



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”**

**“Frecuencia y factores asociados a hiperkalemia en pacientes con
glomerulopatías primarias tratados con inhibidores de la enzima
convertidora de angiotensina y/o bloqueadores del receptor tipo 1 de la
angiotensina II.”**

TESIS

Para obtener el grado de médico especialista en Nefrología

PRESENTA:

Dra. Martha Alicia Galván Villarreal

ASESOR:

Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel



Ciudad de México, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Hoja de Autorización

Dr. Jesús Arenas Osuna

División de Educación en Salud, UMAE Hospital de Especialidades

“Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Carolina Aguilar Martínez

Titular del Curso Universitario en Nefrología, UMAE Hospital de Especialidades

“Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Martha Alicia Galván Villarreal

Residente de tercer año de Nefrología, UMAE Hospital de Especialidades

“Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”

Número de registro de Protocolo

R- 2019- 3501-039

Índice

Resumen	página 4
Summary	página 5
Introducción	página 6
Material y métodos	página 12
Resultados	página 13
Discusión	página 15
Conclusiones	página 18
Bibliografía	página 19
Anexos	página 22

Resumen

Material y métodos: se realizó un estudio retrospectivo de enero 2008 a diciembre 2017 en pacientes con glomerulopatías primarias y proteinuria tratados con inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA) y/o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI). Se determinó la frecuencia de hiperkalemia y los factores asociados al desarrollo de la misma. Para el análisis se utilizó estadística descriptiva y se calculó la razón de momios (OR) para determinar la asociación de hiperkalemia con los diversos factores.

Resultados: en 292 pacientes con glomerulopatías primarias, 219 pacientes (77.7%) recibieron IECAs y 204 pacientes (72.3%) ARAII. La terapia dual (IECAs + ARAII) se utilizó en el 63.0% (177 pacientes). La frecuencia global de hiperkalemia fue de 4.6% y se asoció con diabetes mellitus (OR: 4.754, IC 95%: 1.358 – 16.64), insuficiencia cardiaca (OR: 5.23, IC 95%: 1.008 – 27.155) y creatinina sérica ≥ 1.3 mg/dL (OR: 6.308, IC 95%: 1.695 – 23,484). No se encontró asociación con la tasa de filtrado glomerular <30 mL/min (OR: 2.456, IC 95%: 0.721 – 8.359).

Conclusiones: la hiperkalemia fue poco frecuente en el tratamiento con IECA y/o ARAII y se asoció con diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca y creatinina sérica ≥ 1.3 mg/dL.

Palabras claves: glomerulopatía primaria, proteinuria, bloqueo sistema renina angiotensina aldosterona, hiperkalemia.

Summary

Material and methods: a retrospective study was conducted from January 2008 to December 2017 in patients with primary glomerulopathies and proteinuria treated with angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) and/or angiotensin II receptor blocker (ARB). Frequency and factors associated with hyperkalemia were determined. For the statistical analysis descriptive statistics was used and odds ratio (OR) was calculated to determine the association of hyperkalemia with various factors.

Results: of 292 patients with primary glomerulopathies, 219 patients (77.7%) received treatment with ACEi and 204 patients (72.3%) with BRA. Dual therapy (ACEi + ARB) was used in 63.0% (177 patients). The global frequency of hyperkalemia was 4.6%, associated with diabetes mellitus (OR: 4.754, 95% CI: 1,358 - 16-64), heart failure (OR: 5.23, 95% CI: 1,008 - 27,155) and serum creatinine ≥ 1.3 mg / dL (OR: 6.308, 95% CI: 1.695 - 23.484). No association was found with glomerular filtration rate <30 mL / min (OR: 2456, 95% CI: 0.721 - 8.359).

Conclusions: Hyperkalemia is a rare adverse effect in treatment with ACEi and/or ARB, associated with diabetes mellitus, heart failure and serum creatinine ≥ 1.3 mg/dL.

Key words: Primary glomerulopathy, proteinuria, blockade renin angiotensin aldosterone system, hyperkalemia.

Introducción

Las glomerulopatías primarias son la tercer causa de enfermedad renal terminal y posiblemente representan una de las causas más importantes de proteinuria en adultos de mediana edad. ¹

La proteinuria es el principal marcador de daño renal que contribuye a la progresión de la enfermedad.² Se encuentra presente en las glomerulopatías tanto primarias como secundarias, incorporado actualmente como parte de la definición y estratificación de la enfermedad renal crónica. La remisión de la proteinuria se ha asociado con incremento en la sobrevida renal en diversas glomerulopatías.³ Por lo tanto, parte del tratamiento de dichas enfermedades tiene como objetivo su disminución. La fisiopatología depende de aspectos funcionales hemodinámicos y estructurales del glomérulo, destacándose los podocitarios y tubulointersticiales. ⁴

El incremento de la filtración de albúmina, aumenta el requerimiento de su reabsorción a nivel del túbulo proximal. Esto ocasiona la liberación de sustancias vasoactivas, inflamatorias y profibróticas, que favorecen el daño tubulointersticial y deterioro funcional.⁵

Las vías fisiológicas del sistema renina angiotensina aldosterona condicionan múltiples acciones mediadas por el receptor tipo 1 de angiotensina II, el cual se expresa en casi todas las células del glomérulo.⁶ En él, actúa la angiotensina II produciendo alteraciones hemodinámicas por aumento en la presión sistémica y glomerular. Esto tiene efectos proteinúricos directos por un aumento de la permeabilidad a macromoléculas, con incremento de la carga proteica a nivel tubular.

Promoviendo la inflamación y transformación de las células tubulares a miofibroblastos, que provoca finalmente daño tubulointersticial no reversible.⁷ La lesión directa de los podocitos ocasionada por la angiotensina II se debe a la activación del receptor de angiotensina 1 (abundante en el podocito) que provoca disminución en la expresión de la nefrina.⁸

El bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona ha sido blanco terapéutico en múltiples enfermedades renales y cardiovasculares desde la década de los noventas.^{1,9} Existe evidencia clara de que el bloqueo farmacológico de dicho sistema con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) disminuye la progresión de microalbuminuria a proteinuria en pacientes con enfermedad glomerular establecida.¹⁰ Adicionalmente desacelera la progresión de la enfermedad renal en la nefropatía diabética y no diabética, este efecto benéfico suele ser independiente al control de la presión arterial. Resultados similares han sido observados con los bloqueadores del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA) 3,¹¹

El funcionamiento del sistema renina angiotensina aldosterona es de suma importancia para entender el efecto de dichos fármacos. La renina es secretada por las células yuxtaglomerulares en respuesta a la disminución en la perfusión renal, baja concentración de cloruro de sodio (NaCl) en la luz tubular y ausencia de la retroalimentación por la angiotensina II. Cataliza la hidrólisis del angiotensinógeno (secretado por el hígado) a angiotensina I. La enzima convertidora de angiotensina hidroliza la angiotensina I a angiotensina II, la cual activa al receptor tipo 1 de angiotensina II (AT1). Esto ocasiona vasoconstricción, reabsorción de NaCl e inhibición de la síntesis de renina. En contraste la activación del receptor tipo 2 de angiotensina II (AT2) produce vasodilatación.^{1,12}

Los IECA bloquean competitivamente la acción de la enzima convertidora de angiotensina, y con ello la conversión de angiotensina I a angiotensina II, disminuyendo inicialmente sus niveles, resultando en vasodilatación predominantemente de la arteriola aferente y con ello aumento del flujo plasmático efectivo y disminución de la proteinuria.¹³ Sin embargo, su acción a largo plazo se asocia con la recuperación de los niveles basales de la angiotensina II. Esto debido a la activación de vías alternas de síntesis de angiotensina II (corazón, vasos sanguíneos, cerebro, tejido adiposo, y piel) denominado como “Fenómeno de escape de ECA”, resultando en un bloqueo incompleto del sistema renina angiotensina aldosterona.^{4,14}

A diferencia de los IECA, los ARA bloquean directamente el receptor tipo 1 de la angiotensina II, por lo tanto, su eficacia no se ve limitada por el “Fenómeno de escape de ECA”. En contraste, incrementan los niveles séricos de angiotensina II, y al estar bloqueados los receptores tipo 1, la angiotensina II restante puede unirse a otros receptores como el AT2, cuyo efecto opuesto ocasiona vasodilatación.^{1,15}

En el estudio ONTARGET se demostró que la terapia combinada con ramipril (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) y telmisartán (bloqueador del receptor tipo 1 de angiotensina II) produce mayor beneficio antiproteinúrico en comparación a la monoterapia en pacientes con nefropatía diabética y no diabética. A pesar del efecto benéfico en la microalbuminuria, el doble bloqueo se asoció con peor desenlace renal e hiperkalemia, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular. En pacientes con Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) reducida se observó mayor deterioro de la función renal, sin beneficio con el uso de doble terapia. En contraste, los pacientes con mayor TFG acompañada de proteinuria significativa, claramente muestran beneficio de recibir doble bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, al disminuir la proteinuria, desafortunadamente aún no se ha demostrado que brinden beneficio en el desenlace renal.^{5,16}

La información en pacientes con glomerulopatías primarias es limitada. Luño y cols, llevaron a cabo un estudio en 46 pacientes con glomerulopatías primarias y proteinuria, cuyo objetivo primario fue la reducción de la proteinuria utilizando lisinopril, candesartán o su combinación. Encontrando un mayor efecto antiproteinúrico (70%) en el grupo de terapia combinada en comparación con los dos grupos de monoterapia (40%), efecto no dependiente de los valores de presión arterial. No se observó un cambio significativo en la función renal.^{3,17}

Se realizó un meta-análisis que incluyó pacientes con glomerulopatías primarias tratados con doble bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona vs monoterapia. Se encontró que el descenso de la proteinuria es mayor en el primer grupo, y que la disminución de proteinuria al corto tiempo de iniciada la terapia, es un buen marcador de respuesta.^{18,19} Constituye una terapia de primera línea en los casos con enfermedad leve y una excelente terapia adyuvante a los

inmunosupresores. Aunque en este estudio, el 50% de los pacientes tenían diagnóstico de glomerulonefritis por IgA, la respuesta antiproteinúrica se observó también en otras glomerulopatías con doble bloqueo. El grado de hiper celularidad mesangial fue un factor predictor de respuesta al tratamiento, independientemente del diagnóstico histopatológico, debido a que la celularidad mesangial es una expresión indirecta de la generación de angiotensina II intrarrenal.^{9,20}

En los Estados Unidos de América, más de 200 000 pacientes están siendo tratados con doble bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, la combinación de un ARA y un IECA es empleada en el 70% de los casos.

Desafortunadamente, los IECA y ARA II, no están exentos de efectos colaterales, lo cual limita su empleo, especialmente en pacientes con tasa de filtrado glomerular menor de 30 mL/min/1.73m². Un metaanálisis realizado en el 2013 por la universidad de Columbia, analizó a 68 405 pacientes que recibían una combinación de IECA con ARA como doble bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, encontrando mayor incidencia de hiperkalemia (9.6%) vs (4.9%), hipotensión (8.7%) vs (5.9%) y falla renal (8.3%) vs (6.4%) en comparación a los que recibían monoterapia.⁷

La hiperkalemia es uno de los principales problemas de seguridad con el bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona.¹⁴ El potasio sérico se mantiene en equilibrio a través la combinación del balance interno y externo. Los mayores determinantes de su excreción en el riñón sano son la carga distal de sodio, el flujo urinario y la actividad de la aldosterona.^{15, 19} Al perder la función de la nefrona con disminución de la filtración glomerular, las nefronas funcionales restantes se adaptan para incrementar la fracción de excreción de potasio.^{16, 20} Esto ayuda a mantener los valores normales, hasta que avanza a una enfermedad renal crónica terminal. Los IECA y ARA incrementan el riesgo de hiperkalemia al inhibir la aldosterona y disminuir el filtrado glomerular (con disminución del aporte distal de sodio). Algunos factores de riesgo asociados a la hiperkalemia son edad avanzada, tasa de filtrado glomerular disminuida y el uso de medicamentos que alteren la

excreción de potasio. Algunos estudios reportan un riesgo < 2% de presentar esta complicación, cuando los factores de riesgo están ausentes.^{8, 17}

El estudio SCREAM publicado por la asociación americana del corazón, analizó 69 426 pacientes que iniciaron tratamiento con bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona (IECA o ARA), teniendo como objetivo determinar la incidencia y severidad de hiperkalemia como efecto adverso. Se reportaron episodios con potasio sérico > 5 mEq/L en un 5.6%, niveles > 5.5 mEq/L en 1.7% y > de 6 mEq/LL en solo el 0.6%. Dicho estudio demostró la relación directa de la hiperkalemia con la disminución en la tasa de filtración glomerular, en especial cuando esta se encontraba por debajo de 30 ml/min/1.73m², incrementando la incidencia hasta 55%. Otros factores de riesgo asociados fueron la diabetes mellitus (OR: 1.64, 95% IC: 1.47 – 1.82), insuficiencia cardiaca congestiva (OR: 1.57, 95% IC: 1.40 – 1.76) y el uso de diuréticos ahorradores de potasio (OR: 2.06, 95% IC: 1.80 – 2.35). Creando una escala de predicción de hiperkalemia al año de iniciar el tratamiento con fármacos que bloquean el sistema renina angiotensina aldosterona, la cual toma en cuenta los factores de riesgo previamente comentados y el género, encontrando mayor asociación de hiperkalemia con el género masculino.^{10,18}

En el 2014 Catalá y cols., realizaron una revisión sistemática que comparó la seguridad del bloqueo dual del sistema renina angiotensina aldosterona frente a la monoterapia, en pacientes diabéticos, enfermedad renal o insuficiencia cardiaca. Se identificaron 21 estudios que incluyeron a 104 538 pacientes, no se encontró reducción en la mortalidad global ni reducción en la mortalidad cardiovascular, la terapia dual se asoció a un incremento en la interrupción del tratamiento por efectos adversos, incluyendo hipotensión e hiperkalemia. Sin embargo, la terapia dual demostró reducción en la proteinuria y en la progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria.^{11, 21}

En México, poco se ha estudiado la frecuencia de hiperkalemia en pacientes con glomerulopatías primarias tratados con IECA y/o ARA a pesar de tener excelentes resultados como tratamiento antiproteinúrico. La información obtenida hasta el momento se basa en población con glomerulopatías principalmente de origen

diabético. El uso del doble bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona ha demostrado claramente, incremento en el efecto antiproteinúrico vs monoterapia, es por eso la importancia de aclarar su relación con efectos colaterales que pudieran limitar su uso como la hiperkalemia.

En este contexto realizamos un estudio con el objetivo de determinar la frecuencia y los factores asociados a hiperkalemia en pacientes con glomerulopatías primarias tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o bloqueadores del receptor tipo 1 de la angiotensina II.

Material y Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva durante el periodo de enero 2008 a diciembre 2017 en el servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”. Se revisaron expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de glomerulopatía primaria con proteinuria mayor de 300 mg en 24 horas y que se encontraban en tratamiento con bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona (IECA y/o ARAII).

Se recabaron datos demográficos (edad, peso, talla e índice de masa corporal), clínicos (presencia de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca) y de laboratorio (creatinina sérica, potasio sérico, proteinuria en orina de 24 horas y tasa de filtrado glomerular calculada por la ecuación CKD-EPI) durante todo el seguimiento de su tratamiento, registrando el valor máximo de potasio sérico.

Se determinó la frecuencia de hiperkalemia y los factores asociados al desarrollo de la misma.

Para el análisis se utilizó estadística descriptiva. Las variables escalares se presentan media \pm desviación estándar, en tanto que las variables categóricas se presentan como frecuencias simples y proporciones. Se empleó razón de momios (OR), para determinar la asociación de hiperkalemia con los factores estudiados (diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca y deterioro de la función renal).

El análisis de datos se realizó con el programa estadístico SPSS V22.

Resultados

Durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1° de enero 2008 y el 31 de diciembre del 2017, fueron estudiados 293 pacientes con glomerulopatías primarias de comportamiento nefrótico, de los cuales 190 pacientes (64.8%) tuvieron el diagnóstico histológico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, y 103 pacientes (35.2%) con glomerulonefritis membranosa. La edad media de los pacientes incluidos fue de 43.14 ± 14.69 años, con un índice de masa corporal de 26.20 ± 4.36 . El resto de las características demográficas se pueden observar en la tabla 1.

Recibieron tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) 219 pacientes (77.7%) con una dosis promedio de 16.04 ± 7.40 mg/24 horas. En tanto que 204 pacientes (72.3%) fueron tratados con antagonistas del receptor tipo 1 de angiotensina II (ARAI), con una dosis promedio de 72.55 ± 31.17 mg/24 horas (tabla 2). La terapia dual (IECAs + ARAI) fue empleada en el 63.0% (177 pacientes). Entre ellos, la frecuencia global de hiperkalemia fue de 13 casos (4.6%). En cuanto a la severidad, la hiperkalemia leve fue observada en 10 pacientes (3.5%), la hiperkalemia moderada fue observada sólo en 3 pacientes (1.1%), y no se presentó ningún caso de hiperkalemia severa (tabla 4).

En cuanto a los factores de riesgo relacionados a hiperkalemia, la diabetes mellitus fue observada en 27 pacientes (9.6%), la insuficiencia cardiaca en 11 pacientes (3.9%), la creatinina sérica ≥ 1.3 mg/dL se documentó en 103 pacientes (36.5%) y la tasa de filtrado glomerular < 30 mL/min en 44 pacientes (16.1%), como se observa en la tabla 5.

La hiperkalemia se asoció a diabetes mellitus (OR: 4.754, IC 95%: 1.358 – 16.64), a insuficiencia cardiaca (OR: 5.23, IC 95%: 1.008 – 27.155) y a la creatinina sérica ≥ 1.3 mg/dL (OR: 6.308, IC 95%: 1.695 – 23.484). No se encontró asociación con la tasa de filtrado glomerular < 30 mL/min (OR: 2.456, IC 95%: 0.721 – 8.359).

De acuerdo a la severidad, la hiperkalemia leve se asoció con diabetes mellitus (OR: 4.429, IC 95%: 1.075 – 18.247), creatinina sérica ≥ 1.3 mg/dL (OR: 7.453, IC 95%: 1.551 – 35.801) y a la tasa de filtrado glomerular < 30 mL/min (OR: 3.733, IC 95%:

1.008 – 13.824). No se observó asociación con insuficiencia cardiaca (OR: 2.90, IC 95%: 0.334 – 25.155).

En los pacientes con hiperkalemia moderada, sólo se encontró asociación con insuficiencia cardiaca (OR: 13.40, IC 95%: 1.120 – 160.344) y tasa de filtrado glomerular < 30 mL/min (OR: 1.194, IC 95%: 1.133 – 1.258). No se encontró asociación con diabetes mellitus (OR: 4.865, IC 95%: 0.427 – 55.496) ni con creatinina sérica \geq 1.3 mg/dL (OR: 3.525, IC 95%: 0.316 – 39.356) como se observa en la tabla 6.

Discusión

La proteinuria como principal factor asociado a la progresión del daño renal en las glomerulopatías primarias, es la diana terapéutica mas importante en su tratamiento. El bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona ha demostrado la disminución de la progresión de microalbuminuria a proteinuria. Dicho bloqueo se logra utilizando fármacos de dos grupos principalmente, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores del receptor tipo 1 de angiotensina II, los cuales han demostrado beneficio independiente al control de la presión arterial.²¹

Al actuar en distintos puntos del sistema renina angiotensina aldosterona, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (bloqueando competitivamente la conversión a angiotensina) y los bloqueadores del receptor tipo 1 de angiotensina II (bloqueando directamente dicho receptor), el efecto antiproteinúrico de estos fármacos se ve incrementado cuando se emplean de forma simultánea. Dicho comportamiento fue corroborado por el estudio ONTARGET que incluyó pacientes con nefropatía diabética en terapia con ramipril y telmisartán. Se observó mayor efecto antiproteinúrico con terapia dual en comparación a monoterapia, sin embargo, el grupo de terapia dual se asoció a peor desenlace renal e hiperkalemia.⁶

El efecto antiproteinúrico aditivo del bloqueo dual del sistema renina angiotensina aldosterona, también fue demostrado en pacientes con glomerulopatías primarias por Luño y cols. En una muestra de 46 pacientes, estudiaron la reducción de proteinuria utilizando lisinopril, candesartán o su combinación. Se observó una disminución del 40% en la proteinuria con monoterapia y una disminución hasta del 70% de la proteinuria con terapia dual.³

Los efectos adversos asociados al uso simultáneo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores del receptor tipo 1 de angiotensina II, han sido estudiados en múltiples ocasiones principalmente en población con nefropatía diabética. Un meta análisis realizado por Makani y cols en el 2013, demostró un aumento en la incidencia de hiperkalemia en pacientes que recibían

terapia combinada de IECA y ARAlI en comparación a los que recibían monoterapia.⁷

A diferencia de otras series, nuestro estudio incluyó sólo glomerulopatías primarias (292 pacientes [64.8%] con diagnóstico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, y 103 pacientes [35.2%] de glomerulonefritis membranosa) con el objetivo de determinar la frecuencia y factores asociados a hiperkalemia en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o bloqueadores del receptor tipo 1 de angiotensina II.

Los principales hallazgos de nuestro estudio fueron: 1) una baja frecuencia de hiperkalemia, 2) la severidad de los casos de hiperkalemia documentados fue de leve a moderada y 3) los factores asociados al desarrollo de hiperkalemia fueron diabetes mellitus, la insuficiencia cardíaca y la elevación de creatinina ≥ 1.3 mg/dL.

La frecuencia global de hiperkalemia observada en nuestro estudio fue baja (sólo 13 pacientes [4.6%]), notablemente inferior a la reportada por otros grupos (9.6%).⁽⁷⁾ Dicho hallazgo tiene dos probables explicaciones; la cantidad de pacientes con diabetes mellitus (27 pacientes, 9.6%) e insuficiencia cardíaca (11 pacientes, 3.9%) incluidos en nuestro estudio es pequeña; y el empleo de diuréticos de asa en pacientes con glomerulopatías primarias para el manejo del edema es mayor que en glomerulopatías secundarias como la nefropatía diabética.

La severidad de la hiperkalemia observada en nuestro estudio (leve en 10 pacientes [3.5%] y moderada en 3 pacientes [1.1%]) concuerda con la reportada en el estudio SCREAM, donde el mayor porcentaje de hiperkalemia fue leve (5.5 mEq/L a 6 mEq/L), seguido de la hiperkalemia moderada (6 mEq/L a 6.5 mEq/L). No se observaron casos de hiperkalemia severa con cifras de potasio sérico mayor a 6.5 mEq/L.

Las principales variables que se han reportado como factores asociados a hiperkalemia en el tratamiento con bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona, han sido la disminución de la tasa de filtrado glomerular por debajo de 30 ml/min y creatinina sérica mayor a 1.3 mg/dL.¹⁷

En nuestra cohorte observamos asociación de creatinina sérica mayor a 1.3 mg/dL e hiperkalemia (OR 6.308 IC: 1.695-23.484) especialmente en el subgrupo de hiperkalemia leve (OR 7.453 IC: 1.551-35.801). Sin embargo, no se encontró asociación significativa entre la tasa de filtrado glomerular menor de 30 ml/min e hiperkalemia (OR 2.456 IC: 0.721-8.359).

Otro factor de riesgo estudiado previamente, es la insuficiencia cardíaca congestiva, la cual ha reportado un OR 1.57¹⁰ En nuestro estudio encontramos una asociación de insuficiencia cardíaca con hiperkalemia (OR 5.232 IC: 1.008-27.155) la cual fue mayor en el subgrupo de pacientes que presentaron hiperkalemia moderada (OR 13.400 IC: 1.20-160.344).

La diabetes mellitus igualmente ha demostrado ser factor de riesgo para hiperkalemia en el tratamiento con IECA y ARAII. El estudio SCREAM reportó una asociación significativa (OR: 1.64), hallazgo consistente con lo demostrado en nuestro estudio, donde observamos asociación entre diabetes mellitus e hiperkalemia (OR 4.754 IC: 1.358-16.640), especialmente en el subgrupo de hiperkalemia leve (OR 4.429 IC: 1.075-18.247).

Posteriormente se realizará reanálisis con casos y controles anidados en una cohorte de acuerdo a tasa de filtrado glomerular y glomerulopatía primaria, ya que posiblemente se estén sobreestimando los factores de riesgo.

Conclusiones

La frecuencia de hiperkalemia en pacientes con glomerulopatías primarias tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o bloqueadores del receptor tipo 1 de angiotensina II fue de 4.6%.

El desarrollo de hiperkalemia se asoció con diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca y un valor de creatinina sérica mayor o igual a 1.3 mg/dL. La tasa de filtrado glomerular menor a 30 ml/min no se asoció con hiperkalemia.

Bibliografía

1. Esteras R, Pérez-Gómez MV, Rodríguez-Osorio L, Ortiz A, Fernández-Fernández B. Combination use of medicines from two classes of renin-angiotensin system blocking agents: risk of hyperkalemia, hypotension, and impaired renal function. *Ther Adv Drug Saf.* 2015 Aug;6(4):144-76.
2. Fernández Fresnedo G, Sánchez Plumed J, Arias M, del Castillo Caba D, López Oliva MO. Factores de progresión de la enfermedad renal crónica. Mecanismos no inmunológicos. *Nefrología.* 2009;29(Supl 1):16-24.
3. Luño J, Barrio V, Goicochea MA, González C, García S, Gómez F, et al. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system in primary proteinuric nephropathies. *Kidney Int Suppl.* 2002;(82):47-52.
4. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm.* 2007;13(8 Suppl B):9-20.
5. Düsing R, Sellers F. ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers and direct renin inhibitors in combination: a review of their role after the ONTARGET trial. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(9):2287-301.
6. Slagman MC, Navis G, Laverman GD. Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiac and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19(2):140-52.
7. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomized trials. *BMJ.* 2013;346:f360.
8. Seliger SL, Fied LF. Serum potassium in dual renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *Clin J Am Nephrol.* 2014;9(2):219-21.
9. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Gallo C, et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):475-85.

10. Bandak G, Sang Y, Gasparini A, Chang AR, Ballew SH, Evans M, et al. Hyperkalemia after initiating Renin-angiotensin system blockade: The Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM) Project. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7):e005428.
11. Catalá-López F, Macías Saint-Gerons D, de la Fuente Honrubia C, Martín-Serrano G. Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina frente a la monoterapia: revisión sistemática y metaanálisis acumulativo de ensayos clínicos y estudios observacionales. *Rev Esp Salud Pública.* 2014;88(1):37-65.
12. Wassermann AO, Migueles RA. Indicaciones y limitaciones del bloqueo intensivo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la enfermedad renal crónica. *Rev Hosp Ital B Aires.* 2012;32:169–180.
13. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int.* 1994;45(3):861-7.
14. Espinel E, Joven J, Gil I, Suñé P, Renedo B, Fort J, Serón D. Risk of hyperkalemia in patients with moderate chronic kidney disease initiating angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers: a randomized study. *BMC Res Notes.* 2013;6:306.
15. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between serum potassium and outcomes in patients with reduced kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(1):90-100.
16. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2009;169(12):1156-62.
17. Maddirala S, Khan A, Vincent A, Lau K. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on serum potassium levels and renal function in ambulatory outpatients: risk factors analysis. *Am J Med Sci.* 2008;336(4):330-5.

18. Hollenberg NK. Angiotensin converting enzyme inhibition and the kidney. *Curr Opin Cardiol.* 1988;3(Suppl 1):S19-S29.
19. Remuzzi A, Mohamed EI. Impact of renin-angiotensin system blockade on structure and function of glomerular membrane components in animal models of kidney disease. *Exp Nephrol.* 1996;4(Suppl 1):27-33.
20. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med.* 2008;148(1):30-48.
21. Ahmed A, Jorna T, Bhandari S. Should we STOP angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers in advanced kidney disease? *Nephron.* 2016;133(3):147-58.

Anexos.

	Media	Con Hiperkalemia	Sin Hiperkalemia
Edad (años)	43.14 ± 14.69	36.92 ± 13.78	43.37 ± 14.74
Peso (Kg)	70.01 ± 13.39	71.00 ± 11.83	70.17 ± 13.61
Talla (m)	1.63 ± 0.08	1.66 ± 0.09	1.63 ± 0.08
IMC*	26.20 v 4.36	25.85 ± 4.49	26.30 ± 4.40
	No. casos total (%)	Con Hiperkalemia (%)	Sin Hiperkalemia (%)
Género			
Femenino	119 (40.8)	2 (15.4)	109 (40.7)
Masculino	173 (59.2)	11 (84.6)	159 (59.3)
Tipo de glomerulopatía			
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	190 (64.8)	10 (76.9)	169 (62.8)
Glomerulonefritis membranosa	103 (35.2)	3 (23.1)	100 (37.2)

Tabla 1. Características demográficas pacientes con glomerulopatías primarias.

IMC: Índice de masa corporal

	No. Casos (%)	Con Hiperkalemia (%)	Sin Hiperkalemia (%)
IECAs	219 (77.7)	10 (4.6)	209 (95.4)
ARAI	204 (72.3)	8 (3.9)	196 (96.1)
Bloqueo dual (IECAs + ARAI)	177(63.0)	7 (4.0)	170 (96.0)

Tabla 2. Tipo de fármaco utilizado como bloqueador del sistema renina angiotensina aldosterona.

IECA: Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina
 ARAI: Antagonista de receptor tipo 1 de angiotensina II

	Media	Con Hiperkalemia	Sin Hiperkalemia	p
Dosis de IECAs (mg en 24 horas)	16.04 ± 7.40	14.00 ± 9.66	16.14 ± 7.29	0.374
Dosis de ARAlI (mg en 24 horas)	72.55 ± 31.17	68.75 ± 25.88	72.10 ± 31.40	0.726
Dosis de Espironolactona (mg en 24 horas)	28.23 ± 13.29	18.75 ± 8.84	28.88 ± 13.41	0.305

Tabla 3. Dosis de fármacos bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona.

IECA: Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina
 ARAlI: Antagonista de receptor tipo 1 de angiotensina II

	No. casos	%
Hiperkalemia	13	4.6
Hiperkalemia leve	10	3.5
Hiperkalemia moderada	3	1.1
Hiperkalemia severa	0	0

Tabla 4. Casos y severidad de hiperkalemia.

	No. casos	%
Diabetes mellitus	27	9.6
Insuficiencia cardiaca	11	3.9
Creatinina sérica igual o mayor a 1.3 mg/dL	103	36.5
Tasa de filtrado glomerular menor a 30 ml/min	44	16.1

Tbla 5. Frecuencia de factores de riesgo asociados a hiperkalemia.

	Hiperkalemia	Hiperkalemia leve	Hiperkalemia moderada
Diabetes mellitus	4.754 (IC:1.358-16.640)	4.429 (IC:1.075-18.247)	4.865 (IC:0.427-55.496)
Insuficiencia cardiaca	5.232 (IC:1.008-27.155)	2.900 (IC:0.334-25.155)	13.400 (IC:1.120-160.344)
Creatinina sérica igual o mayor a 1.3 mg/dL	6.308 (IC: 1.695-23.484)	7.453 (IC:1.551-35.801)	3.525 (IC: 0.316-39.356)
Tasa de filtrado glomerular menor a 30 ml/min	2.456 (IC:0.721-8.359)	3.733 (IC:1.008-13.824)	1.194 (IC: 1.133-1.258)

Tabla 6. Factores asociados a hiperkalemia