

Editorial

Importancia de las alteraciones del potasio. Más allá de la insuficiencia cardiaca



Significance of potassium alterations. Beyond heart failure

María G. Crespo-Leiro^{a,b,c,d,*}, Eduardo Barge-Caballero^{a,b,d} y Javier Muñiz^{b,c,d}^aServicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), A Coruña, España^bInstituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, España^cUniversidade da Coruña (UDC), A Coruña, España^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

Historia del artículo:

On-line el 1 de diciembre de 2020

En las últimas décadas, el reconocimiento de la respuesta neurohormonal como factor clave en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección reducida, así como su bloqueo mediante 2 grupos farmacológicos —bloqueadores beta e inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA)—, ha supuesto un cambio radical en el abordaje de esta enfermedad y ha llevado a una mejora progresiva de la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. La evidencia científica que avala el bloqueo farmacológico neurohormonal es sólida y su indicación se recoge en las guías de práctica clínica¹. Dentro del grupo de los iSRAA se incluyen los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II), los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) y un inhibidor dual de la neprilisina y el receptor de la angiotensina, el sacubitrilo-valsartán¹.

Existe evidencia que demuestra que la adherencia a las recomendaciones terapéuticas recogidas en las guías de práctica clínica reporta beneficios clínicos significativos para el paciente con IC y fracción de eyección reducida. En el registro internacional QUALIFY, se observó una mejora del pronóstico de los pacientes con IC cuya prescripción farmacológica se adhería a dichas recomendaciones². Sin embargo, existen dificultades para la implementación en la práctica clínica de las medidas terapéuticas recomendadas por las guías, tanto en la prescripción de los fármacos indicados y la evitación de los contraindicados como en el ajuste de las dosis hasta los objetivos especificados en los ensayos clínicos. El estudio BIostat-CHF analizó la frecuencia y las consecuencias adversas de la dosificación insuficiente del tratamiento con IECA y ARA-II en población europea³, y concluyó que los pacientes que recibían dosis inferiores al 50% del objetivo recomendado presentaban una mayor incidencia de muerte e ingresos por IC que los pacientes que sí alcanzaban la dosis objetivo. En el registro americano CHAMP-HF, menos del 1% de los pacientes incluidos recibían simultáneamente las dosis objetivo de un IECA o ARA-II, un bloqueador beta y un ARM recomendadas en las guías de práctica clínica⁴. La insuficiente adherencia a las recomendaciones terapéuticas de las guías de práctica clínica sobre la prescripción de

los principales grupos farmacológicos para la IC a las dosis objetivo se confirmó, asimismo, en el análisis de la cohorte total⁵ y el subanálisis de la cohorte española⁶ del registro multicéntrico europeo ESC-HF Long-Term Registry. Si bien la inercia terapéutica puede tener un papel en este sentido, en muchos casos el insuficiente ajuste de las dosis de iSRAA se debe a una mala tolerancia clínica del paciente y la aparición de efectos secundarios, como hiperpotasemia, disfunción renal e hipotensión arterial.

El potasio es el catión más abundante en humanos y es esencial en la función celular. Como promedio, el 98% del contenido corporal de potasio es intracelular y el 2% es extracelular; no obstante, su distribución en los diferentes compartimentos del organismo depende de múltiples factores, que incluyen las funciones renal y gastrointestinal, la dieta, los fármacos, la toma de suplementos dietéticos, el estado de activación neurohormonal y el equilibrio acidobásico. Si bien los puntos de corte empleados para definir hiperpotasemia e hipopotasemia han variado entre diferentes estudios, se sabe que ambas alteraciones se asocian con un incremento de la incidencia de eventos adversos graves, con una relación que sigue una curva en U, de los que es especialmente relevante el riesgo de arritmias cardíacas potencialmente mortales de los pacientes con valores fuera del intervalo normal⁷.

Un estudio español mostró una asociación significativa entre las alteraciones de la homeostasis del potasio sérico, tanto hipopotasemia (< 3,5 mmol/l) como hiperpotasemia (> 5 mmol/l) con mayor riesgo de mortalidad⁸; en otro trabajo⁹, el incremento del riesgo de mortalidad se observó incluso en pacientes con concentraciones plasmáticas de potasio en los límites inferior (3,5–4,1 mmol/l) y superior (4,8–5 mmol/l) de la normalidad.

La hiperpotasemia es un problema creciente en los pacientes con IC y se relaciona no solo con el tratamiento farmacológico que reciben, en especial los iSRAA, sino también con comorbilidades como la disfunción renal o la diabetes mellitus. En un subanálisis reciente de la cohorte española del ESC HF Long-Term Registry, se observó hiperpotasemia (definida como K > 5,4 mEq/l) en un 4,3% de los pacientes ambulatorios con IC crónica y un 8,2% de los pacientes hospitalizados con IC aguda descompensada¹⁰. En este trabajo, el antecedente de episodios de hiperpotasemia se identificó como un predictor independiente de menor riesgo de hiperpotasemia a 1 año de seguimiento, lo que presumiblemente se explicaría por la reducción de las dosis del tratamiento con iSRAA en estos pacientes. En este sentido, en un análisis reciente de la cohorte total del ESC HF Long-Term Registry¹¹, la

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

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

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), As Xubias 84, 15006 A Coruña, España.

Correo electrónico: marisacrespo@gmail.com (M.G. Crespo-Leiro).<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.11.005>

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

asociación observada entre hiperpotasemia y mortalidad perdió su significación estadística tras el ajuste del efecto por la interrupción de los iSRAA, lo que indica que la hiperpotasemia quizá sería más un marcador de suspensión del tratamiento, con las consecuencias pronósticas adversas que esta situación supone, que un factor pronóstico adverso *per se*.

En un artículo recientemente publicado en *Revista Española de Cardiología*, Jiménez-Marrero et al.¹² presentan un trabajo en el que evalúan, desde una perspectiva poblacional, el impacto de las alteraciones del potasio, tanto hipopotasemia como hiperpotasemia, en los resultados clínicos, la utilización de recursos y el gasto sanitario de los pacientes con enfermedad crónica cardiovascular, metabólica y renal, para quienes podrían estar indicados tratamientos con iSRAA.

Los autores merecen ser felicitados por su trabajo que, en nuestra opinión, presenta 2 características reseñables. En primer lugar, los autores se centraron en el estudio la repercusión de la hiperpotasemia en una población de pacientes que, debido a su afección de base y/o su tratamiento, están en mayor riesgo de sufrir esta complicación; en segundo lugar, el acertado diseño poblacional de la investigación les permitió extender su ámbito a todos los pacientes de un área de salud, en lugar de circunscribirlo únicamente a los que reciben asistencia en unidades clínicas especializadas.

El citado estudio¹², de diseño longitudinal, incluyó durante el periodo 2015-2017 a 36.269 pacientes de edad ≥ 55 años de un área de salud de Cataluña que presentaban al menos 1 de las siguientes afecciones: IC, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, hipertensión arterial o cardiopatía isquémica, y tenían disponible al menos 1 determinación de potasio sérico durante el periodo de evaluación del estudio. Como fuentes de información, se emplearon bases de datos administrativas, de atención primaria y de atención especializada, de 2 servicios públicos de salud.

La asociación entre las alteraciones del potasio sérico y los resultados clínicos se estudió mediante 4 modelos de análisis estadístico, definiendo subpoblaciones de pacientes como casos prevalentes, casos incidentes, casos prevalentes-consumidores prevalentes y casos incidentes-consumidores incidentes, en función del momento de diagnóstico de la condición clínica requerida para su inclusión en el estudio y el momento de inicio del tratamiento con algún iSRAA, en caso de que se produjese. Se definió hiperpotasemia como un valor de K^+ sérico > 5 mEq/l; hipopotasemia, como $K^+ < 3,5$ mEq/l, y normopotasemia, como $K^+ \geq 3,5 - \leq 5$ mEq/l. La variable principal de desenlace seleccionada por los investigadores fue la muerte por cualquier causa. Además, se estudiaron otras variables secundarias, como hospitalizaciones urgentes y visitas a los servicios de urgencias y el hospital de día.

En las diferentes subpoblaciones analizadas, se estimó una frecuencia general de hiperpotasemia del 2,7-4,4% y una frecuencia general de hipopotasemia del 1,3-2,3%. La hiperpotasemia fue más frecuente en varones, los individuos de más edad y los pacientes con enfermedad renal crónica, mientras que la hipopotasemia fue más frecuente en mujeres y en pacientes con IC. Los pacientes que tenían hiperpotasemia mostraron una menor tasa bruta de supervivencia libre de los eventos adversos muerte, hospitalización y visitas a urgencias o el hospital de día. En el análisis multivariante, la hiperpotasemia se asoció de manera significativa con un incremento del riesgo de muerte por cualquier causa (entre el 31 y el 68% según la subpoblación analizada) y un incremento de la probabilidad de que el gasto anual de la asistencia sanitaria fuese mayor que el percentil 85 (entre el 21 y el 29% según la subpoblación analizada). Estas asociaciones fueron aún de mayor magnitud en el caso de los pacientes con hipopotasemia.

Los resultados del estudio de Jiménez-Marrero et al.¹² confirman los hallazgos publicados con anterioridad por otros autores en relación con el negativo impacto de las alteraciones del potasio

sérico en los resultados clínicos de los pacientes con enfermedad crónica cardiovascular, metabólica y renal⁷. Las alteraciones de la potasemia (sobre todo hiperpotasemia) son especialmente frecuentes en pacientes en tratamiento con iSRAA y alcanzaron el 12% de los pacientes hipertensos en otro trabajo reciente del mismo grupo de investigación¹³ basado en la misma población e igual periodo temporal que el publicado en *Revista Española de Cardiología*.

Un aspecto relevante en la clínica diaria, que el diseño del trabajo publicado por Jiménez-Marrero et al.¹² no ha permitido abordar, es la diferente repercusión de la imposibilidad de mantener el tratamiento con iSRAA, ya sea por alteraciones de potasio o por otros efectos adversos, dependiendo del objetivo que se persigue con dicha prescripción. Tal y como se señala, el uso de iSRAA no solo es frecuente en pacientes con IC, sino también en pacientes con hipertensión arterial —principal motivo de su indicación en términos numéricos—, diabetes mellitus, enfermedad coronaria y/o ciertas nefropatías. La aparición reciente de nuevos agentes quelantes que permiten corregir la hiperpotasemia, con buena tolerabilidad clínica y escasos efectos adversos, abre una ventana de oportunidad para facilitar el mantenimiento y el ajuste de las dosis de iSRAA en estos casos. Identificar a los subgrupos de pacientes que más pueden beneficiarse de estos nuevos tratamientos es un campo del máximo interés para futuros estudios de investigación.

Por último, nos gustaría resaltar que el estudio de Jiménez-Marrero et al.¹² es un buen ejemplo de la potencial utilidad de las bases de datos asistenciales de carácter administrativo como fuente de información para estudios de investigación clínica en «vida real». Hoy en día, esta metodología aún presenta limitaciones significativas, por la falta de exhaustividad en el reclutamiento de los casos, su diseño no dirigido a estudios de investigación y la heterogénea calidad de la información recogida; además, en muchas ocasiones, la posibilidad de explotar este tipo de información está sujeta a restricciones legales que buscan proteger la confidencialidad y la intimidad de los pacientes. Dadas las dificultades expuestas, consideramos que todas las iniciativas que buscan progresar en este atractivo ámbito de la investigación clínica, como es el caso del trabajo que comentado en el presente editorial, merecen reconocimiento.

FINANCIACIÓN

Los autores son investigadores del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV) del Instituto de Salud Carlos III, que recibe financiación de Fondos FEDER.

CONFLICTO DE INTERESES

M.G. Crespo-Leiro ha recibido honorarios por consultoría, actividades de formación e investigación o gastos de viaje de AstraZeneca, Vifor, Boehringer, Rovi y Novartis. E. Barge-Caballero ha recibido honorarios por consultorías, actividades de formación o gastos de viaje de AstraZeneca, Vifor, Boehringer, Rovi, Novartis y Lilly. J. Muñoz es investigador en un proyecto financiado por AstraZeneca independiente del presente artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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 J Heart Fail*. 2016;18:891–975.

2. Komajda M, Schöpe J, Wagenpfeil S, et al. Physicians' guideline adherence is associated with long-term heart failure mortality in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:921–929.
3. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J*. 2017;38:1883–1890.
4. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2365–2383.
5. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1173–1184.
6. Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, González-Costello J, et al. Adherence to the ESC heart failure treatment guidelines in Spain: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:785–793.
7. Ferreira JP, Butler J, Rossignol P, et al. Abnormalities of potassium in heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2836–2850.
8. Núñez J, Bayés-Genís A, Zannad F, et al. Long-term potassium monitoring and dynamics in heart failure and risk of mortality. *Circulation*. 2018;137:1320–1330.
9. Aldahl M, Jensen AC, Davidsen L, et al. Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. *Eur Heart J*. 2017;38:2890–2896.
10. 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.
11. Rossignol P, Lainscak M, Crespo-Leiro MG, et al. Unravelling the interplay between hyperkalaemia, renin-angiotensin-aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. Data from 9222 chronic heart failure patients of the ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1378–1389.
12. Jiménez-Marrero S, Cainzos-Achirica M, Monterde D, et al. Impact on clinical outcomes and health costs of deranged potassium levels in patients with chronic cardiovascular, metabolic, and renal conditions. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:312–320.
13. Jiménez-Marrero S, Cainzos-Achirica M, Monterde D, et al. Real-world epidemiology of potassium derangements among chronic cardiovascular, metabolic and renal conditions: a population-based analysis. *Clin Epidemiol*. 2020;12:941–952.