Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

NEFROLOGÍA CLÍNICA · TRASTORNOS ELECTROLÍTICOS Y ÁCIDO BASE ID NC-075

2020 Conferencia sobre controversias KDIGO. Homeostasis y manejo del potasio en el enfermo renal

Actualizado el **2 de junio de 2020**

Palabras clave: hiperpotasemia, Hipopotasemia, K, Potasio

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

2020 Conferencia sobre controversias KDIGO. Homeostasis y manejo del potasio en el enfermo renal. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2020 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/homeostasis-y-manejo-del-potasio-en-el-enfermo-renal-2020/

CONTENIDO

Homeostasis del potasio 2
- Manejo de potasio por el riñón 3
- El interruptor de potasio 4
- Efectos diuréticos 5
- Homeostasis de potasio en la enfermedad renal crónica 5

Ingesta de potasio y resultados en salud y enfermedad 7
- Fuentes dietéticas y medición de la ingesta de potasio 7
- Potasio en la dieta en la población general 9
- Potasio en la dieta en personas con ERC 9

Hipopotasemia 12

Hiperpotasemia aguda 18
- Factores de riesgo 18
- Diagnóstico 19
- Manejo 21

Hiperpotasemia crónica 23
- Estrategias de monitorización y métodos de medición 23
- Importancia clínica de la hiperpotasemia crónica 24
- Riesgos y beneficios de las terapias antihiperpotasemia 24

Conclusión 28

Apéndice 28
- Agradecimientos 28

Material suplementario 28
- Referencias Suplementarias 29

Referencias bibliográficas 34

Los trastornos de potasio son comunes en pacientes con enfermedad renal, particularmente en pacientes con trastornos tubulares y baja tasa de filtración glomerular. Un grupo multidisciplinario de investigadores y clínicos se reunieron en octubre de 2018 para identificar la evidencia y abordar controversias en el manejo del potasio. Los temas discutidos abarcaron nuestro más reciente conocimiento sobre la regulación de la excreción tubular de pota-

sio en salud y enfermedad; la relación entre la ingesta de potasio y la evolución cardiovascular y renal, con evidencia creciente que muestra asociaciones beneficiosas con dieta vegetal sin procesar y datos para sugerir un cambio de paradigma de la idea de restricción dietética para fomentar patrones de alimentación que están asociados con una mejoría de resultados; la escasez de datos sobre el efecto de la modificación en la dieta en la restauración de potasio sérico anormal a su rango normal; un nuevo algoritmo de diagnóstico para la hipocalemia que tiene en cuenta la importancia del contexto clínico en la determinación de la causa, alineando una estrategia educativa con un enfoque práctico para el diagnóstico; y enfoques terapéuticos en el manejo de la hipercalemia cuando es crónica y en la sala de emergencias de un hospital. En resumen, proporcionamos aquí nuestras deliberaciones de la conferencia sobre homeostasis del potasio en salud y enfermedad, orientación para evaluación y manejo de las discalemias en el contexto de enfermedades renales y prioridades de investigación en cada una de las áreas anteriores.

Un grupo multidisciplinario de investigadores y clínicos se reunió en octubre de 2018 para identificar evidencia y abordar controversias en el manejo del potasio. Aquí proporcionamos nuestra visión general de la homeostasis del potasio en la salud y la enfermedad y una orientación para la evaluación y el manejo de las discalemias en el contexto de las enfermedades renales e indicamos las prioridades de investigación.

Received 9 August 2019; revised 13 September 2019; accepted 30 September 2019; published online 10 October 2019.

Kidney International (2020) 97, 42-61; https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.018.

KEYWORDS: acute hyperkalemia; chronic hyperkalemia; dietary potassium; hypokalemia; plasma potassium; potassium homeostasis; serum potassium .

Copyright ª 2019, International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Homeostasis del potasio

La homeostasis del potasio se logra ajustando la ingesta con la excreción y asegurando una distribución adecuada entre los compartimientos líquidos extra e intracelular. Aproximadamente el 2% del potasio corporal total se encuentra en el líquido extracelular mientras que el 98% del potasio intercambiable se encuentra en el compartimento intracelular, estableciendo el potencial de membrana plasmática en reposo de las células. El riñón es el principal responsable del manteniendo del contenido de potasio corporal total, con intercambio del potasio entre compartimentos reduciendo la fluctuación (por ejemplo, la insulina posprandial desplaza el potasio de la dieta a las células aumentando la actividad de la Na-K-adenosina trifosfatasa [ATPasa] hasta que el riñón excreta la carga de potasio) [1] [2].

Manejo de potasio por el riñón

Aproximadamente el 90% del potasio filtrado se reabsorbe a lo largo del túbulo proximal y asa ascendente de Henle, independiente de la ingesta de potasio [3]. La excreción urinaria de potasio resulta principalmente de la secreción de potasio a lo largo de la nefrona distal sensible a la aldosterona [4]. La secreción tubular de potasio está mediada por 2 tipos de canales apicales de potasio (Figura 1) [5] [6]. El voltaje de la luz electronegativo se genera en gran medida por la reabsorción de sodio a través de los canales epiteliales de sodio localizados en la membrana apical. La aldosterona estimula actividad del canal epitelial de sodio a través de los receptores de mineralocorticoides, que aumentan tanto el número de canales como la probabilidad de apertura [7].

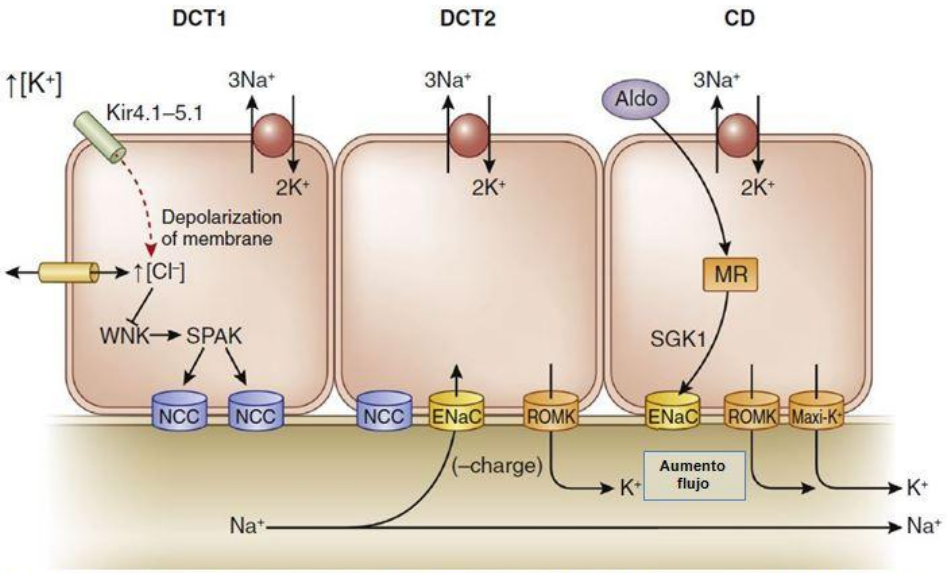


Figura 1: Mecanismos de secreción de potasion por la nefrona distal mostrando el tubo contorneado distal (DCT) subsegmentos 1 y 2 y el tubo conector/colector (CNT/CD). El Na es reabsorbido por el DCT primariamente por el cotrasportador Na/Cl sensible a la tiazida (NCC). Este proceso es estimulado cuando la concentración de K plasmática es baja, a través de un efecto dependiente sobre los canales de K Kir4.1-5.1. Esto reduce el Cl celular activando la Ste20 relacionada a la kinasa rica en prolina/alanina (SPAK), la cual activa el NCC. Cuando la concentración de K en el plasma aumenta, la conversión sucede. Adicionalmente, la aldosterona secretada activa los canales de sodio epiteliales (ENaC) en el DCT2 y CNT/CD. Allí, el Na es reabsorbido electrogénicamente, lo cual conduce la secreción de K a través de ambos los canales renales medulares exteriores (ROMK) y los canales Maxi-K. Aldo: aldosterona. MR: receptor mineralcorticoide. SGK1: regulador glucocorticoide de la quinasa 1 serica. WNK: quinasa "con-no-lisina ". Reproducido de Am J Kid Dis, Palmer BF, Clegg DJ. Physiology ans Pathophysiology of potassium homeostasis: core curriculum 2019, volumen 74, 682-695. 2019 con permiso de National Kidney Foundation, Inc[6].

Los principales determinantes de la excreción de potasio son factores que regulan la secreción de potasio a lo largo de la nefrona distal sensible a la aldosterona e incluyen: suministro luminal de sodio y flujo, concentración de potasio en plasma, aldosterona circulante y arginina vasopresina, y estado ácido-base [8]. Una fracción de secreción cortical renal de potasio se reabsorbe, principalmente en la médula; la deficiencia de potasio aumenta la reabsorción de potasio. Las bombas responsables de la absorción de potasio (H, K-ATPasas) también son estimuladas por la aldosterona u otros mineralocorticoides. La elevación del potasio plasmático facilita la excreción de potasio incluso cuando la concentración de aldosterona se mantiene constante [9].

La aldosterona activa los canales de sodio epiteliales [10] y conduce a una retención de sodio y también a una reducción de la concentración plasmática de potasio, y al menos durante la infusión exógena, esto refleja predominantemente una entrada de potasio en las células [11]. Cuando la secreción de aldosterona es estimulada por depleción del volumen de líquido extracelular ,típicamente mediado por angiotensina II, la disminución de la llegada de sodio al túbulo contorneado distal y al conducto colector previene la pérdida de potasio, a pesar de la secreción estimulada [12]. En contraste, cuando la secreción de aldosterona en plasma está mediada por aumento la concentración de potasio en plasma, juega un papel crítico en defensa contra la hipercalemia a través de los efectos renales y extrarrenales [9].

Trabajos recientes han descrito ritmos circadianos [13] [14] [15] [16] y dimorfismo sexual [17] [18] [19] (resumido en Palmer y Clegg [6]) afectando el manejo tubular y un canal BK colónico sensible a la aldosterona [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [28]; si estos hallazgos conducirán a mejores oportunidades para la individualización de la atención o posible nuevos objetivos farmacológicos aún no están definidos.

El interruptor de potasio

El síndrome de Gitelman y el Pseudohipoaldosteronismo tipo 2 ayudaron a identificar un papel previamente no reconocido para el túbulo contorneado distal modulando la excreción renal de potasio. En la primera, la disfunción del cotransportador de NaCl sensible a tiazidas conduce a la pérdida masiva de potasio y la hipocalemia [29]. Y en la segunda ,una mayor actividad de cotransportador de NaCl conduce a retención de potasio e hipercalemia [30] [31]. La concentración plasmática de potasio es un factor predominante que regula la actividad de cotransportador de NaCl sensible a tiazidas [32] y también controla la secreción de aldosterona [33]. Los efectos de la concentración plasmática de potasio en la secreción distal de potasio son amplificados por efectos a lo largo del túbulo proximal y el asa de Henle, modulando así la excreción de potasio. Juntas, estas ideas han resuelto en gran medida la «paradoja de la aldosterona» [34] [35], la observación de que una sola hormona, la aldosterona, puede mediar la retención de sodio en algunas situaciones y la excreción de potasio en otras. En otras palabras, la hipercalemia estimula la secreción de potasio sin retención de sodio, y en la depleción de volumen, el sodio es retenido pero el potasio no se pierde.

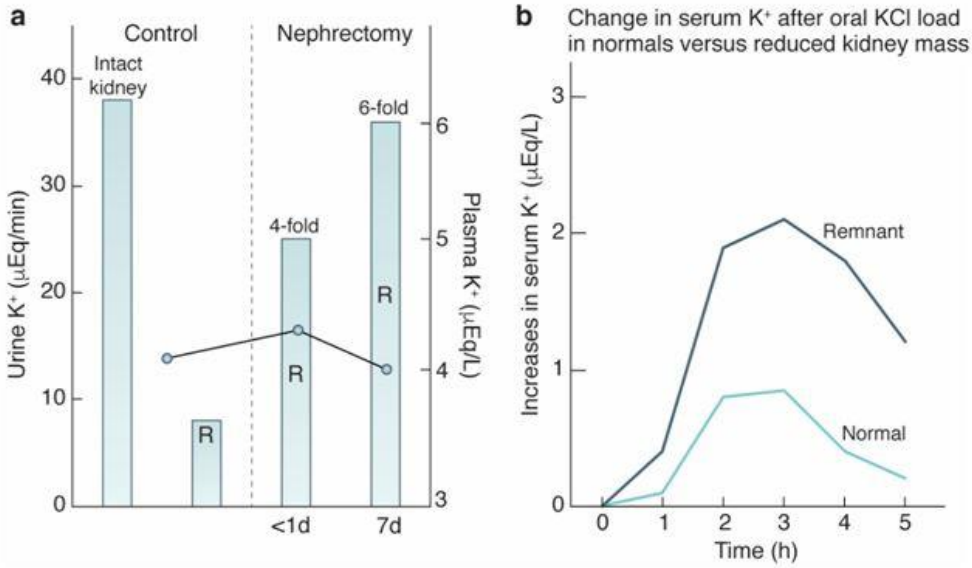
La aldosterona también activa el transporte de sodio y el potasio a lo largo de la nefrona distal sensible a la aldosterona fosforilando los receptores de mineralocorticoides en las células intercaladas, lo que reduce su actividad. Bajo estas condiciones, la aldosterona estimula la reabsorción electrogénica de sodio y, por lo tanto, la secreción de potasio en las células principales [36]. En contraste, cuando se estimula la aldosterona en el contexto de depleción de volumen de líquido extracelular, la angiotensina II defosforila los receptores de mineralocorticoides en las células intercaladas, permitiendo que la aldosterona active las bombas protón apical (H-ATPase y H, K-ATPases) y el intercambiador de cloruro / bicarbonato, pendrin. Esto proporciona un camino para la absorción electroneutral de cloruro de sodio, previniendo la pérdida excesiva de potasio [37].

Efectos diuréticos

Los diuréticos de asa y túbulo contorneado distal causan pérdida de potasio. Los diuréticos que actúan sobre el túbulo contorneado distal son más potentes, causando una kaliuresis inicial al aumentar el flujo distal y suministro de sodio. Este efecto disminuye con el uso crónico y la hipocalemia está estrechamente relacionada con la elevación en la concentración de aldosterona [38], con reducción típica de la concentración de potasio en plasma de solo 0.2 mmol / L [39]. La hipercalemia puede resultar de diuréticos ahorradores de potasio que inhiben la actividad del canal de sodio epitelial en la parte sensible a la aldosterona de la nefrona distal, especialmente con la edad avanzada, riñón con afectación renal o administración conjunta de otras drogas [40].

Homeostasis de potasio en la enfermedad renal crónica

La hipercalemia es poco frecuente cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) es mayor de 60 ml / min por 1.73 m2 y aumenta la prevalencia con TFG inferior [41] [42] [43]. La hipercalemia en personas con TFG preservada es menos frecuente y se asocia más comúnmente con seudohipercalemia, aumentos transitorios de potasio causado por el desplazamiento celular y el deterioro de la excreción de potasio inducido por fármacos [44]. La homeostasis en situaciones con baja población nefronal resulta de un aumento adaptativo en la secreción de potasio en las nefronas restantes, 45 que se cree que es similar a lo que ocurre en personas sanas sometidas a alto consumo de potasio en la dieta. La carga crónica de potasio aumenta la capacidad secretora de la nefrona distal para que la excreción renal de potasio aumente significativamente para cualquier concentración plasmática de potasio. El aumento de la secreción de potasio bajo estas condiciones ocurre en asociación con cambios estructurales caracterizados por hipertrofia celular, aumento de la densidad mitocondrial y proliferación de la membrana basolateral en las células de la nefrona distal y las células principales del conducto colector [46]. El aumento del potasio sérico y los mineralocorticoides inician independientemente la amplificación proceso, que se acompaña de un aumento en la actividad de Na-K-ATPasa. La pérdida de masa renal también conduce a un aumento en el flujo y distribución de sodio y reabsorción de sodio en el tubo colector en las nefronas restantes [47]. El aumento de la entrada de sodio apical proporciona un efecto estimulante adicional sobre la actividad Na-K-ATPasa. A pesar de esta adaptación, la capacidad de aumentar la secreción de potasio en respuesta a una carga exógena es limitada y la hipercalemia puede resultar incluso con aumentos modestos en ingesta de potasio *(Figura complementaria S1)* (Figura 7) [48] [49]. Cuando TFG es Cuando < 15 ml / min por 1.73 m2, pequeñas pérdidas de la función renal requieren aumentos progresivamente más pronunciados de la concentración de potasio en suero para mantener el equilibrio total de potasio en el cuerpo. Por encima de ese umbral, se desarrolla hipercalemia debido a la disminución del suministro distal de sodio (como en personas con insuficiencia cardíaca descompensada), reducciones en la actividad mineralocorticoide (como en el hipoaldosteronismo hiporeninémico en personas con diabetes), o función anormal del túbulo colector (como en personas con enfermedad renal tubulointersticial [44] [50] [51] (Figura 2).



Supplementary Figure 1. Studies in experimental animals show minimal change in the plasma K^+ concentration following a reduction in renal mass due to an adaptive increase in K^+ secretion by remaining nephrons. a) In the control situation, the dog has one intact and one remnant kidney. Plasma K (open circles) remains normal, which most K excretion is through the normal kidney. After nephrectomy, K^+ secretion by the remnant kidney increases 4 fold in the first day following removal of the intact kidney. Hyperkalemia tends to be uncommon until the glomerular filtration rate falls below 15 ml/min as a result of this adaptation. The development of hyperkalemia with less severe reductions in GFR can be traced to one or all of the following: decreased distal Na^+ delivery, reductions in the renin-angiotensin-aldosterone system, and/or abnormalities in the distal nephron. b) Despite the adaptation, the ability to further augment K^+ secretion in response to an exogenous load is extremely limited such that the increase in plasma K^+ concentration and time to normalization are both increased in the remnant kidney (adapted from Schultze RG *et al.*[S81] and Bourgoignie JJ.[S82]).

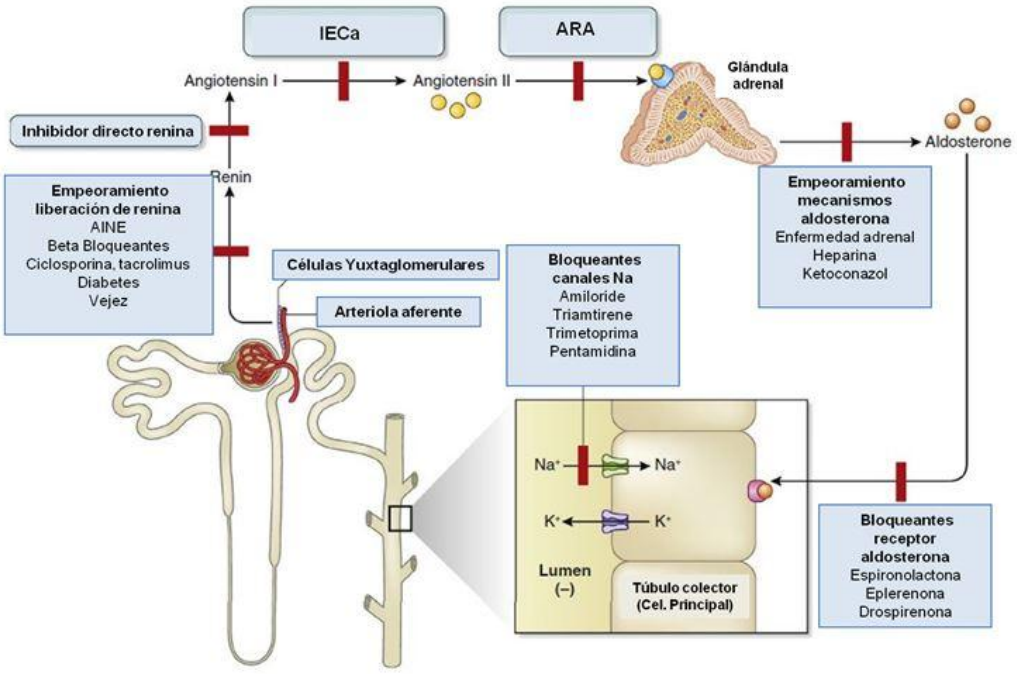


Figura 2: El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la regulación de la excreción renal de K. Estados de enfermedad o drogas que interfieren en cualquier punto, a los largo de este sistema pueden empeorar la secresión renal de K e incrementar el riesgo de hiperK. En muchos pacientes este riesgo esta magnificado como resultado de disturbios en muchos sitios a lo largo del sistema. NSAIDs: antiinflamatorios no esteroideos. IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. ARA: antagonistas del receptor de la angiotensina. Adaptado de N Eng J Med, Palmer BF. Manejando la hiperkalemia causada por inhibidores del SRAA, vol 351, pg 585-592. Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society. Reimpreso con permiso de Massachusetts Medical Society [51]

Ingesta de potasio y resultados en salud y enfermedad

Fuentes dietéticas y medición de la ingesta de potasio

Frutas y verduras, la carne, las aves y el pescado son importantes fuentes de potasio *(Tabla complementaria S1)* (Tabla 7). Los patrones de alimentos asociados con la ingesta de potasio y las fuentes de potasio en la dieta varían en todo el mundo [52] [53]; el estimado diario de la ingesta de potasio oscila entre aproximadamente 52 mmol (2,1 g) en China, 68 mmol (2.6 g) en los Estados Unidos, a 125 mmol (4,8 g) en España [53] [54] [55]. Las dietas ricas en potasio son generalmente consistentes con patrones dietéticos considerados saludables; una típica dieta mediterránea puede proporcionar hasta 155 mmol/d (6 g/d) de potasio, mientras que un enfoque dietético para control de hipertensión (DASH) contribuiría hasta 120 mmol/d (4,7 g/d) [56].

Supplementary Table S1. Nutrient composition of selected foods

	High potassium foods (> 400 mg or >10 mmol/serving)	Moderate potassium food (200-400 mg or 5-10 mmol/serving)	Low potassium foods (< 200 mg or <5 mmol/serving)
Fruit	Avocado	Apple (and custard apple)	Berries (including cranberry, strawberry, blueberry, raspberry, boysenberry,)
	Fruit juices (especially the fruits listed as high or moderate, and prune juice)	Banana	Canned fruit drained of juice (including canned jackfruit, mangosteen, rambutan, pears, peaches),
	Mango	Blackberry	Guava
	Plantain	Dried fruit (including dates, prunes, apricots, raisins)	Lychees
		Grapes	Persimmon
		Orange, grapefruit, and other citrus fruits	Prickly pear
		Pear	Watermelon
		Tropical fruit (including starfruit*, papaya/tree melon, jackfruit, breadfruit, soursop, kiwifruit; bitter melon; figs)	
		Stonefruit (including peaches, nectarines, apricot).	
Vegetables	Coconut (including coconut milk and most coconut water)	Beetroot	Asparagus
	Cassava, yam, cocoyam, parsnip, sweet potato (lower when boiled and the water discarded)	Bok Choy,	Cabbage (white)
	Potato	Cabbage (red)	Capsicum/peppers
	Spinach, chard, artichoke hearts, celeriac, kohlarbi	Carrot	Cauliflower,
	Tomato and related products (including puree, paste, tomato-based sauces)	Corn	Celery
		Fennel	Cucumber
		Legumes (lentils, black beans, white beans, kidney beans, soy beans/edamame, baked beans, lima beans)	Eggplant/aubergine
		Mushrooms	Garlic
		Okra	Green beans
		Pumpkin,	Lettuce
		Pineapple	Onion, olives
		Swede	Peas
		Taro	Radicchio; Radish
			Turnip;
			Zucchini/courgettes
Bread and cereal products	Cereals with added dried fruit	Brown, red or black rice	Pasta, noodles (from non-wholemeal wheat or rice)
	High-bran, unprocessed cereals	Quinoa	White/refined wheat-flour based products, including bread, biscuits, roti, naan, dosa, chapatti, injera, pita
	Pasta in meat or tomato-based sauce	Teff	Plain crackers/crispbread
		Wholemeal products, including wholemeal pasta, wholemeal breads, and other grains	White rice, idli
Dairy products (or alternatives)	Custard	Coconut milk	Cheese (Cheddar, parmesan, Cream cheese, ricotta, cottage cheese, soft cheese (including brie, gorgonzola)
	Milk products (especially condensed, evaporated milk), milk-based coffee	Nut milks (almond etc, depending on concentration (may also be low))	Cream, sour cream
	Soymilk		
	Yoghurt		
Protein-based foods	Fish (including snapper, cod, flake, salmon)	Cured meats (i.e., salami, ham, etc.; higher with potassium additives)	Eggs
	Beef, pork, lamb, veal (especially offal)	Canned tuna (small)	Crabs, oyster, scallops
	Poultry (chicken, turkey and other game)	Nuts (almonds, cashews, peanuts), walnuts)	Chickpeas
	Tempeh	Meat substitutes (containing textured vegetable protein, Quorn®, Tofu, baked beans, lentils	
Extra foods	Potato chips/crisps; French fries/frites		Corn chips, popcorn
	Licorice**		Plain cookies/biscuits (e.g., shortbread)
	Vegetable or meat-based soups and stews		Rice milk

*Starfruit is neurotoxic for patients with low estimated glomerular filtration rate and should be avoided.S1

**Licorice also causes hypokalemia through an endocrine mechanism.S2

La biodisponibilidad del potasio en la dieta está influenciada por el consumo de otros nutrientes que afectan el metabolismo del potasio (la ingesta de carne conduce a la producción neta de ácido, pero la ingesta de frutas y verduras conduce a una producción neta de base) junto a otros nutrientes como vitaminas, antioxidantes, carbohidratos y fibra. En comparación con carne con alto contenido de potasio, frutas y verduras con alto contenido de potasio, pueden promover la entrada intracelular de potasio y excreción de potasio en heces al aumentar el volumen fecal a través de la fibra dietética [57]. Los sustitutos de la sal, aditivos alimentarios y conservantes son importantes fuentes ocultas de potasio que contribuyen significativamente a la ingesta diaria total (p. ej., los conservantes de potasio en la carne preparada pueden agregar 300-575 mg de potasio por 100 g de ingesta) [58] [59] [60]. El uso de cloruro de potasio en la sustitución de sal está aumentando, en parte como resultado de las campañas de salud pública internacional para reducir el consumo de sodio. Típicamente el 20% de la sal se reemplaza por cloruro de potasio, agregando aproximadamente 12 mmol/d (0,45 g/d) a la ingesta habitual [61]. La seguridad de la sustitución, particularmente en etapas más avanzadas de enfermedad renal crónica (ERC), requiere mayor investigación.

La *(Tabla complementaria S2)* (Tabla 8) describe las ventajas y errores de los métodos disponibles para estimar el potasio en la dieta.

Supplementary Table S2. Advantages and pitfalls of current methods to estimate dietary potassium intake

Method	Description	Meaning	Advantages	Pitfalls
Food frequency questionnaire	Subjective data collection with predefined, self- or interviewer-administered questions	Habitual intake estimates over a long period	Assessment is simple, cost- and time-effective; ideal for large cohorts	Closed-ended questionnaire; low accuracy (recall bias).
				Inaccuracies in natural K^+ content in food composition tables.
				Usually does not account for K^+ additives, KCl salt substitutes, seasoning habits.
				Usually does not account for cooking methods.*
Dietary recall	Subjective data collection using open-ended templates or self-administered questionnaires, often assisted by an interviewer.	Habitual intake information over the determined time (24h, 3 days, 7 days)	Provides detailed intake information; lesser recall bias	Possible to account for K^+ additives and cooking methods at the expense of increased complexity of data collection.*
Spot urine collection	Single small volume urine sample	Assumes that nutrient excretion is proportional to recent intake	Convenient	Moderate agreement with 24h urine K+ excretion,S3 over/underestimating in extreme intakes.
				Circadian pattern (greater excretion in the afternoon and lower excretion at night and in the early morning).
				The percentage of K+ excreted is influenced by GFR;S4 increasing colonic excretion occurs at low GFR.
24-h urine collection	Pooled urine from a whole day	Assumes that nutrient excretion is proportional to recent intake	More accurate than spot urine	< 80% of K^+ intake is excreted in the urine.
				Varies by race (people who are black excrete a lower percent of K+ intake than those who are whiteS5).
				Multiple urine collections are required because of substantial day-to-day variability in dietary K^+ intake and other factors (e.g., gastric excretion, cell distribution).
				The percentage of K+ excreted is influenced by GFR; increasing colonic excretion occurs at low GFR.S5

GFR, glomerular filtration rate; K^+, potassium

*Cooking methods such as boiling and soaking can reduce the K+ content of foods by up to 75% (reviewed in Cupisti A et al.)S6

Potasio en la dieta en la población general

Un reciente metaanálisis de 22 ensayos clínicos y 11 estudios de cohortes en la población general concluyó que el aumento de potasio en la ingesta redujo la presión arterial sistólica en 3.5 mm Hg (95% intervalo de confianza [IC]: 1.8-5.2) y la presión diastólica 2.0 mm Hg (IC 95%: 0.9-3.1), 62 principalmente en pacientes adultos con hipertensión y sin una relación clara de dosis-respuesta [63] [64]. Los metanálisis de los ensayos de suplementación con potasio versus placebo informan un resultado consistente en reducción del riesgo de accidente cerebrovascular (cociente de riesgos, 0,76; IC del 95%: 0.66-0.89) [65] [66] pero no enfermedad cardiovascular o coronaria [62].

Potasio en la dieta en personas con ERC

Para prevenir la hipercalemia en pacientes con ERC avanzada y etapa final de enfermedad renal que se someten a hemodiálisis, las pautas basadas en opiniones recomiendan una dieta baja en potasio *(Tabla complementaria S3)* (Tabla 9). Esta práctica está muy extendida y los estudios que evalúan el cumplimiento de las recomendaciones dietéticas en los pacientes sometidos a hemodiálisis informan constantemente de la baja ingesta de potasio con la correspondiente baja ingesta de frutas, verduras y otros compuestos derivados de plantas (por ejemplo, fibra, vitamina C y carotenoides) [67] [68]. Sin embargo, estudios observacionales en personas con ERC o ERC en fase terminal informan asociaciones débiles entre la ingesta de potasio en la dieta y la concentración sérica de potasio [69] [70] [71] [72] desafiando la creencia de que la cantidad del potasio consumido influye fuertemente en la concentración de potasio.

Supplementary Table S3. Dietary potassium intake recommendations for adults in the general population and in persons with CKD

	Dietary Potassium	
	g/day	mmol/day
DRI – AI (2019) > 19 yearsS7		
Males	3.4	88
Females	2.6	68
WHO (2012)S8	3.5*	90*
K/DOQI (2004)S9		
CKD G1-G2	> 4.0	> 104
CKD G3a-G4	2.0–4.0	52-104
AND/NKFS10		52-104
CKD/HD	2.0–4.0	
Expert opinionS6		
HD	2.7–3.0	70–78
PD	3.0-4.0	78–104
Hyperkalemia	< 3.0	< 78
*suggested intake		

AI, adequate intake; AND/NKF, Academy of Nutrition and Dietetics/National Kidney Foundation on Renal Nutrition; DRI, dietary reference intake; HD, hemodialysis; K/DOQI, Kidney Disease Outcome Quality Initiative; PD, peritoneal dialysis; WHO, World Health Organization

En un estudio de equilibrio en 1990 sobre personas sanas, la carga de potasio (400 mmol / d) aumentó la excreción de potasio en 3.7 veces en 24 horas (que rápidamente volvió a la línea de base cuando se interrumpió la suplementación) con 1.1 veces de aumento de potasio en plasma [73]. Se han observado efectos similares en metanálisis de ensayos de suplementos de potasio en los que la diferencia de medias ponderada excreción de potasio en orina fue de 46 mmol / d (IC 95%: 38-54) pero el aumento correspondiente en el potasio sérico fue de 0.14 mmol/L (IC 95%: 0.09-0.19) [74]. Los estudios comparables en pacientes con ERC son escasos. En la década de 1940, los estudios en 15 personas con ERC que consumieron de 2 a 5 g de sales de potasio mostraron alteración del aclaramiento renal de potasio y potasio circulante elevado [75] [76] que conduce a la precaución en el uso de diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueantes del receptor de angiotensina en pacientes con ERC avanzada. En otro estudio de pacientes sometidos a hemodiálisis, una ingesta oral de 0.25 mmol / kg de cloruro de potasio aumentó el potasio sérico en 0.4 mmol/L a las 3 horas [77]. En la ERC se producen múltiples mecanismos compensatorios para mantener la homeostasis del potasio, incluida la disposición intracelular del potasio de la dieta

[78] (p. ej., amortiguación extrarrenal influenciada por el equilibrio ácido [79] secreción de insulina[80] [particularmente cuando está acompañado de carbohidratos y azúcar concomitantes [77] y aumento de la excreción en colon [20] (atribuido al aumento del número de canales de potasio de gran conductancia en células epiteliales del colon) [20] [81]. Todos los informes mencionados anteriormente utilizan dosis de suplementos de potasio que exceden las diferencias que generalmente se logran con la dieta.

Múltiples informes observacionales en diferentes grados de ERC exploran la asociación entre la ingesta de potasio en la dieta y resultados que son importantes para los pacientes (Tabla 1) [69] [71] [82] [83] [84] [85] [86] [87] [88] [89]. En la mayoría de ellos, el alto consumo de potasio se asoció con un menor riesgo de muerte o progresión de la enfermedad renal.

Tabla 1: Estudios de asociación entre ingesta de K, eventos de ERC y mortalidad

Estudio	Población	Valoración ingesta K	Definición de eventos	Factores asociados con la mayor ingesta de K
Araki *et al* ., 2015[82]	623 pacientes japoneses con diabetes y FGe ≥ 60 ml/min/1.73 m2 reclutados entre 1996-2003 y seguimiento hasta 2013	Recolección de orina 24 h basal	Reducción del FGe ≥ 50% o progresión a ERC E4 o tasa anual de descenso de FGe	riesgo de ambos eventos: enlentecimiento de la tasa anual de la reducción de FGe
Smyth *et al* ., 2014[71]	Análisis *post hoc* de estudios ONTARGET y TRANSCEND; > 30.000 pacientes de 18 paises con enfermedad vascular o diabetes con daño orgánico	Estimación de K urinario 24 h desde muestra simple de orina	eGFR ↓ ≥ 30% or CD, or FGe ↓ ≥ 40% or CD, or rapida progresion, o duplicación de la SCr o CD, o progresion de proteinuria	↓ riesgo de progresión de CKD
Kieneker *et al* ., 2016[85]	5315 participantes holandeses entre 28-75 años en el estudio PREVEND y seguimiento por una media de 10,3 años	Recolección basal de 2 muestras de orina de 24 h y en el punto medio de seguimiento	Incidencia CKD	↓ riesgo de incidencia de CKD
Smyth *et al* ., 2016[88]	544,635 participantes en the NIH–AARP Diet and Health Study, edad 51–70 años	FFQ para valorar ingesta de K sobre el año precedente	Muerte de causa renal o necesidad de diálisis	↓ riesgo de riesgo de ambos eventos renales
Leonberg-Yoo *et al* ., 2017[86]	Análisis post hoc del estudio MDRD, 812 pacientes, 15-70 años con CKD G2-G4	Estimada de la recolección basal de orina 24 h y en múltiples períodos de tiempo	Inicio de diálisis crónica o trasplante renal; muerte de todas las causas.	No asociación con tratamiento de reemplazo renal, asociación con ↓ del riesgo de muerte
Mirmiran *et al* ., 2018[87]	1780 participantes del estudio Tehran Lipid and Glucose y seguimiento de 6,3 años.	168-item FFQ validados	Incidencia de CKD	No asociación
He *et al* ., 2016[84]	3939 participantes de 21-74 años con CKD (FG 20-70 ml/min 1.73 m2) del estudio CRIC	Estimada de la recolección de orina de 24 h, basal y a 1 y 2 años de seguimiento.	Caída de la mitad del FG o ESKD; muerte de todas la causas	↑ del riesgo de progresión de la CKD, no asociación con riesgo de muerte.
Noori *et al* ., 2010[69]	224 pacientes en HD crónica del estudio NIED	K en orina de 24 hs estimado desde FFQ	Muerte de todas las causas	↑ riesgo de muerte cuando comparan ingestas extremas
Eisenga *et al* ., 2016[83]	Cohorte prospectiva de 705 receptores de trasplante estables	Recolección simple orina de 24 hs y FFQ	Fallo del injerto y muerte de todas las causas	↓ riesgo de fallo del injerto y muerte
Kim *et al* ., 2019[89]	1821 participants aged 20–75 yr with CKD G1–G5 (nondialysis) in the KNOW–CKD study	24 h urine collection at baseline; spot urine	Composite of GFR ↓ ≥ 50% or ESKD	↓ risk of CKD progression
Kim *et al* ., 2019[89]	1821 participantes de 20-75 años con CKD G1-G5 (no en diálisis) del estudio KNOW-CKD	Recolección basal orina de 24 hs, muestra aislada	↓ ≥ 50% del FG o ESKD	↓ riesgo de fallo del injerto y muerte

CKD, enfermeddad renal crónica. CRIC, Chronic Renal Insufficiency Cohort; eGFR, tasa estimada de filtrado glomerular; ESKD, enfermeda renal termina. FFQ. Encuesta dietética. HD: hemodiálisis. Kb: potasio. KNOW-CKD, Korean Cohort Study for Outcome in Patients with CKD; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; NIED, Nutritional and Inflammatory Evaluation in Dialysis; NIH-AARP, National Institutes of Health–American Association of Retired Persons
ONTARGET, Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial; PREVEND, Prevention of renal and vascular end-stage disease; SCr, creatinina sérica. TRASCEND: Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Inhibitors Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease

No está claro si las asociaciones observadas se explican por la ingesta de potasio o porque el potasio sea marcador del elevado consumo de vegetales [90] [91] [92] o patrones de alimentación específicos [93] [94] [95], ya que ambos se han asociado con mejores resultados en personas con y sin enfermedad renal. Estudios observacionales en pacientes con ERC [96], en receptores de trasplante renal [97] y en pacientes sometidos a hemodiálisis [98], se ha asociado una ingesta de vegetales elevada con menor mortalidad cardiovascular. No fueron reportadas las concentraciones de potasio ni la incidencia de hipercaliemia

Pocos ensayos han evaluado el impacto de la modificación de potasio en la dieta en personas con ERC. Un reciente ensayo controlado aleatorio de 42 pacientes con ERC G3a-G4 comparó el consejo dietético centrado en la restricción de potasio (con poliestirenosulfonato de sodio si no se alcanzó el potasio en suero < 4,5 mmolL) con asesoramiento nutricional general durante 24 meses; se observaron reducciones significativas en la puntuación de neuropatía con la restricción de potasio [99]. Otro ensayo controlado aleatorio de pacientes con ERC G4, hipertensión pero sin diabetes, comparó frutas y verduras ricas en alcalinos con bicarbonato de sodio durante 1 año, sin observar cambios en el potasio sérico o episodios de hiperpotasemia [100]. Finalmente, 2 estudios piloto que investigan la seguridad y la aceptabilidad de una dieta

DASH en pacientes con ERC G3-G3b no informaron cambios en el potasio plasmático y ningún evento adverso de hipercalemia después de 2 semanas [101] y 5 semanas. Si la suplementación con potasio condiciona renoprotección está siendo examinado en el estudio «K en ERC» [72].

No hay una evidencia directa en apoyo de la recomendación actual para restringir el potasio en la dieta en pacientes con ERC; sin embargo, tampoco encontramos evidencia de que el aumento de la ingesta de potasio o la liberalización de las restricciones de potasio, en pacientes con ERC avanzada sea seguro. Mientras reconocemos que la restricción de potasio en la dieta es una estrategia válida para tratar la hipercalemia aguda, planteamos la hipótesis de que la restricción de potasio como estrategia general para prevenir la hipercalemia en personas con ERC puede privar a los pacientes de los efectos beneficiosos asociados con las dietas ricas en potasio.

Recomendamos que se realicen ensayos intervencionistas para clarificar unos consejos óptimos de potasio en la dieta para pacientes con ERC (Tabla 2). En ausencia de este trabajo, sugerimos desarrollar material educativo que muestre el contenido de potasio en alimentos, que promuevan alimentos bajos en potasio a base de vegetales para usar cuando los médicos crean que cambiar los alimentos ricos en potasio está clínicamente indicado, con énfasis en un patrón dietético saludable general como la dieta mediterránea y el índice de alimentación saludable.

Tabla 2: Resumen de evidencias y recomendaciones de investigación para dietas de K en CKD

Qué sabemos	Qué pensamos	Investigaciones futuras
Las dietas ricas en K son consistentes con patrones dietéticos saludables ricos en frutas y verduras La suplementación de K, a nivel de población general, reduce la presión arterial y disminuye el riesgo de accidente cerebrovascular En personas con ERC, las estimaciones de K en la dieta se correlacionan mal con K circulante	La restricción dietética generalizada de K en personas con ERC puede privarlos de otros efectos beneficiosos y nutrientes de las dietas ricas en K	Investigar el efecto de la restricción dietética de K en la ERC sobre los niveles circulantes. Investigar el efecto de las dietas ricas en frutas y verduras en la ERC Desarrollar nuevos métodos y validar los métodos existentes para estimar la ingesta dietética de K + en personas con ERC Evaluar el impacto de K + en la dieta sobre la concentración sérica en personas con ERC Evaluar los efectos de la restricción dietética de K + en personas con ERC sobre los resultados clínicamente importantes, incluidos los daños Evaluar los efectos de la ingesta ilimitada de frutas / verduras en el riesgo de hipercalemia en personas con ERC avanzada o que se someten a diálisis

CKD, enfermedad renal crónica; K, potasio.

Hipopotasemia

La hipopotasemia, definida como una concentración de potasio <3,5 mmol/l, afecta aproximadamente del 1% al 3% de la población general y con ERC, y su prevalencia e importancia clínica son poco reconocidas (Tabla 3) [103] [104] [105] [106] [107] [108] [109] [110] [111] [112] [113] [114] [115] [116] [117] [118] [119] [120] [121] [122] [123]. Así, los pacientes en diálisis a los que generalmente se les atribuye un alto riesgo de hiperpotasemia, también pueden tener hipocalemia, con una prevalencia estimada del 1% al 2% entre los que reciben tratamiento con hemodiálisis y que puede llegar al 5%–22% entre los tratados con diálisis peritoneal, aunque esta tasa varía según el país [115] [116] [117] [124].

Tabla 3: Resumen de estudios que describen prevalencia y eventos asociados con hipokalemia

Tipo estudio	No CKD	CKD	HD	PD
Prevalencia				
Población General	1.9%–2.7%[103,108] Precolonoscopia: 4.2%[109] Bypass Preelectivo: 1.4%[110] Urgencias: 5.5%–11%[111,112] Hospitalizaciones: 12%[113]	2.0%; 1.6%; 3.0%; 3.2%[103,104,106,114]	1.4%[115]	5.4%–27.9%[115, 116, 117, 118, 119]
Comorbilidades específicas	Hiperaldosteronismo Primario: 56%[120] Hipertension: 3.8%[121]	CHF: 19% (K^+ < 4 mmol/l)[105]		
Eventos				
Mortalidad de todas las causas	HR: 1.5 (3 vs. 4.2 mmol/l K^+)[103]; 2.8 (2.9–3.4 vs. 4.1–4.4)[121]; 1.0 (NS) (< 3.5 ml vs. ≥ 3.5 mmol/l)[108]; 1.2 (< 3.5 vs. 3.5–5.4 mmol/l)[122]	HR: 1.6 (3 vs. 4.2 mmol/l K^+)[103]; IRR: 3.1 (< 3.5 vs. 4.5–4.9 mmol/l)[104]; HR: 1.6 (< 4 vs. 4–4.9 mmol/l)[105]; 2.0 (< 3.5 vs. 4–4.9 mmol/l)[106]; 1.7 (< 3.8 vs. 3.8–5.5 mmol/l)[114]	HR 1.14 (0.88–1.46) (< 4.5 vs. ≥ 4.5 mmol/l)[115]; 1.03 (0.97–1.09) (< 4 vs. 4–5 mmol/l)[123]	HR: 1.4 (< 4.5 vs. ≥ 4.5 mmol/l)[115]; 1.1 (NS) (< 3.5 vs. 4–4.5 mmol/l)[116]; 1.8 (< 3.5 vs. ≥ 3.5 mmol/l)[118]; 1.8 (3–3.5 vs. 4–4.5 mmol/l)[119]
Mortalidad CVD	HR: 1.1 (3 vs. 4.2 mmol/l K^+)[103]	HR: 1.2 (3 vs. 4.2 mmol/l K^+)[103]; 1.7 (< 4 vs. 4–4.9 mmol/l)[105]		HR 1.1 (NS) (< 3.5 vs. 4–4.5 mmol/l)[116]
MACE		IRR: 1.9 (< 3.5 vs. 4.5–4.9 mmol/l)[104]		
ESRD	HR: 1.4 (3 vs. 4.2 mmol/l K^+)[103]; 0.8 (NS) (< 3.5 ml vs. ≥ 3.5 mmol/l)[108]	HR: 1.2 (3 vs. 4.2 mmol/l K^+)[103]; 1.0 (NS) (< 3.5 vs. 4–4.9 mmol/l)[106]		

CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; CKD, enfermedad renal crónica; CVD, enfermedad cardiovascular; ESRD, enfemedad renal terminal; HD, hemodialisis; HR, hazard ratio; IRR, tasa incidencia; MACE, major adverse cardiovascular events; NS, not statistically significant; PD, peritoneal dialysis.

La pérdida renal de potasio como consecuencia del uso de fármacos es una causa común de hipopotasemia en adultos *(Tabla complementaria S4)* (Tabla 10) [125] [126] [127] [128] [129] [130] especialmente con tiacidas, que aumentan el riesgo de hipopotasemia 5 veces [131]. Otros diagnósticos comunes incluyen la hipertensión mineralocorticoide-dependiente, las tubulopatías y las pérdidas gastrointestinales [132] [133]. Casi una cuarta parte de los pacientes de alto riesgo presentan hipopotasemia después de la preparación intestinal para una colonoscopia [109]. En pacientes en diálisis, las causas más habituales son el uso de concentraciones bajas de potasio en el líquido de diálisis, la restricción dietética de potasio y la desnutrición [117] [118] [123].

Supplementary Table S4. Common kaliuretic diuretics, their dosages, and duration of action*

Name	Available dosage	Duration (h)
Thiazide diuretics		
Hydrochlorothiazide	12.5–50 mg	8-24
Chlorthalidone	25-50 mg	48-72
Indapamide	1.25-5 mg	24-34
Metolazone	2.5-10 mg	24
Loop diuretics		
Furosemide	20-500 mg	4-6
Bumetanide	0.5-2 mg	4-6
Torsemide	5-100 mg	6-8
Ethacrynic acid	25 mg	6-8

*The effect on potassium is generally stronger with greater duration of action, such that longer-acting agents have a greater tendency to cause hypokalemia

En la hipopotasemia aguda grave, se estima que del 25% al 66% pueden presentar cambios en el electrocardiograma (ECG), como una onda U y arritmias ventriculares [111] [112] [134] [135]. El riesgo de mortalidad asociado con hipocalemia puede ser mayor que el asociado con hiperpotasemia, incluso en pacientes con ERC y en diálisis [103] [104] [114] [116] [119] [121]; sin embargo, los estudios que relacionan hipocalemia con resultados adversos son observacionales y con variables de confusión no-controlada [105] [108] [114] [136].

Sugerimos un enfoque novedoso y práctico para hipopotasemia, identificando las causas más comunes (Figura 3) [29] [133] [137] [138]. Mediante la historia clínica y la exploración física se puede diagnosticar la hipopotasemia provocada por medicamentos o la relacionada con pérdidas por el tracto gastrointestinal. La presencia de hipopotasemia con hipertensión y FG normal debería hacer sospechar un hiperaldosteronismo; en esos casos el cociente renina:aldosterona en sangre puede ser diagnóstico [139]. Para las pruebas bioquímicas iniciales, sugerimos que se suspendan solo los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides; sin embargo, en pacientes con un alta probabilidad de hiperaldosteronismo antes del test y los que tengan resultados dudosos del cociente renina:aldosterona, la prueba del cociente renina:aldosterona debe repetirse o hacerse después de suspender los diuréticos y inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) [140]. Esta estrategia puede conducir al diagnóstico de un adenoma suprarrenal tratable de forma quirúrgica [137] [138] [141]. Es importante, conocer que la interpretación del cociente renina:aldosterona depende de los métodos de cada laboratorio, incluido el límite inferior de detección de renina. En pacientes normotensos sin causa evidente de hipopotasemia, la medición en una muestra de orina de la

concentración de sodio y cloro ayuda a diferenciar una tubulopatía de causas subrepticias [133] y las tubulopatías hereditarias pueden confirmarse con pruebas genéticas [142]. Cuando no se encuentra una explicación clínica, se ha sugerido medir potasio en orina, particularmente la proporción concentración de potasio y creatinina [143] [144] [145] aunque la evidencia reciente sugiere que esta medida tiene una alta variabilidad intraindividual y falta de especificidad [146] [147]. El gradiente de potasio transtubular, propuesto como herramienta diagnóstica, tiene demasiadas limitaciones para su recomendación [133] [145] [148] [149]. En la *(Tabla complementaria S5)* (Tabla 11), se resumen etiologías raras.

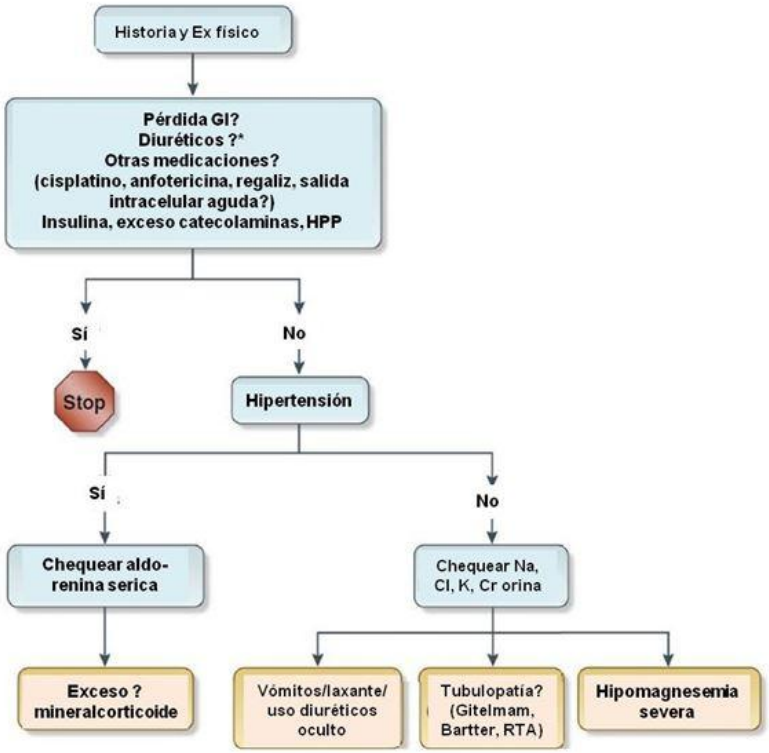


Figura 3: Algoritmo diagnóstico pragmático de Hiperkalemia. * Si la hipoK parece desproporcionadamente severa para la dosis de diuréticos, también se puede considerar exceso de aldosterona. ** Idealmente, después de corregir los niveles de K serico, en pacientes sin ingesta de antagonistas del receptor mineralcorticoide. Otras medicaciones incluyendo los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o los bloqueantes del receptor de angiotensina, pueden continuar en la mayoría de los casos; interpretación dependiente de la metodología del laboratorio local [137, 138]. *** Presentación típica: vómitos, Na/Cl urinario > 1,6, bajo Cloro urinario; laxante: Na/Cl urinario < 0,7, Cloro urinario alto; uso activo de diuréticos: similar a tubulopatía; tubulopatía: K/Creatinina urinaria > 2,5 mmol/mmol, con Ba/Cl urinario ≅ 1. La tubulopatía puede ser confirmada por test genético [291, 133]. HPP: hipoK periódica familiar; RTA: acidosis tubular renal.

Supplementary Table S5. Additional causes of dyskalemias via a variety of mechanisms: examples in the literature

Proposed Mechanism	Examples	PMID for reference
Laboratory error	Seasonal pseudohypokalemia	Sodi et al.S11
Pseudohyperkalemia	Ethanol-containing antiseptics	Di Lullo et al.S12
	Hyperventilation	Di Lullo et al.S12
Intracellular shift	Hair remover (barium sulfide) ingestion	Sigue et al.S13
	Clenbuterol-laced heroin	Solimini et al.S14
	Doege-Potter syndrome	Li et al.S15
	Chloroquine intoxication	Clemessy et al.S16
Extrarenal losses	Sweat losses in cystic fibrosis	Bates et al.S17
	Clay ingestion (clay appears to act as a binder)	Gonzalez et al.S18
Renal losses		
Aldosterone effect	Normotensive primary hyperaldsteronism	Karashima et al.S19
		Moradi et al.S20
	Non-aldosterone mineralocorticoid hypertension	Adlin et al.S21
		Byrd et al.S22
		GuptaS23
		Torpy et al.S24
	Paraneoplastic secondary hypertension from renin-secreting tumor	Wulf et al.S25
		Lee et al.S26
Distal delivery with nonabsorbable anion	Penicillin	Klastersky et al.S27
		Hoorn et al.S28
Increased distal delivery	Energy drinks	Harnack et al.S29
		King et al.S30
		Murray et al.S31
	High volume cola ingestion	PackerS32
Proximal tubulopathy	Tenofovir disoproxil fumarate	Shepp et al.S33
Bartter-like syndromes	Aminoglycoside-induced Bartter syndrome	Akiba et al.S34
		Chou et al.S35
		Chrispal et al.S36
		Workeneh et al.S37
		Singh et al.S38
Other tubular toxicity/diuretic effect	Trimethyltin chloride (a byproduct of plastic manufacturing) in animals	Tang et al.S39
		Tang et al.S40
	Chayote vegetable	Jensen et al.S41
	Cesium salts	Lyon et al.S42
		Melnikov et al.S43
	Clozapine	Hoorn et al.S44
	Gitelman syndrome due to Sjögren syndrome	Kim et al.S45

El tratamiento de la hipopotasemia tiene como objetivo prevenir las complicaciones a corto y largo plazo sin precipitar hiperpotasemia [113] [150]. Múltiples estudios observacionales sugieren que el rango óptimo de potasio es de 4 a 5 mmol/l, [103] [105] [110] [115] [119] pero no se ha definido el umbral de concentración de potasio para iniciar el tratamiento, aplazar procedimientos electivos y derivar al servicio de urgencias. Si se trata de una forma aguda, las decisiones generalmente dependen de la gravedad de la hipocalemia y de la presencia de síntomas o anomalías en el ECG [134]. En un paciente con hipopotasemia grave y parálisis, es importante distinguir una parálisis periódica hipopotasémica de otras causas de hipocalemia, por el riesgo posterapéutico de hiperpotasaemia y recaída en el primer caso [144]. Si la hipocalemia es el reflejo de un déficit de potasio, cada bajada de 0,3 mmol/l de potasio sérico corresponde a un déficit corporal de aproximadamente 100 mmol de potasio [134]. Los suplementos orales son seguros y generalmente se prefieren al aporte intravenoso si la situación no es crítica [74]. Sin embargo, la mayoría de las presentaciones orales tienen un contenido de potasio relativamente bajo *(Tabla suplementaria S6)* (Tabla 12), y es necesaria una monitorización seriada [122] [151]. El cloruro potásico intravenoso a una velocidad de hasta 20 mmol/h puede ser una alternativa segura en personas con hipopotasemia severa y cuando la ingesta

oral no sea posible; es necesario tener en cuenta que altas concentraciones de cloruro de potasio por via periférica puede causar dolor o esclerosis [150] [152]. El tratamiento con potasio puede aumentar la concentración de sodio en el suero [153] y por lo tanto se requiere precaución en la corrección de la hipopotasemia en pacientes con hiponatremia concomitante grave.

Supplementary Table S6. Common oral potassium supplements and their formulations

Formulation	Potassium content	Comment*
KCl slow release tablet · Wax matrix · Microencapsulated formulation	8-10 mmol per tablet or capsule	Rare association with gastrointestinal bleeding
KCl	20-40 mmol per 15 ml in liquid form 20-25 mmol per packet in powder form	
KCl/HCO_3 Effervescent	10-25 mmol per tablet	Flavored or unflavored, dissolve in water or another beverage
K-phosphate/Na-phosphate	1.1 mmol per tablet 7.1 mmol per packet in powder form	Helpful for coincident hypophosphatemia
K-citrate	5-15 mmol per tablet 1-2 mmol per ml in liquid form	May be helpful for treatment of kidney stones, metabolic acidosis
$K\text{-}HCO_3$	25 mmol per tablet	May be helpful for metabolic acidosis
K-citrate/Na-citrate	1 mmol per ml	Often better tolerated than K-citrate

*All formulations have been associated with gastrointestinal symptoms

Las estrategias para tratar la hipopotasemia crónica deben ser adoptados según la causa subyacente (por ejemplo, la interrupción de los diuréticos si existen terapias alternativas). El aporte crónico de potasio puede ser caro, mal tolerado y precisar un alto número de comprimidos. La iniciación de los inhibidores de SRAA es una alternativa, ya que como antagonistas de los receptores de mineralocorticoides/diuréticos ahorradores de potasio, son en general más eficaces y posiblemente mejor tolerados que los suplementos de potasio [154] [155] [156] [157] [158] [159]. La hipomagnesemia concomitante probablemente no se diagnostica lo suficiente, pero es importante para corregir la hipocalemia [160] [161].

La localización y eliminación de un adenoma productor de aldosterona, en pacientes con hiperaldosteronismo primario, corregirá la hipocalemia y puede mejorar los resultados cardiovasculares [120]. El manejo de las tubulopatías puede ser complejo y la hipocalemia puede no ser completamente corregible [162]. En pacientes en hemodiálisis con hipocalemia, la espironolactona se ha mostrado eficaz [163] [164] En cambio, la inhibición del SRAA en pacientes que reciben diálisis peritoneal puede tener poco efecto sobre la concentración de potasio [165]. También debe considerarse aumentar el potasio en la dieta [151] [166].

Debido a limitaciones de tiempo, el manejo de la hipopotasemia en urgencias no se abordó en la conferencia. Sin embargo, la evidencia actual y las futuras prioridades de investigación en esta área están incluidas en la (Tabla 4).

Tabla 4 | Resumen de evidencias y recomendaciones para futuras investigaciones de hipopotasemia

Qué sabemos	Qué pensamos	Investigaciones futuras
La hipocalemia es común, especialmente con el uso de diuréticos y la pericolonoscopia. La hipocalemia es mórbida: la mortalidad es igual o superior a la hipercalemia y se asocia con arritmias, accidente cerebrovascular, infección y ESKD. La mayor parte de las hipocalemias se deben a algunas etiologías comunes; el K urinario tiene alta variabilidad individual y no distingue de manera confiable entre las causas. El tratamiento difiere según la causa: la hipocalemia debida a los diuréticos puede tratarse con suplementos de K+, diuréticos ahorradores de K+ (MRAs son más efectivos) o ACEi / ARB; la hipocalemia debida a tubulopatías puede no ser completamente corregible; La hipocalemia debida a la parálisis periódica hipopotasémica debe corregirse con mucha precaución porque tiene un alto riesgo de sobrecorrección. El reemplazo de potasio es relativamente seguro.	La hipocalemia inexplicable debe ser investigada: • La hipomagnesemia concomitante es importante. • El hiperaldosteronismo está subdiagnosticado • La hipocalemia en pacientes con PD a menudo se ve exacerbada por un bajo K+ en la dieta y la desnutrición. Los algoritmos pragmáticos deben incorporar la prevalencia de etiologías subyacentes. Deben implementarse protocolos de gestión (preferiblemente en formato electrónico): • Se debe verificar el ECG y el magnesio. Intervenir cuando el potasio <3.5 mmol / l • Abordar la hipomagnesemia concomitante (esto puede ser más difícil con el uso de PPI) • Para la hipocalemia inducida por diuréticos, primero considere suspender el tratamiento con diuréticos. • La dieta siempre debe considerarse dada la evidencia de una baja ingesta de K+ en la EP, ERC y la población general en general	• Definición consensuada de hipocalemia • Frecuencia e implicaciones de la hipomagnesemia concomitante. • Métodos para promover el conocimiento de la hipocalemia, particularmente entre los usuarios de diuréticos y la pericolonoscopia. • Validez del algoritmo de diagnóstico pragmático. • Estandarización de la medición de laboratorio clínico y el informe de biomarcadores de diagnóstico • Enfoque basado en el riesgo para guiar el tratamiento de la hipocalemia, el aplazamiento de los procedimientos electivos, la derivación al servicio de urgencias y el monitoreo en pacientes de alto riesgo (por ejemplo, usuarios de diuréticos y pericolonoscopia) • Efectividad de los protocolos de reposición de potasio e intervenciones dietéticas en ensayos pragmáticos. • Frecuencia de hipercalemia de rebote. • Evidencia basada en resultados para el tratamiento de la hipocalemia crónica.

ACEI, Inhibidores enzima conversión angiotensina; ARB, bloqueantes receptor angiotensinógeno; CKD, Enfermedad renal crónica; ECG, electrocardiogrma; ED, Servicio Urgencias; ESKD, enfermedad renal terminal; K+, potasio; MRA, antagonistas receptor mineralcorticoide; PD, diálisis peritoneal; PPI, inhibidor bomba protones.

Hiperpotasemia aguda

Definimos la hiperpotasemia como aguda cuando el potasio está por encima del límite superior de la normalidad, sin que sepamos que pudiera ser crónico. La hiperpotasemia aguda es un hallazgo relativamente frecuente en el servicio de urgencias. En los Estados Unidos, la prevalencia de potasio > 5 mmol/l fue 3,6% [112], mientras que en Suiza la prevalencia de potasio > 4,5 mmol/l, el límite superior de normalidad fue 8,8% [167].

Factores de riesgo

Los factores asociados con una mayor probabilidad de desarrollo de la hipercalemia se resumen en la *(Tabla complementaria S7)* (Tabla 13). La ERC, ya en los estadios G3a y G3b, está entre los predictores más importantes de hiperpotasemia [103] [126] [168] [169] [170] [171]. Los diuréticos ahorradores de potasio y los inhibidores del SRAA son los fármacos más frecuentemente asociados con hipercalemia.

Supplementary Table S7. Risk factors for hyperkalemia S46-S80

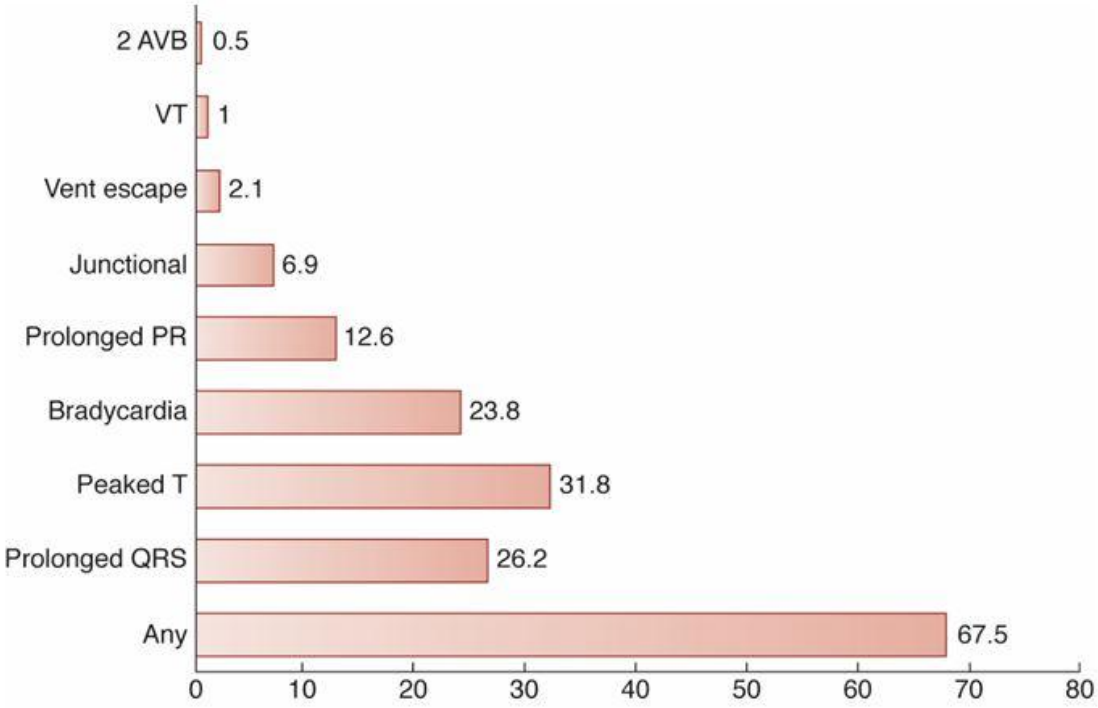
Predisposing factors	Drugs/substances
• Low glomerular filtration rate	• Potassium-sparing diuretics
• Male sex	• β-blockers
• White ethnicity, high proteinuria	• Non-steroidal anti-inflammatories
• Higher baseline potassium	• Renin-angiotensin-aldosterone inhibitors
• Diabetes mellitus	• Potassium supplements
• Congestive heart failure	• Calcineurin-inhibitors (cyclosporine, tacrolimus)
• Coronary artery disease	• Mannitol
• Peripheral artery disease	• Heparin
• Malignancy	• Digitalis
• Low hemoglobin	• Penicillin G
• Hyperlipidemia	• Succinylcholine
• Metabolic acidosis (non-organic)	• Octreotide
• Hemolysis	• Diazoxide
• Exercise	• Minoxidil
• Reduced aldosterone secretion	• Volatile anesthetics (e.g., isoflurane)
• Reduced response to aldosterone	• Red cell transfusion
• Voltage-dependent renal tubular acidosis	• Salt substitutes
• Selective impairment in potassium secretion	• Fruits
• Gout	• Alfalfa
• Ureterojejunostomy	• Amino acids
• Tissue breakdown (e.g., rhabdomyolysis)	• Dandelion
Pseudohyperkalemia	• Dried toad skin
• Fist clenching	• Hawthorne berry
• Hemolyzed sample	• Horsetail
o Tourniquet time > 1 min	• Lily of the valley
o Mechanical trauma	• Milkweed
o Pneumatic tube without cushioning	• Nettle
o Fine gauge needles	• Noni juice
o IV start compared with straight needles	• Siberian ginseng
o Temperature (heat or cold shock)	
o Duration of storage	
• Thrombocytosis	
• Leucocytosis (e.g., chronic lymphatic leukemia)	

Diagnóstico

La medición en suero o plasma es válida; los artículos de investigación deben indicar claramente qué método se utilizó (en suero el potasio es 0,1-0,7 mmol/l más alto) [172] [173] [174]. Los dispositivos que trabajan en el punto de atención (point of care) tienen precisión y exactitud limitadas, [175] [176] [177] [178] lo que debería limitar su uso generalizado; sin embargo, algunos dispositivos han demostrado ser lo suficientemente precisos, con diferencias medias de 0,1 a 0,5 mmol/l en comparación con las medidas de laboratorio, pudiendo ser útiles en situaciones agudas [177] [180]. Se puede encontrar una concentración de potasio falsamente elevada por: extracción de la muestra con el puño excesivamente apretado, traumatismo mecánico, uso de torniquete >1 minuto, coagulación de la sangre, aumento de glóbulos blancos o de plaquetas [181] [182] [183].

Se han descrito manifestaciones electrocardiográficas de hipercalemia aguda relacionadas con la concentración de potasio [188] [189]. Se considera que la secuencia es: ondas T picudas, prolongación del intervalo PR, ensanchamiento progresivo del complejo QRS, ondas sinusoidales, fibrilación ventricular y asistolia. El cambio más común es la presencia de las ondas T picudas, seguido de prolongación del QRS [187] [190] *(Figura complementaria S2)* (Figura 8). También se describen bloqueos de conducción. Un estudio retrospectivo con 188 pacientes encontró que la bradicardia (riesgo relativo: 12,3), los ritmos de la unión (riesgo relativo:

7,5) y el ensanchamiento del QRS (riesgo relativo: 4,7), se asociaban con resultados adversos, aunque no fue así con las ondas T picudas [191]. Por esta razón, sugerimos clasificar la hipercalemia como leve, moderada o grave basado en la concentración de potasio y la presencia o ausencia de cambios en el ECG (Figura 4). Sin embargo, se han descrito ECG normales en pacientes con hipercalemia crónica grave [192] y no se sabe si los cambios del ECG son lo suficientemente sensibles para predecir o no una arritmia potencialmente letal.



Supplementary Figure 2. Frequency of ECG abnormalities in acute hyperkalemia
ECG, electrocardiogram

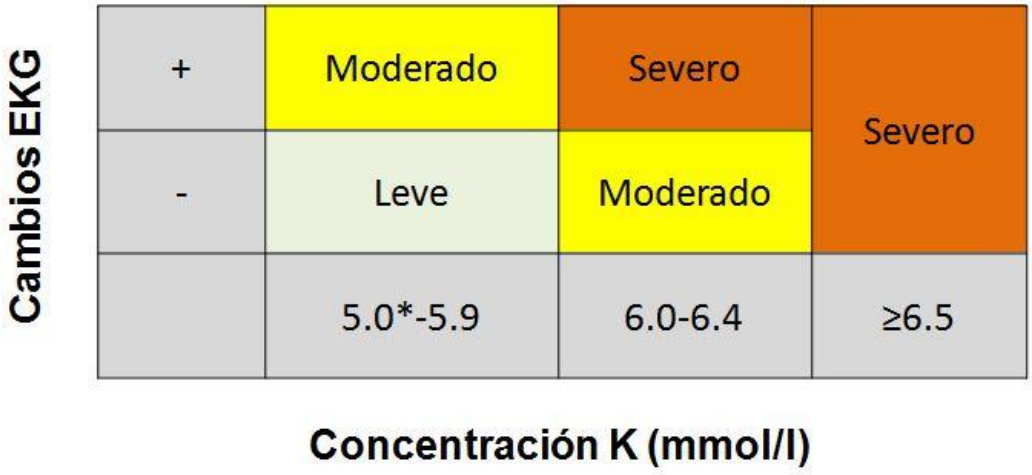


Figura 4: Severidad de la hiperpotasemia aguda: clasificación de riesgo basada en opinion de expertos. *: 5.0 o límite superior del rango normal. EKG: electrocardiograma

Manejo

Sugerimos que los pacientes ambulatorios con hiperpotasemia aguda que tengan una concentración de potasio > 6,0 mmol/L, o cualquier cambio nuevo en el ECG, deben remitirse a un centro donde pueda realizarse monitorización cardiaca, generalmente un servicio de urgencias [184]. Basamos nuestras sugerencias (Figura 5) [184] [185] [186] [187] [188] [189] [193] [194] [195] en la evidencia disponible, pero hay que tener en cuenta que la mayor parte de la misma se generó con muestras de rutina de pacientes estables con hipercalemia previa a la diálisis y que nuestro algoritmo de síntesis no ha sido aún aceptado. Recomendamos monitorizar los signos vitales, monitorización cardíaca continua y realizar un ECG de 12 derivaciones [184]. Sugerimos repetir la medición de potasio para descartar pseudohiperpotasemia, o si hay hemólisis, basarse en el juicio clínico y la presencia de cambios en el ECG, sopesando la importancia de la verificación frente a la posibilidad de retrasar el tratamiento.

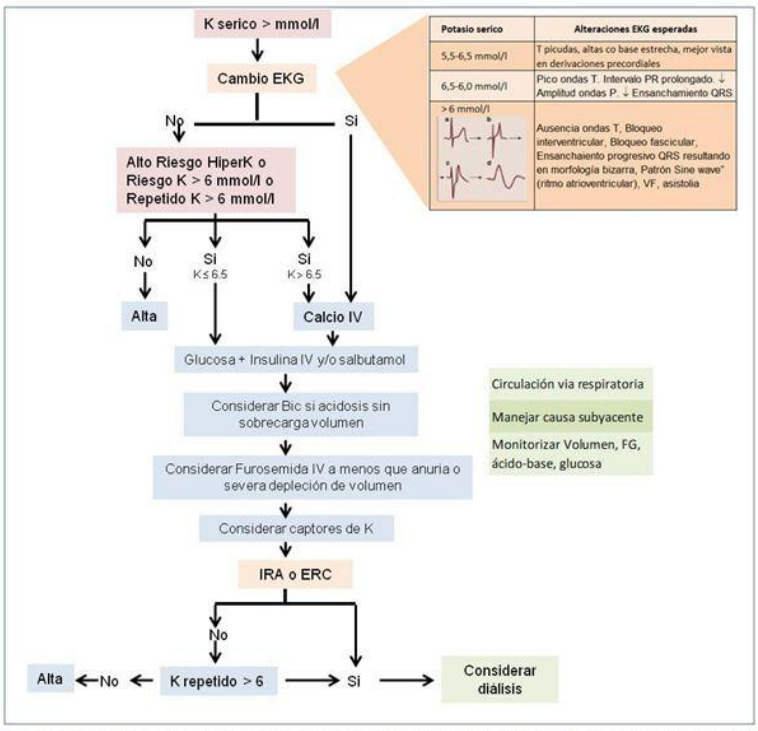


Figura 5: Manejo de la hiperkalemia aguda en adultos. Los umbrales para las acciones se basan en la opinión. Las dosis sugeridas del medicamento se basan en una revisión sistemática de 2010 [193] y un estudio observacional posterior [194]. Cambios en el electrocardiograma (ECG) informados como concentraciones crecientes de potasio han sido reportados en la literatura [184–189] * IV 1 g de gluconato de calcio (3x10 ml de solución al 10%, cada una que contiene 93 mg de Ca elemento, 2,3 mmol) o cloruro de calcio (10 ml de solución al 10%, 273 mg de calcio elemento, 6,8 mmol). † insulina regular IV 5 unidades más 25 g de glucosa (50 ml de 50%) es tan efectiva como el albuterol (salbutamol) 10 mg nebulizado; la insulina y el albuterol pueden tener un efecto adictivo. Cuidado con la hipoglucemia. § IV bicarbonato (1 amp de 50 ml de solución al 8.4%, Na 50 mmol, HCO3 50 mmol) durante 15 minutos. ** Ligantes de potasio: sulfonato de poliestireno sódico 15–60 g p.o./p.r. (no administrar con sorbitol) o ciclosilicato de circonio 10 g 3x /d (Patiromer no es aconsejable ya que el inicio de acción es de 7 horas). Esta guía es sugestiva ya que hay datos limitados sobre el inicio de la acción en estudios controlados estudios entre ligantes de potasio. ‡ La hemodiálisis es la modalidad de preferencia. AKI, lesión renal aguda; ERC, enfermedad renal crónica; ESKD, enfermedad renal en etapa terminal; TFG, tasa de filtración glomerular; IV, intravenosa; K: potasio; FV: fibrilación ventricular. Adaptado de Reanimación, volumen 95, Truhlár A, Deakin CD, Soar J, et al. Directrices del Consejo Europeo de Reanimación para la Reanimación 2015: Sección 4. Paro cardíaco en circunstancias especiales, páginas 148–201, ª 2015, con permiso del Consejo Europeo de Reanimación.

En pacientes hiperpotasémicos con cambios en el ECG, sugerimos la administración de sales de calcio (1000-3000 mg de gluconato de calcio o 1000 mg de cloruro de calcio) [195]. Se puede repetir la dosis si el ECG no se ha modificado 5 minutos más tarde o si los cambios reaparecen. Preferimos el uso de gluconato a cloruro de calcio porque este último puede provocar necrosis de la piel [196]. Sugerimos la administración intravenosa de insulina y glucosa para llevar el potasio dentro de la célula [195]. La administración de 5 unidades de la insulina regular parece ser tan efectiva para reducir la concentración de potasio concentración como la administración de 10 unidades, aunque la evidencia es limitada; la aparición de hipoglucemia es una complicación potencial [197] [198] Además, o como alternativa a la insulina-glucosa, sugerimos la administración de beta-agonistas [195] Usar 10 mg de salbutamol nebulizado reduce significativamente el potasio con un efecto máximo 120 minutos después de su administración (90 minutos con 20 mg) [197] Como efectos adversos están descritos el aumento de la frecuencia cardíaca, temblores, palpitaciones y ansiedad leve [193] El uso concomitante de insulina-glucosa y salbutamol es factible, aditivo y recomendado internacionalmente [199] [200]. En pacientes con acidosis metabólica concomitante, se puede considerar el bicarbonato sódico, aunque los datos sobre su eficacia son contradictorios [201] [202].

Posteriormente, se pueden usar resinas de intercambio de potasio y diuréticos de asa, sobre cuya efectividad no hay evidencia en el contexto agudo. Durante el tratamiento de la hiperpotasemia aguda, se sugiere realizar reevaluaciones frecuentes de potasio, glucosa (en casos de administración de insulina) y ECG. Se debe buscar la causa subyacente de la hiperpotasemia

aguda. Sugerimos considerar tratamiento con diálisis en los casos que exista una elevación persistente de la concentración de potasio por encima de 6 mmol/l o los cambios ECG que no respondan al manejo médico.

La (Tabla 5) muestra las áreas de investigación recomendadas [99].

Tabla 5: Preguntas futuras para la investigación en hiperpotasemia

Hiperpotaqsemia Aguda	
Entendiendo la carga de enfermedad	Determinar la prevalencia de hiperpotasemia en pacientes con daño renal agudo
Testar la eficacia de manejo agudo	Comparar la eficacia del cloruro de Ca y gluconato de Ca en el manejo de la hiperK aguda con los cambios EKG
	Evaluar la eficacia de los diuréticos de asa para el tratamiento de la hiperpotasemia aguda
Entender cambios ECG en la predicción de eventos clínicos	Determinar los cambios del EKG que indiquen la administración de sales de Ca IV
Testar la eficacia del screening no invasivo para la hiperK	Evaluar el uso de inteligencia artificial y teléfonos inteligentes para la monitorización no invasiva con objeto de detectar hiperpotasemia en pacientes ambulatorios
Hiperpotasemia Crónica	
Testar la eficacia y riesgos de la dieta	Incluir PROs y eventos cardiorrenales clínicamente importantes, así como concentración sérica de K
Testar la eficacia de nuevos agentes reductores de K en poblaciones no bien representadas en ensayos clínicos	En pacientes en hemodiálisis
	En pacientes trasplantados, testar eficacia y riesgos y el impacto de los niveles de inmunosupresión
	En poblaciones diversas (agregando por contexto clínico, etnicidad o dieta
	En poblaciones con RTA tipo 4 y FGe normal o reducido
Evaluar el riesgo-beneficio de mantener y optimizar el bloqueo RAAS a pesar de la hiperK	En pacientes con insuficiencia cardiaca y eventos cardiovasculares
	En pacientes con riesgo para prevenir la progresión de la CKD
Prevenir los eventos clínicos inducidos por la hiperK	En pacientes con hiperK (diabetes con RTA tipo 4, CKD avanzada, ESKD en hemodiálsis) para supervivencia y prevención de arritmias
Prevenir la utilización de servicios de salud causados por hiperK	Reducción de hospitalizaciones, frecuentación Urgencias, manejo derivado como respuesta a la hiperK
Testar impacto de nuevos agentes basándonos en eventos reportados	PROs para cuidados estándar vs nuevas estrategias
	Síntomas intestinales, carga pastillas, enfermedades inclusivas (dosificación separada de captores, monitorización, posible liberación dieta, neuropatía periférica (99)
	Importante para comparar con placebo y con SPS (menor costo, amplia experiencia)
Testar el rol relativo de los nuevos agentes	Estudio comparativo poblacional amplio, incluyendo comparaciones con SPS (menor coste; amplia experiencia).
	Asesoramiento directo y modelamiento del impacto de la capacidad para continuar el bloqueo RAAS
Comprensión de la dinámica del potasio	Frecuencia de monitorización, nuevas herramientas de monitorización continua pueder dar información para diseñar estudios que definan frecuencias de monitorización óptimas

CKD: enfermedad renal crónica. ECG: electrocardiograma. eGFR: filtrado glomerular estimado. ESKD: enfermedad renal terminal. PROs: eventos reportados por los pacientes. RTA: acidosis tubular renal. RAAS: sistema renina angiotensina aldosterona. SPS: sulfonato de poliestireno sódico

Hiperpotasemia crónica

La definición de hipercalemia generalmente se basa en la distribución de los valores de potasio en la población general. A pesar de la validez de este enfoque, una definición basada en el pronóstico [203] reflejaría mejor la asociación entre concentración y eventos adversos: el riesgo aumenta de forma continua en relación a la mayor concentración de potasio, y la ERC modifica tanto la distribución de la concentración de potasio [103] como el riesgo asociado [169] [204] [205] [206] [207] La incorporación de factores de riesgo [103] [126] [204] en los modelos de predicción podrían ayudar a una mejor estratificación del riesgo individual [168] [208] No hay consenso sobre la magnitud, duración y frecuencia de valores elevados de potasio que definen la cronicidad.

Estrategias de monitorización y métodos de medición

La hiperpotasemia crónica suele ser asintomática y es más probable que se detecte en pacientes que se realizan determinaciones más frecuentes [126], lo que puede representar un sesgo de confusión por indicación. Basándose en la opinión de expertos, en pacientes con riesgo de hipercalemia, varias guías recomiendan medir la concentración de potasio antes y de 1 a 2 semanas después del inicio fármacos inhibidores del SRAA [209] [210]. Sin embargo, los datos poblacionales muestran que el cumplimiento de estas pautas es limitado [168] [211].

Importancia clínica de la hiperpotasemia crónica

El desarrollo de hipercalemia se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos. Esta asociación se ha descrito en numerosos estudios observacionales, que muestran consistentemente una relación en forma de U entre el potasio sérico y la mortalidad [103] [169] [205]. La plausibilidad de que la asociación sea causal se fundamenta en el papel electrofisiológico del potasio y las conocidas alteraciones cardíacas que provocan las concentraciones altas y bajas de potasio; sin embargo, la confusión no-controlada también puede jugar un papel importante, de modo que trastornos fisiológicos graves producirían también cambios muy importantes en el potasio.

Debido a la posibilidad de que la hiperpotasemia cause arritmias mortales, su detección de antes de realizar un procedimiento puede provocar retrasos y cancelaciones de estos. Uno estudio observó una tendencia no significativa hacia el aumento de reanimaciones cardiopulmonares y muerte en (los muy pocos) pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas con un concentración sérica de potasio preoperatoria > 5,3 mmol/l [110] y en pacientes en diálisis, una concentración sérica preoperatoria de potasio > 5,5 mmol/l se asoció con mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores [212]. No fuimos capaces de encontrar ningún estudio que examinara el impacto de corregir la hiperpotasemia preoperatoria.

Riesgos y beneficios de las terapias antihiperpotasemia

Las opciones terapéuticas se resumen en la (Tabla 6) [168] [204] [213] [214] [215] [216] [217] [218] [219] [220] [221] [222] [223] [224]. A las personas con ERC avanzada y terminal que presentan concentraciones elevadas de potasio habitualmente se les recomienda seguir dietas bajas en potasio. Sin embargo, la evidencia aleatorizada sobre si este abordaje es efectivo es insuficiente y por tanto necesaria. Una consecuencia no deseada de este consejo puede ser una dieta de peor calidad, lo que debería ser específicamente estudiado en un ensayo de intervención dietética, junto con la satisfacción con dicha dieta, la experiencia del paciente, los costos, la interferencia en la enfermedad, y los efectos secundarios abdominales.

Tabla 6: Aproximaciones al manejo de la Hiperkalemia crónica

Estrategia	Comentarios
Restricción de potasio en la dieta	Impulsando cambios de estilo de vida
	Incertidumbre sobre el grado y la fiabilidad de la respuesta.
	Base de evidencia deficiente para apoyar la práctica.
	Costo financiero de dietas especiales.
	Problemas prácticos en la implementación
	Posible riesgo en la ingesta de otros nutrientes beneficiosos, patrón dietético saludable
	Posible pérdida del disfrute alimentos apetitosos e impacto en las actividades sociales.
Enfoque permisivo (sin adiciones o cambios en el manejo a pesar de la conciencia de hipercalemia)	El grado de práctica mal documentado
	Potencialmente podría probarse en ensayos aleatorios dada la incertidumbre sobre los beneficios y riesgos de las actuaciones, basados en la tolerancia a diferentes umbrales de potasio
Discontinuación de medicamentos que elevan el potasio (p. Ej., Inhibidores de	Estrategia común
	Efecto sobre resultados desconocidos (168, 204)
Uso de diuréticos perdedores de potasio	Dependiendo de la función renal; RCT no evidencian impacto en las concentraciones de potasio en personas con DP con función renal residual (213); pequeños estudios sugieren que la metolazona, pero no las tiazidas, puede ser kaliurética en pacientes con TFG<20 ml / min por 1.73 m2 (214,215)
	Grado y previsibilidad de respuesta incierto
	El papel más claro cuando la diuresis o un agente antihipertensivo adicional también es un efecto deseado.
	En comparaciones entre estudios, la dosis alta de furosemida fue más kaliurética que la metolazona en pacientes con TFG<20 ml/min (214, 216)
Agonistas de mineralocorticoides	Depende de la función renal
	Datos débiles (pequeños estudios observacionales y ensayos clínicos) e inconsistentes sobre la eficacia 217,218
	Posiblemente dañino, dada la hipótesis de que el antagonismo de mineralocorticoides puede reducir los resultados CV en ESKD
Pérdidas de potasio gastrointestinal	Opción de manejo potencial
	Escasa evidencia
	Un pequeño estudio encontró que aumentar deposiciones de 1 a 2–4/día con laxantes redujo el K de 5.9(0.2) a 5.5(0.2) mmol/l sin inducir diarrea
Corrección de acidosis coexistente	No evidencia
Uso de dializado bajo en K	Existen evidencias observaciones de incremento de riesgo de mortalidad, arritmias, y mayor frecuentación de Urgencias empleando concentraciones de K < 2 mMol/L y con elevado gradiente sangre-dializado de K (ver texto)
Captores antiguos de K: SPS	Problemas -infrecuentes- de efectos gastrointestinales adversos en estudios poscomercialización.
	Alerta FDA en 2009 contra el uso de sorbitol220
	Utilizar solo en pacientes con función intestinal normal
	Evidencias limitadas de eficacia en estudios aleatorizados
	Ligazón a otros medicamentos; otros fármacos orales pueden tomados por lo menos 3 hs separados de SPS, y 6 h en pacientes con gastroparesia
Nuevos captores de K: patiromer, ciclosilicato de zirconium	Evidencias de eficacia en reducir la incidencia de hiperK de hasta 12 meses
	Evidencias de efectos adversos de hasta 12 meses
	Falta de estudios a gran escala poscomercialización
	Patiromer se liga con otros medicamentos; otros medicamentos orales deben separarse 3 h del patiromer (222)
	Ciclosilicato de zirconium afecta la absorción de drogas cuya biodisponibilidad es dependiente del pH gástrico; estas medicaciones orales deberían ingerirse separadas en 2 h del ciclosilicato de zirconium (223)

CV, cardiovascular; ESKD, enfermedad renal terminal; FDA, US Food and Drug Administration; GFR, tasa de filtrado glomerular; PD, diálisis peritoneal; RAAS, sistema renina-angiotensina-aldosterona; RCT, ensayos clínicos randomizados; SPS, sulfonato poliestireno sódico.
Los participantes de la conferencia no pudieron proporcionar recomendaciones basadas en evidencia o sugerencias sobre estrategias preferenciales debido a la falta de evidencia para la mayoría de las estrategias. la ausencia de evidencia sobre la eficacia comparativa de estrategias alternativas y el potencial de daño con al menos algunas de ellas.
aZirconium ciclosilicato interfiere con la absorción de drogas que tienen biodisponibilidad dependiente de pH, e.g., atorvastatina; ketoconazol, itraconazol, and posaconazol; dabigatran; furosemia; algunas drogas para el HIV (atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltegravir, ledipasvir, and rilpivirine); e inhibidores de la tirosin-kinasa (erlotinib, dasatinib, and nilotinib).

El concepto de que la hiperpotasemia crónica puede mejorarse en personas con FG normal o reducido está avalado por estudios randomizados, de hasta 1 año de duración para los agentes más nuevos, patiromer y ciclosilicato de sodio y circonio, con menos evidencia en estudios a corto plazo (hasta una semana) para poliestireno sulfonato de sodio (PSS) [225] [226] [227] [228] [229] [230] La evidencia sobre la eficacia y seguridad de estos agentes en personas con enfermedad renal en fase terminal es limitada [227] [229]. Los eventos adversos comunicados que son relativamente comunes y potencialmente relevantes desde el punto de vista clínico con patiromer son estreñimiento e hipomagnesemia, y mientras que el ciclosilicato de sodio y circonio puede inducir edema [231]. Los eventos adversos del PSS están menos claros, aunque existe preocupación sobre su asociación con patologías poco frecuentes pero graves como la necrosis intestinal cuando se administra con sorbitol, lo que provocó una alerta de la Food and Drugs Administration en 2009 y la retirada de presentaciones que incluyeran sorbitol al 70% [220] [231]. Un estudio posterior, retrospectivo realizado en un único centro con alrededor de 125.000 pacientes encontró una baja tasa de incidencia de necrosis colónica que no fue diferente, de forma estadísticamente significativa, en las personas que habían recibido o no PSS (0,14% en pacientes que habían recibido PSS y 0,07% en pacientes que no lo habían recibido; RR 2,1; IC 95%: 0,7-6,5) [232] En un estudio de cohorte PSM (pareamiento por puntaje de propensión o Propensity score matching) con 28000 usuarios de PSS entre 2003 y 2015, la prescripción ambulatoria de PSS se asoció con una mayor hospitalización por eventos adversos gastrointestinales (19 por 10000 en los 30 días posteriores a la prescripción,

en comparación con 9 por 10000 en controles) [233], esto fue confirmado en una cohorte de un registro nacional similar [234]. Después de la publicación de estos trabajos, algunos han recomendado no utilizar PSS [235] Aunque estos estudios no son aleatorizados y no se puede excluir factores de confusión residual, las bajas tasas absolutas (7-10 por 10000) significan que es poco probable que exista evidencia aleatorizada que pueda excluir o confirmar estos datos; igualmente, datos a gran escala de estudios post-comercialización de los fármacos nuevos no estarán disponibles por algún tiempo. Sugerimos que es prioritario poder evidenciar definitivamente mediante estudios aleatorizados si el control del potasio mejora los eventos clínicamente significativos para estimar la tolerancia al riesgo de eventos raros aunque graves.

Los datos también son limitados en cuanto a los indicadores de seguridad, incluyendo la frecuencia de bajas concentraciones de potasio y magnesio, edema y eventos clínicos potencialmente asociados. Las interacciones farmacológicas son comunes, debido a la unión directa (patiromer y PSS) y la alteración del pH gástrico (ciclosilicato de sodio y circonio), lo que resulta en una recomendación del fabricante de tomar todos los otros medicamentos orales al menos 3 horas antes o después de patiromer [222] y PSS [236] y al menos 2 horas antes o después del ciclosilicato de sodio y circonio para fármacos cuya a absorción depende del pH gástrico (p. ej., atorvastatina, antifúngicos azólicos, dabigatrán, furosemida, inhibidores de la proteasa e inhibidores de la tirosina quinasa) [223] [237]. Esto plantea un desafío práctico, particularmente para aquellos que toman medicamentos esenciales como las drogas inmunosupresoras.

La mejoría en el control de potasio podría conducir a un aumento uso de inhibidores de SRAA en pacientes con una indicación basada en la evidencia. En las cohortes observacionales, la hiperpotasemia se asocia con la reducción o el cese de los inhibidores del SRAA [43] [168] [204] [238] [239], mientras que un pequeño análisis exploratorio de 107 personas con ERC que recibían inhibidores de SRAA e hiperpotasemia controlada con patiromer, encontró que solo el 44% de los asignados aleatoriamente a suspender patiromer continuaron con los inhibidores de SRAA en comparación con el 94% de los asignados al azar a continuar con patiromer [240]. En un estudio no controlado sobre el uso de ciclosilicato de sodio y circonio en 746 pacientes con hiperpotasemia, el 38% de los participantes suspendieron el medicamento por razones del paciente o protocolo. De los que completaron 12 meses, el potasio final fue <5,1 mmol/l en el 87%; 87% de los que tomaban inhibidores de SRAA continuaron con la terapia o aumentaron su dosis [241]. Los resultados del ensayo AMBER mostraron que en pacientes con hipertensión resistente y ERC avanzada (25 a 45 ml/min por 1,73 m2), el uso concomitante de patiromer, en comparación con placebo, resultó en una mayor proporción de pacientes usando espironolactona a las 12 semanas [242].

La inhibición de SRAA mejora claramente los resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida[238] y en pacientes con enfermedad renal proteinúrica, incluyendo la diabetes [243], aunque su papel en la ERC avanzada está menos aclarado y basado en la evidencia de un solo ensayo de 224 participantes con CKD proteinúrica G4 [244]

Consideramos que es esencial probar si las estrategias para reducir el riesgo de hiperpotasemia (por ejemplo, examinar si las indicaciones clínicas para la inhibición de SRAA existentes o ampliadas) mejoran los resultados importantes para el paciente (Figura 6).

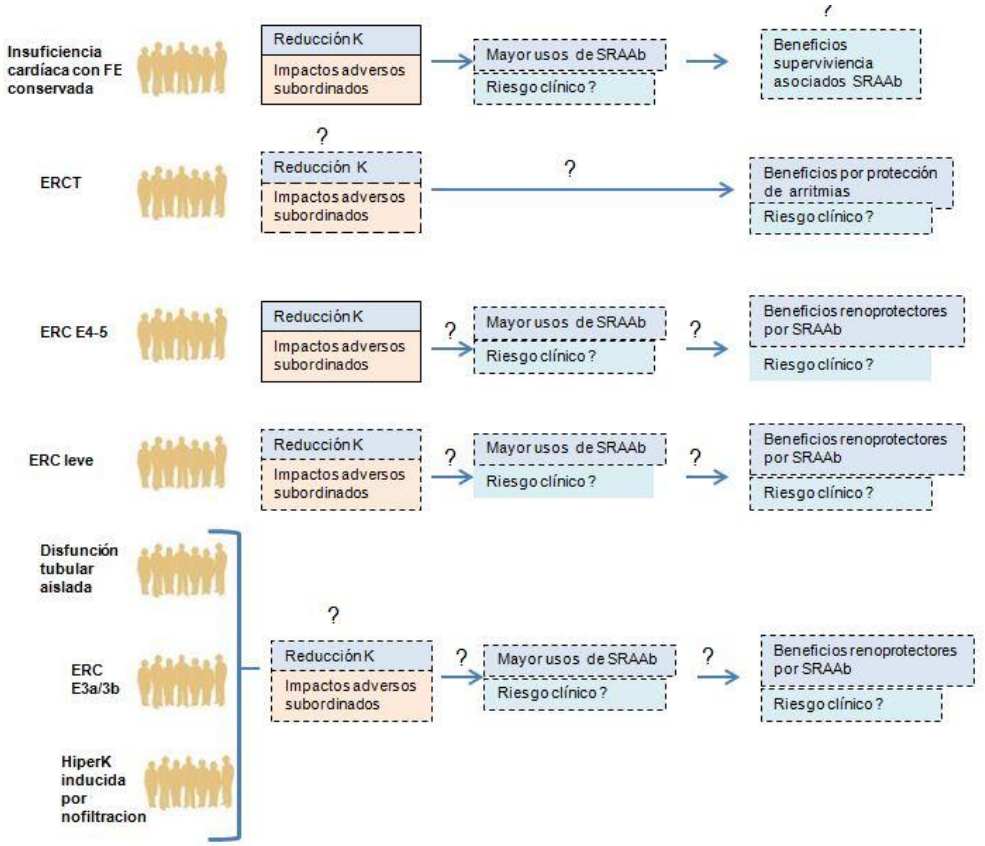


Figura 6: Caminos de potencial beneficio clínico. Bordes sólidos indican propuesta soportada por evidencia. Lineas punteadas indican hipótesisi que requieren ser verificadas en ensayos randomizados. Flechas indican caminos causles. Interrogantes indican aquellos no probados. ERC: enfermedad renal crónica. ERCT: ERC terminal. K: Potasio. SRAAb: bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona. FE: Fracción de eyección

Más información sobre el papel de la inhibición de SRAA en la ERC avanzada vendrá del estudio STOP-ACEi que se está realizando en el Reino Unido, y que estudiará 410 participantes con ERC G4-G5 en tratamiento con inhibidores de SRAA, aleatorizándolos a continuar o detener la inhibición de SRAA [245].

Entre las personas con enfermedad renal crónica en fase terminal, en estudios observacionales el uso de líquido de diálisis bajo en potasio (1-1,5 mmol/l) se asocia con mortalidad [246] y arritmias [123]; el mayor gradiente de potasio entre el suero y el líquido de diálisis se asocia con la mortalidad y atención en urgencias [247]; y postdiálisis, la hipocalemia se asocia con mortalidad [248].

Las áreas de investigación adicional sobre la hiperpotasemia crónica se muestran en la (Tabla 5).

Conclusión

Resumimos aquí las evidencias y las controversias en la fisiología, identificación y manejo de los trastornos del potasio en el contexto de enfermedades renales y esperamos que este informe sirva como referencia útil y describa las prioridades de investigación que fortalecerán aún más la base de evidencia en esta área.

Apéndice

Otros participantes de la conferencia

Gloria E. Ashuntantang, Cameroon; Stephan J.L. Bakker, The Netherlands; George L. Bakris, USA; Sunil Bhandari, UK; Emmanuel A. Burdmann, Brazil; Katrina L. Campbell, Australia; David M. Charytan, USA; Deborah J. Clegg, USA; Lilian Cuppari, Brazil; David Goldsmith, UK; Stein I. Hallan, Norway; Jiang He, USA; Charles A. Herzog, USA; Melanie P. Hoenig, USA; Ewout J. Hoorn, The Netherlands; Jens Georg Leipziger, Denmark; Amanda K. Leonberg-Yoo, USA; Edgar V. Lerma, USA; Jose Ernesto Lopez-Almaraz, Mexico; Jolanta Ma™yszko, Poland; Johannes F.E. Mann, Germany; Matti Marklund, Australia; Alicia A. McDonough, USA; Masahiko Nagahama, Japan; Sankar D. Navaneethan, USA; Bertram Pitt, USA; Oleh M. Pochynyuk, USA; Thyago Proença de Moraes, Brazil; Zubaid Rafique, USA; Bruce M. Robinson, USA; Simon D. Roger, Australia; Patrick Rossignol, France; Adam J. Singer, USA; Andrew Smyth, Ireland; Manish M. Sood, Canada; Michael Walsh, Canada; Matthew R. Weir, USA; and Charles S. Wingo, USA.

Agradecimientos

La conferencia fue patrocinada por KDIGO y patrocinada en parte por subenciones educacionales no restrictivas de AstraZeneca, Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim, Fresenius Medical Care, Relypsa, and Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma.

Material suplementario

Tablas y Figuras Suplementarias en Inglés

Figura S1. Los experimentales estudios en animales muestran un cambio mínimo en la concentración plasmática de K después de la reducción en la masa renal debido a un aumento adaptativo en la secreción de K por las nefronas restantes.

Figura S2. Frecuencia de anomalías electrocardiográficas la hiperpotasemia aguda.

Tabla S1. Composición de nutrientes de alimentos seleccionados.

Tabla S2. Ventajas y dificultades de los métodos actuales para estimar ingesta de potasio en la dieta.

Tabla S3. Recomendaciones de ingesta de potasio en la dieta para adultos en la población general y en personas con ERC.

Tabla S4. Diuréticos potasiúricos comunes, sus dosis y duración de acción.

Tabla S5. Causas adicionales de alteraciones del potasio través de una variedad de mecanismos: ejemplos interesantes en la literatura.

Tabla S6. Suplementos orales comunes de potasio y sus formulaciones

Tabla S7. Factores de riesgo de hipercalemia.

Referencias Suplementarias

S1. Aranguren C, Vergara C, Rosselli D. Toxicity of star fruit (Averrhoa carambola) in renal patients: A systematic review of the literature. Saudi J Kidney Dis Transpl 2017; 28: 709-715.

S2. Penninkilampi R, Eslick EM, Eslick GD. The association between consistent licorice ingestion, hypertension and hypokalaemia: a systematic review and meta-analysis. J Hum Hypertens 2017; 31: 699-707.

S3. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. N Engl J Med 2014; 371: 612-623.

S4. van Ypersele de Strihou C. Potassium homeostasis in renal failure. Kidney Int 1977; 11: 491-504.

S5. Turban S, Miller ER, 3rd, Ange B, et al. Racial differences in urinary potassium excretion. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 1396-1402.

S6. Cupisti A, Kovesdy CP, D'Alessandro C, et al. Dietary Approach to Recurrent or Chronic Hyperkalaemia in Patients with Decreased Kidney Function. Nutrients 2018; 10: pii E261.

S7. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2019. Dietary Reference Intakes for sodium and potassium. Washington, DC: The National Academies Press. https://doi.org/10.17226/25353.

S8. World Health Organization. Guideline: Potassium intake for adults and children. 2012.

S9. Kidney Disease Outcomes Quality I. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004; 43: S1-290.

S10. Beto JA, Ramirez WE, Bansal VK. Medical nutrition therapy in adults with chronic kidney disease: integrating evidence and consensus into practice for the generalist registered dietitian nutritionist. J Acad Nutr Diet 2014; 114: 1077-1087.

S11. Sodi R, Davison AS, Holmes E, et al. The phenomenon of seasonal pseudohypokalemia: effects of ambient temperature, plasma glucose and role for sodium-potassium-exchanging-ATPase. Clin Biochem 2009; 42: 813-818.

S12. Di Lullo L, Ronco C, Granata A, et al. Chronic Hyperkalemia in Cardiorenal Patients: Risk Factors, Diagnosis, and New Treatment Options. Cardiorenal Med 2019; 9: 8-21.

S13. Sigue G, Gamble L, Pelitere M, et al. From profound hypokalemia to life-threatening hyperkalemia: a case of barium sulfide poisoning. Arch Intern Med 2000; 160: 548-551.

S14. Solimini R, Rotolo MC, Pellegrini M, et al. Adulteration Practices of Psychoactive Illicit Drugs: An Updated Review. Curr Pharm Biotechnol 2017; 18: 524-530.

S15. Li Z, Wang J, Zhu Q, et al. Huge solitary fibrous tumor of the pleura with hypoglycemia and hypokalemia: a case report. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2014; 20: 165-168.

S16. Clemessy JL, Favier C, Borron SW, et al. Hypokalaemia related to acute chloroquine ingestion. Lancet 1995; 346: 877-880.

S17. Bates CM, Baum M, Quigley R. Cystic fibrosis presenting with hypokalemia and metabolic alkalosis in a previously healthy adolescent. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 352-355.

S18. Gonzalez JJ, Owens W, Ungaro PC, et al. Clay ingestion: a rare cause of hypokalemia. Ann Intern Med 1982; 97: 65-66.

S19. Karashima S, Kometani M, Tsujiguchi H, et al. Prevalence of primary aldosteronism without hypertension in the general population: Results in Shika study. Clin Exp Hypertens 2018; 40: 118-125.

S20. Moradi S, Shafiepour M, Amirbaigloo A. A Woman with Normotensive Primary Hyperaldosteronism. Acta Med Iran 2016; 54: 156-158.

S21. Adlin EV, Braitman LE, Vasan RS. Bimodal aldosterone distribution in low-renin hypertension. Am J Hypertens 2013; 26: 1076-1085.

S22. Byrd JB, Brook RD. A critical review of the evidence supporting aldosterone in the etiology and its blockade in the treatment of obesity-associated hypertension. J Hum Hypertens 2014; 28: 3-9.

S23. Gupta V. Mineralocorticoid hypertension. Indian J Endocrinol Metab 2011; 15 Suppl 4: S298-312.

S24. Torpy DJ, Stratakis CA, Chrousos GP. Hyper- and hypoaldosteronism. Vitam Horm 1999; 57: 177-216.

S25. Wulf GG, Jahns-Streubel G, Strutz F, et al. Paraneoplastic hypokalemia in acute myeloid leukemia: a case of renin activity in AML blast cells. Ann Hematol 1996; 73: 139-141.

S26. Lee HJ, Hyun JS, Jang HS, et al. Paraneoplastic secondary hypertension due to a renin-secreting desmoplastic small round cell tumor: A case report. Oncol Lett 2014; 8: 1986-1992.

S27. Klastersky J, Vanderklen B, Daneau D, et al. Carbenicillin and hypokalemia. Ann Intern Med 1973; 78: 774-775.

S28. Hoorn EJ, Zietse R. Severe hypokalaemia caused by flucloxacillin. J Antimicrob Chemother 2008; 61: 1396-1398.

S29. Harnack L, Stang J, Story M. Soft drink consumption among US children and adolescents: nutritional consequences. J Am Diet Assoc 1999; 99: 436-441.

S30. King NA, Appleton K, Rogers PJ, et al. Effects of sweetness and energy in drinks on food intake following exercise. Physiol Behav 1999; 66: 375-379.

S31. Murray R, Bartoli W, Stofan J, et al. A comparison of the gastric emptying characteristics of selected sports drinks. Int J Sport Nutr 1999; 9: 263-274.

S32. Packer CD. Chronic hypokalemia due to excessive cola consumption: a case report. Cases J 2008; 1: 32.

S33. Shepp DH, Curtis S, Rooney JF. Causes and consequences of hypokalemia in patients on tenofovir disoproxil fumarate. AIDS 2007; 21: 1479-1481.

S34. Akiba R, Osanai T, Matumura H, et al. [A case of Bartter's syndrome-like disorder after internal iliac artery infusion of cisplatin and adriamycin]. Nihon Naika Gakkai Zasshi 1989; 78: 595-596.

S35. Chou CL, Chen YH, Chau T, et al. Acquired bartter-like syndrome associated with gentamicin administration. Am J Med Sci 2005; 329: 144-149.

S36. Chrispal A, Boorugu H, Prabhakar AT, et al. Amikacin-induced type 5 Bartter-like syndrome with severe hypocalcemia. J Postgrad Med 2009; 55: 208-210.

S37. Workeneh B, Sangsiraprapha W, Addison D, et al. A novel case of persistent Bartters-like syndrome associated with gentamicin exposure. Saudi J Kidney Dis Transpl 2013; 24: 144-146.

S38. Singh J, Patel ML, Gupta KK, et al. Acquired Bartter syndrome following gentamicin therapy. Indian J Nephrol 2016; 26: 461-463.

S39. Tang XJ, Lai GC, Huang JX, et al. Studies on hypokalemia induced by trimethyltin chloride. Biomed Environ Sci 2002; 15: 16-24.

S40. Tang X, Yang X, Lai G, et al. Mechanism underlying hypokalemia induced by trimethyltin chloride: Inhibition of H+/K+-ATPase in renal intercalated cells. Toxicology 2010; 271: 45-50.

S41. Jensen LP, Lai AR. Chayote (Sechium edule) causing hypokalemia in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 1048-1049.

S42. Lyon AW, Mayhew WJ. Cesium toxicity: a case of self-treatment by alternate therapy gone awry. Ther Drug Monit 2003; 25: 114-116.

S43. Melnikov P, Zanoni LZ. Clinical effects of cesium intake. Biol Trace Elem Res 2010; 135: 1-9.

S44. Hoorn EJ, van der Poel MF. Hypokalemic hypertension related to clozapine: a case report. J Clin Psychopharmacol 2014; 34: 390-392.

S45. Kim YK, Song HC, Kim WY, et al. Acquired Gitelman syndrome in a patient with primary Sjogren syndrome. Am J Kidney Dis 2008; 52: 1163-1167.

S46. Adrogue HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. Am J Med 1981; 71: 456-467.

S47. Aronson PS, Giebisch G. Effects of pH on potassium: new explanations for old observations. J Am Soc Nephrol 2011; 22: 1981-1989.

S48. Bandak G, Sang Y, Gasparini A, et al. Hyperkalemia After Initiating Renin-Angiotensin System Blockade: The Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM) Project. J Am Heart Assoc 2017; 6.

S49. Bastani B, Underhill D, Chu N, et al. Preservation of intercalated cell H(+)-ATPase in two patients with lupus nephritis and hyperkalemic distal renal tubular acidosis. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 1109-1117.

S50. Batlle D, Itsarayoungyuen K, Arruda JA, et al. Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis in sickle cell hemoglobinopathies. Am J Med 1982; 72: 188-192.

S51. Batlle DC, Arruda JA, Kurtzman NA. Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy. N Engl J Med 1981; 304: 373-380.

S52. Birch AA, Jr., Mitchell GD, Playford GA, et al. Changes in serum potassium response to succinylcholine following trauma. JAMA 1969; 210: 490-493.

S53. Bushinsky DA, Gennari FJ. Life-threatening hyperkalemia induced by arginine. Ann Intern Med 1978; 89: 632-634.

S54. DeFronzo RA, Cooke CR, Goldberg M, et al. Impaired renal tubular potassium secretion in systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 1977; 86: 268-271.

S55. DeFronzo RA, Goldberg M, Cooke CR, et al. Investigations into the mechanisms of hyperkalemia following renal transplantation. Kidney Int 1977; 11: 357-365.

S56. DeFronzo RA, Sherwin RS, Dillingham M, et al. Influence of basal insulin and glucagon secretion on potassium and sodium metabolism. Studies with somatostatin in normal dogs and in normal and diabetic human beings. J Clin Invest 1978; 61: 472-479.

S57. DeFronzo RA, Taufield PA, Black H, et al. Impaired renal tubular potassium secretion in sickle cell disease. Ann Intern Med 1979; 90: 310-316.

S58. Desai AS, Liu J, Pfeffer MA, 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: 313-320.

S59. Don BR, Sebastian A, Cheitlin M, et al. Pseudohyperkalemia caused by fist clenching during phlebotomy. N Engl J Med 1990; 322: 1290-1292.

S60. Fulop M. Serum potassium in lactic acidosis and ketoacidosis. N Engl J Med 1979; 300: 1087-1089.

S61. Graber M, Subramani K, Corish D, et al. Thrombocytosis elevates serum potassium. Am J Kidney Dis 1988; 12: 116-120.

S62. Jain N, Kotla S, Little BB, et al. Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease. Am J Cardiol 2012; 109: 1510-1513.

S63. Lee HK, Brough TJ, Curtis MB, et al. Pseudohyperkalemia–is serum or whole blood a better specimen type than plasma? Clin Chim Acta 2008; 396: 95-96.

S64. Luke RG, Allison ME, Davidson JF, et al. Hyperkalemia and renal tubular acidosis due to renal amyloidosis. Ann Intern Med 1969; 70: 1211-1217.

S65. Muzzarelli S, Maeder MT, Toggweiler S, et al. Frequency and predictors of hyperkalemia in patients =60 years of age with heart failure undergoing intense medical therapy. Am J Cardiol 2012; 109: 693-698.

S66. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, 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: 180-188.

S67. Saito Y, Yamamoto H, Nakajima H, et al. Incidence of and risk factors for newly diagnosed hyperkalemia after hospital discharge in non-dialysis-dependent CKD patients treated with RAS inhibitors. PLoS One 2017; 12: e0184402.

S68. Smellie WS. Spurious hyperkalaemia. BMJ 2007; 334: 693-695.

S69. Struthers AD, Quigley C, Brown MJ. Rapid changes in plasma potassium during a game of squash. Clin Sci (Lond) 1988; 74: 397-401.

S70. Turgutalp K, Bardak S, Helvaci I, et al. Community-acquired hyperkalemia in elderly patients: risk factors and clinical outcomes. Ren Fail 2016; 38: 1405-1412.

S71. Vukadinovic D, Lavall D, Vukadinovic AN, et al. True rate of mineralocorticoid receptor antagonists-related hyperkalemia in placebo-controlled trials: A meta-analysis. Am Heart J 2017; 188: 99-108.

S72. Rose B, Post TW. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 5th ed., 2001. New York: McGraw-Hill.

S73. Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. Eur Heart J 2018; 39: 1535-1542.

S74. Heerspink HJ, Gao P, de Zeeuw D, et al. The effect of ramipril and telmisartan on serum potassium and its association with cardiovascular and renal events: results from the ONTARGET trial. Eur J Prev Cardiol 2014; 21: 299-309.

S75. Farber SJ, Pellegrino ED, Conan NJ, et al. Observations on the plasma potassium level of man. Am J Med Sci 1951; 221: 678-687.

S76. Saleem S, Mani V, Chadwick MA, et al. A prospective study of causes of haemolysis during venepuncture: tourniquet time should be kept to a minimum. Ann Clin Biochem 2009; 46: 244-246.

S77. Yucel D, Dalva K. Effect of in vitro hemolysis on 25 common biochemical tests. Clin Chem 1992; 38: 575-577.

S78. Heireman L, Van Geel P, Musger L, et al. Causes, consequences and management of sample hemolysis in the clinical laboratory. Clin Biochem 2017; 50: 1317-1322.

S79. Lippi G, Fontana R, Avanzini P, et al. Influence of mechanical trauma of blood and hemolysis on PFA-100 testing. Blood Coagul Fibrinolysis 2012; 23: 82-86.

S80. Heyer NJ, Derzon JH, Winges L, et al. Effectiveness of practices to reduce blood sample hemolysis in EDs: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. Clin Biochem 2012; 45: 1012-1032.

S81. Schultze RG, Taggart DD, Shapiro H, et al. On the adaptation in potassium excretion associated with nephron reduction in the dog. J Clin Invest 1971; 50: 1061-1068.

S82. Bourgoignie JJ, Kaplan M, Pincus J, et al. Renal handling of potassium in dogs with chronic renal insufficiency. Kidney Int 1981; 20: 482-490.

Referencias bibliográficas

1. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. PLoS One. 2014;9:e84943.

2. St Peter WL, Guo H, Kabadi S, et al. Prevalence, treatment patterns, and healthcare resource utilization in Medicare and commercially insured non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with and without anemia in the United States. BMC Nephrol. 2018;19:67.

3. Ryu SR, Park SK, Jung JY, et al. The prevalence and management of anemia in chronic kidney disease patients: result from the KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD). J Korean Med Sci. 2017;32:249-256.

4. Akizawa T, Okumura H, Alexandre AF, et al. Burden of anemia in chronic kidney disease patients in Japan: a literature review. Ther Apher Dial. 2018;22:444-456. 5. Li Y, Shi H, Wang WM, et al. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease: first multicenter, cross-sectional study. Medicine. 2016;95:e3872.

6. Iyawe IO, Adejumo OA, Iyawe LI, et al. Assessment of iron status in predialysis chronic kidney disease patients in a Nigerian Tertiary Hospital. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2018;29:1431-1440.

7. Hayashi T, Tanaka Y, Iwasaki M, et al. Association of circulatory iron deficiency with an enlarged heart in patients with end-stage kidney disease. J Ren Nutr. 2019;29:39-47.

8. Eisenga MF, Nolte IM, van der Meer P, et al. Association of different iron deficiency cutoffs with adverse outcomes in chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2018;19:225.

9. Sato Y, Fujimoto S, Konta T, et al. Anemia as a risk factor for all-cause mortality: obscure synergic effect of chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2018;22:388-394.

10. Eriksson D, Goldsmith D, Teitsson S, et al. Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia. BMC Nephrol. 2016;17:97.

11. Shaker AM, Mohamed OM, Mohamed MF, et al. Impact of correction of anemia in end-stage renal disease patients on cerebral circulation and cognitive functions. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2018;29:1333-1341.

12. Majernikova M, Rosenberger J, Prihodova L, et al. Posttransplant anemia as a prognostic factor of mortality in kidney-transplant recipients. Biomed Res Int. 2017;6987240.

13. Yi SW, Moon SJ, Yi JJ. Low-normal hemoglobin levels and anemia are associated with increased risk of end-stage renal disease in general populations: a prospective cohort study. PLoS One. 2019;14:e0215920.

14. Eisenga MF, Minovic I, Berger SP, et al. Iron deficiency, anemia, and mortality in renal transplant recipients. Transpl Int. 2016;29:1176-1183.

15. van Swelm RPL, Wetzels JFM, Swinkels DW. The multifaceted role of iron in renal health and disease. Nat Rev Nephrol. 2020;16:77-98.

16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2012;2:279-335.

17. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2009;361: 2019-2032.

18. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med. 2006;355:2071-2084.

19. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006;355:2085-2098.

20. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med. 1998;339: 584-590.

21. Gardiner R, Roshan D, Brennan A, et al. Trends in the treatment of chronic kidney disease-associated anaemia in a cohort of haemodialysis patients: the Irish experience. Ir J Med Sci. 2019;188:223-230.

22. Evans M, Suttorp MM, Bellocco R, et al. Trends in haemoglobin, erythropoietin-stimulating agents and iron use in Swedish chronic kidney disease patients between 2008 and 2013. Nephrol Dial Transplant. 2016;31:628-635.

23. Charytan DM, Pai AB, Chan CT, et al. Considerations and challenges in defining optimal iron utilization in hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2015;26:1238-1247.

24. Park H, Liu X, Henry L, et al. Trends in anemia care in non-dialysisdependent chronic kidney disease (CKD) patients in the United States (2006-2015). BMC Nephrol. 2018;19:318.

25. Fuller DS, Bieber BA, Pisoni RL, et al. International comparisons to assess effects of payment and regulatory changes in the United States on anemia practice in patients on hemodialysis: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. J Am Soc Nephrol. 2016;27:2205-2215.

26. Thamer M, Zhang Y, Kaufman J, et al. Major declines in epoetin dosing after prospective payment system based on dialysis facility organizational status. Am J Nephrol. 2014;40:554-560.

27. Wang CY, Babitt JL. Liver iron sensing and body iron homeostasis. Blood. 2019;133:18-29.

28. Arezes J, Foy N, McHugh K, et al. Erythroferrone inhibits the induction of hepcidin by BMP6. Blood. 2018;132:1473-1477.

29. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. Blood. 2006;108:3204-3209.

30. Lee P, Peng H, Gelbart T, et al. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102:1906-1910.

31. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2016;89:28-39.

32. Van der Weerd NC, Grooteman MP, Nube MJ, et al. Hepcidin in chronic kidney disease: not an anaemia management tool, but promising as a cardiovascular biomarker. Neth J Med. 2015;73:108-118.

33. Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, et al. The evaluation of iron status in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 1996;7:2654-2657.

34. Kalantar-Zadeh K, Hoffken B, Wunsch H, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the posterythropoietin era. Am J Kidney Dis. 1995;26:292-299.

35. Tessitore N, Solero GP, Lippi G, et al. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. Nephrol Dial Transplant. 2001;16:1416- 1423.

36. Stancu S, Barsan L, Stanciu A, et al. Can the response to iron therapy be predicted in anemic nondialysis patients with chronic kidney disease? Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:409-416.

37. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, et al. Iron deficiency in chronic kidney disease: updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. J Am Soc Nephrol. 2020;31:456-468.

38. Besarab A, Drueke TB. The problem with transferrin saturation as an indicator of iron "sufficiency" in chronic kidney disease [e-pub ahead of print]. Nephrol Dial Transplant. https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa048. Accessed April 18, 2021.

39. Ullrich C, Wu A, Armsby C, et al. Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content. JAMA. 2005;294: 924-930.

40. Urrechaga E, Hoffmann J. Assessment of iron-restricted erythropoiesis in chronic renal disease: evaluation of Abbott CELL-DYN Sapphire mean reticulocyte hemoglobin content (MCHr). Scand J Clin Lab Invest. 2019;79:363-367.

41. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. Blood. 2010;116:4754- 4761.

42. Piva E, Brugnara C, Spolaore F, et al. Clinical utility of reticulocyte parameters. Clin Lab Med. 2015;35:133-163.

43. Fishbane S, Shapiro W, Dutka P, et al. A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. Kidney Int. 2001;60:2406-2411.

44. Mittman N, Sreedhara R, Mushnick R, et al. Reticulocyte hemoglobin content predicts functional iron deficiency in hemodialysis patients receiving rHuEPO. Am J Kidney Dis. 1997;30: 912-922.

45. Brugnara C, Laufer MR, Friedman AJ, et al. Reticulocyte hemoglobin content (CHr): early indicator of iron deficiency and response to therapy. Blood. 1994;83:3100-3101.

46. Brugnara C, Mohandas N. Red cell indices in classification and treatment of anemias: from M.M. Wintrobes's original 1934 classification to the third millennium. Curr Opin Hematol. 2013;20:222- 230.

47. Minutolo R, Locatelli F, Gallieni M, et al. Anaemia management in nondialysis chronic kidney disease (CKD) patients: a multicentre prospective study in renal clinics. Nephrol Dial Transplant. 2013;28: 3035-3045.

48. Wong MMY, Tu C, Li Y, et al. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3-5ND patients in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study: often unmeasured, variably treated. Clin Kidney J. 2020;13:613-624.

49. Awan AA, Walther CP, Richardson PA, et al. Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2019;36:129-136.

50. Iimori S, Naito S, Noda Y, et al. Anaemia management and mortality risk in newly visiting patients with chronic kidney disease in Japan: The CKD-ROUTE study. Nephrology. 2015;20:601-608.

51. Fishbane S, Pollack S, Feldman HI, et al. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:57-61.

52. United States Renal Data System. Special analyses, USRDS ESRD Database. Available at: https://render.usrds.org/2017/view/img_v2_02. html. Accessed November 2, 2020.

53. United States Renal Data System. Annual Data Report 2018. Available at: https://www.usrds.org/annual-data-report/previous-adrs/. Accessed November 2, 2020.

54. Hamano T, Fujii N, Hayashi T, et al. Thresholds of iron markers for iron deficiency erythropoiesis-finding of the Japanese nationwide dialysis. registry. Kidney Int Suppl. 2015;5:23-32.

55. Perlman RL, Zhao J, Fuller DS, et al. International anemia prevalence and management in peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int. 2019;39:. 539-546.

56. Borzych-Duzalka D, Bilginer Y, Ha IS, et al. Management of anemia in children receiving chronic peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol. 2013;24:665-676.

57. Lam CSP, Doehner W, Comin-Colet J, et al. Iron deficiency in chronic. heart failure: case-based practical guidance. ESC Heart Fail. 2018;5:764-771.

58. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2006;47:S11-S145.

59. Cho ME, Hansen JL, Peters CB, et al. An increased mortality risk is associated with abnormal iron status in diabetic and non-diabetic veterans with predialysis chronic kidney disease. Kidney Int. 2019;96: 750-760.

60. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med. 2009;361: 2436-2448.

61. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J. 2015;36:657-668.

62. Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. N Engl J Med. 2019;380:447- 458.

63. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:833-842.

64. Freburger JK, Ellis AR, Wang L, et al. Comparative effectiveness of iron and erythropoiesis-stimulating agent dosing on health-related quality of life in patients receiving hemodialysis. Am J Kidney Dis. 2016;67:271-282.

65. O'Lone EL, Hodson EM, Nistor I, et al. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2:CD007857.

66. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, doubleblind, randomised, controlled trial. Lancet. 2020;396:1895-1904.

67. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2018;20:125-133.

68. Houston BL, Hurrie D, Graham J, et al. Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic iron-deficient adults: a systematic review of randomised controlled trials. BMJ Open. 2018;8: e019240.

69. Avni T, Reich S, Lev N, et al. Iron supplementation for restless legs syndrome:a systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med. 2019;63:34-41.

70. Stefanova D, Raychev A, Arezes J, et al. Endogenous hepcidin and its agonist mediate resistance to selected infections by clearing nontransferrin-bound iron. Blood. 2017;130:245-257.

71. Stefanova D, Raychev A, Deville J, et al. Hepcidin protects against lethal Escherichia coli sepsis in mice inoculated with isolates from septic patients. Infect Immun. 2018;86:e00253.

72. Sazawal S, Black RE, Ramsan M, et al. Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2006;367:133-143.

73. Winterbourn CC. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction. Toxicol Lett. 1995;82-83:969-974.

74. Bnaya A, Shavit L, Malyszko JS, et al. Labile plasma iron levels in chronic hemodialysis patients treated by intravenous iron supplementation. Ther Apher Dial. 2020;24:416-422.

75. Leaf DE, Swinkels DW. Catalytic iron and acute kidney injury. Am J Physiol Renal Physiol. 2016;311:F871-F876.

76. de Swart L, Hendriks JC, van der Vorm LN, et al. Second international round robin for the quantification of serum non-transferrin-bound iron and labile plasma iron in patients with iron-overload disorders. Haematologica. 2016;101:38-45.

77. Niederau C. Hereditary hemochromatosis. Med Klin. 2009;104:931- 946.

78. Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. Kidney Int. 2015;88:905-914.

79. Roger SD, Gaillard CA, Bock AH, et al. Safety of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with nondialysis-dependent CKD: an analysis of the 1-year FIND-CKD trial. Nephrol Dial Transplant. 2017;32:1530-1539.

80. Hougen I, Collister D, Bourrier M, et al. Safety of intravenous iron in dialysis: a systematic review and meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13:457-467.

81. Macdougall IC, Bhandari S, White C, et al. Intravenous iron dosing and infection risk in patients on hemodialysis: a prespecified secondary analysis of the PIVOTAL trial. J Am Soc Nephrol. 2020;31:1118-1127.

82. Fishbane S, Block GA, Loram L, et al. Effects of ferric citrate in patients with nondialysis-dependent CKD and iron deficiency anemia. J Am Soc Nephrol. 2017;28:1851-1858.

83. Kunutsor SK, Apekey TA, Walley J, et al. Ferritin levels and risk of type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis of prospective evidence. Diabetes Metab Res Rev. 2013;29:308-318.

84. Wang C, Graham DJ, Kane RC, et al. Comparative risk of anaphylactic reactions associated with intravenous iron products. JAMA. 2015;314: 2062-2068.

85. Li X, Kshirsagar AV. Rest easy with intravenous iron for dialysis patients? High dose IV iron safety. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13:363-365.

86. Li X, Cole SR, Kshirsagar AV, et al. Safety of dynamic intravenous iron administration strategies in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14:728-737.

87. Brookhart MA, Freburger JK, Ellis AR, et al. Infection risk with bolus versus maintenance iron supplementation in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2013;24:1151-1158.

88. Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. Nat Rev Nephrol. 2020;16:7-19. 89. Zoller H, Schaefer B, Glodny B. Iron-induced hypophosphatemia: an emerging complication. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017;26:266-275.

90. Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, et al. Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. JCI Insight. 2018;3: e124486.

91. Wolf M, Rubin J, Achebe M, et al. Effects of iron isomaltoside vs ferric carboxymaltose on hypophosphatemia in iron-deficiency anemia: two randomized clinical trials. JAMA. 2020;323:432-443.

92. Shimizu Y, Tada Y, Yamauchi M, et al. Hypophosphatemia induced by intravenous administration of saccharated ferric oxide: another form of FGF23-related hypophosphatemia. Bone. 2009;45:814-816.

93. Schouten BJ, Doogue MP, Soule SG, et al. Iron polymaltose-induced FGF23 elevation complicated by hypophosphataemic osteomalacia. Ann Clin Biochem. 2009;46:167-169.

94. Hanudel MR, Eisenga MF, Rappaport M, et al. Effects of erythropoietin on fibroblast growth factor 23 in mice and humans. Nephrol Dial Transplant. 2019;34:2057-2065.

95. Eisenga MF, Emans ME, van der Putten K, et al. Epoetin beta and Cterminal fibroblast growth factor 23 in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease. J Am Heart Assoc. 2019;8:e011130.

96. Rabadi S, Udo I, Leaf DE, et al. Acute blood loss stimulates fibroblast growth factor 23 production. Am J Physiol Renal Physiol. 2018;314:F132-F139.

97. Clinkenbeard EL, Hanudel MR, Stayrook KR, et al. Erythropoietin stimulates murine and human fibroblast growth factor-23, revealing novel roles for bone and bone marrow. Haematologica. 2017;102:e427-e430.

98. Wolf M, Koch TA, Bregman DB. Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. J Bone Miner Res. 2013;28:1793-1803.

99. Francis C, Courbon G, Gerber C, et al. Ferric citrate reduces fibroblast growth factor 23 levels and improves renal and cardiac function in a KDIGO executive conclusions JL Babitt et al.: Optimal anemia management: a KDIGO conference report 1292 Kidney International (2021) 99, 1280-1295mouse model of chronic kidney disease. Kidney Int. 2019;96:1346- 1358.

100. Block GA, Block MS, Smits G, et al. A pilot randomized trial of ferric citrate coordination complex for the treatment of advanced CKD. J Am Soc Nephrol. 2019;30:1495-1504.

101. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2008;359:584-592.

102. Isakova T, Xie H, Yang W, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. JAMA. 2011;305:2432-2439.

103. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. J Clin Invest. 2011;121:4393-4408.

104. Pastor-Arroyo EM, Gehring N, Krudewig C, et al. The elevation of circulating fibroblast growth factor 23 without kidney disease does not increase cardiovascular disease risk. Kidney Int. 2018;94:49-59.

105. van Vuren AJ, Gaillard C, Eisenga MF, et al. The EPO-FGF23 signaling pathway in erythroid progenitor cells: opening a new area of research. Front Physiol. 2019;10:304.

106. Agoro R, Montagna A, Goetz R, et al. Inhibition of fibroblast growth factor 23 (FGF23) signaling rescues renal anemia. FASEB J. 2018;32: 3752-3764.

107. Hanudel MR, Laster M, Salusky IB. Non-renal-related mechanisms of FGF23 pathophysiology. Curr Osteoporos Rep. 2018;16:724-729.

108. Czaya B, Faul C. The role of fibroblast growth factor 23 in inflammation and anemia. Int J Mol Sci. 2019;20:4195.

109. Kortman GAM, Reijnders D, Swinkels DW. Oral iron supplementation: potential implications for the gut microbiome and metabolome in patients with CKD. Hemodial Int. 2017;21(Suppl 1):S28-S36.

110. Savy M, Edmond K, Fine PE, et al. Landscape analysis of interactions between nutrition and vaccine responses in children. J Nutr. 2009;139: 2154S-2218S.

111. Stoffel NU, Uyoga MA, Mutuku FM, et al. Iron deficiency anemia at time of vaccination predicts decreased vaccine response and iron supplementation at time of vaccination increases humoral vaccine response: a birth cohort study and a randomized trial follow-up study in Kenyan infants. Front Immunol. 2020;11:1313.

112. Jiang Y, Li C, Wu Q, et al. Iron-dependent histone 3 lysine 9 demethylation controls B cell proliferation and humoral immune responses. Nat Commun. 2019;10:2935.

113. Pergola PE, Fishbane S, Ganz T. Novel oral iron therapies for iron deficiency anemia in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2019;26:272-291.

114. Locatelli F, Mazzaferro S, Yee J. Iron therapy challenges for the treatment of nondialysis CKD patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11: 1269-1280.

115. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, et al. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: an updated systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2016;68:677-690.

116. Pisani A, Riccio E, Sabbatini M, et al. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. Nephrol Dial Transplant. 2015;30: 645-652.

117. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. Lancet Haematol. 2017;4:e524-e533.

118. Schaefer B, Meindl E, Wagner S, et al. Intravenous iron supplementation therapy. Mol Aspects Med. 2020;75:100862.

119. Girelli D, Ugolini S, Busti F, et al. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. Int J Hematol. 2018;107:16-30.

120. Adkinson NF, Strauss WE, Macdougall IC, et al. Comparative safety of intravenous ferumoxytol versus ferric carboxymaltose in iron deficiency anemia: a randomized trial. Am J Hematol. 2018;93:683-690.

Nefrología al día · Sociedad Española de Nefrología · ISSN 2659-2606
https://nefrologiaaldia.org/articulo/homeostasis-y-manejo-del-potasio-en-el-enfermo-renal-2020/