

CONSENSO SOBRE EL MANEJO DE LA HIPERPOTASEMIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA: RECOMENDACIONES DE LA SEC-SEMI

CONSENSUS ON THE MANAGEMENT OF HYPERKALAEMIA IN PATIENTS WITH HEART FAILURE: SEC-SEMI RECOMMENDATIONS

Luis Almenar Bonet¹ y Álvaro González-Franco² en nombre del Grupo de Trabajo para el Estudio de la Hiperpotasemia*

¹Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Servicio de Cardiología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Facultad de Medicina. Universitat de València. CIBERCV. Valencia. (España)

²Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

*Colaboradores

El Grupo de Trabajo para el Estudio de la Hiperpotasemia está compuesto por:

José Manuel Cerqueiro, Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo (España)

Marta Cobo Marcos, Unidad de Insuficiencia Cardíaca Especializada. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. IDIPHSA. CIBERCV, Madrid (España).

Alberto Esteban-Fernández, Unidad de Insuficiencia Cardíaca. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Móstoles. Universidad Rey Juan Carlos, Madrid (España).

Inés Gómez Otero, Unidad de Insuficiencia Cardíaca. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. CIBERCV, (España).

Pau Llácer, Unidad de Insuficiencia Cardíaca. Servicio de Medicina Interna. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

José Luis Morales-Rull, Servicio de Medicina Interna del Hospital Arnau de Vilanova, Lleida (España), Unidad de Insuficiencia Cardíaca Región Sanitaria de Lleida, (España), Instituto de Investigación Biomédica de Lleida (IRBLleida) (España).

Alejandro Recio-Mayoral, Unidad de Insuficiencia Cardíaca Especializada e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla (España).

Prado Salamanca Bautista, Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla (España).

Luis Almenar Bonet, Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Servicio de Cardiología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Facultad de Medicina. Universitat de València. CIBERCV. Valencia. (España).

Álvaro González-Franco, Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

Contribución de los autores

- **Concepción y diseño del manuscrito:** Luis Almenar Bonet y Álvaro González-Franco
- **Redacción, revisión, aprobación del manuscrito remitido:** Luis Almenar Bonet, José Manuel Cerqueiro, Marta Cobo Marcos, Alberto Esteban-Fernández, Inés Gómez Otero, Pau Llácer, José Luis Morales-Rull, Alejandro Recio-Mayoral, Prado Salamanca Bautista, Álvaro González-Franco

Revisores:

Cardiología: Beatriz Díaz Molina (Unidad de Insuficiencia Cardíaca. AGC del Corazón. Hospital Universitario Central de Asturias), Nicolás Manito (Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet del Llobregat. Barcelona), Juan Delgado (Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre. i+12. CIBERCV. Facultad de

Medicina, UCM, Madrid), María G. Crespo-Leiro (Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, CHUAC, INIBIC, CIBERCV, UDC, La Coruña), Julio Núñez (Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA. Universidad de Valencia. CIBER Cardiovascular).

Medicina interna: Luis Manzano (Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, IRYCIS. Madrid), Francesc Formiga (Servicio Medicina Interna, Hospital Universitari Bellvitge, L'Hospitalet de LL. Barcelona), José María Cepeda (Servicio de Medicina Interna Hospital Vega Baja. Orihuela, Alicante), Jesús Casado (Hospital Universitario de Getafe. Madrid) y Miguel Camafort (Unidad Multidisciplinar de Insuficiencia Cardíaca. Servicio de Medicina Interna -ICMiD. Hospital Clinic-IDIBAPS. Universidad de Barcelona).

Autor de correspondencia:

Dr. Álvaro González-Franco

Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (España)

Email: alvarogfranco@yahoo.com

Tel. 609841546

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Agradecimientos

Los autores agradecen a Vifor Pharma su apoyo para facilitar la logística en la elaboración del documento.

Los autores agradecen a la Dra. Almudena Fuster-Matanzo de Medical Statistics Consulting (MSC, S.L) su labor de *medical writing* para la preparación de este manuscrito.

Resumen

En los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y fracción de eyección reducida, el uso de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA) se asocia con una mejoría funcional, incremento de la calidad de vida percibida, reducción de la probabilidad de muerte cardiovascular y disminución del número de hospitalizaciones. Algunos de esos fármacos también resultan eficaces en pacientes con enfermedad renal crónica y albuminuria, así como en pacientes con hipertensión arterial resistente. A pesar de sus numerosos beneficios, los iSRAA se asocian a un incremento de la incidencia de hiperpotasemia, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal crónica concomitante. La hiperpotasemia es un trastorno iónico frecuente que se define como la elevación de las concentraciones plasmáticas de potasio por encima de 5 mEq/L, y se ha relacionado con la presencia de rehospitalizaciones, arritmias cardíacas malignas y aumento de la mortalidad. Por otro lado, un tratamiento optimizado con iSRAA requiere de incrementos progresivos de las dosis que pueden suponer a su vez una mayor probabilidad de hiperpotasemia. Por todo ello, es necesario establecer unas directrices para el manejo y tratamiento de estos pacientes. Con este objetivo surge este documento de consenso, cuyas recomendaciones han sido elaboradas por un grupo de 10 expertos y revisado por un panel de otros 10 especialistas en el tratamiento de pacientes con IC (en total 10 cardiólogos y 10 internistas). El documento ha sido avalado por la Sociedad Española de Cardiología (SEC) y la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

Palabras clave: hiperpotasemia, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Abstract

In patients with heart failure (HF) and reduced ejection fraction, the use of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors is associated with functional improvement, increased perceived quality of life, reduced likelihood of cardiovascular death, and fewer hospitalizations. Some of these drugs are also effective in patients with chronic kidney disease and albuminuria, as well as in patients with resistant high blood pressure. Despite their many benefits, RAAS inhibitors are associated with an increased incidence of hyperkalemia, especially in patients with concomitant chronic kidney failure. Hyperkalemia is a common ion disorder that is defined as the elevation of plasma potassium concentrations above 5 mEq/L. It has been associated with readmissions, malignant cardiac arrhythmias, and increased mortality. Optimizing treatment with RAAS inhibitors requires progressive dose increases that may in turn lead to a greater likelihood of hyperkalaemia, so guidelines need to be established for the management and treatment of these patients. This consensus document has therefore been developed, containing recommendations proposed by a group of 10 experts and reviewed by a panel of 10 other specialists in the treatment of patients with HF (in total 10 cardiologists and 10 internists). The document has been endorsed by the Spanish Society of Cardiology (SEC) and the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI).

Key words: Hyperkalemia, heart failure, chronic kidney disease, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors.

ÍNDICE

Abreviaturas.....	8
Introducción.....	9
Material y método.....	10
Importancia de la hiperpotasemia.....	10
Hiperpotasemia en insuficiencia cardiaca aguda.....	11
Hiperpotasemia en insuficiencia cardiaca crónica.....	12
Hiperpotasemia en relación a tratamiento farmacológico	12
Inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona e hiperpotasemia	14
Supresión del tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona por hiperpotasemia	15
Cómo utilizar los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con antecedentes de hiperpotasemia	19
Conocer el antecedente del paciente.....	20
Grupos de riesgo.....	22
Reintroducción del fármaco.....	22
Recomendaciones	25
Conclusiones.....	25
Referencias	26

Abreviaturas

AINES, antiinflamatorios no esteroideos

ARA-II, antagonistas del receptor de angiotensina II

ARM, antagonistas de los receptores mineralocorticoides

ERC, enfermedad renal crónica

FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo

HTA, hipertensión arterial

IC, insuficiencia cardiaca

IECA, inhibidor de la enzima convertora de angiotensina

INRA, inhibidores del receptor de la neprilisina y angiotensina

iSRAA, inhibidores del sistema renina-angiotensina aldosterona

SEC, Sociedad Española de Cardiología

SEMI, Sociedad Española de Medicina Interna

SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona

Introducción

La utilización de antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARM) junto a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) o inhibidores del receptor de la neprilisina y angiotensina II (INRA) se asocian a una mejoría funcional, incremento de la calidad de vida percibida, reducción de la probabilidad de muerte cardiovascular y disminución del número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (IC) en pacientes con IC crónica y fracción de eyección (FEVI) reducida¹⁻⁹. Por otro lado, los IECA/ARAII pueden ser beneficiosos en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y albuminuria¹⁰⁻¹³, así como en pacientes con hipertensión arterial (HTA) resistente, en los cuales reducen los eventos relacionados con la afectación de órganos diana, sobre todo en pacientes diabéticos y con daño renal crónico¹⁴.

Sin embargo, estos fármacos se asocian a un incremento de la incidencia de hiperpotasemia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal crónica concomitante¹⁵⁻¹⁸. Asimismo, la hiperpotasemia se ha relacionado con la presencia de arritmias cardíacas malignas y con un aumento de la mortalidad¹⁹. Por otro lado, el tratamiento optimizado con esos fármacos requiere un incremento progresivo de las dosis, que conlleva una mayor inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y, por tanto, una mayor probabilidad de hiperpotasemia²⁰. Por ello se han incorporado nuevos fármacos que pueden corregir el incremento progresivo del potasio sin necesidad de retirar ni limitar la dosis de los medicamentos que han demostrado ser beneficiosos.

Existen varios cuadros clínicos relacionados con hiperpotasemia, como la emergencia hipercaliémica, la hiperpotasemia aislada y la hiperpotasemia recurrente leve-moderada sin datos de gravedad. Este documento se centra en los diversos enfoques relacionados especialmente con la hiperpotasemia moderada asociada a fármacos en el contexto de IC con FEVI reducida. Así pues, en el presente documento se abordará la importancia de la hiperpotasemia, inhibición del SRAA, utilización de los inhibidores del SRAA (iSRAA) en pacientes con antecedentes de hiperpotasemia y un decálogo de recomendaciones prácticas. Este consenso ha sido avalado por la Sociedad Española de Cardiología (SEC) y la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

Material y método

Se seleccionó un grupo de 20 expertos en el tratamiento de pacientes con IC (10 cardiólogos y 10 internistas), cuya dirección y coordinación del grupo quedó a cargo de un cardiólogo y un internista.

Se seleccionaron cuatro temas principales y se distribuyeron entre cuatro grupos de expertos (de dos miembros cada uno; un cardiólogo y un internista), cada uno de los cuales llevó a cabo la correspondiente búsqueda bibliográfica en Pubmed y en la biblioteca Cochrane para seleccionar literatura de apoyo que permitiera refrendar los datos y recomendaciones. Posteriormente, se unificaron y homogeneizaron todos los temas y se añadió un decálogo de actuación. La primera propuesta de recomendaciones se remitió a un grupo de revisión para su evaluación y validación, compuesto por 5 cardiólogos y 5 internistas. Tras las correcciones y comentarios se elaboró el documento definitivo que aquí se presenta.

Importancia de la hiperpotasemia

La hiperpotasemia es un trastorno iónico frecuente que se define como la elevación de los niveles de potasio plasmáticos por encima de 5 mEq/L. En relación a las cifras de potasio se clasifica como leve (5-5,4 mEq/L), moderada (5,5-6 mEq/L) o grave (>6 mEq/L)²¹. De acuerdo con su forma de presentación y con el número de episodios puede ser aguda o crónica/recurrente (al menos dos mediciones de potasio elevadas en un periodo de un año). La gravedad de la clínica que provoca no depende exclusivamente de las cifras de potasio, sino también de otros factores como la rapidez de instauración, las comorbilidades del paciente, los fármacos que esté tomando y la presencia de otras anormalidades iónicas²².

La hiperpotasemia se asocia a la alteración de las células excitables musculares y cardíacas y provoca trastornos de conducción y riesgo de arritmias malignas. Numerosos estudios han demostrado que incluso elevaciones discretas se asocian a un aumento en la mortalidad²³⁻²⁵. A pesar de estas consecuencias, los síntomas en los pacientes afectados pueden estar ausentes o ser leves, y la exploración clínica ser completamente normal o con hallazgos muy inespecíficos (**Tabla 1**)²⁶. En la práctica clínica, son la enfermedad renal crónica (ERC) y los fármacos los factores que más contribuyen al desarrollo de la hiperpotasemia²⁷⁻³¹ (**Tabla 2**), pero su prevalencia y recurrencia aumenta con el número

de comorbilidades del paciente. Es por esto por lo que cada vez es más frecuente entre enfermos polimedcados de edad avanzada, especialmente si presentan diabetes, ERC o IC³².

Hiperpotasemia en insuficiencia cardiaca aguda

El ingreso hospitalario es el momento de mayor vulnerabilidad del paciente con IC, debido al uso más intensivo de diuréticos, la activación del sistema neurohormonal y las fluctuaciones en la función renal. Estos factores condicionan que la presencia de hiperpotasemia durante la IC descompensada pueda ser mayor que en el paciente con IC crónica³³.

Diversos estudios han analizado la influencia del ingreso hospitalario en pacientes con IC aguda e hiperpotasemia. Así, el análisis retrospectivo del grupo placebo del estudio EVEREST³⁴, permitió conocer la incidencia y efecto de las alteraciones séricas del potasio en 1907 pacientes ingresados por IC aguda y FEVI reducida, desde las primeras 48 horas hasta el día 7 o al alta hospitalaria. En el momento del ingreso, un 2,7 % de los pacientes presentaban un potasio sérico $>5,4$ mEq/L. Durante la hospitalización, a pesar de una adecuada descongestión y uso de diuréticos, se produjo un aumento significativo en las cifras de potasio ($0,21 \pm 0,66$ mEq/L, $p < 0,0001$). Al alta, el 14,6 % de los pacientes presentaron un potasio >5 mEq/L. La hiperpotasemia en la IC aguda también se evaluó en la población incluida en los estudios COACH y PROTECT³⁵. En éstos, la prevalencia de hiperpotasemia inicial fue del 9 % (potasio sérico >5 mEq/L). Al igual que en el estudio EVEREST³⁶, las cifras de potasio se incrementaron en los pacientes durante su ingreso hospitalario ($0,18 \pm 0,69$ mEq/L).

En España, la prevalencia y el impacto de la hiperpotasemia se ha podido evaluar a través del registro de IC a largo plazo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC; *European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry* [ESC-HF-LT])³⁷ y del registro RICA de la SEMI³⁸. El ESC-HF-LT incluyó a 4468 pacientes procedentes de 28 hospitales españoles. Se determinó que la hiperpotasemia en el grupo de pacientes con IC aguda ($n = 881$) fue leve en el 9,7 % de los pacientes, moderada en el 6 % y grave en el 2,2 % de los casos. Por su parte, el registro RICA incluyó a 2865 pacientes con IC aguda de más de 74 años, entre los cuales un 6,06 % presentó hiperpotasemia (potasio $>5,5$ mmol/L). Estos datos ponen en evidencia que la magnitud de

hiperpotasemia en pacientes de “vida real” con IC descompensada puede ser mayor que la registrada en los ensayos clínicos.

Hiperpotasemia en insuficiencia cardiaca crónica

La prevalencia de hiperpotasemia en los pacientes con IC estable ha sido analizada en varios registros y estudios poblacionales (**Tabla 3**). No obstante, estos datos varían según las características de la población y el momento de la evaluación³⁹⁻⁴³.

En el caso de la IC crónica, y de acuerdo con el registro de hospitales españoles del ESC-HF-LT⁴⁰, la prevalencia de hiperpotasemia analizada en 3557 pacientes fue leve en el 11,71 % de los casos, moderada en el 3,76 % y grave en el 0,59 %. Al año de seguimiento, el 12,5 % de los pacientes empeoró su categoría. En este registro la hiperpotasemia no se asoció a eventos adversos al año de seguimiento. Por otro lado, el trabajo de Núñez y col.⁴⁴, evaluó el impacto de las alteraciones del potasio al alta hospitalaria y de manera longitudinal durante el seguimiento en 2164 pacientes. Niveles de potasio superiores a 5 mEq/L al ingreso se objetivaron en el 5,6 % de los pacientes. Tras una mediana de seguimiento de 2,8 años, 1090 pacientes fallecieron (50,4 %). La hiperpotasemia al ingreso se asoció con un aumento de la mortalidad, (*hazard ratio* [HR] = 1,55 [IC 95 %:1,11-2,16; $p = 0,011$]), que varió según la magnitud, con un HR de 1,18 (IC 95 %:1,00-1,38) en los casos de hiperpotasemia leve, de 1,39 (IC 95 %:1,05-1,84) en los de hiperpotasemia moderada y de 1,67 (IC 95 %:1,12-2,49) en los casos graves. Otro hallazgo interesante fue el impacto de los cambios en las cifras de potasio durante el seguimiento. Así, los pacientes con menos eventos fueron aquellos que permanecieron con cifras de normokalemia, mientras que los pacientes que persistían con hipo o hiperpotasemia presentaron una peor evolución.

Hiperpotasemia en relación a tratamiento farmacológico

Existen diversos fármacos de uso habitual en los pacientes con patología cardiovascular que inhiben el SRAA, y que pueden aumentar de manera importante el riesgo de hiperpotasemia en los pacientes tratados. Estos fármacos son de especial relevancia en el caso de la IC, ya que pueden modificar el curso de la enfermedad y por ello están recomendados por las Guías de Práctica Clínica en IC⁴⁵. Además, se extrapolan los resultados y son de uso habitual también en la IC con FEVI preservada⁴⁶.

Estos fármacos se han estudiado en diferentes estudios, como el ensayo RALES²⁵ y el estudio EMPHASIS-HF²⁴. En ambos, se evaluó la presencia de hiperpotasemia en los pacientes bajo tratamiento con ARM. A pesar de estar asociados a un claro incremento en las cifras de potasio, ambos fármacos mantuvieron su beneficio y no se asociaron a peor pronóstico si los niveles permanecían por debajo de 5,5 mEq/L. Sin embargo, un estudio poblacional llevado a cabo en Canadá tras la publicación del estudio RALES, puso en evidencia no sólo un incremento en la tasa de prescripción de espironolactona, sino también un aumento significativo de las tasas de hospitalización por hiperpotasemia y un aumento de la mortalidad asociada a ésta⁴⁷.

Por otro lado, en la mayoría de los ensayos clínicos con fármacos para la IC, en los que la monitorización de las cifras de potasio ha sido muy cuidadosa, las tasas de abandono de tratamiento por causa de hiperpotasemia fueron bajas independientemente del tratamiento utilizado: espironolactona (<1 %-2,6 %)^{25, 48}, eplerenona (1,1 %)⁹, enalapril (0,4 %)⁴ o sacubitrilo-valsartán (0,3 %)⁴. No obstante, tanto la prevalencia de la hiperpotasemia como la tasa de retirada de tratamientos aumenta con el número de fármacos de este tipo que toma el paciente.

En “vida real”, con una monitorización menos intensiva de los niveles de potasio, el número de pacientes que precisa retirada de fármacos con beneficio pronóstico por esta causa generalmente es mayor que en los ensayos clínicos. Un reciente subanálisis de la cohorte española incluida en el registro ESC-HF-LT ha mostrado que esta cifra alcanza el 3,8 %^{40, 49}. Por otra parte, alcanzar la dosis objetivo de estos fármacos incluso en los ensayos clínicos es francamente complicado a causa de diversos factores. En práctica clínica habitual, a nivel europeo⁴⁹, se ha objetivado que la hiperpotasemia es el principal factor limitante a la hora de alcanzar la dosis recomendada en un 2,6 % de los tratamientos con IECA y del 2,2 % de los pacientes que toman ARA-II. La proporción aumenta considerablemente en el caso de los pacientes tratados con ARM, siendo la hiperpotasemia responsable de que un 11,9 % de los casos no consigan dosis plenas. Por otro lado, son diversos los estudios en los que se ha observado que la suspensión de los tratamientos empeora el pronóstico⁵⁰.

Por tanto, la hiperpotasemia puede ser considerada una comorbilidad más en el paciente con IC, asociada a un aumento de la morbimortalidad y factor limitante en el uso de fármacos con claro beneficio pronóstico.

Inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona e hiperpotasemia

Los iSRAA, amplia gama de fármacos que incluyen los IECA, los ARA-II, los INRA y ARM, constituyen uno de los pilares básicos de la terapia actual de diferentes patologías cardiovasculares. En concreto, en pacientes con IC con FEVI reducida, se ha demostrado que la adición iSRAA reduce la morbimortalidad de forma significativa, con recomendación clase I en el tratamiento de estos pacientes^{45, 51}. Sin embargo, con el incremento en la utilización de iSRAA, especialmente a dosis elevadas y en combinación con otros agentes, la hiperpotasemia ha llegado a ser un problema especialmente en grupos de alto riesgo como ancianos, diabéticos, IC y pacientes con ERC asociada⁵².

Los IECA, ARA-II e INRA incrementan los niveles de potasio al interferir con la secreción de aldosterona mediada por la acción de la angiotensina II y en pacientes con ERC, al disminuir el flujo plasmático renal y el filtrado glomerular^{15-18,20}. Por otro lado, los ARM, al bloquear los receptores de aldosterona, reducen la excreción renal de potasio, con el subsecuente riesgo de hiperpotasemia⁵³. Por tanto, la combinación de estos fármacos aumenta el riesgo de desarrollar hiperpotasemia, especialmente en poblaciones más susceptibles. En pacientes con función renal normal, el riesgo de hiperpotasemia de los iSRAA en monoterapia es bajo (<2 %)⁵². Sin embargo, puede incrementarse considerablemente según la patología de base del paciente, especialmente el grado de enfermedad renal asociada y la terapia concomitante que reciba, incluyendo la combinación de iSRAA.

Entre un 10 %-38 % de los casos de hiperpotasemia intrahospitalaria se atribuyen al tratamiento con IECAS mientras que, en pacientes ambulatorios, hasta un 10 % de pacientes muestran algún grado de hiperpotasemia tras el inicio de IECA/ARA-II⁵⁴. La posibilidad de desarrollar hiperpotasemia es mayor en el primer mes tras el inicio de los iSRAA y disminuye posteriormente, con una incidencia de 2,9 casos/100 pacientes por año⁵⁵. Los pacientes añosos con IC, ya sea con FEVI reducida o preservada, son especialmente susceptibles de desarrollar hiperpotasemia, dado que es habitual que presenten un mayor número de comorbilidades asociadas, especialmente ERC, así como por el hecho de que su tratamiento médico óptimo incluye iSRAA en combinación y a dosis elevadas⁵⁶. Por su parte, en el estudio PARADIGM-HF^{4,57}, alrededor de un 16 % de pacientes aleatorizados tanto al brazo de enalapril como al de sacubitrilo/valsartán

desarrollaron hiperpotasemia, aunque el empleo de sacubitrilo/valsartán se asoció con un menor número de hiperpotasemias graves (>6 mEq/L) incluso con la utilización concomitante de ARM y en pacientes con ERC^{4,58,59}.

Aproximadamente un 18 % de los pacientes que inician tratamiento con un ARM experimentarán uno o más episodios de hiperpotasemia en el primer año de tratamiento, siendo más frecuente en los primeros tres meses⁶⁰. Por tanto, la adición de ARM debe realizarse con precaución en pacientes con enfermedad renal asociada ($Cr > 2,5$ mg/dL y/o $FG < 60$ ml/Kg/1,73m²) y en aquellos con niveles de potasio >5 mEq/L, siendo recomendable realizar un control analítico (incluyendo niveles de potasio sérico) entre 1-4 semanas tras el inicio del tratamiento con los iSRAA, así como tras la titulación de la dosis de los mismos. Posteriormente debemos repetir la analítica a las 8-12 semanas y después cada 4 meses⁴⁵.

Supresión del tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona por hiperpotasemia

Aunque los beneficios de la inhibición del SRAA en los pacientes con IC y FEVI reducida son indiscutibles, su uso dista de ser óptimo. En Europa, de forma general se estima que los pacientes no tratados con iSRAA son sólo un 8 %, pero esta cifra llega hasta el 33 % en el caso concreto de los ARM, y menos de un tercio de los pacientes que reciben ambos fármacos alcanzan las dosis objetivo recomendadas en las guías de práctica clínica (29,3 % para los IECAs, 24 % para los ARA-II y 30,5 % para ARM)⁴⁹. Asimismo, en pacientes con ERC se ha demostrado que el uso de dosis máxima de los iSRAA se consigue en menos de la cuarta parte de los pacientes, y que la interrupción de estos tratamientos es frecuente, afectando a un 14 %-16 % de los casos⁶¹. La hiperpotasemia es el motivo principal para no alcanzar las dosis objetivo o discontinuar el tratamiento en los ARM, y la tercera causa en el caso de otros iSRAA (precedida por la insuficiencia renal y la hipotensión)^{62,63}. Los iSRAA también se infrutilizan en los pacientes con ERC que no se encuentran en diálisis, de manera que un 30 % de los pacientes no ha llegado nunca a recibirlos y en un 34 % de ellos se discontinúan, pudiendo llegar a retirarse hasta en el 90 % de los casos durante el seguimiento⁶¹. En este contexto, los pacientes que desarrollan síndrome cardio-renal son los más sensibles a efectos adversos como el deterioro de la función renal y la hiperpotasemia, y por lo tanto están más expuestos a no recibir o discontinuar este tipo de terapias. El manejo de los iSRAA en esta situación

supone un reto para el clínico, dado que tanto la insuficiencia renal como la hiperpotasemia se asocian con un peor pronóstico, pero por otra parte dichos fármacos son uno de los pilares del tratamiento, habiendo demostrado un aumento de la supervivencia en los pacientes con IC⁴⁵. La información referente al manejo de estos fármacos en el contexto de la insuficiencia renal es limitada porque, aunque en los principales ensayos clínicos se incluyeron entre un 30 %-35 % de pacientes con ERC leve o moderada, se excluyeron a pacientes con filtrados glomerulares inferiores a 30 ml/min/1,73 m², así como a aquellos con cifras de potasio superiores a 5 mEq/L⁶⁴.

Por otro parte, la ERC y el deterioro agudo de la función renal, cuya prevalencia en los pacientes con IC es del 32 % y del 23 % respectivamente, se han identificado como predictores independientes de mortalidad en los pacientes con IC⁶⁵. Además, recientemente se ha observado como los pacientes con IC que han sufrido una descompensación y desarrollan hiperpotasemia durante el seguimiento clínico tienen mayor mortalidad, al igual que aquellos que desarrollan hipopotasemia, describiéndose una curva en “U”^{44,66}. Aunque la hiperpotasemia se suele considerar una condición transitoria, más del 40 % de los pacientes con insuficiencia renal crónica, IC y diabetes mellitus presentan episodios adicionales de hiperpotasemia tras un episodio inicial, lo que indica que se va a producir de forma continuada. Se ha demostrado como el 37 % de los pacientes con IC recurrente desarrollan hiperpotasemia y como el 49 % de ellos la presentará nuevamente en los siguientes 6 meses a pesar de haber normalizado inicialmente sus niveles, a expensas de la reducción de la dosis de iSRAA⁶⁷. Por otra parte, conocemos que la discontinuación del tratamiento con iSRAA después de un episodio de IC se asocia a mayor riesgo de mortalidad, reingreso o necesidad de trasplante cardiaco tanto en ensayos clínicos⁶⁸ como en estudios de vida real^{50,56}. La dosis alcanzada de iSRAA también es relevante, pues se ha observado que aquellos pacientes que alcanzan <50 % de las dosis recomendadas tienen mayor mortalidad y reingresos por IC que aquellos en los que se logran titular las dosis máximas⁶⁹.

Existe un vínculo importante entre la hiperpotasemia como factor de mal pronóstico en la IC y el tratamiento subóptimo con iSRAA. La hiperpotasemia es un factor de riesgo para el desarrollo de arritmias cardíacas y se observa con mayor frecuencia en los pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad cardíaca; por lo tanto el exceso de riesgo no solo es atribuible a los efectos electrofisiológicos de la hiperpotasemia, sino que puede ser el resultado de comorbilidades como la insuficiencia renal, que favorece

tanto el desarrollo de hiperpotasemia como la infradosificación o discontinuación del tratamiento con iSRAA⁴⁴. Es importante, por tanto, la búsqueda de estrategias que permitan mantener el tratamiento con iSRAA a dosis óptimas evitando efectos adversos sobre la función renal y el equilibrio electrolítico.

Manejo de la hiperpotasemia en pacientes tratados con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Con frecuencia, la hiperpotasemia relacionada con la administración de iSRAA obliga a disminuir la dosis o suprimir estos fármacos, con el consiguiente riesgo de empeoramiento de la IC y de la mortalidad cardiovascular. Con el fin de evitar esta circunstancia, diferentes sociedades científicas y grupos de trabajo han elaborado recomendaciones sobre cómo actuar en estos casos^{28,45,51}.

Las recomendaciones para el manejo de la hiperpotasemia crónica son variables según la guía escogida, aunque esencialmente siguen unas líneas similares. En el presente documento seguiremos las recomendaciones de la guía de diagnóstico y tratamiento de la IC de la ESC^{45,70} y del reciente documento de consenso del grupo de trabajo de farmacoterapia cardiovascular de la ESC²¹ para el manejo de la hiperpotasemia en pacientes con enfermedades cardiovasculares tratados con iSRAA.

Las guías publicadas hasta el momento, y recogidas en el actual consenso²¹, aconsejan adoptar las medidas resumidas en la **Tabla 4** en función de los niveles de potasio sérico. Las guías²¹ tienen por objetivo maximizar el uso de los iSRAA, en el intento de conseguir el máximo beneficio cardio-renal, iniciando tratamientos para descender el potasio cuando las cifras sean superiores a 5 mEq/L. No obstante, queda por demostrar si el control farmacológico de los niveles de potasio, que puede llevar a una mayor utilización del bloqueo del SRAA, se asocia a un beneficio en el pronóstico de la IC o a nivel renal. Los ensayos clínicos PRIORITIZE HF (ClinicalTrials.gov: NCT NCT03532009) y DIAMOND (ClinicalTrials.gov: NCT03888066), actualmente en marcha, analizan esta cuestión. La hiperpotasemia es, junto con la hipotensión y el empeoramiento de la función renal, la principal razón para no optimizar o interrumpir el tratamiento con iSRAA, con la pérdida de beneficio que esto supone en términos de supervivencia.

Las guías actuales de ERC⁷¹ recomiendan adoptar de forma escalonada varias medidas para evitar o tratar la hiperpotasemia:

- Dieta con restricción de alimentos con alto contenido de potasio. Evitar suplementos con sales de potasio y fármacos que puedan interferir la eliminación de potasio como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES).
- Utilización de diuréticos de asa (preferiblemente), o no distales, siempre que no haya hipovolemia o hipotensión, o aumentar su dosis si ya los recibía.
- Si se suspenden los iSRAA por presentar hiperpotasemia, se debe valorar su reintroducción cuando los niveles de potasio sean < 5 mEq/L, con posterior monitorización.
- Las agencias regulatorias no recomiendan la administración de resinas quelantes del potasio (polestireno sulfonato cálcico o sódico), ya sea solas o en combinación con sorbitol, dado que no disponen de estudios de eficacia y seguridad y su uso prolongado se asocia a complicaciones gastrointestinales que pueden ser graves.
- Recientemente existen dos alternativas para el tratamiento quelante del potasio: patiromer y ciclosilicato de zirconio de sodio (ZS-9). Ambos quelantes han demostrado efectividad para normalizar los niveles elevados de potasio en ensayos clínicos con un buen perfil de seguridad, manteniendo la normokalemia a lo largo del tiempo y previniendo las recurrencias de la hiperpotasemia en pacientes con bloqueadores del SRAA⁷²⁻⁷⁵.
- La monitorización periódica de electrolitos y función renal es fundamental, especialmente si se mantienen los iSRAA, o si está en tratamiento con quelantes del potasio para evitar la hipokalemia.

Por último, las recomendaciones más recientes de la ESC²¹ para el manejo de la hiperpotasemia en pacientes que requieren tratamiento con iSRAA son las siguientes (**Figura 1**):

- En pacientes con hiperpotasemia crónica o recurrente que están en tratamiento con iSRAA, se recomienda iniciar un agente reductor de potasio aprobado, tan pronto como los niveles de potasio se confirmen $> 5,0$ mEq/L. Además, se deberán controlar de cerca los niveles de potasio y mantener el tratamiento reductor a menos que se identifique una etiología tratable alternativa.

- Los pacientes con hiperpotasemia crónica o recurrente, que no reciben la dosis objetivo de iSRAA recomendada por las guías, deben ser optimizados y puede iniciarse un agente reductor de potasio aprobado tan pronto como los niveles de potasio se confirmen $>5,0$ mEq/L, controlando de cerca sus niveles y manteniendo el tratamiento reductor a menos que haya una etiología tratable alternativa.
- Si los niveles de potasio se encuentran entre $4,5-5,0$ mEq/L y el paciente no está en la dosis objetivo de iSRAA, se debe optimizar la terapia con iSRAA vigilando de cerca el potasio, y en el caso de que los niveles aumenten por encima de $5,0$ mEq/L debe iniciarse un agente reductor de potasio aprobado.
- Si los niveles de potasio se encuentran $>5,0- <6,5$ mEq/L, y el paciente no está en la dosis objetivo de iSRAA recomendada, se debe iniciar un agente reductor de potasio aprobado. Si se detectasen niveles $<5,0$ mEq/L, habrá que optimizar los iSRAA, controlando estrechamente los niveles de potasio y manteniendo el tratamiento reductor a menos que se identifique otra etiología corregible de la hiperpotasemia.
- Si los niveles de potasio son $>5,0 - <6,5$ mEq/L, y el paciente está en la dosis objetivo de iSRAA, se debe iniciar el tratamiento con un agente reductor de potasio, y deben vigilarse estrechamente sus niveles manteniendo el tratamiento de reducción de potasio a menos que se identifique una etiología alternativa tratable.
- Si los niveles de potasio son $> 6,5$ mEq/L, se deben reducir o retirar los iSRAA, y debe iniciarse el tratamiento con un agente reductor de potasio supervisando de cerca sus niveles.

Cómo utilizar los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con antecedentes de hiperpotasemia

Es frecuente que los pacientes con IC crónica tratados con iSRAA hayan sufrido a lo largo de su enfermedad deterioro de la función renal y/o hiperpotasemia, especialmente en aquellos con enfermedad renal. Esto supone la reducción o suspensión de estos fármacos considerados modificadores de la enfermedad, que en múltiples ocasiones no se vuelven a reintroducir ni se aumenta su dosis, lo cual priva a los pacientes del beneficio

pronóstico que ofrecen. Las guías de práctica clínica no contemplan esta situación, y apenas se tiene información al respecto, ya que en los ensayos clínicos no se incluyen pacientes con deterioro significativo de la función renal o hiperpotasemia. Así, recomiendan la titulación monitorizada con determinaciones analíticas periódicas (función renal e iones entre otras), con una frecuencia que a veces no es posible en la práctica clínica, especialmente fuera de las consultas especializadas. Además, aunque se recoge cómo actuar frente al deterioro de la función renal y la hiperpotasemia, no existen pautas claras de cuándo y cómo reintroducir los fármacos que se han reducido o suspendido.

A continuación, se revisan una serie de aspectos que pueden resultar de utilidad para el manejo de los pacientes con IC crónica con antecedentes de hiperpotasemia, con o sin deterioro de la función renal, y algunas pautas para la reintroducción de estos fármacos. Entre los aspectos fundamentales que se deben tener en cuenta a la hora del manejo de estos pacientes, se incluyen:

- Conocer las causas que llevaron a la hiperpotasemia, determinar su reversibilidad y registrar en la historia.
- Identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar nuevamente hiperpotasemia para decidir si se vuelve a titular o reintroducir el fármaco.
- Establecer dosis objetivo, considerando el uso de quelantes del potasio, y cronograma de titulación y controles analíticos.
- Realizar seguimiento estrecho de la función renal e iones.

Conocer el antecedente del paciente

Es fundamental conocer las causas que llevaron a un paciente con IC crónica a desarrollar hiperpotasemia, y si estas han sido causas reversibles o fueron en el contexto de un deterioro concomitante de la función renal o debidas al uso de iSRAA. Asimismo, se debe registrar la gravedad de la hiperpotasemia y su persistencia en el tiempo. En caso de un efecto grave y mantenido, se puede considerar la existencia de una disfunción renal aguda con importancia pronóstica, que obligaría a la suspensión de los iSRAA si estos fueran la causa. Si se trata de elevaciones más ligeras de la creatinina por disfunción renal ligera⁷⁶, muchas veces transitorias y tolerables, se podría permitir la reintroducción de los iSRAA.

La relación entre el uso de los iSRAA (al margen del efecto ahorrador de potasio de los ARM) y la aparición de la hiperpotasemia puede deberse a los cambios en la hemodinámica glomerular (dilatación de la arteriola eferente), que producen una disminución de la presión intraglomerular y, en consecuencia, un deterioro del filtrado glomerular con elevación de la creatinina y del potasio. Sin embargo, trascurrido cierto tiempo los capilares peritubulares, que reciben más volumen de sangre de la arteriola eferente, suelen compensar este efecto negativo del filtrado⁷⁷. Por ello, en los pacientes con enfermedad cardíaca que experimentan elevaciones discretas de la creatinina con o sin hiperpotasemia leve al inicio del tratamiento con iSRAA, el pronóstico es mejor cuando no se suspenden o se reintroducen^{78,79}. También es frecuente que el paciente con IC sometido a tratamiento intensivo presente un deterioro ligero o moderado de la función renal con o sin hiperpotasemia. Cada vez existe una mayor evidencia y experiencia de que en la mayoría de los casos no suele tratarse de una disfunción renal aguda, sino de una disfunción renal ligera, situación que se conoce como “pseudodeterioro” de la función renal y que no se asocia a una evolución desfavorable, especialmente en aquellos pacientes en que el tratamiento depletivo fue eficaz^{80,81}. Sin embargo, la ausencia de biomarcadores renales fiables en la práctica clínica habitual, en ocasiones, hace difícil distinguirlo^{82, 83}. Ante esta duda, se debe plantear el reducir o suspender los iSRAA hasta la normalización de la hiperpotasemia y de la función renal, para reintroducirlos antes del alta o en una visita ambulatoria precoz bajo una estrecha monitorización. También se pueden mantener las dosis si la hiperpotasemia no es grave, empleando otras medidas farmacológicas que permitan controlarla. Ante una descompensación con necesidad de tratamiento depletivo, interesa conocer si el paciente ya ha tenido problemas en una descompensación previa, para monitorizar estrechamente la función renal y el potasio y actuar en consecuencia.

Por último, debe descartarse siempre la existencia de causas reversibles de hiperpotasemia con o sin deterioro de la función renal, ya que la actuación es diferente. Entre las principales causas se encuentran la hipovolemia o deshidratación (exceso de diuréticos, sudoración, disminución de la ingesta, diarrea, sangrado etc.), la hipotensión arterial mantenida, la toma de fármacos que deterioren la función renal (ej. antibióticos, AINES etc.) o produzcan hiperpotasemia (ej. suplementos alimenticios) etc. En estos casos, resuelta la causa y normalizada la función renal y/o los niveles de potasio, se

debería proceder a reintroducir los fármacos habituales con un estrecho control ambulatorio.

Grupos de riesgo

A la hora de iniciar o titular un tratamiento con iSRAA es importante identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar hiperpotasemia y/o deterioro de la función renal. En un trabajo reciente de Crespo-Leiro et al.⁴⁰ los ancianos, diabéticos, los que presentaban enfermedad cerebro vascular o una enfermedad neoplásica, y aquellos con deterioro previo del filtrado glomerular se identificaron como los pacientes con mayor riesgo de hiperpotasemia.

Especialmente, el antecedente de un daño renal agudo o elevaciones discretas de la creatinina en pacientes que consumen iSRAA identifica pacientes de alto riesgo para desarrollar deterioro renal e hiperpotasemia a la hora de reintroducir los fármacos. Como se señaló previamente, en estos pacientes y dada la mejoría del pronóstico de vida, se recomienda la reintroducción de los mismos. Sin embargo, y desde el punto de vista nefrológico, la reintroducción supone una peor evolución de la función renal y más ingresos por deterioro de la misma e hiperpotasemia⁸⁴. Por ello, sería aconsejable asumir el alto riesgo de estos pacientes y someterlos a una estrecha monitorización.

Reintroducción del fármaco

La reintroducción de fármacos iSRAA en un paciente que ha desarrollado previamente hiperpotasemia con o sin deterioro de la función renal, y por lo tanto de alto riesgo, debe regirse por medidas previas que intenten reducir la hiperpotasemia y el deterioro renal. Asimismo, el uso de quelantes del potasio puede evitar la aparición de nuevos episodios de hiperpotasemia, de igual forma que la optimización de la volemia y los diuréticos puede permitir optimizar la función renal. Así, debería realizarse un control analítico más estrecho y una titulación más lenta de los iSRAA a la hora de introducirlos. De este modo, los pacientes con mayor riesgo de hiperpotasemia son los que más van a poder beneficiarse de los quelantes de potasio para alcanzar las dosis objetivo.

Entre las medidas dirigidas a evitar la hiperpotasemia se encuentran:

- Disminución de aportes de potasio. Esta recomendación solo debe llevarse a cabo en pacientes con hiperpotasemia y nunca como medida preventiva, ya que una dieta baja en potasio puede conducir a un aumento de la presión arterial⁸⁵ y a

fenómenos de resistencia a la insulina⁸⁶. Entre las medidas para la disminución del aporte de potasio se incluyen:

- Dieta baja en potasio, realizar doble cocción de los alimentos, pelar las frutas y verduras, poner algunos alimentos en remojo antes de la cocción etc.
- Evitar complementos minerales (sustitutivos de la sal de sodio) o alimenticios que puedan aportar potasio
- Evitar fármacos con potasio, suplementos alimenticios o complejos polivitamínicos que contengan potasio.
- Aumentar la eliminación del potasio; quelantes del potasio:
 - Sales de sulfonato cálcico
 - Patiromer
 - Ciclosilicato de zirconio de sodio (ZS-9)
- Evitar u optimizar fármacos que puedan deteriorar el filtrado glomerular y producir hiperpotasemia:
 - AINES
 - Uso prudente de diuréticos ahorradores de potasio
- Conseguir el mejor balance hídrico posible, para evitar deterioro de la función renal como responsable de la hiperpotasemia:
 - Adecuada ingesta hídrica, de acuerdo a la edad, la estación del año, etc.
 - Optimizar la dosis de diuréticos

Las guías europeas de práctica clínica recogen la posibilidad de utilizar “fármacos eficaces para reducir el potasio” para el manejo de los pacientes con IC⁴⁵. Hasta hace poco, el fármaco disponible en la práctica clínica eran las sales de poliestireno de sodio o calcio, que a nivel rectal intercambian el sodio o el calcio por potasio, y así aumenta la eliminación de potasio, siendo la respuesta independiente del uso de iSRAA. Entre ambos compuestos, los poliestirenos de sodio tienen más efectos secundarios y deben ser evitados en pacientes con IC, ya que se han descrito elevaciones del sodio, hipocalcemia e hipomagnesemia, además de haberse descrito algún caso de isquemia intestinal. Al

margen de intolerancias digestivas, con los poliestirenos del calcio no existen efectos secundarios relevantes⁸⁷.

Recientemente, se han desarrollado nuevos fármacos para el manejo de la hiperpotasemia. Patiromer es un polímero de intercambio de cationes que no se absorbe, y se une al potasio intercambiándolo por calcio, predominantemente en el colon distal. Los estudios aleatorizados demostraron su eficacia y seguridad para el control de la hiperpotasemia con el uso de iSRAA, siendo los efectos secundarios más frecuentes el estreñimiento y la hipomagnesemia⁸⁸. En julio de 2019 se hizo público el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) del fármaco del el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, en el que se recoge que patiromer se encuentra indicado para pacientes con ERC avanzada e insuficiencia cardíaca grado III-IV según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) y con hiperpotasemia leve a moderada (5,5-6,4 mmol/L), en tratamiento con iSRAA y en los que se considere imprescindible su continuación, y con fracaso o intolerancia a resinas de intercambio iónico⁸⁹. Por otro lado, entre los nuevos fármacos también se encuentra el ciclosilicato de zirconio de sodio (ZS-9), que es eficaz en el control del potasio, pero que tiene entre sus principales efectos secundarios la congestión, lo que podría limitar su uso en IC.

En relación con la titulación de los fármacos, tanto el proceso como los controles necesarios durante el mismo están recogidos en las guías clínicas⁴⁵. Sin embargo, su implementación en la práctica clínica es difícil, ya que no siempre hay tanta disponibilidad de consultas o controles analíticos, algo para lo que la enfermería juega un papel esencial. Los pacientes con antecedentes de hiperpotasemia tienen un riesgo especial de desarrollarla durante la titulación de IECA/ARA-II, ARM y sacubitrilo/valsartán. De ellos, los que se asocian a más hiperpotasemia son los antialdosterónicos, por lo que precisan controles más frecuentes^{45,90}. Por otro lado, la tasa de hiperpotasemia grave (>6 mEq/L) con sacubitrilo/valsartán es menor que con los IECAS⁴. En cualquier caso, la utilización de quelantes del potasio puede ayudar a introducir o mantener todas las líneas terapéuticas y alcanzar dosis más altas con el consiguiente beneficio. Además, la introducción de iSRAA debe iniciarse en estos pacientes a la dosis más baja posible y la titulación se debe realizar de forma lenta y progresiva. En el caso de los INRA, y de acuerdo con el estudio de seguridad TITRATION⁹¹, la titulación más lenta, comenzando por dosis más bajas y con controles analíticos periódicos sería la más recomendable.

Recomendaciones

En base a lo expuesto a lo largo de este documento, en la **Tabla 5** se recogen una serie de recomendaciones elaboradas por el grupo de trabajo para la identificación y el manejo de los pacientes con hiperpotasemia e IC (decálogo de actuación).

Conclusiones

La hiperpotasemia es un problema frecuente en pacientes con IC, que se asocia con un aumento de la morbimortalidad y supone una limitación para el uso de fármacos de primera línea recomendados en las guías de práctica clínica. Los factores que más frecuentemente se asocian con el desarrollo de la hiperpotasemia son la ERC, la edad avanzada, la diabetes mellitus tipo 2 y episodios previos de hiperpotasemia.

Por otro lado, existe abundante evidencia de la peor evolución funcional, clínica y pronóstica de los pacientes con indicación de un iSRAA, que no lo pueden recibir o alcanzar dosis plenas debido a la hiperpotasemia. La disponibilidad de nuevos quelantes de potasio con claro mejor perfil de tolerabilidad y eficacia ofrecen la posibilidad de aumentar la prescripción de iSRAA. Por tanto, el panorama futuro resulta esperanzador, con opciones terapéuticas que permiten abordar un problema tan grave y complejo como la hiperpotasemia con los consiguientes beneficios para los pacientes con IC.

Referencias

1. Garg R, Yusuf S, Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *Jama*, 1995. **273**(18): p. 1450-6.DOI: 10.1001/jama.1995.03520420066040.
2. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al., Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*, 2003. **362**(9386): p. 772-6.DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14284-5.
3. CONSENSUS Trial Study Group, Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*, 1987. **316**(23): p. 1429-35.DOI: 10.1056/nejm198706043162301.
4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al., Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2014. **371**(11): p. 993-1004.DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
5. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al., Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*, 1999. **100**(23): p. 2312-8.DOI: 10.1161/01.cir.100.23.2312.
6. 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): p. 709-17.DOI: 10.1056/nejm199909023411001.
7. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN, Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1991. **325**(5): p. 293-302.DOI: 10.1056/nejm199108013250501.

8. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Jr., Cohn JN, Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*, 1992. **327**(10): p. 685-91.DOI: 10.1056/nejm199209033271003.
9. Zannad F, McMurray JJ, 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): p. 11-21.DOI: 10.1056/NEJMoa1009492.
10. Frances CD, Noguchi H, Massie BM, Browner WS, McClellan M, Are we inhibited? Renal insufficiency should not preclude the use of ACE inhibitors for patients with myocardial infarction and depressed left ventricular function. *Arch Intern Med*, 2000. **160**(17): p. 2645-50.DOI: 10.1001/archinte.160.17.2645.
11. Hillege HL, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, Navis G, Grobbee DE, de Graeff PA, et al., Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of ACE inhibition: the CATS randomized trial. *Eur Heart J*, 2003. **24**(5): p. 412-20.DOI: 10.1016/s0195-668x(02)00526-2.
12. Tokmakova MP, Skali H, Kenchaiah S, Braunwald E, Rouleau JL, Packer M, et al., Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Circulation*, 2004. **110**(24): p. 3667-73.DOI: 10.1161/01.cir.0000149806.01354.bf.
13. Wang K, Hu J, Luo T, Wang Y, Yang S, Qing H, et al., Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality and Renal Outcomes in Patients with Diabetes and Albuminuria: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res*, 2018. **43**(3): p. 768-79.DOI: 10.1159/000489913.
14. Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA, Treatment of Resistant and Refractory Hypertension. *Circ Res*, 2019. **124**(7): p. 1061-70.DOI: 10.1161/circresaha.118.312156.
15. Ahuja TS, Freeman D, Jr., Mahnken JD, Agraharkar M, Siddiqui M, Memon A, Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-

- converting enzyme inhibitors. *Am J Nephrol*, 2000. **20**(4): p. 268-72.DOI: 10.1159/000013599.
16. 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): p. 1156-62.DOI: 10.1001/archinternmed.2009.132.
17. Maddirala S, Khan A, Vincent A, Lau K, Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on serum potassium levels and renal function in ambulatory outpatients: risk factors analysis. *Am J Med Sci*, 2008. **336**(4): p. 330-5.DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181836ac7.
18. Palmer BF, Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med*, 2004. **351**(6): p. 585-92.DOI: 10.1056/NEJMra035279.
19. Hoppe LK, Muhlack DC, Koenig W, Carr PR, Brenner H, Schottker B, Association of Abnormal Serum Potassium Levels with Arrhythmias and Cardiovascular Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018. **32**(2): p. 197-212.DOI: 10.1007/s10557-018-6783-0.
20. Raebel MA, Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Cardiovasc Ther*, 2012. **30**(3): p. e156-66.DOI: 10.1111/j.1755-5922.2010.00258.x.
21. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lainscak M, Agewall S, Anker SD, et al., Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2018. **4**(3): p. 180-8.DOI: 10.1093/ehjcvp/pvy015.
22. Alvo M, Warnock DG, Hyperkalemia. *West J Med*, 1984. **141**(5): p. 666-71.
23. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM, DiCarlo L, Mukherjee R, Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). *Circulation*, 2008. **118**(16): p. 1643-50.DOI: 10.1161/circulationaha.108.778811.

24. Rossignol P, Dobre D, McMurray JJ, Swedberg K, Krum H, van Veldhuisen DJ, et al., Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Circ Heart Fail*, 2014. **7**(1): p. 51-8.DOI: 10.1161/circheartfailure.113.000792.
25. Vardeny O, Claggett B, Anand I, Rossignol P, Desai AS, Zannad F, et al., Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Fail*, 2014. **7**(4): p. 573-9.DOI: 10.1161/circheartfailure.114.001104.
26. López Vilella R MCH, Plaza López D, Cebrián Pinar M, Sánchez Lázaro I, Almenar Bonet L, Hyperkalemia in heart failure patients: current challenges and future prospects. *Research Reports in Clinical Cardiology*, 2016. **7**.DOI: 10.2147/RRCC.S75680.
27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care [CG182]. Último acceso: enero 2020. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182>.
28. UK Renal Association. Clinical Practice Guidelines; Treatment of Acute Hyperkalaemia in Adults. Último acceso: enero 2020. Disponible en: <https://renal.org/wp-content/uploads/2017/06/hyperkalaemia-guideline-1.pdf>.
29. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al., 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2013. **34**(28): p. 2159-219.DOI: 10.1093/eurheartj/eh1151.
30. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al., ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD - summary. *Diab Vasc Dis Res*, 2014. **11**(3): p. 133-73.DOI: 10.1177/1479164114525548.

31. Vardeny O, Wu DH, Desai A, Rossignol P, Zannad F, Pitt B, et al., Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients With severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(20): p. 2082-9.DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.048.
32. Perazella MA, Mahnensmith RL, Hyperkalemia in the elderly: drugs exacerbate impaired potassium homeostasis. *Journal of general internal medicine*, 1997. **12**(10): p. 646-56.DOI: 10.1046/j.1525-1497.1997.07128.x.
33. Beusekamp JC, Tromp J, Cleland JGF, Givertz MM, Metra M, O'Connor CM, et al., Hyperkalemia and Treatment With RAAS Inhibitors During Acute Heart Failure Hospitalizations and Their Association With Mortality. *JACC Heart Fail*, 2019. **7**(11): p. 970-9.DOI: 10.1016/j.jchf.2019.07.010.
34. 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): p. 790-6.DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.12.045.
35. Tromp J, Ter Maaten JM, Damman K, O'Connor CM, Metra M, Dittrich HC, et al., Serum Potassium Levels and Outcome in Acute Heart Failure (Data from the PROTECT and COACH Trials). *Am J Cardiol*, 2017. **119**(2): p. 290-6.DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.09.038.
36. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al., Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *Jama*, 2007. **297**(12): p. 1319-31.DOI: 10.1001/jama.297.12.1319.
37. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al., European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*, 2016. **18**(6): p. 613-25.DOI: 10.1002/ejhf.566.
38. Formiga F, Chivite D, Corbella X, Conde-Martel A, Arevalo-Lorido JC, Trullas JC, et al., Influence of potassium levels on one-year outcomes in elderly patients

with acute heart failure. *Eur J Intern Med*, 2019. **60**: p. 24-30.DOI: 10.1016/j.ejim.2018.10.016.

39. Aldahl M, Jensen AC, Davidsen L, Eriksen MA, Moller Hansen S, Nielsen BJ, et al., Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. *Eur Heart J*, 2017. **38**(38): p. 2890-6.DOI: 10.1093/eurheartj/ehx460.
40. Crespo-Leiro M.G. B-CE, Segovia-Cubero J., González-Costello J., López-Fernández S., García-Pinilla J.M., Almenar-Bonet L., de Juan-Bagudá J., Roig-Minguel E., Bayés-Genís A., Sanz-Julve M., Lambert-Rodríguez J.L, Lara-Padrón A., Pérez-Ruiz J.M, Fernández-Vivancos Marquina C., de la Fuente-Galán L., Varela-Román A., Torres-Calvo F., Andrés-Novales J., Escudero-González A., Pascual-Figal D.A., Ridocci-Soriano F., Sahuquillo-Martínez A., Bierge-Valero D., Epelde-Gonzalo F., Gallego-Page J.C., Dalmau González-Gallarza R., Bover-Freireb R., Quiles-Granado J., Pietro Maggionia A., Lund L., Muñoz J., Delgado-Jiménez J., Hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia cardiaca en España y su impacto en las recomendaciones. Registro ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term. *Revista Española de Cardiología*, 2019.DOI: 10.1016/j.recesp.2019.05.004.
41. Hoss S, Elizur Y, Luria D, Keren A, Lotan C, Gotsman I, Serum Potassium Levels and Outcome in Patients With Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol*, 2016. **118**(12): p. 1868-74.DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.08.078.
42. Matsushita K, Sang Y, Yang C, Ballew SH, Grams ME, Coresh J, et al., Dyskalemia, its patterns, and prognosis among patients with incident heart failure: A nationwide study of US veterans. *PLoS One*, 2019. **14**(8): p. e0219899.DOI: 10.1371/journal.pone.0219899.
43. Savarese G, Xu H, Trevisan M, Dahlstrom U, Rossignol P, Pitt B, et al., Incidence, Predictors, and Outcome Associations of Dyskalemia in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*, 2019. **7**(1): p. 65-76.DOI: 10.1016/j.jchf.2018.10.003.
44. Núñez J, Bayes-Genis A, Zannad F, Rossignol P, Núñez E, Bodi V, et al., Long-Term Potassium Monitoring and Dynamics in Heart Failure and Risk of Mortality. *Circulation*, 2018. **137**(13): p. 1320-30.DOI: 10.1161/circulationaha.117.030576.

45. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016. **37**(27): p. 2129-200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
46. Reed BN, Sueta CA, A practical guide for the treatment of symptomatic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). *Current cardiology reviews*, 2015. **11**(1): p. 23-32. DOI: 10.2174/1574884708666131117125508.
47. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al., Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*, 2004. **351**(6): p. 543-51. DOI: 10.1056/NEJMoa040135.
48. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al., Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2014. **370**(15): p. 1383-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731.
49. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, et al., Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 2013. **15**(10): p. 1173-84. DOI: 10.1093/eurjhf/hft134.
50. Vicent L, Esteban-Fernandez A, Gomez-Bueno M, De-Juan J, Diez-Villanueva P, Iniesta AM, et al., Sacubitril/Valsartan in Daily Clinical Practice: Data From a Prospective Registry. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019. **73**(2): p. 118-24. DOI: 10.1097/fjc.0000000000000641.
51. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al., 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*, 2017. **23**(8): p. 628-51. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014.

52. Weir MR, Rolfe M, Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010. **5**(3): p. 531-48.DOI: 10.2215/cjn.07821109.
53. Briet M, Schiffrin EL, Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. *Nat Rev Nephrol*, 2010. **6**(5): p. 261-73.DOI: 10.1038/nrneph.2010.30.
54. Sarwar CM, Papadimitriou L, Pitt B, Pina I, Zannad F, Anker SD, et al., Hyperkalemia in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 2016. **68**(14): p. 1575-89.DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.060.
55. Michel A, Martin-Perez M, Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Risk factors for hyperkalaemia in a cohort of patients with newly diagnosed heart failure: a nested case-control study in UK general practice. *Eur J Heart Fail*, 2015. **17**(2): p. 205-13.DOI: 10.1002/ejhf.226.
56. Esteban-Fernández A, Díez-Villanueva P, Vicent L, Bover R, Gómez-Bueno M, De Juan J, et al., Sacubitril/Valsartan is useful and safe in elderly people with heart failure and reduced ejection fraction. Data from a real-world cohort. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2020. **55**(2): p. 65-9.DOI: 10.1016/j.regg.2019.10.002.
57. Krum H, Prospective Comparison of ARNi with ACE-I to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF): paragon of a study or further investigation paramount? *Circulation*, 2015. **131**(1): p. 11-2.DOI: 10.1161/circulationaha.114.013887.
58. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al., Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure. *JACC Heart Fail*, 2018. **6**(6): p. 489-98.DOI: 10.1016/j.jchf.2018.02.004.
59. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, et al., Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol*, 2017. **2**(1): p. 79-85.DOI: 10.1001/jamacardio.2016.4733.
60. Trevisan M, de Deco P, Xu H, Evans M, Lindholm B, Bellocco R, et al., Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of

mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail*, 2018. **20**(8): p. 1217-26.DOI: 10.1002/ejhf.1199.

61. Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, et al., Angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker use, and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(7): p. 650-8.DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.050.
62. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreicher N, Knispel J, Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care*, 2015. **21**(11 Suppl): p. S212-20.
63. Lisi F, Parisi G, Gioia MI, Amato L, Bellino MC, Grande D, et al., Mineralocorticoid Receptor Antagonist Withdrawal for Hyperkalemia and Mortality in Patients with Heart Failure. *Cardiorenal Med*, 2020. **10**(3): p. 145-53.DOI: 10.1159/000505286.
64. Damman K, Tang WH, Felker GM, Lassus J, Zannad F, Krum H, et al., Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(9): p. 853-71.DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.031.
65. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*, 2014. **35**(7): p. 455-69.DOI: 10.1093/eurheartj/eh386.
66. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, et al., Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. *Am J Nephrol*, 2017. **46**(3): p. 213-21.DOI: 10.1159/000479802.
67. Adelborg K, Nicolaisen SK, Hasvold P, Palaka E, Pedersen L, Thomsen RW, Predictors for repeated hyperkalemia and potassium trajectories in high-risk patients - A population-based cohort study. *PLoS One*, 2019. **14**(6): p. e0218739.DOI: 10.1371/journal.pone.0218739.

68. Darden D, Drazner MH, Mullens W, Dupont M, Tang WHW, Grodin JL, Implications of renin-angiotensin-system blocker discontinuation in acute decompensated heart failure with systolic dysfunction. *Clin Cardiol*, 2019. **42**(10): p. 1010-8.DOI: 10.1002/clc.23260.
69. Beusekamp JC, Tromp J, van der Wal HH, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, et al., Potassium and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: data from BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail*, 2018. **20**(5): p. 923-30.DOI: 10.1002/ejhf.1079.
70. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, et al., Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2019. **21**(10): p. 1169-86.DOI: 10.1002/ejhf.1531.
71. International Society of Nephrology (ISN) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013. **3**.
72. Epstein M, Pitt B, Recent advances in pharmacological treatments of hyperkalemia: focus on patiromer. *Expert Opin Pharmacother*, 2016. **17**(10): p. 1435-48.DOI: 10.1080/14656566.2016.1190333.
73. Kjeldsen KP TJ, Schmidt TA,, Potassium binders, en European Society of Cardiology Textbook of Cardiovascular Medicine. 2018, Oxford University Press
74. Packham DK, Kosiborod M, Pharmacodynamics and pharmacokinetics of sodium zirconium cyclosilicate [ZS-9] in the treatment of hyperkalemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016. **12**(5): p. 567-73.DOI: 10.1517/17425255.2016.1164691.
75. Pitt B, Bushinsky DA, Kitzman DW, Ruschitzka F, Metra M, Filippatos G, et al., Evaluation of an individualized dose titration regimen of patiromer to prevent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease. *ESC Heart Fail*, 2018. **5**(3): p. 257-66.DOI: 10.1002/ehf2.12265.
76. Kazory A, Ronco C, Are We Barking Up the Wrong Tree? Rise in Serum Creatinine and Heart Failure. *Blood Purif*, 2019. **48**(3): p. 193-5.DOI: 10.1159/000500409.

77. Kula AJ, Hanberg JS, Wilson FP, Brisco MA, Bellumkonda L, Jacoby D, et al., Influence of Titration of Neurohormonal Antagonists and Blood Pressure Reduction on Renal Function and Decongestion in Decompensated Heart Failure. *Circ Heart Fail*, 2016. **9**(1): p. e002333.DOI: 10.1161/circheartfailure.115.002333.
78. Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, Cooper ME, de Graeff PA, Hillege HJ, et al., An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int*, 2011. **80**(3): p. 282-7.DOI: 10.1038/ki.2011.79.
79. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, Coca SG, Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail*, 2011. **4**(6): p. 685-91.DOI: 10.1161/circheartfailure.111.963256.
80. Metra M, Cotter G, Senger S, Edwards C, Cleland JG, Ponikowski P, et al., Prognostic Significance of Creatinine Increases During an Acute Heart Failure Admission in Patients With and Without Residual Congestion: A Post Hoc Analysis of the PROTECT Data. *Circ Heart Fail*, 2018. **11**(5): p. e004644.DOI: 10.1161/circheartfailure.117.004644.
81. Yogasundaram H, Chappell MC, Braam B, Oudit GY, Cardiorenal Syndrome and Heart Failure-Challenges and Opportunities. *Can J Cardiol*, 2019. **35**(9): p. 1208-19.DOI: 10.1016/j.cjca.2019.04.002.
82. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, Tang WHW, Brisco-Bacik MA, Chen HH, et al., Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury. *Circulation*, 2018. **137**(19): p. 2016-28.DOI: 10.1161/circulationaha.117.030112.
83. Nadkarni GN, Chauhan K, Rao V, Ix JH, Shlipak MG, Parikh CR, et al., Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Kidney Tubule Injury: Findings From the ACCORD Trial Study Participants. *Am J Kidney Dis*, 2019. **73**(1): p. 31-8.DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.07.016.
84. Brar S, Ye F, James MT, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Pannu N, Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use

- With Outcomes After Acute Kidney Injury. *JAMA Intern Med*, 2018. **178**(12): p. 1681-90.DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.4749.
85. Ozemek C, Laddu DR, Arena R, Lavie CJ, The role of diet for prevention and management of hypertension. *Curr Opin Cardiol*, 2018. **33**(4): p. 388-93.DOI: 10.1097/hco.0000000000000532.
86. Ekmekcioglu C, Elmadfa I, Meyer AL, Moeslinger T, The role of dietary potassium in hypertension and diabetes. *J Physiol Biochem*, 2016. **72**(1): p. 93-106.DOI: 10.1007/s13105-015-0449-1.
87. Nakayama Y, Ueda K, Yamagishi SI, Sugiyama M, Yoshida C, Kurokawa Y, et al., Compared effects of calcium and sodium polystyrene sulfonate on mineral and bone metabolism and volume overload in pre-dialysis patients with hyperkalemia. *Clin Exp Nephrol*, 2018. **22**(1): p. 35-44.DOI: 10.1007/s10157-017-1412-y.
88. Georgianos PI, Agarwal R, Revisiting RAAS blockade in CKD with newer potassium-binding drugs. *Kidney Int*, 2018. **93**(2): p. 325-34.DOI: 10.1016/j.kint.2017.08.038.
89. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de patiomer (Veltassa®) en el tratamiento de la hiperpotasemia Último acceso: enero 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-patiomer-Veltassa-hiperpotasemia.pdf>.
90. Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, González-Costello J, Bayés-Genís A, López-Fernández S, Roig E, et al., Adherence to the ESC Heart Failure Treatment Guidelines in Spain: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2015. **68**(9): p. 785-93.DOI: 10.1016/j.rec.2015.03.008.
91. Senni M, McMurray JJV, Wachter R, McIntyre HF, Reyes A, Majercak I, et al., Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *European journal of heart failure*, 2016. **18**(9): p. 1193-202.DOI: 10.1002/ejhf.548.
92. Desai AS, Liu J, Pfeffer MA, Claggett B, Fleg J, Lewis EF, et al., Incident Hyperkalemia, Hypokalemia, and Clinical Outcomes During Spironolactone Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Analysis of the

TOPCAT Trial. *J Card Fail*, 2018. **24**(5): p. 313-20.DOI:
10.1016/j.cardfail.2018.03.002.

93. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al.,
Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection
Fraction. *N Engl J Med*, 2019. **381**(17): p. 1609-20.DOI:
10.1056/NEJMoa1908655.

Tabla 1. Síntomas, signos y cambios en el electrocardiograma en la hiperpotasemia

SÍNTOMAS	EXPLORACIÓN FÍSICA	CAMBIOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS
Dolores musculares	Hipotensión	Ondas T picudas y altas (V2-V4)
Parestesias	Distensión abdominal	Hemibloqueo izquierdo anterior y posterior
Náuseas	Extrasístoles	Bloqueo AV de primer grado
Vómitos	Taquipnea	Retraso de la conducción intraventricular
Mareos	Ausencia de reflejos tendinosos	Descenso o elevación del segmento ST
Presíncopes	Parálisis flácida	Aplanamiento de la onda P
Íleo Paralítico		Taquicardia o fibrilación ventricular
Palpitaciones		Pausas
Debilidad		Asistolia

AV, auriculoventricular

Tabla 2. Fármacos y otros factores que contribuyen a la hiperpotasemia

POR AUMENTO DE APORTE	POR DISMINUCIÓN EN SU EXCRECIÓN	POR PASO DEL POTASIO AL LÍQUIDO EXTRACELULAR
Dieta (alimentos ricos en potasio)	IECA	Betabloqueantes
Sales de mesa con ClK	ARA-II	
Trasfusiones de hemoderivados	INRA	Intoxicación digitálica
Nutrición parenteral total	ARM	Manitol
Sueros con aporte de potasio	Inhibidores directos de la renina (aliskiren)	Litio
Excipientes de penicilina G	Inmunosupresores (tacrólimus, ciclosporina etc.)	Aminoácidos catiónicos (arginina, lisina, etc.)
	Trimetoprima	
	Heparina	
	Progestágenos (drospirenona)	Succinilcolina

IECA, inhibidores de la enzima convertora de angiotensina; **ARA-II**, antagonistas de los receptores de la angiotensina II; **INRA**, inhibidores del receptor de la neprilisina y angiotensina; **ARM**, antagonistas de los receptores mineralocorticoides. **ClK**: Cloruro potásico.

Tabla 3. Prevalencia de hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica

	AÑO	ORIGEN	N	K = 5-5,4 mEq/L	K ≥ 5,5 mEq/L
REGISTROS					
	2005-2013	EE.UU. ⁴²	142.087	5,7 %	0,9 %
	2008	ISRAEL ⁴¹	6.073	17 %	4 %
	1994-2012	DINAMARCA ³⁹	19.549	7,37 %	2,5 %
	2006-2011	SUECIA ⁴³	5.848	24,4 %	10,2 %
	2011-2016	ESPAÑA ⁴⁰	3.587	11,71 %	4,35 %
ENSAYOS CLÍNICOS					
	1995-1999	RALES ²⁵	1.663	51 %	23,9 %
	2010-2016	EMPHASIS-HF ²⁴	2.737	32,5 %	8,9 %
	2006-2012	TOPCAT ⁹²	1.767	16 %	5,1 %
	2009-2012	PARADIGM-HF ⁴	8.412	16,68 %	4,96 %
	2014-2016	PARAGON-HF ⁹³	4.753	NA	17,94 %

K, potasio; NA, no aplica

Tabla 4. Recomendaciones para el manejo de pacientes con hiperpotasemia en función de los niveles de potasio sérico (adaptada de Rosano et al. 2018²¹).

NIVELES SÉRICOS DE POTASIO	RECOMENDACIÓN
K sérico = 4,0 y 5,0 mEq/L	<p>Mantener ARM, iSRAA o INRA</p> <p>En pacientes que no estén en la dosis máxima objetivo recomendada por las guías, aumentar/titular el tratamiento y monitorizar los niveles de K.</p>
K sérico = 5,1-5,5 mEq/L	<p>Tomar medidas para reducir el potasio si se inician alguno de estos fármacos</p> <p>Iniciar fármacos para el tratamiento de la hiperpotasemia*</p> <p>No pautar de forma rutinaria estos fármacos a pacientes con ERC</p>
K sérico = 5,5-6 mEq/L	<p>Reducir dosis de estos fármacos</p> <p>Iniciar fármacos para el tratamiento de la hiperpotasemia</p> <p>Vigilancia estrecha de la función renal</p>
K sérico > 6 mEq/L	Suspender ARM, iSRAA o INRA** y reevaluar

* Iniciar fármacos contra la hiperpotasemia en caso de elevación progresiva, con al menos dos determinaciones realizadas en situación estable y en un periodo de tiempo breve

**Algunas guías recomiendan la suspensión con cifras de 6,5 mEq/L, no obstante, parece prudente suspender el bloqueo del SRAA con cifras > 6 mEq/L. Ante valores de K sérico por encima de 5 mEq/L se debe ser muy precavido con la utilización de ARM, iSRAA e INRA, sobre todo en casos de ERC. Si son necesarios, se iniciará tratamiento con fármacos reductores del potasio sérico

K, potasio; **iSRAA**, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona; **ARM**, antagonistas de los receptores mineralocorticoides; **ERC**, enfermedad renal crónica. **INRA**, inhibidores del receptor de la neprilisina y angiotensina

Tabla 5. Decálogo de actuación; recomendaciones para la identificación y el manejo de pacientes con hiperpotasemia e insuficiencia cardiaca.

DECÁLOGO PARA IDENTIFICACIÓN Y MANEJO DE HIPERPOTASEMIA EN PACIENTES CON IC	
1.	En todo paciente con IC (independientemente de la indicación de iSRAA) debemos conocer los niveles actuales (y previos) de K y el FGe
2.	<p>Identificar el tipo de hiperpotasemia que presenta el paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Emergencia hipercaliémica:</u> signos/síntomas de hiperpotasemia, $K > 6,5$ mEq/L + lesión tisular/HDA, $K > 5,5$ mEq/L + FRA/lesión tisular/acidosis. Fármacos de acción rápida + fármacos de acción lenta. ➤ <u>Hiperpotasemia aislada:</u> en contextos de FRA, rabdomiólisis o acidosis respiratoria/metabólica. Resolución de la causa que ha generado la hiperpotasemia junto con los fármacos de acción rápida. ➤ <u>Hiperpotasemia recurrente, leve-moderada, sin datos de gravedad</u> (síntomas/signos)
3.	En todo paciente con IC debemos revisar la existencia de antecedentes de hiperpotasemia, determinando etiología y el grado de reversibilidad de la misma, que nos permita decidir cuál es la mejor actitud ante la indicación de un iSRAA
4.	Los factores de riesgo más relacionados con el desarrollo de hiperpotasemia en el contexto del paciente con IC son edad avanzada, DM, ERC, antecedentes de ACV o neoplasia, antecedentes de hiperpotasemia
5.	<p>Los aspectos a revisar para reducir el riesgo de hiperpotasemia son las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Disminuir el aporte de K; evitar alimentos ricos en K y suplementos de K ➤ Evitar fármacos: AINE, diuréticos distales ➤ Balance hídrico equilibrado; optimizar dosis de diuréticos (mínima dosis necesaria para evitar congestión y daño renal) ➤ Valorar la introducción de agente reductor de K: patiromer o ciclosilicato de zirconio y sodio

6.	<p>Las siguientes son las indicaciones con evidencia científica demostrada para la prescripción de un iSRAA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ ERC con albuminuria/proteinuria ➤ HTA con alto riesgo cardiovascular ➤ IC con FEVI reducida
7.	<p>Una vez confirmada la indicación de iSRAA es conveniente dejar establecida cuál es la dosis objetivo para cada paciente, con la intención de titular adecuadamente dicho grupo terapéutico y de obtener el máximo beneficio terapéutico</p>
8.	<p>En función de los niveles de K:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ K = 4-5 mEq/L → Prescribir y/o titular iSRAA ➤ K = 5,1-6,0 mEq/L → Valorar asociar fármaco reductor de K y prescribir/titular iSRAA ➤ K > 6,0 mEq/L → Suspender iSRAA y reevaluar
9.	<p>Se recomienda realizar controles periódicos frecuentes durante el inicio de iSRAA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Primera determinación en 1-4 semanas tras inicio o titulación del fármaco. ➤ Repetir a las 8-12 semanas. Posteriormente cada 4 meses ➤ Monitorización más estrecha de niveles de FGe y K en pacientes de alto riesgo de desarrollar hiperpotasemia
10.	<p>En el caso de cumplir criterios de indicación de iSRAA e imposibilidad para su prescripción o adecuada titulación, se recomienda asociar quelante de potasio</p>

IC; insuficiencia cardiaca; **iSRAA**, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona; **FGe**, filtrado glomerular estimado; **DM**, diabetes mellitus; **ACV**, accidente cerebrovascular; **ERC**, enfermedad renal crónica; **K**, potasio; **AINE**; antiinflamatorio no esteroideo; **FEVI**, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **HTA**, hipertensión arterial. **FRA**, fracaso renal agudo; **HDA**, hemorragia digestiva alta.

Leyendas

Figura 1. Recomendaciones para el manejo de la hiperpotasemia en pacientes con indicación de iSRAA según el grupo de trabajo de farmacoterapia cardiovascular de la ESC²¹.