realizamos seguimiento para valorar la mortalidad a los 6 meses. Los valores de mortalidad encontrados fueron altos: en el grupo de hiperkalemia de 11.4%, mientras que en el grupo de hipokalemia fue de 16.2%, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ($p=0.13$). Realizamos regresión de riesgos proporcionales de Cox para valorar asociación de las variables basales con la mortalidad a 6 meses. En el grupo de hiperkalemia no encontramos predictores del evento. En el grupo de hipokalemia las variables edad (por cada aumento en 10 años, OR 1.36, IC 95% 1.1 – 1.7, $p=0.01$), sexo masculino (OR 2.7, IC 95% 1.6 – 5.2, $p < 0.01$) y uso de diurético de asa (OR 1.98, IC 95% 1.07 – 3.6, $p=0.03$) se asociaron independientemente a un incremento de la mortalidad a 6 meses.

La recurrencia de la alteración basal severa en el seguimiento se valoró consultando los valores analíticos consecutivos de la historia clínica electrónica del sistema informático del HGUGM con el máximo seguimiento posible. El tiempo

medio de seguimiento en el grupo de hipokalemia fue de 185 días y en hiperkalemia de 196 días. La presentación de recurrencia de la alteración basal severa en el seguimiento fue significativamente mayor en el grupo hiperkalemia (27.6% vs 14.5%, $p < 0.01$). El único predictor encontrado de recurrencia en el seguimiento en ambos grupos fue la presencia de IRC en el grupo de hiperkalemia (OR 2.6, IC 95% 1.2 – 5.8, $p = 0.02$), resultado esperable dado el importante papel que juega el riñón en el equilibrio del K^+ corporal.

Limitaciones.

El diseño del estudio es retrospectivo, ello conlleva cierta limitación en la capacidad de recolección de la información. En nuestro caso, hubo escasos pacientes en los que no había suficiente información en la documentación electrónica del hospital, en algunos de ellos la etiología de la alteración del K^+ se determinaba en base a las comorbilidades o medicaciones previamente utilizadas.

Como se ha descrito previamente el porcentaje de electrocardiogramas que pudimos recolectar fue bajo en ambos grupos, especialmente en hipokalemia; la forma de acceder a los registros era solicitando la historia en papel del archivo del HGUGM, existe la posibilidad que algunos de los registros pudiesen haberse extraviado o destruido durante el manipuleo de la historia desde el momento de la hospitalización hasta que fue solicitado para realizar el presente estudio (1.5 años en promedio), aunque nuestra tasa de electrocardiogramas obtenidos es más alta

que en otra series publicadas, con la salvedad que nuestro estudio está enfocado únicamente en alteraciones severas de K⁺.

Respecto al seguimiento de los pacientes, hemos utilizado para valorar la mortalidad a 6 meses la información en la documentación clínica electrónica del HGUGM y cuando no existían datos en ella se consultaba el registro electrónico de datos sanitarios de la comunidad de Madrid (Horus), existieron pocos casos en los cuales a pesar de lo anterior y de llamadas telefónicas al número presente en los datos de filiación del paciente no fue posible completar el seguimiento. La valoración de la recurrencia de la alteración severa basal del K⁺ plasmático en el seguimiento fue realizada únicamente a través del sistema de documentación clínica electrónica del HGUGM, pocos pacientes no tenían registros posteriores a la fecha del evento inicial, por ello a pesar de que las tasas encontradas de recurrencia fueron altas lo esperable es que pudiesen ser ligeramente mayores.

Perspectivas futuras.

El presente estudio enriquece el conocimiento sobre las alteraciones plasmáticas de potasio en pacientes hospitalizados ya que los estudios previos clásicamente se han enfocado en los valores basales de hipokalemia e hiperkalemia no severas. Podría ser atractivo plantear en investigaciones futuras un enfoque prospectivo de la información para poder obtener datos con mayor exactitud, en especial respecto a las alteraciones electrocardiográficas y arritmias de esta población de pacientes.

Los datos encontrados refuerzan la recomendación de las guías terapéuticas habituales de un diagnóstico, monitorización del ritmo y tratamiento precoz de las alteraciones de potasio dado su alto riesgo arrítmico.

Dada la alta tasa de recurrencia, probablemente infraestimada, de la hiperkalemia severa basal en el seguimiento, esto podría ser objeto de estudios futuros, incluso de algún ensayo clínico, que tenga como objetivo valorar el papel de los nuevos fármacos (Patiromer y Ciclosilicato de Zirconio) en el comportamiento evolutivo de los niveles de K^+ , ya que previamente la hiperkalemia severa ha sido un criterio de exclusión en los estudios iniciales que han probado la eficacia de estos fármacos.

6) CONCLUSIONES.

- Las alteraciones severas de potasio sérico en pacientes hospitalizados son poco frecuentes. En el caso de la hiperkalemia afecta principalmente a varones de edad avanzada con predominio de factores de riesgo cardiovascular y alteración basal de la función renal; la hipokalemia por su parte afecta principalmente a mujeres también de edad avanzada, usuarias de diuréticos y con comorbilidad significativa asociada.
- Los desencadenantes más frecuentes de hiperkalemia son la disfunción renal tanto aguda como crónica y el uso de fármacos que disminuyen la excreción del potasio corporal. En el caso de la hipokalemia severa, la etiología se encuentra distribuida equitativamente entre el uso de diuréticos, bajo aporte de potasio en la dieta y pérdidas digestivas.
- A pesar del riesgo arrítmico clásicamente descrito de las alteraciones severas de potasio, la realización de registros electrocardiográficos y el monitoreo adecuado fue relativamente bajo, se documentaron arritmias graves predominantemente en el grupo de hiperkalemia.
- La Fenocopia Brugada por hiperkalemia es una entidad que suele afectar a pacientes jóvenes, predominantemente varones, con valores de potasio sérico muy elevados, habitualmente en estados críticos de salud, y que conlleva un riesgo arrítmico significativo; debe realizarse en la medida de lo posible pruebas específicas que descarten el Síndrome de Brugada por las

implicaciones que esto pueda tener tanto para el paciente como para sus familiares.

- En general, las alteraciones severas de potasio conllevan un pronóstico adverso tanto a corto como medio plazo, donde probablemente su papel sea funcionar como marcadores de gravedad de los pacientes. Es importante resaltar la necesidad de realizar un abordaje diagnóstico y terapéutico precoz dado el elevado riesgo arrítmico asociado.

7) BIBLIOGRAFÍA.

1. Silva P, Brown RS, Epstein FH. Adaptation to potassium. *Kidney Int* 1977;11(6):466-75.
2. Macdonald JE, Struthers AD. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? *J Am Coll Cardiol* 2004;43(2):155-61.
3. Greenlee M, Wingo CS, McDonough AA, Youn J-H, Kone BC. Narrative review: evolving concepts in potassium homeostasis and hypokalemia. *Ann Intern Med* 2009;150(9):619-25.
4. Ardalan M, Goltzari SEJ. An Integrated View of Potassium Homeostasis. *N Engl J Med* 2015;373(18):1787.
5. Allon M. Hyperkalemia in end-stage renal disease: mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol* 1995;6(4):1134-42.
6. Rastegar A, Soleimani M, Rastegar A. Hypokalaemia and hyperkalaemia. *Postgrad Med J* 2001;77(914):759-64.
7. Thatcher JS, Radike AW. Tolerance to potassium intoxication in the albino rat. *Am J Physiol* 1947;151(1):138-46.
8. Rabelink TJ, Koomans HA, Hené RJ, Dorhout Mees EJ. Early and late adjustment to potassium loading in humans. *Kidney Int* 1990;38(5):942-7.
9. Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW, Kiser M, Eisele G, Finkelstein F, et al. Serum potassium and outcomes in CKD: insights from the RRI-CKD cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(5):762-9.
10. DeFronzo RA, Felig P, Ferrannini E, Wahren J. Effect of graded doses of insulin on splanchnic and peripheral potassium metabolism in man. *Am J Physiol* 1980;238(5):E421-427.
11. Giebisch G, Krapf R, Wagner C. Renal and extrarenal regulation of potassium. *Kidney Int* 2007;72(4):397-410.
12. Calò L, Borsatti A, Favaro S, Rabinowitz L. Kaliuresis in normal subjects following oral potassium citrate intake without increased plasma potassium concentration. *Nephron* 1995;69(3):253-8.
13. Paice BJ, Paterson KR, Onyanga-Omara F, Donnelly T, Gray JM, Lawson DH. Record linkage study of hypokalaemia in hospitalized patients. *Postgrad Med J* 1986;62(725):187-91.
14. Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med* 1998;339(7):451-8.

15. Lindner G, Pfortmüller CA, Leichtle AB, Fiedler GM, Exadaktylos AK. Age-related variety in electrolyte levels and prevalence of dysnatremias and dyskalemias in patients presenting to the emergency department. *Gerontology* 2014;60(5):420-3.
16. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med* 2013;126(3):256-63.
17. Smellie WSA. Spurious hyperkalaemia. *BMJ* 2007;334(7595):693-5.
18. Graber M, Subramani K, Corish D, Schwab A. Thrombocytosis elevates serum potassium. *Am J Kidney Dis* 1988;12(2):116-20.
19. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009;169(12):1156-62.
20. Drawz PE, Babineau DC, Rahman M. Metabolic complications in elderly adults with chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(2):310-5.
21. Fleet JL, Shariff SZ, Gandhi S, Weir MA, Jain AK, Garg AX. Validity of the International Classification of Diseases 10th revision code for hyperkalaemia in elderly patients at presentation to an emergency department and at hospital admission. *BMJ* 2012;2(6).
22. Pfortmüller CA, Leichtle AB, Fiedler GM, Exadaktylos AK, Lindner G. Hyperkalemia in the emergency department: etiology, symptoms and outcome of a life threatening electrolyte disorder. *Eur J Intern Med* 2013;24(5):e59-60.
23. Sarafidis PA, Blacklock R, Wood E, Rumjon A, Simmonds S, Fletcher-Rogers J, et al. Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(8):1234-41.
24. Phillips BM, Milner S, Zouwail S, Roberts G, Cowan M, Riley SG, et al. Severe hyperkalaemia: demographics and outcome. *Clin Kidney J* 2014;7(2):127-33.
25. Rayan N, Baird R, Masica A. Rapid response team interventions for severe hyperkalemia: evaluation of a patient safety initiative. *Hosp Pract* 2011;39(1):161-9.
26. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316(23):1429-35.
27. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004;110(17):2618-26.

28. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(23):1667-75.
29. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(22):1651-8.
30. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13.
31. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364(1):11-21.
32. Khan SS, Campia U, Chioncel O, Zannad F, Rossignol P, Maggioni AP, et al. Changes in serum potassium levels during hospitalization in patients with worsening heart failure and reduced ejection fraction (from the EVEREST trial). *Am J Cardiol* 2015;115(6):790-6.
33. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(10):709-17.
34. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325(5):293-302.
35. Reardon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry? *Arch Intern Med* 1998;158(1):26-32.
36. Sarwar CMS, Papadimitriou L, Pitt B, Piña I, Zannad F, Anker SD, et al. Hyperkalemia in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(14):1575-89.
37. Finch CA, Sawyer CG, Flynn JM. Clinical syndrome of potassium intoxication. *Am J Med* 1946;1:337-52.
38. Parham WA, Mehdirad AA, Biermann KM, Fredman CS. Hyperkalemia revisited. *Tex Heart Inst J* 2006;33(1):40-7.
39. Zipes D JJ. *Arritmias: electrofisiología cardiaca*. 4ta edición. Marban libros SL; 2006. 1142 p.
40. Gima K, Rudy Y. Ionic current basis of electrocardiographic waveforms: a model study. *Circ Res* 2002;90(8):889-96.
41. Guo J, Massaelli H, Xu J, Jia Z, Wigle JT, Mesaelli N, et al. Extracellular K⁺ concentration controls cell surface density of IKr in rabbit hearts and of the HERG channel in human cell lines. *J Clin Invest* 2009;119(9):2745-57.

42. Kuvin JT. Images in clinical medicine. Electrocardiographic changes of hyperkalemia. *N Engl J Med* 1998;338(10):662.
43. Levis JT. ECG diagnosis: hyperkalemia. *Perm J* 2013;17(1):69.
44. Weiss JN, Qu Z, Shivkumar K. Electrophysiology of Hypokalemia and Hyperkalemia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10(3).
45. Chew HC, Lim SH. Electrocardiographical case. A tale of tall T's. Hyperkalaemia. *Singapore Med J* 2005;46(8):429-432; quiz 433.
46. Webster A, Brady W, Morris F. Recognising signs of danger: ECG changes resulting from an abnormal serum potassium concentration. *Emerg Med J* 2002;19(1):74-7.
47. Wrenn KD, Slovis CM, Slovis BS. The ability of physicians to predict hyperkalemia from the ECG. *Ann Emerg Med* 1991;20(11):1229-32.
48. Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med* 1998;158(8):917-24.
49. Montague BT, Ouellette JR, Buller GK. Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(2):324-30.
50. Aslam S, Friedman EA, Ifudu O. Electrocardiography is unreliable in detecting potentially lethal hyperkalaemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(9):1639-42.
51. Tarif N, Yamani H, Bakhsh AJ, Al-Wakeel JS, Sulaimani F, Memon NA, et al. Electrocardiography and serum potassium before and after hemodialysis sessions. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2008;19(1):47-53.
52. Nemati E, Taheri S. Electrocardiographic manifestations of hyperkalemia in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2010;21(3):471-7.
53. Freeman K, Feldman JA, Mitchell P, Donovan J, Dyer KS, Eliseo L, et al. Effects of presentation and electrocardiogram on time to treatment of hyperkalemia. *Acad Emerg Med* 2008;15(3):239-49.
54. Benito B, Brugada J, Brugada R, Brugada P. Brugada syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2009;62(11):1297-315.
55. Riera ARP, Uchida AH, Schapachnik E, Dubner S, Filho CF, Ferreira C. Propofol infusion syndrome and Brugada syndrome electrocardiographic phenocopy. *Cardiol J* 2010;17(2):130-5.
56. Baranchuk A, Nguyen T, Ryu MH, Femenía F, Zareba W, Wilde AAM, et al. Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012;17(4):299-314.

57. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T. Brugada-like electrocardiographic pattern due to hyperkalemia. *Clin Cardiol* 2009;32(7):E23.
58. Liu R, Chang Q. Hyperkalemia-induced Brugada pattern with electrical alternans. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013;18(1):95-8.
59. Jayawardena S, Burzyantseva O, Shetty S, Niranjana S, Khanna A. Hyperkalaemic paralysis presenting as ST-elevation myocardial infarction: a case report. *Cases J* 2008;1(1):232.
60. Reingardienė D, Vilčinskaitė J, Bilskienė D. Brugada-like electrocardiographic patterns induced by hyperkalemia. *Med Kaunas Lith* 2013;49(3):148-53.
61. Anselm DD, Evans JM, Baranchuk A. Brugada phenocopy: A new electrocardiogram phenomenon. *World J Cardiol* 2014;6(3):81-6.
62. Anselm DD, Gottschalk BH, Baranchuk A. Brugada phenocopies: consideration of morphologic criteria and early findings from an international registry. *Can J Cardiol* 2014;30(12):1511-5.
63. Littmann L, Monroe MH, Taylor L, Brearley WD. The hyperkalemic Brugada sign. *J Electrocardiol* 2007;40(1):53-9.
64. Reid JL, Whyte KF, Struthers AD. Epinephrine-induced hypokalemia: the role of beta adrenoceptors. *Am J Cardiol* 1986;57(12):23F-27F.
65. Eleftheriadis T, Leivaditis K, Antoniadis G, Liakopoulos V. Differential diagnosis of hyperkalemia: an update to a complex problem. *Hippokratia* 2012;16(4):294-302.
66. Adrogue HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 1981;71(3):456-67.
67. Finsterer U, Lühr HG, Wirth AE. Effects of acute hypercapnia and hypocapnia on plasma and red cell potassium, blood lactate and base excess in man during anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1978;22(4):353-66.
68. Kamel KS Halperin M, Goldstein MB. *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Physiology*. 4th edition. Philadelphia: Saunders; 2010. 512-540 p.
69. Weisberg LS. Management of severe hyperkalemia. *Crit Care Med* 2008;36(12):3246-51.
70. Lens XM, Montoliu J, Cases A, Campistol JM, Revert L. Treatment of hyperkalaemia in renal failure: salbutamol v. insulin. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4(3):228-32.
71. Alvestrand A, Wahren J, Smith D, DeFronzo RA. Insulin-mediated potassium uptake is normal in uremic and healthy subjects. *Am J Physiol* 1984;246(2 Pt 1):E174-180.

72. Blumberg A, Weidmann P, Ferrari P. Effect of prolonged bicarbonate administration on plasma potassium in terminal renal failure. *Kidney Int* 1992;41(2):369-74.
73. Slomski A. Hyperkalemia controlled with 2 novel medications. *JAMA* 2015;313(4):347.
74. Winkelmayr WC. Treatment of Hyperkalemia: From «Hyper K+» Strikeout to Home Run? *JAMA* 2015;314(2):129-30.
75. Ingelfinger JR. A new era for the treatment of hyperkalemia? *N Engl J Med* 2015;372(3):275-7.
76. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015;372(3):222-31.
77. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, Qunibi WY, Spinowitz B, Packham D, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(21):2223-33.
78. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, et al. Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(2):151-61.
79. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015;372(3):211-21.
80. Buysse JM, Huang I-Z, Pitt B. PEARL-HF: prevention of hyperkalemia in patients with heart failure using a novel polymeric potassium binder, RLY5016. *Future Cardiol* 2012;8(1):17-28.
81. Vu BN, De Castro AM, Shottland D, Frishman WH, Cheng-Lai A. Patiromer: The First Potassium Binder Approved in Over 50 Years. *Cardiol Rev* 2016;24(6):316-23.
82. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004;351(6):585-92.
83. Kovesdy CP. Epidemiology of hyperkalemia: an update. *Kidney Int Suppl* 2016;6(1):3-6.
84. Goyal A, Spertus JA, Gosch K, Venkitachalam L, Jones PG, Van den Berghe G, et al. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA* 2012;307(2):157-64.
85. An JN, Lee JP, Jeon HJ, Kim DH, Oh YK, Kim YS, et al. Severe hyperkalemia requiring hospitalization: predictors of mortality. *Crit Care* 2012;16(6):R225.

86. Jensen HK, Brabrand M, Vinholt PJ, Hallas J, Lassen AT. Hypokalemia in acute medical patients: risk factors and prognosis. *Am J Med* 2015;128(1):60-67.e1.
87. Crop MJ, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Hypokalaemia and subsequent hyperkalaemia in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(12):3471-7.
88. Srivastava TN, Young DB. Impairment of cardiac function by moderate potassium depletion. *J Card Fail* 1995;1(3):195-200.
89. Kishimoto C, Tamaru K, Kuwahara H, Tall P waves associated with severe hypokalemia and combined electrolyte depletion. *J Electrocardiol* 2014;47(1):93-4.
90. Schmieder RE, Rockstroh JK. Efficacy and tolerance of low-dose loop diuretics in hypertension. *Cardiology* 1994;84 Suppl 2:36-42.
91. Hamill RJ, Robinson LM, Wexler HR, Moote C. Efficacy and safety of potassium infusion therapy in hypokalemic critically ill patients. *Crit Care Med* 1991;19(5):694-9.
92. Kruse JA, Carlson RW. Rapid correction of hypokalemia using concentrated intravenous potassium chloride infusions. *Arch Intern Med* 1990;150(3):613-7.
93. Hulting J. In-hospital ventricular fibrillation and its relation to serum potassium. *Acta Med Scand Suppl* 1981;647:109-16.
94. Alper AB, Campbell RC, Anker SD, Bakris G, Wahle C, Love TE, et al. A propensity-matched study of low serum potassium and mortality in older adults with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2009;137(1):1-8.
95. Ranucci M, Castelvechio S, La Rovere MT, Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Renal function changes and seasonal temperature in patients undergoing cardiac surgery. *Chronobiol Int* 2014;31(2):175-81.
96. Rimmer JM, Horn JF, Gennari FJ. Hyperkalemia as a complication of drug therapy. *Arch Intern Med* 1987;147(5):867-9.
97. Borra S, Shaker R, Kleinfeld M. Hyperkalemia in an adult hospitalized population. *Mt Sinai J Med* 1988;55(3):226-9.
98. Jordan M, Caesar J. Hypokalaemia: Improving the investigation, management and therapeutic monitoring of hypokalaemic medical inpatients at a district general hospital. *BMJ* 2015;4(1).
99. Pourmoghaddas A, Shemirani H, Garakyaraghi M. Association of serum potassium level with ventricular tachycardia after acute myocardial infarction. *ARYA Atheroscler* 2012;8(2):79-81.

100. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998;98(15):1510-6.
101. Postema PG, Vlaar APJ, DeVries JH, Tan HL. Familial Brugada syndrome uncovered by hyperkalaemic diabetic ketoacidosis. *Europace* 2011;13(10):1509-10.

