

## Artículo original

## Impacto clínico y en costes sanitarios de alteraciones de potasio en pacientes con enfermedades cardiovasculares, metabólicas y renales crónicas



Santiago Jiménez-Marrero<sup>a,b</sup>, Miguel Cainzos-Achirica<sup>a,b,c,d</sup>, David Monterde<sup>e</sup>, Emili Vela<sup>e</sup>, Montse Cleries<sup>e</sup>, Luis García-Eroles<sup>e</sup>, Cristina Enjuanes<sup>a,b</sup>, Sergi Yun<sup>a,b,f</sup>, Alberto Garay<sup>a,b</sup>, Pedro Moliner<sup>a,b</sup>, Lidia Alcoberro<sup>a,b</sup>, Xavier Corbella<sup>b,f,g</sup> y Josep Comin-Colet<sup>a,b,h,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad Multidisciplinar de Insuficiencia Cardíaca Comunitaria (UMICO), Servicio de Cardiología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>c</sup> Johns Hopkins Ciccarone Center for the Prevention of Cardiovascular Disease, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore (MD), Estados Unidos

<sup>d</sup> Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Internacional de Cataluña, Barcelona, España

<sup>e</sup> Unitat d'Informació i Coneixement, Servei Català de la Salut (CatSalut), Barcelona, España

<sup>f</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>g</sup> Grupo de Evaluación de Determinantes de Salud y Políticas Sanitarias, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, España

<sup>h</sup> Departamento de Ciencias Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

## Historia del artículo:

Recibido el 20 de febrero de 2020

Aceptado el 4 de junio de 2020

On-line el 9 de septiembre de 2020

## Palabras clave:

Insuficiencia cardíaca crónica

Enfermedad renal crónica

Insuficiencia cardíaca

Hiperpotasemia

Hipertensión

Potasio

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Las alteraciones de la potasemia son frecuentes en las enfermedades cardiovasculares crónicas. El objetivo del estudio es evaluar las asociaciones de la hiperpotasemia y la hipopotasemia con eventos clínicos y costes sanitarios en pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, hipertensión y cardiopatía isquémica.

**Métodos:** Estudio longitudinal que incluyó a 36.269 pacientes de un Área de Salud que tuvieran al menos una de las afecciones mencionadas. Se utilizaron bases de datos administrativas, hospitalarias y de atención primaria. Se siguió a los participantes entre 2015 y 2017; estos tenían 55 o más años y al menos 1 medición de potasio. Se utilizaron 4 diseños analíticos para evaluar la prevalencia y la incidencia y el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

**Resultados:** La hiperpotasemia fue 2 veces más frecuente que la hipopotasemia. En los análisis ajustados, la hiperpotasemia se asoció de manera significativa con un mayor riesgo de muerte por todas las causas (HR de los modelos de regresión de Cox entre 1,31 y 1,68) y con un aumento de las probabilidades de que los gastos anuales de atención sanitaria superen el 85% (OR entre 1,21 y 1,29). Las asociaciones fueron aún mayores en los pacientes hipopotasémicos (HR para la muerte por todas las causas, 1,92-2,60; OR para los gastos de atención sanitaria > percentil 85, 1,81-1,85).

**Conclusiones:** Se necesitarían estudios experimentales para confirmar si la prevención de los trastornos del potasio reduce la mortalidad y los gastos sanitarios en estas enfermedades crónicas. Hasta entonces, nuestros hallazgos proporcionan conclusiones observacionales sobre la importancia de mantener normales las concentraciones de potasio.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Impact on clinical outcomes and health costs of deranged potassium levels in patients with chronic cardiovascular, metabolic, and renal conditions

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Potassium derangements are frequent among patients with chronic cardiovascular conditions. Studies on the associations between potassium derangements and clinical outcomes have yielded mixed findings, and the implications for health care expenditure are unknown. We assessed the population-based associations between hyperkalemia, hypokalemia and clinical outcomes and health care costs, in patients with chronic heart failure, chronic kidney disease, diabetes mellitus, hypertension, and ischemic heart disease.

**Methods:** Population-based, longitudinal study including up to 36 269 patients from a health care area with at least one of the above-mentioned conditions. We used administrative, hospital and primary care databases. Participants were followed up between 2015 and 2017, were aged  $\geq 55$  years and had at least

## Keywords:

Chronic heart failure

Chronic kidney disease

Heart failure

Hyperkalemia

Hypertension

Potassium

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.11.005>

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología (Planta 19), Hospital Universitari de Bellvitge, Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. Correo electrónico: [jcomin@bellvitgehospital.cat](mailto:jcomin@bellvitgehospital.cat) (J. Comin-Colet).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.06.016>

0300-8932/© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

1 potassium measurement. Four analytic designs were used to evaluate prevalent and incident cases and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors.

**Results:** Hyperkalemia was twice as frequent as hypokalemia. On multivariable-adjusted analyses, hyperkalemia was robustly and significantly associated with an increased risk of all-cause death (HR from Cox regression models ranging from 1.31–1.68) and with an increased odds of a yearly health care expenditure > 85th percentile (OR, 1.21–1.29). Associations were even stronger in hypokalemic patients (HR for all-cause death, 1.92–2.60; OR for health care expenditure > percentile 85th, 1.81–1.85).

**Conclusions:** Experimental studies are needed to confirm whether the prevention of potassium derangements reduces mortality and health care expenditure in these chronic conditions. Until then, our findings provide observational evidence on the potential importance of maintaining normal potassium levels.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

CI: cardiopatía isquémica  
 DM: diabetes mellitus  
 ERC: enfermedad renal crónica  
 ICC: insuficiencia cardiaca congestiva  
 SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona  
 TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos cardiovasculares, metabólicos y renales crónicos, como la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), la enfermedad renal crónica (ERC), la diabetes mellitus (DM), la cardiopatía isquémica (CI) y la hipertensión afectan a la homeostasis del potasio ( $K^+$ ) a través de varios mecanismos<sup>1–3</sup>. Entre ellos se encuentran los que tienen efectos negativos inherentes a los propios trastornos, así como los causados por algunos de sus tratamientos farmacológicos<sup>4</sup>. Todos ellos pueden conducir en última instancia a un déficit o un exceso de excreción de  $K^+$ . En consecuencia, las alteraciones del  $K^+$  y en especial la hiperpotasemia tienen una gran prevalencia en las personas con estos trastornos, que en distintos estudios se sitúa entre el 5,7% de una población con ERC en un seguimiento de 18 meses y un 8,2% en cohortes de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda<sup>3–6</sup>.

Esto ocurre especialmente en los pacientes a los que se administran inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA)<sup>5,6</sup>, como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), los inhibidores de la renina (IR), los inhibidores de la neprilisina el receptor de la angiotensina y (INRA) y los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM). A pesar de este efecto adverso frecuente, los beneficios generales en cuanto a supervivencia y otros resultados que se han demostrado en múltiples ensayos clínicos de referencia hacen de esos fármacos tratamientos con evidencia de clase I para estos trastornos, como la ICC<sup>7–9</sup>.

Hasta el momento, los estudios de las asociaciones existentes entre las alteraciones del  $K^+$  y los resultados clínicos han producido resultados contradictorios. En algunos estudios observacionales y metanálisis, se han descrito asociaciones tanto de la hipopotasemia como de la hiperpotasemia con un aumento del riesgo de mortalidad por cualquier causa en la ICC, la ERC y la DM<sup>5,10</sup>. En cambio, algunos análisis epidemiológicos recientes no han podido evidenciar una asociación entre las alteraciones del  $K^+$  y la mortalidad en pacientes con ICC<sup>11</sup>. Es de destacar que los análisis realizados respecto a esta importante pregunta de investigación mediante grandes bases de datos de asistencia sanitaria actualmente son escasos, al igual que ocurre con los estudios que han incluido evaluaciones del uso de recursos médicos y el gasto sanitario asociados con las alteraciones del  $K^+$ .

El objetivo del presente estudio es obtener un mejor conocimiento, desde una perspectiva poblacional, de las repercusiones que tienen las alteraciones de la concentración de  $K^+$  —tanto la hiperpotasemia como la hipopotasemia— en los resultados clínicos, el uso de recursos y el gasto sanitario en pacientes con trastornos cardiovasculares, metabólicos y renales crónicos (ICC, ERC, DM, hipertensión o CI), para quienes podrían estar indicados los iSRAA (IECA, ARA-II, ARM o IR).

## MÉTODOS

### Origen de los datos

Para el presente análisis, se vincularon 2 grandes bases de datos de asistencia sanitaria automatizadas, de base poblacional, derivadas de nuestro sistema de salud pública. Estas bases de datos captan una información relativa a la salud complementaria, longitudinal e individual de todos los residentes. En el presente análisis, se utilizó una de las bases de datos como origen de información sobre características sociodemográficas, trastornos médicos (codificados con el sistema de códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9.<sup>a</sup> Revisión, Modificación Clínica [CIE-9-MC] para los diagnósticos hospitalarios o con la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.<sup>a</sup> Revisión [CIE-10] para los diagnósticos generados en entornos de atención primaria, y el programa informático de clasificación clínica de ambas) y dispensación de medicación (codificada con el sistema de códigos de la clasificación anatómica-terapéutica-química). La otra base de datos se utilizó para identificar los eventos incidentes durante el seguimiento, determinar el uso de recursos de asistencia sanitaria y calcular los costes de asistencia relacionados. Además, se vincularon estas bases de datos a una tercera de resultados de análisis de laboratorio, que capta todos los resultados de análisis de laboratorio generados durante la asistencia clínica ordinaria, tanto en los hospitales como en atención primaria. Se dispone de esta última base de datos desde el 1 de enero de 2015.

### Contexto, periodo de estudio y población

Nuestros análisis se limitaron al área de asistencia de salud metropolitana de nuestro hospital, que incluye aproximadamente a 1.200.000 personas. El periodo de estudio se definió como el comprendido entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2017. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: *a*) edad  $\geq 55$  años en el momento de inclusión en el estudio, y *b*) disponer de al menos 1 determinación del  $K^+$  en suero durante el periodo de evaluación. Se aplicaron otros criterios adicionales para cada uno de los 4 análisis realizados, tal como se detalla a continuación.

### Diseño del estudio

Se utilizaron 4 enfoques de análisis para evaluar las asociaciones entre las alteraciones del  $K^+$  y los resultados del estudio, en diferentes conjuntos de supuestos: análisis de casos prevalentes, casos incidentes, casos prevalentes-consumidores (de iSRAA) prevalentes y casos incidentes-consumidores (de iSRAA) incidentes (tabla 1).

En el análisis de «casos prevalentes» (figura 1 del material adicional), se incluyó a los individuos que tenían al menos 1 trastorno cardiovascular, metabólico o renal crónico de interés (ICC, ERC, DM, hipertensión o CI) ya existente (prevalente) el 1 de enero de 2016 (con independencia de que estuvieran en tratamiento con iSRAA). Se buscó la evidencia de estos diagnósticos en la base de datos a través de definiciones basadas en los códigos de la CIE-9-MC, la CIE-10 y el programa informático de clasificaciones clínicas (tablas 1-3 del material adicional). En cada uno de estos individuos, se evaluó cualquier determinación de la concentración de  $K^+$  registrada en la base de datos entre el 1 de enero y el 31 de

**Tabla 1**  
Resumen de los diseños analíticos utilizados

Diseño analítico	Cronología de los trastornos	Exclusiones específicas	Participantes incluidos, n	Toma de iSRAA en la situación basal	Inicio (fecha índice)	Fecha índice modificada	Periodo de evaluación del K <sup>+</sup>	Final del seguimiento
Casos prevalentes	Prevalente	Ninguna	36.269	No requerido para la inclusión	1 de enero de 2016	Ninguna	1 de enero-31 de marzo de 2016	Hasta el 31 de marzo de 2017
Casos incidentes	Incidente	Casos prevalentes hasta el 1 de enero de 2016	8.241	No requerido para la inclusión	Cualquier fecha entre el 2 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2017	Ninguna	3 meses siguientes a la fecha índice	Hasta el 31 de diciembre de 2017 (12 meses de seguimiento máximo)
Casos prevalentes-consumidores prevalentes	Prevalente	Ninguna	24.251	Requerido para la inclusión	1 de enero de 2016	Ninguna	1 de enero-31 de marzo de 2016	Hasta el 31 de marzo de 2017
Casos incidentes-consumidores incidentes	Incidente	Casos prevalentes y de toma de iSRAA al 1 de enero de 2016	4.887	Requerido para la inclusión, en la fecha del diagnóstico del caso incidente o después	Cualquier fecha entre el 2 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2017	Fecha de la primera dispensación de iSRAA incidente	3 meses siguientes a la fecha índice modificada	Hasta el 31 de diciembre de 2017 (12 meses de seguimiento máximo)

iSRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

marzo de 2016 («periodo de evaluación»). Se obtuvo información sobre otras covariables de interés al final del periodo de evaluación (es decir, el 31 de marzo de 2016), excepto la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe), que se evaluó durante el año precedente. Los resultados clínicos se evaluaron entre el 31 de marzo de 2016 y hasta 12 meses de seguimiento (es decir, el 31 de marzo de 2017).

En el análisis de «casos incidentes» (figura 2 del material adicional), se incluyó a los individuos sin ninguna evidencia registrada de ninguno de los 5 trastornos de interés a 1 de enero de 2016, pero de los que se disponía de un primer registro de al menos 1 de estos trastornos entre el 2 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2017 («fecha índice»). Se evaluaron las concentraciones de K<sup>+</sup> de cada uno de los participantes entre la fecha índice y los 90 días posteriores («periodo de evaluación»). Se evaluaron las variables clínicas durante un periodo de hasta 12 meses después del periodo de evaluación de cada paciente.

Para su inclusión en el análisis de «casos prevalentes-consumidores prevalentes» (figura 3 del material adicional), los participantes debían haber sufrido al menos 1 trastorno de interés el 1 de enero de 2016 y haber recibido tratamiento con al menos 1 iSRAA (IECA, ARA-II, ARM o IR) en los 3 meses precedentes. El empleo de estos medicamentos se identificó a través de definiciones que combinaban los códigos de la clasificación anatómica-terapéutica-clínica (tabla 4 del material adicional). El resto del diseño analítico es comparable al del análisis de casos prevalentes ya descrito.

Por último, en el diseño de «casos incidentes-consumidores incidentes» (figura 4 del material adicional), los participantes no podían tener ninguna evidencia registrada de alguno de los trastornos de interés ni de uso de iSRAA al 1 de enero de 2016. El primer registro de como mínimo 1 trastorno de interés debía producirse entre el 2 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2017 («fecha índice»), junto con evidencia de dispensación posterior de al menos 1 iSRAA. La fecha de la primera dispensación de un fármaco iSRAA fue la «fecha índice modificada». A continuación, de cada uno de los participantes, se evaluaron todas las concentraciones de K<sup>+</sup> registradas en la base de datos entre la fecha índice modificada y los 90 días posteriores («periodo de evaluación»). Las demás características del diseño son similares a las del análisis de casos incidentes.

### Definición de los perfiles de K<sup>+</sup>

En cada uno de los 4 análisis, se examinaron los resultados de las pruebas de laboratorio registradas durante el periodo de evaluación para identificar las concentraciones de K<sup>+</sup> en suero. La hiperpotasemia se definió como K<sup>+</sup> en suero > 5,0 mEq/l; la hipopotasemia, como K<sup>+</sup> en suero < 3,5 mEq/l, y la normopotasemia, como K<sup>+</sup> en suero de ≥ 3,5 a ≤ 5 mEq/l.

Basándose en la(s) (1 o varias) determinaciones de la concentración de K<sup>+</sup> disponibles de cada participante durante el periodo de evaluación, se definieron *a priori* 6 perfiles clínicos: a) pacientes con «hipopotasemia»: los que tenían evidencia de 1 o 2 episodios de hipopotasemia (con al menos 7 días entre ellos; de lo contrario, se consideraba que formaban parte del mismo episodio) y ninguna evidencia de hiperpotasemia; b) pacientes con «hiperpotasemia»: los que habían tenido 1 o 2 episodios de hiperpotasemia durante el periodo de evaluación (con al menos 7 días entre los 2 episodios; de lo contrario se consideraba que formaban parte del mismo episodio) y ninguna evidencia de hipopotasemia; c) pacientes con «normopotasemia»: los que no tenían evidencia de hiperpotasemia ni de hipopotasemia durante el periodo de evaluación; d) pacientes con «hiperpotasemia recurrente»: los individuos con 3 o más episodios de hiperpotasemia y ninguna hipopotasemia; e) pacientes con «hipopotasemia recurrente»: los individuos con 3 o más episodios de hipopotasemia y ninguna hiperpotasemia; y f) pacientes con «alteraciones mixtas del K<sup>+</sup>»: los que habían tenido episodios tanto de hiperpotasemia como de hipopotasemia. El número muy bajo de participantes correspondientes a los grupos d a f (n < 5 en todos ellos) motivó su exclusión, y los análisis se limitaron a los pacientes con hiperpotasemia, hipopotasemia o normopotasemia.

### Otras covariables de interés

Se obtuvo información sobre otras covariables de interés al final del periodo de evaluación, como edad, sexo, índice de comorbilidad (mediante el agrupador de morbilidad de grupos de morbilidad ajustados y el sistema de clasificación de complejidad<sup>12</sup>) (tabla 5 del material adicional), los ingresos individuales, las medicaciones asociadas con alteraciones del K<sup>+</sup> (IECA, ARA-II, ARM, IR —si procedía—, bloqueadores beta, suplementos de K<sup>+</sup>, diuréticos del asa, antiinflamatorios no esteroideos, trimetoprim y macrólidos [véanse en la tabla 4 del material adicional las listas de códigos de la clasificación anatómica-terapéutica-química]), el tiempo de evolución de la enfermedad, el número de hospitalizaciones previas, el número de visitas previas a los servicios de urgencias y el número de determinaciones de las concentraciones de K<sup>+</sup> en suero.

### Resultados clínicos y uso de recursos de asistencia sanitaria

La variable principal de interés fue la muerte por cualquier causa. Se evaluaron también, como variables secundarias, las hospitalizaciones urgentes, las visitas en servicios de urgencias y las visitas en hospital de día. Todos los resultados se identificaron con la información registrada en la base de datos, que cubre la totalidad de los centros de asistencia sanitaria pública (hospitalaria y de atención primaria).

En un análisis exploratorio, se evaluaron también los gastos totales anuales de asistencia sanitaria de 2016. Estos cálculos se realizaron con la metodología aplicada en análisis anteriores del gasto de asistencia sanitaria llevados a cabo para pacientes con trastornos cardiovasculares crónicos<sup>13</sup>. El gasto de asistencia sanitaria se calculó mediante el gasto en euros por persona y año. Esto incluía los costes directos, como el gasto de farmacia o las facturas, que se asignaban a cada paciente individual a través de su número personal de identificación sanitaria. Se utilizaron los gastos indirectos para los centros de atención primaria, centros de asistencia hospitalaria y centros de enfermería especializada y se ponderaron según las visitas realizadas por los profesionales de la salud (es decir, enfermeras o médicos), los grupos relacionados con el diagnóstico y la duración de la estancia respectivamente. En la [tabla 6 del material adicional](#) se indican los costes medios asociados de asistencia sanitaria de Cataluña en 2016. El resultado de interés en este análisis se definió como un gasto global > centil 85 de la distribución de 2016 en nuestra zona.

## Análisis estadístico

Se describieron las características iniciales de la población del estudio incluida en cada uno de los 4 diseños de estudio (casos prevalentes, casos incidentes, casos prevalentes-consumidores prevalentes y casos incidentes-consumidores incidentes) en la fecha índice, en general y según el perfil de K<sup>+</sup> (hiperpotasemia, hipopotasemia, normopotasemia). Se compararon las variables cualitativas de los diversos grupos de K<sup>+</sup> mediante pruebas de la  $\chi^2$ , y las variables continuas con pruebas de ANOVA o pruebas no paramétricas, según procediera.

Se presentó la tasa de incidencia bruta de la primera aparición de cada una de las variables de valoración del estudio durante el seguimiento, cada 1.000 años-persona, para cada uno de los perfiles de K<sup>+</sup>. Se utilizaron también curvas de la función de supervivencia de Kaplan-Meier para describir gráficamente su supervivencia sin eventos.

Se utilizaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para calcular la *hazard ratio* (HR) con ajuste multivariante de cada uno de los objetivos clínicos, comparando a los pacientes con hiperpotasemia y con hipopotasemia, respectivamente, con los pacientes normopotasémicos (grupo de referencia) y con un ajuste respecto a los siguientes posibles factores de confusión: edad, sexo, grupos de morbilidad ajustados, uso de medicación, ingresos individuales y mediana de las TFGe durante el año precedente. En los análisis de casos prevalentes, se introdujo también un ajuste respecto al tiempo de evolución de la enfermedad, número de hospitalizaciones, número de visitas previas en servicios de urgencias y número de determinaciones del K<sup>+</sup> en suero (todo ello en los 6 meses anteriores al 1 de enero de 2016). Para los objetivos distintos de la mortalidad, se utilizaron modelos de Fine y Gray para tener en cuenta el riesgo competitivo con el de muerte.

Por último, para los análisis exploratorios del gasto de asistencia sanitaria, se utilizó una regresión logística para calcular los valores de *odds ratio* respectivamente con ajuste multivariante de un gasto anual total > centil 85 durante 2016, comparando a los pacientes con hiperpotasemia e hipopotasemia, respectivamente, con los pacientes normopotasémicos (grupo de referencia), con un ajuste respecto a los posibles factores de confusión antes enumerados.

## Análisis de subgrupos

Todos los análisis se llevaron a cabo en general por los casos incidentes de cada subgrupo de enfermedad por separado (ICC, ERC, DM, CI e hipertensión, no mutuamente excluyentes). Se presentaron también los resultados estratificados según el uso de ISRAA y según las categorías de TFGe (definidas en función de la mediana de las TFGe en el año precedente a la fecha índice).

## Ética de investigación

El comité de ética de investigación de nuestro hospital universitario e instituto de investigación aprobó por escrito el protocolo del estudio.

**Tabla 2**

Características basales de los participantes en el estudio incluidos en el análisis de casos prevalentes, en general y según el perfil de K<sup>+</sup>

	Todos	Normopotasémicos	Hiperpotasémicos	Hipopotasémicos
<b>Todos</b>	36.269	34.819 (96,0)	996 (2,7)	454 (1,3)
<i>Edad (años)</i>				
55-64	7.289	7.029 (96,4)	164 (2,2)	96 (1,3)
65-74	13.345	12.840 (96,2)	347 (2,6)	158 (1,2)
75-84	11.628	11.158 (96,0)	339 (2,9)	131 (1,1)
≥ 85	4.007	3.792 (94,6)	146 (3,6)	69 (1,7)
<i>Sexo</i>				
Varones	17.080	16.360 (95,8)	549 (3,2)	171 (1,0)
Mujeres	19.189	18.459 (96,2)	447 (2,3)	283 (1,5)
<i>Trastornos*</i>				
ICC	2.879	2.710 (94,1)	108 (3,8)	61 (2,1)
ERC	7.242	6.747 (93,2)	415 (5,7)	80 (1,1)
DM	12.484	11.824 (94,7)	535 (4,3)	125 (1,0)
HT	32.832	31.498 (95,9)	897 (2,7)	437 (1,3)
CI	2.971	2.816 (94,8)	122 (4,1)	33 (1,1)
<i>Categorías de TFGe</i>				
≥ 60	25.578	24.814 (97,0)	439 (1,7)	325 (1,3)
45-59	6.187	5.864 (94,8)	245 (4,0)	78 (1,3)
30-45	3.301	3.075 (93,2)	196 (5,9)	30 (0,9)
< 30	1.203	1.066 (88,6)	116 (9,6)	21 (1,7)

CI: cardiopatía isquémica; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; HT: hipertensión; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Los valores expresan n (%); los porcentajes se muestran por filas, y pueden no sumar el 100% a causa del redondeo. Todos los valores de p de las comparaciones con la prueba de la  $\chi^2$  de las diferentes categorías de K<sup>+</sup> fueron < 0,001. Los individuos incluidos en este análisis fueron los que tenían al menos 1 trastorno de interés al 1 de enero de 2016.

\* Los grupos no son mutuamente excluyentes; el mismo paciente podría tener varios trastornos de interés simultáneamente.

## RESULTADOS

### Población del estudio

En la [tabla 1](#) se muestra el número de individuos incluidos en cada uno de los 4 análisis. La población de estudio más amplia fue la del análisis de casos prevalentes (n = 36.269).

### Características basales de los participantes en el estudio

En la [tabla 2](#) se resumen las características de los participantes incluidos en el análisis de casos prevalentes. El porcentaje de mujeres fue ligeramente superior (52,9%) al de varones, y el estrato de edad con más pacientes fue el de 65 a 74 años. El trastorno de interés con mayor prevalencia fue la hipertensión (90,5%), mientras que la CI y la ICC fueron los menos frecuentes (el 8,2 y el 7,9% respectivamente). La mayoría de los participantes tenían una TFGe normal en la situación basal (≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Se observaron tendencias similares en la población del estudio incluida en el análisis de casos prevalentes-consumidores prevalentes. En cambio, en los análisis de casos incidentes hubo un porcentaje ligeramente superior de varones que de mujeres, y el estrato de edad con más pacientes fue el grupo de 75 a 84 años. De nuevo, la hipertensión fue el trastorno de interés más frecuente ([tablas 7-9 del material adicional](#)).

### Frecuencia de las anomalías del K<sup>+</sup> en el periodo de evaluación

En la población del estudio incluida en el análisis de casos prevalentes ([tabla 2](#)), la inmensa mayoría de los participantes

**Tabla 3**  
Tasas de incidencia de los resultados del estudio durante el seguimiento para los análisis de casos prevalentes y casos incidentes, en general y según el perfil de K<sup>+</sup>

	Casos prevalentes			Casos incidentes			Casos prevalentes- consumidores prevalentes			Casos incidentes- consumidores incidentes		
	n	T-P	TI	n	T-P	TI	n	T-P	TI	n	T-P	TI
<i>Muerte por cualquier causa</i>												
Todos	1.494	35.582	41,99	718	8.310	86,40	861	23.862	36,08	415	4.919	84,37
Normopotasémicos	1.366	34.202	39,94	639	7.787	82,06	783	22.962	34,10	373	4.602	81,05
Hiperpotasémicos	75	958	78,29	45	334	134,73	52	661	78,67	25	215	116,28
Hipopotasémicos	53	422	125,59	34	189	179,89	26	239	108,79	17	102	166,67
<i>Hospitalización</i>												
Todos	6.160	32.176	191,45	2.014	7.788	258,60	4.072	21.632	188,24	1236	4.622	267,42
Normopotasémicos	5.853	30.979	188,93	1.863	7.327	254,27	3.883	20.837	186,35	1140	4.327	263,46
Hiperpotasémicos	223	828	269,32	92	307	299,67	141	587	240,20	60	202	297,03
Hipopotasémicos	84	369	227,64	59	154	383,12	48	208	230,77	36	93	387,10
<i>Visitas en SU</i>												
Todos	13.658	27.375	498,92	3.319	7.521	441,30	9.038	18.491	488,78	2040	4452	458,22
Normopotasémicos	13.065	26.378	495,30	3.089	7.057	437,72	8.660	17.826	485,81	1.904	4.166	457,03
Hiperpotasémicos	422	693	608,95	141	296	476,35	280	491	570,26	86	195	441,03
Hipopotasémicos	171	304	562,50	89	168	529,76	98	174	563,22	50	91	549,45
<i>Visitas de hospital de día</i>												
Todos	1.105	34.886	31,67	380	8.054	47,18	745	23.395	31,84	236	4.771	49,47
Normopotasémicos	1.047	33.541	31,22	337	7.557	44,59	711	22.517	31,58	212	4.466	47,47
Hiperpotasémicos	43	933	46,09	25	318	78,62	24	645	37,21	14	209	66,99
Hipopotasémicos	15	412	36,41	18	179	100,56	10	233	42,92	10	96	104,17

SU: servicio de urgencias; TI: tasa de incidencia; T-P: tiempo-persona.

El seguimiento para los análisis de casos prevalentes fue de hasta 12 meses y para los análisis de casos incidentes, hasta 21 meses. Las tasas de incidencia se expresan cada 1.000 años-persona.

presentaron normopotasemia (96%) en el periodo de evaluación de 3 meses, y hubo más del doble de individuos con hiperpotasemia (2,7%) que con hipopotasemia (1,3%). La prevalencia de la hiperpotasemia fue mayor en los varones que en las mujeres, y aumentaba con la edad y con menores TFGe (el 9,6% de los individuos con TFGe < 30). De los participantes con los diversos trastornos de interés, la prevalencia máxima de hiperpotasemia fue la observada en los individuos con ERC. La hipopotasemia fue más frecuente en las mujeres y en los pacientes con ICC.

Se observaron tendencias similares para la hiperpotasemia y la hipopotasemia en los casos prevalentes que tomaban al menos 1 iSRAA a 1 de enero de 2016 (tabla 8 del material adicional), aunque la prevalencia de la hiperpotasemia fue ligeramente superior en esta población, en especial en algunos subgrupos específicos (p. ej., una prevalencia del 11,0% en los que tenían TFGe < 30). El uso de ARM se asoció con una prevalencia de hiperpotasemia superior (4,8%) que con el uso de IECA o ARA-II. En los análisis de casos incidentes y de casos incidentes-consumidores incidentes (tablas 7-9 del material adicional), la frecuencia total de hiperpotasemia fue más alta que la observada en los análisis de casos prevalentes (el 4,0 y el 4,4% respectivamente). Lo mismo se observó en cuanto a la hipopotasemia (el 2,3 y el 2,1%).

### Incidencia bruta de los parámetros de valoración del estudio durante el seguimiento

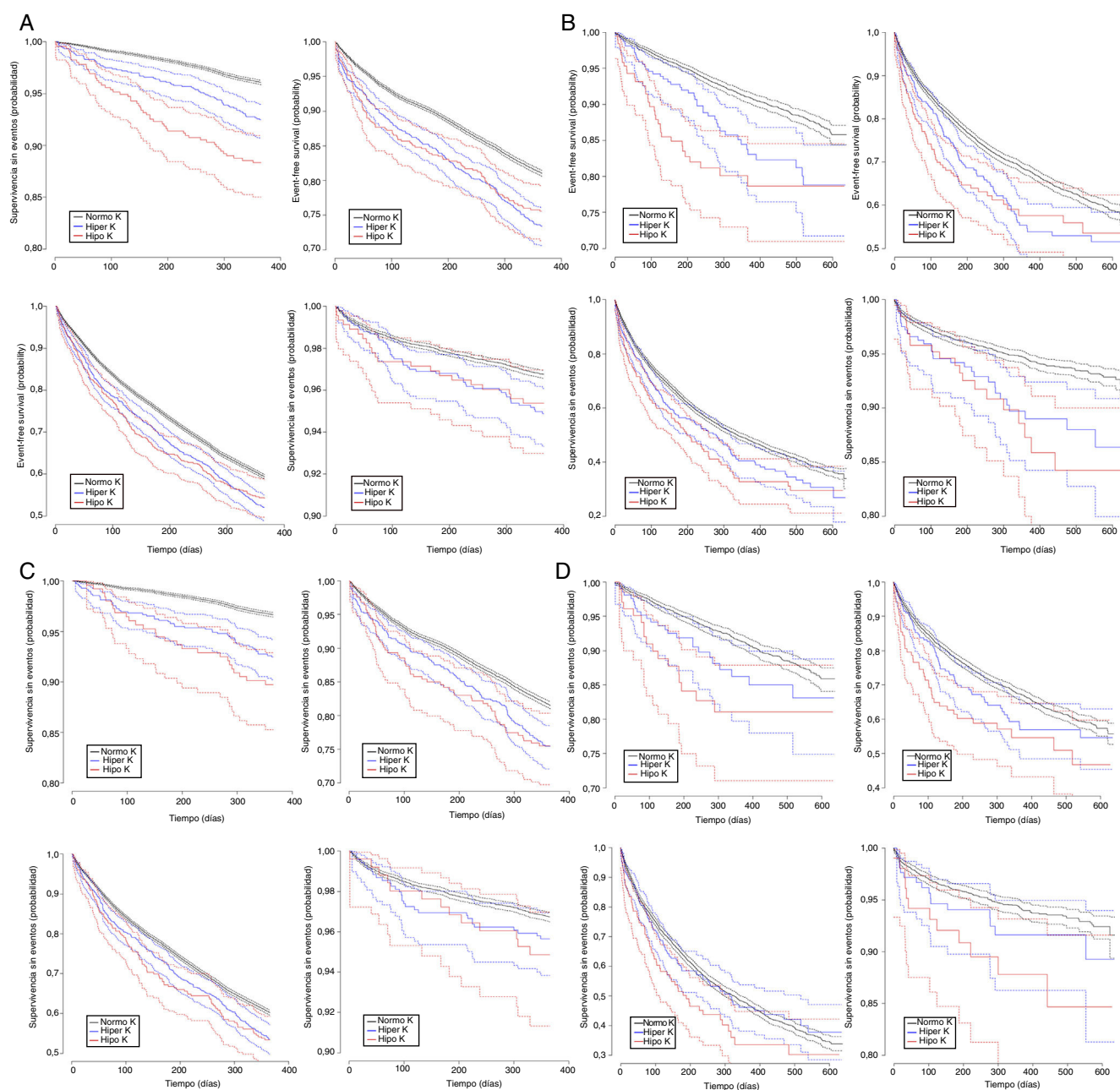
En la tabla 3 se presentan las tasas de incidencia bruta de los eventos del estudio durante el seguimiento, en general y según el perfil del K<sup>+</sup>. Las visitas en servicios de urgencias fueron el evento más frecuente (tasas de incidencia, 441-498/1.000 años-persona), mientras que la muerte por cualquier causa y las visitas en hospital de día fueron los menos frecuentes. En todos los eventos, se observaron tasas superiores en los análisis de casos incidentes que en los de casos prevalentes. En todos los análisis, la hiperpotasemia se asoció con unas tasas de incidencia bruta de mortalidad por cualquier causa superiores que en los pacientes normopotasémicos (tasas de incidencia en el análisis de casos prevalentes

de 39,94 y 78,29/1.000 años-persona). Sin embargo, las tasas más altas de mortalidad por cualquier causa fueron las que se dieron en los individuos con hipopotasemia (tasa de incidencia en el análisis de casos prevalentes, 125,59/1.000 años-persona). La hiperpotasemia y la hipopotasemia se asociaron también con unas tasas de incidencia brutas de hospitalización, visitas en servicios de urgencias y visitas en hospital de día superiores a las observadas en los pacientes con normopotasemia. Más concretamente, por lo que respecta a la hospitalización y las visitas en servicios de urgencias, la tasa de incidencia bruta en los análisis de prevalentes (casos y consumidores) fue mayor en los pacientes con hiperpotasemia que en los demás grupos. En cambio, por lo que respecta a los análisis de incidentes, estas tasas fueron mayores en los pacientes con hipopotasemia que en los demás grupos.

Se observaron resultados coherentes en los análisis realizados con gráficos de la función de supervivencia de Kaplan-Meier (figura 1A-D). Hubo una tendencia a una peor supervivencia sin eventos en los participantes con hiperpotasemia y con hipopotasemia que en los normopotasémicos en los 4 parámetros de valoración clínica del estudio. Los intervalos de confianza del 95% (IC95%) fueron más estrechos en los análisis de casos prevalentes y más amplios en los análisis de casos incidentes. Por último, las diferencias de supervivencia sin eventos entre los individuos con anomalías de K<sup>+</sup> y los participantes con normopotasemia fueron especialmente destacadas por lo que respecta a la muerte por cualquier causa, de tal manera que el peor pronóstico fue el observado en los participantes con hipopotasemia.

### Asociaciones con ajuste multivariante entre las alteraciones del K<sup>+</sup> y los resultados clínicos

En la tabla 4 se resumen los resultados de los análisis de regresión con ajuste multivariante que comparan el riesgo de cada uno de los 4 parámetros de valoración del estudio en los individuos con hiperpotasemia o con hipopotasemia (frente a los normopotasémicos), aplicando un ajuste respecto a posibles factores de confusión. La hipopotasemia se asoció con un aumento del riesgo de muerte por cualquier causa en comparación con la normopotasemia, con



**Figura 1.** Curvas de función de supervivencia acumulada de Kaplan-Meier para la muerte por cualquier causa (arriba a la izquierda), la hospitalización (arriba a la derecha), las visitas en SU (abajo a la izquierda) y las visitas en hospital de día (abajo a la derecha), en el análisis de casos prevalentes (A), el análisis de casos incidentes (B), el análisis de casos prevalentes-consumidores prevalentes (C) y el análisis de casos incidentes-consumidores incidentes (D). Hiper K: hiperpotasemia; Hipo K: hipopotasemia; Normo K: normopotasemia; SU: servicio de urgencias.

incrementos del riesgo de entre el 31 y el 68% según el enfoque analítico utilizado. El IC95% incluía el valor nulo tan solo en el análisis de casos incidentes-consumidores incidentes. El riesgo de muerte fue aún mayor en los individuos con hipopotasemia, con valores de HR entre 1,92 y 2,70 según el método de análisis empleado, y todos los IC95% estuvieron por encima de 1,00.

Por lo que respecta a los otros parámetros de valoración clínicos, se observaron tendencias más débiles a un aumento del riesgo de hospitalización, visitas en servicio de urgencias y visitas en hospital de día en los individuos con hiperpotasemia que en los normopotasémicos, si bien todos los IC95% incluían el valor nulo. En cuanto a la hipopotasemia, en los análisis de casos incidentes hubo asociaciones fuertes y estadísticamente significativas con la hospitalización (HR = 1,41; IC95%, 1,09-1,82), las visitas en servicios de urgencias (HR = 1,30; IC95%, 1,06-1,60) y las visitas en hospital de día

(HR = 1,95; IC95%, 1,23-3,08). El análisis de casos incidentes-consumidores incidentes produjo resultados similares en los pacientes con hipopotasemia, aunque los IC95% fueron más amplios.

### Análisis de subgrupos

Los análisis de subgrupos para cada trastorno prevalente/incidente se vieron limitados por el bajo número absoluto de eventos que se produjeron en los diferentes estratos (tablas 10-12 del material adicional), y no se pudo realizar en la población de casos incidentes-consumidores incidentes. En el análisis de casos prevalentes, las asociaciones más fuertes entre alteraciones del  $K^+$  y muerte por cualquier causa fueron las observadas en pacientes con ERC.

**Tabla 4**Asociaciones entre las anomalías del K<sup>+</sup> y los resultados del estudio clínico durante el seguimiento

	Muerte por cualquier causa	Hospitalización	Visita en SU	Visita de hospital de día
<i>Análisis de casos prevalentes</i>				
Normopotasémicos	1,00 (Ref.)	1,00 (Ref.)	1,00 (Ref.)	1,00 (Ref.)
Hiperpotasémicos	1,32 (1,04-1,67)	1,14 (1,00-1,29)	1,07 (0,98-1,18)	1,21 (0,91-1,60)
Hipopotasémicos	2,60 (1,97-3,43)	1,16 (0,94-1,43)	1,07 (0,92-1,24)	1,15 (0,74-1,78)
<i>Análisis de casos incidentes</i>				
Normopotasémicos	1,00 (Ref.)	1,00 (Ref.)	1,00 (Ref.)	1,00 (Ref.)
Hiperpotasémicos	1,50 (1,11-2,04)	1,14 (0,95-1,37)	1,10 (0,94-1,29)	1,52 (1,04-2,22)
Hipopotasémicos	2,11 (1,49-2,98)	1,41 (1,09-1,82)	1,30 (1,06-1,60)	1,95 (1,23-3,08)
<i>Análisis de casos prevalentes-consumidores prevalentes</i>				
Normopotasémicos	1,00 (Ref.)	1,00 (Ref.)	1,00 (Ref.)	1,00 (Ref.)
Hiperpotasémicos	1,68 (1,27-2,24)	1,11 (0,95-1,30)	1,08 (0,96-1,21)	1,11 (0,77-1,60)
Hipopotasémicos	2,70 (1,82-4,00)	1,16 (0,89-1,52)	1,08 (0,89-1,32)	1,26 (0,73-2,19)
<i>Análisis de casos incidentes-consumidores incidentes</i>				
Normopotasémicos	1,00 (Ref.)	1,00 (Ref.)	1,00 (Ref.)	1,00 (Ref.)
Hiperpotasémicos	1,31 (0,87-1,96)	1,08 (0,85-1,37)	0,96 (0,78-1,18)	1,22 (0,73-2,04)
Hipopotasémicos	1,92 (1,17-3,14)	1,51 (1,09-2,10)	1,22 (0,93-1,62)	1,90 (1,04-3,45)

SU: servicio de urgencias.

Los análisis respecto a hospitalización, visitas en SU y visitas de hospital de día fueron los riesgos en competencia con la muerte. Los modelos se ajustaron respecto a edad, sexo, ingresos individuales, comorbilidades, tasa de filtrado glomerular estimada y toma de fármacos (todos los análisis), más los factores de tiempo de evolución de la enfermedad, hospitalizaciones previas, visitas previas en SU y determinaciones previas del K<sup>+</sup> en suero (análisis de casos prevalentes y de casos prevalentes-consumidores prevalentes).

**Tabla 5**Asociaciones entre las anomalías del K<sup>+</sup> y los gastos anuales de asistencia sanitaria

Costes anuales de asistencia sanitaria > centil 85	
<i>Análisis de casos prevalentes</i>	
Normopotasémicos	1,00 (Ref.)
Hiperpotasémicos	1,21 (1,02-1,43)
Hipopotasémicos	1,81 (1,43-2,30)
<i>Análisis de casos prevalentes-consumidores prevalentes</i>	
Normopotasémicos	1,00 (Ref.)
Hiperpotasémicos	1,29 (1,06-1,58)
Hipopotasémicos	1,85 (1,36-2,51)

Los modelos se ajustaron respecto a edad, sexo, ingresos individuales, comorbilidades, tasa de filtrado glomerular estimada, uso de medicación, tiempo de evolución de la enfermedad, hospitalizaciones previas, visitas previas en servicios de urgencias y determinaciones previas del K<sup>+</sup> en suero.

### Asociaciones entre alteraciones del K<sup>+</sup> y gasto anual de asistencia sanitaria

En los análisis en los que se evaluó el gasto anual de asistencia sanitaria en los casos prevalentes (tabla 5), los pacientes con hiperpotasemia presentaron una probabilidad con ajuste multivariante de tener un gasto anual de asistencia sanitaria > centil 85 superior a la de los pacientes normopotasémicos, con incrementos de probabilidad de entre un 21 y un 29%. La asociación fue aún más intensa para los pacientes con hipopotasemia que para los normopotasémicos (incremento de la probabilidad de entre un 81 y un 85%).

## DISCUSIÓN

Se ha realizado un análisis longitudinal, de base poblacional, con la inclusión de una población amplia de pacientes con trastornos cardiometabólicos crónicos prevalentes o incidentes. La hiperpotasemia fue el doble de frecuente que la hipopotasemia en los pacientes con alteraciones del potasio en suero, y fue más común en los varones y en los individuos de más edad, mientras que la hipopotasemia fue más frecuente en las mujeres. Con independencia del enfoque analítico

utilizado, en comparación con los pacientes normopotasémicos, los que tenían hiperpotasemia presentaron una peor tasa bruta de supervivencia sin eventos por lo que respecta a la muerte por cualquier causa, la hospitalización, las visitas en servicios de urgencias y las visitas de hospital de día. Las tasas brutas de supervivencia sin eventos fueron aún peores en los pacientes con hipopotasemia. En los análisis con ajuste multivariante, la hiperpotasemia mostró una asociación robusta y significativa con un aumento del riesgo de muerte por cualquier causa (con un incremento del riesgo de entre un 31 y un 68%) y con un aumento de la probabilidad de que el gasto anual de asistencia sanitaria fuera > centil 85 (incremento de la probabilidad de entre el 21 y el 29%). Estas asociaciones fueron aún de mayor magnitud en los pacientes con hipopotasemia.

Dentro de nuestro conocimiento, este es el primer estudio en el que se ha evaluado la importancia de las alteraciones del K<sup>+</sup> (incluidas la hiperpotasemia y la hipopotasemia, identificadas con datos de análisis de laboratorio tanto en el entorno hospitalario como en el de atención primaria) en la práctica clínica real, así como sus asociaciones con eventos clínicos, como la muerte por cualquier causa, el uso de recursos de asistencia sanitaria y el gasto de asistencia sanitaria. Los estudios previos se han centrado principalmente en la hiperpotasemia sola y/o un conjunto menor de trastornos crónicos subyacentes<sup>14</sup>. Esto, junto con algunas observaciones discrepantes presentadas en algunos estudios, resaltaba la necesidad de nuevas investigaciones en este campo para evaluar las 2 anomalías del K<sup>+</sup> clínicamente trascendentes (hiperpotasemia e hipopotasemia) y en múltiples trastornos crónicos.

Nuestros resultados específicos respecto a la hiperpotasemia y su asociación con la muerte por cualquier causa y con la hospitalización son coherentes con los de estudios previos que se limitaron al estudio de la hiperpotasemia como variable de exposición de interés<sup>15-17</sup>. Por ejemplo, en una cohorte de pacientes con ICC de Dinamarca, la hiperpotasemia se asoció con diversos resultados adversos, entre ellos un mayor riesgo de muerte por cualquier causa en un ajuste multivariante. Es de destacar que en ese estudio, que utilizó un periodo de evaluación de las concentraciones de K<sup>+</sup> en suero más prolongado que el nuestro, casi el 40% de los pacientes con ICC presentaron hiperpotasemia durante el seguimiento, y la hiperpotasemia recurrente fue también un fenómeno frecuente<sup>16</sup>. En un análisis realizado con los datos de los estudios *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) y *Cardiovascular Health Study* (CHS), ambos de Estados Unidos, la hiperpotasemia se asoció también con la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad de causa cardiovascular en individuos aparente-

mente sanos de la población general<sup>17</sup>. En esos estudios no se evaluó la hipopotasemia ni otros trastornos crónicos o el gasto sanitario.

Nuestros resultados son coherentes también con los de los pocos análisis en los que se ha evaluado todo el espectro de las concentraciones de  $K^+$  en pacientes con trastornos crónicos especificados. La mayor parte de ellos han descrito una relación en forma de U entre las concentraciones de  $K^+$  en suero y el riesgo de eventos clínicos, incluida la hospitalización y la muerte. Por ejemplo, en una cohorte clínica de pacientes con ICC que fueron objeto de un seguimiento en un contexto ambulatorio, Núñez et al.<sup>18</sup> observaron que las concentraciones de  $K^+$  en suero se asociaban de manera independiente con la mortalidad. De manera similar a lo indicado por nuestros resultados, los autores observaron que los pacientes con hipopotasemia tenían un riesgo de mortalidad mayor aún que el de los pacientes con hiperpotasemia al comparar estos grupos con el de pacientes normopotásémicos. En cambio, Collins et al.<sup>5</sup>, observaron una relación en forma de J entre las concentraciones de  $K^+$  y los resultados clínicos en pacientes con ERC, DM e ICC, con asociaciones ligeramente más potentes para la hiperpotasemia que para la hipopotasemia. En comparación con nuestro estudio, no se incluyó la hipertensión ni la CI, y los autores introdujeron un ajuste para un conjunto menor de posibles factores de confusión (p. ej., no se incluyó ninguna medida de la gravedad de la enfermedad, y los análisis no se ajustaron por las características socioeconómicas). Además, no se realizaron análisis del gasto de asistencia sanitaria en ninguno de estos estudios.

Nuestro estudio tiene implicaciones clínicas importantes. Las asociaciones potentes e independientes entre las alteraciones del  $K^+$  y los eventos clínicos que se observaron en nuestros análisis con ajuste multivariante proporcionan un mayor fundamento observacional para mantener la normopotasemia en estos pacientes e indican que las medidas destinadas a prevenir las anomalías del  $K^+$  en suero de los pacientes con trastornos crónicos con alto riesgo de hiperpotasemia o hipopotasemia (p. ej., pacientes con ICC, en especial los tratados con iSRAA y múltiples diuréticos) podrían reducir la mortalidad, los ingresos hospitalarios y los costes de asistencia sanitaria. El hecho de que las asociaciones fueran uniformes al utilizar cualquiera de los 4 enfoques analíticos refuerza también nuestras conclusiones. Así pues, se puede plantear la hipótesis de que los quelantes del  $K^+$  destinados a reducir el riesgo de hiperpotasemia, que estabilizan la homeostasis del  $K^+$  en los pacientes con estos trastornos crónicos, puedan desempeñar un papel importante en el tratamiento de estos pacientes, en especial los que reciben iSRAA, que son fármacos de clase I para el tratamiento de trastornos como la ICC, pero que a su vez aumentan el riesgo de hiperpotasemia. Asimismo el uso de suplementos de potasio para tratar o prevenir la hipopotasemia en los pacientes con ICC cuyo tratamiento diurético se ajusta al alza puede tener consecuencias importantes para el futuro tratamiento estándar de estos pacientes. No obstante, serán necesarios estudios experimentales para confirmar estas observaciones e hipótesis.

### Fortalezas del estudio

Nuestro estudio tiene varios puntos fuertes importantes en comparación con la investigación previa llevada a cabo en este campo. Se utilizó una base de datos de población muy grande y se incluyó un gran número de pacientes con cada uno de los trastornos de interés. Ello incrementó la potencia estadística general y la precisión en comparación con otros estudios previos realizados en cohortes clínicas de menor tamaño. La elaboración de modelos para una exposición potencialmente recurrente y que varía en el tiempo como las concentraciones de  $K^+$  en suero resulta difícil, y se han descrito varios enfoques de modelización en la literatura. El diseño resulta aún más complejo cuando se considera la exposición a fármacos específicos, y son necesarios métodos de farmacoepidemiología. Así pues, para el presente análisis, se utilizaron diversos diseños de estudio y enfoques analíticos, con el objetivo de maximizar la robustez de los resultados y minimizar su sensibilidad a los supuestos del diseño de estudio específico y los posibles sesgos. La uniformidad de los resultados observados con los diversos enfoques analíticos empleados refuerza en mayor medida la validez de nuestros resultados.

Además, con objeto de reducir al mínimo la posibilidad de que hubiera factores de confusión residuales, se aplicaron ajustes para varios factores de confusión potenciales. Concretamente, se utilizaron datos

actualizados detallados de la TFGe basal para asegurar un ajuste adecuado respecto a esta covariable clave. Dado que la TFGe y las concentraciones de  $K^+$  están fuertemente correlacionadas, esta información se obtuvo antes del periodo de evaluación (y no durante ese periodo) en cada uno de los participantes, lo cual permitió introducir un ajuste respecto a la TFGe basal al tiempo que se minimizaban la colinealidad y el sobreajuste.

### Limitaciones del estudio

El presente estudio tiene también algunas limitaciones. En primer lugar, como en cualquier análisis que utilice información generada a partir de la asistencia ordinaria y registrada en bases de datos de asistencia sanitaria administrativas grandes, es posible que haya una infraidentificación de los trastornos de salud. Esto puede haber llevado a cierta subestimación de los trastornos cardiometabólicos de interés evaluados, pero es improbable que esto haya afectado a las asociaciones descritas en los individuos en los que se habían registrado los trastornos. Además, no puede descartarse que haya algunos factores de confusión residuales en el ajuste respecto a las comorbilidades en los análisis multivariantes. No obstante, la estrategia analítica multivariante utilizada fue muy amplia, con la inclusión de un ajuste respecto a los grupos de morbilidad ajustados, que son una medida de resumen de la complejidad y la comorbilidad, y respecto a otras características clínicamente trascendentes como el tiempo de evolución de la enfermedad y las hospitalizaciones previas, que es de prever que permitan captar diferencias iniciales en la probabilidad de eventos incidentes en los distintos grupos.

En segundo lugar, aunque el tamaño de la muestra total del estudio es muy grande, el número de pacientes de algunos subgrupos concretos es relativamente bajo. Esto limita la capacidad de evaluar las asociaciones en algunos subgrupos específicos, como el de pacientes con hiperpotasemia o hipopotasemia recurrente y el de pacientes con alteraciones mixtas del  $K^+$ . Es de destacar que la inclusión en la población del estudio de individuos sin determinaciones del  $K^+$  —a los que se excluyó del análisis— no habría reducido esta dificultad, ya que el problema de los bajos números de pacientes afectaba a los estratos de hiperpotasemia o hipopotasemia y no a los grupos de normopotasemia. Dado que el bajo número de eventos es un problema frecuente en los estudios de investigación farmacoepidemiológica, pueden ser necesarios estudios más amplios basados en la combinación de múltiples bases de datos de base poblacional para caracterizar las asociaciones existentes entre las alteraciones del  $K^+$  y los eventos incidentes en subgrupos específicos de pacientes.

Por último, en nuestros análisis del gasto de asistencia sanitaria se utilizó un cálculo publicado del gasto de asistencia sanitaria total. No obstante, se pretende utilizar este cálculo para todo un año natural concreto (p. ej., 2016) y no para periodos de duración diferente, como los que se permitieron en nuestros análisis de casos incidentes. Por consiguiente, no se pudo realizar estos análisis en los diseños de casos incidentes. De manera más general, dada su poca granularidad, estos análisis deben considerarse generadores de hipótesis y se deberá considerar la realización de evaluaciones de economía de la salud más detalladas en cohortes clínicas más pequeñas.

### CONCLUSIONES

En este amplio estudio longitudinal, de base poblacional, con la inclusión de 36.269 pacientes con trastornos crónicos cardiovasculares-metabólicos-renales (ICC, ERC, DM, hipertensión o CI) prevalentes o incidentes, la hiperpotasemia mostró una asociación robusta e independiente con el aumento del riesgo de muerte por cualquier causa y con el aumento del gasto de asistencia sanitaria, en comparación con lo observado en los pacientes con normopotasemia. Estas asociaciones fueron aún más importantes en los pacientes con hipopotasemia. Aunque serán necesarios estudios experimentales para comprender mejor la seguridad y la eficacia de las intervenciones destinadas a estabilizar la homeostasis del  $K^+$  en los pacientes con trastornos cardiometabólicos y renales crónicos, por el momento nuestros resultados aportan una



evidencia observacional robusta de la importancia de mantener unas concentraciones de K<sup>+</sup> normales en estos pacientes, que con frecuencia están en alto riesgo de sufrir alteraciones del K<sup>+</sup>.

## FINANCIACIÓN

El presente estudio fue financiado por una subvención de investigación no condicionada de Vifor Pharma.

## CONFLICTO DE INTERESES

J. Comin-Colet ha recibido pagos por conferencias de Vifor Pharma. J. Comin-Colet y M. Cainzos-Achirica han participado en otros proyectos de investigación financiados por subvenciones no condicionadas de Vifor Pharma. Los demás autores no tienen conflictos de intereses.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Las alteraciones del potasio se han estudiado anteriormente, en especial la hiperpotasemia, en múltiples trastornos crónicos por separado, en especial en la ERC.
- La hiperpotasemia parece asociada con unos resultados clínicos peores, como mínimo en la ICC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40% y ERC. La hipopotasemia se ha analizado con menos frecuencia.
- En estudios previos se han descrito algunos resultados poco uniformes, lo cual resalta la necesidad de mayor investigación en este campo.
- Nuestros resultados son coherentes con los de estudios previos que han relacionado la hiperpotasemia con los resultados clínicos y con los de los pocos análisis existentes en los que se ha evaluado el espectro completo de las concentraciones de K<sup>+</sup>.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este estudio añade una perspectiva de base poblacional de las alteraciones del potasio en el espectro completo de 5 trastornos cardiovasculares crónicos que son frecuentes en la práctica clínica cotidiana (ERC, ICC, DM, hipertensión, CI).
- Se evaluó no solo la frecuencia de la hiperpotasemia y la hipopotasemia, sino también su asociación clínica con eventos clave como la mortalidad y la hospitalización.
- En análisis previos, los trastornos crónicos se evaluaron por separado en poblaciones diferentes, que eran menos comparables.
- Hasta donde nosotros sabemos, este es el primer estudio en el que se ha evaluado la asociación entre las alteraciones del potasio, los resultados clínicos y los costes y el gasto de asistencia sanitaria.

## ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.06.016>

## BIBLIOGRAFÍA

1. De Nicola L, Di Lullo L, Paoletti E, Cupisti A, Bianchi S. Chronic hyperkalemia in non-dialysis CKD: controversial issues in nephrology practice. *J Nephrol*. 2018;31:653–664.
2. Kjeldsen KP, Schmidt TA. Potassium homeostasis and pathophysiology of hyperkalemia. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21:A2–A5.
3. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalemia 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.
4. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74:682–695.
5. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, et al. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure. *Chronic Kidney Disease and/or Diabetes Am J Nephrol*. 2017;46:213–221.
6. Crespo-Leiro MG, Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, et al. Hyperkalemia in heart failure patients in Spain and its impact on guidelines and recommendations: ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:313–323.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
8. Yancy CW, Januzzi Jr JL, Allen LA, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:201–230.
9. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017b ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018;138:e426–e483.
10. Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, et al. CKD Prognosis Consortium. Serum Potassium And Adverse Outcomes Across The Range Of Kidney Function: A Ckd Prognosis consortium Meta-Analysis. *Eur Heart J*. 2018;39:1535–1542.
11. Basnet S, Dhital R, Tharu B, Ghimire S, Poudel DR, Donato A. Influence of abnormal potassium levels on mortality among hospitalized heart failure patients in the US: data from National Inpatient Sample. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2019;9:103–107.
12. Monterde D, Vela E, Clèries M. Adjusted morbidity groups: A new multiple morbidity measurement of use in Primary Care. *Aten Primaria*. 2016;48:674–682.
13. Farré N, Vela E, Clèries M, et al. Medical resource use and expenditure in patients with chronic heart failure: a population-based analysis of 88 195 patients. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1132–1140.
14. Sarwar CM, Papadimitriou L, Pitt B, et al. Hyperkalemia in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1575–1589.
15. 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.
16. Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, et al. Elevated Potassium Levels in Patients With Congestive Heart Failure: Occurrence, Risk Factors, and Clinical Outcomes: A Danish Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2018. <http://doi.org/10.1161/JAHA.118.008912>.
17. Hughes-Austin JM, Rifkin DE, Beben T, et al. The Relation Of Serum Potassium Concentration With Cardiovascular Events And Mortality In Community-Living Individuals. *Clin J Am Soc Nephrol*. 12:245–252.
18. Núñez J, Bayés-Genis A, Zannad F, et al. Long-Term Potassium Monitoring And Dynamics In Heart Failure And Risk Of Mortality. *Circulation*. 2018;137:1320–1330.