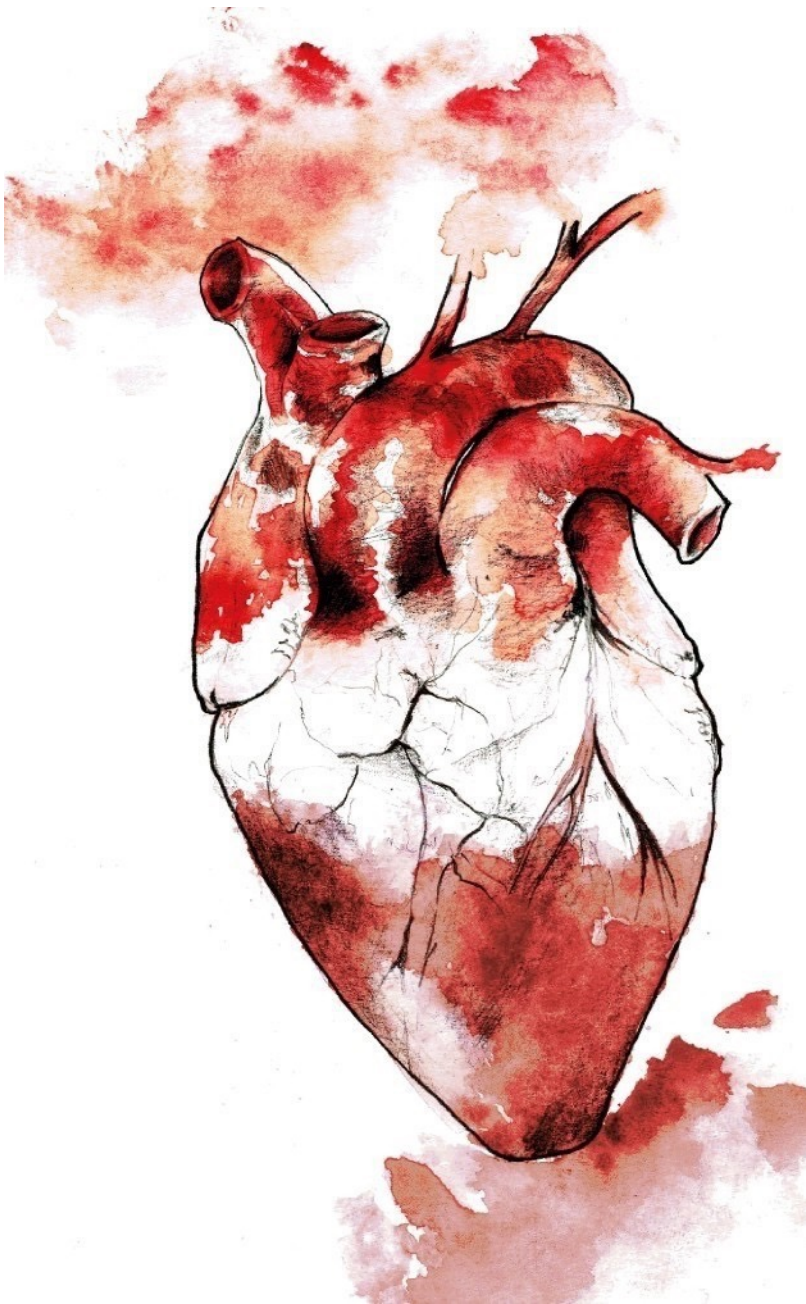




VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

PROGRAMA DE DOCTORADO DE MEDICINA 3139
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA



***Impacto pronóstico de las
alteraciones del potasio sérico
en pacientes con enfermedad
cardiovascular establecida en
diálisis peritoneal***

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

MSc. Daznia Loiret Bompert Berroteran

Dirigida por:

Dra. Clara Bonanad Lozano

Dr. José Luis Górriz

Tutor:

Dr. José Luis Górriz

VALENCIA, 9 de febrero 2024



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

PROGRAMA DE DOCTORADO DE MEDICINA 3139

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

Impacto pronóstico de las alteraciones
del potasio sérico en pacientes con
enfermedad cardiovascular establecida
en diálisis peritoneal

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

MSc. Daznia Loiret Bompert Berroteran

Dirigida por:

Dra. Clara Bonanad Lozano

Dr. José Luis Górriz Teruel

Tutor:

Dr. José Luis Górriz Teruel

VALENCIA, 09 de Febrero de 2024

Clara Bonanad Lozano, Profesora Asociada del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia y José Luis Górriz Teruel, Profesor contratado doctor de Medicina y Ciencias de la Salud, en la Facultad de Medicina en la Universidad de Valencia,

CERTIFICAN que Doña. Daznia Loiret Bompert Berroteran, Licenciada en Biología Celular y Molecular por la Universidad Central de Venezuela, ha realizado, bajo nuestra dirección y tutela respectivamente, y con el mayor de los aprovechamientos, el trabajo de investigación titulado: “Impacto pronóstico de las alteraciones del potasio sérico en pacientes en tratamiento con diálisis peritoneal” y que habiendo sido concluido, autorizamos su presentación con el fin de que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente y optar así al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Valencia, dentro del Programa de Doctorado Medicina.

Y para que conste firma el presente certificado en Valencia, a 09 de febrero 2024.

Dra. Clara Bonanad Lozano

Directora de la tesis

Dr. José Luis Górriz Teruel

Director y Tutor de la tesis

A mis ejemplos a seguir, mis padres, Dazmia y Alexis.

A ti, por siempre estar, Víctor.

*Te veo y observo bellos logros,
caricias de la vida en su sonrisa.
Toda una persona capaz,
de cumplir sus sueños y anhelos.*

*Vencedor del fracaso,
victorioso en el tiempo,
muchas cosas buenas observo,
para ti, si por ellas trabajas.*

*Si no te detienes y continuas,
si buscas, si te informas,
en las formas, te educas,
aprendes y luchas.*

*Te veo y observo bellos logros,
que lograr puedes,
para no ser una hoja por el viento
llevada a donde él quiere.*

Javier R. Cinacchi

AGRADECIMIENTOS

Esta aventura ha sido una carrera de obstáculos. Empezó como una ilusión impresionante y, poco a poco, se fue desvaneciendo por muchas cosas que van pasando en la vida. Pero, a veces, no todo termina cuando imaginamos, la ilusión siempre vuelve y eso pasó con esta tesis doctoral.

Esta historia tuvo sus altos y sus bajos, pero estamos en el momento más alto. Agradecerles a mis directores el Dr. José Luis Górriz y a la Dra. Clara Bonanad, por darme la oportunidad de finalizar mi doctorado y con la mayor ilusión, por confiar en mí y en el potencial que podía dar. Gracias Clara, por ser mi directora, mi guía y mentora, mi jefa y, sobre todo, amiga. Me has dado la oportunidad y no pienso desaprovecharla. Me has dado la oportunidad de conocer a personas maravillosas a las cuales le doy las gracias por el apoyo y por la amistad brindada. Gracias, Paqui y Regina, por estar en este último año y por los que nos faltan. Gracias también al gran equipo que nos acompaña al JRTeam, mis minions allí apoyándome y ayudándome de forma incondicional. Y cómo olvidar a mis “Dazniers”. Gracias, gracias y mil gracias.

Este recorrido ha sido muy largo y antes de llegar hasta aquí muchas personas han puesto su granito de arena en mi vida para lograrlo. Gracias a dos excompañeras de trabajo, Almudena y Carina, por siempre estar apoyándome en todo, tanto en el trabajo como en la vida en general. Sois dos pilares fundamentales en mi crecimiento como persona y como profesional. Nunca dejaré de darles las gracias por permanecer cerca de mí, a pesar de la distancia.

Julián, has sido una persona importante en mi vida. En el 2016, nos conocimos el día de mi cumple, y aquí sigues, compartiendo momentos bonitos, apoyándome y ayudándome. Gracias a ti, tuve el placer de conocer a Clara, la que ahora es mi directora, jefa y amiga. Nunca dejaré de agradecértelo.

Eva, tú siempre has estado allí, desde los comienzos de mi vida en España. Nunca olvidaré los comienzos del máster y después de todo y de las cosas que nos han pasado, aquí seguimos una al lado de la otra, apoyándonos y ayudándonos en todo lo necesario. Tú sabes todas las vueltas que ha dado esta tesis, pero ya estamos, en la recta final. También agradecerle a Edgar, por esas super escapadas que ayudan a desconectar y a coger las cosas con más ganas y porque esa portada espectacular solo tiene un creativo y eres TÚ.

Agradecer a un sitio muy especial que me ayuda a desconectar, mi hobby y mi segunda casa, Primate. Gracias por ayudarme a mantener la cabeza centrada y a liberar cualquier tipo de frustración que pueda tener, sois una vía de escape magnífica. Aquí he conocido muchas personas especiales, que se han convertido en amig@s incondicionales de ejercicio, de ocio y de todo lo que implique disfrutar. Gracias en especial a Vito, Marta y Cris.

Mis pilares fundamentales, los que han puesto cada granito de arena para que crezca como persona y hacer que haya llegado dónde estoy. Papás, gracias por todo, por darme siempre lo mejor, por ser lo que soy. Esta tesis es para vosotros, por estar siempre sin perder la fe en mí, por confiar y hacerme confiar. Sois los mejores y este esfuerzo es vuestro.

A ti, mi apoyo incondicional, el que ha estado en todo momento. El que me ha dado la fuerza para no tirar nunca la toalla y darme el empuje para seguir con mis sueños y objetivos. Víctor, gracias por no dejarme caer, por ser mi mayor pilar, por ser el amor de mi vida.

Muchas más personas me han estado apoyando y sencillamente quiero darles las GRACIAS. Cada persona es un mundo y cada persona aporta algo en cada uno de nosotros para ser quienes somos.

A seguir creciendo y cada vez con más ilusión y con más fuerza.

Daznia Bompart

Valencia, 09 de febrero 2024

RESUMEN

Hipótesis: Las alteraciones relacionadas con el potasio en pacientes en diálisis peritoneal conllevan a un impacto de la morbimortalidad del paciente.

Objetivo principal: Evaluar el impacto pronóstico de las alteraciones del potasio sérico, tanto hipopotasemia como hiperpotasemia en mediciones seriadas de pacientes que reciben tratamiento con diálisis peritoneal, en términos de reingresos de causa cardiovascular y mortalidad total y cardiovascular.

Objetivos secundarios

- Analizar la prevalencia de alteraciones del potasio (hiperpotasemia e hipopotasemia) en pacientes en diálisis peritoneal.
- Describir las características clínicas de los pacientes con alteraciones del potasio, su comorbilidad medida con el índice de Charlson y analizar las variables asociadas a la aparición de estas en este grupo de pacientes.
- Intentar construir un score de riesgo pronóstico que incluya alteraciones electrolíticas en estos pacientes.

Métodos: Análisis retrospectivo de 223 pacientes de diálisis peritoneal de un hospital terciario que formó parte del registro multicéntrico del Levante, con datos desde 1991 y análisis detallados de 2013 a 2018. Se incluyó un total de 223 pacientes en programa de diálisis peritoneal crónica. En esta población se han analizado los objetivos del estudio en un periodo de 3 años. Se analizaron siguiendo una clasificación en grupo divididos en hipopotasemia, normopotasemia e hiperpotasemia.

Conclusiones: La prevalencia de las alteraciones del potasio en diálisis peritoneal fue en hiperpotasemia de 11,2% mientras en hipopotasemia de 12,1%. Los pacientes con alteraciones en los niveles de potasio sérico presentan una mayor prevalencia de comorbilidades como fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca, que empeoran el pronóstico. Tanto la hiperpotasemia como la hipopotasemia no demostraron asociarse con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en términos de reingresos de causa cardiovascular. En cambio la hipopotasemia si se asoció con un incremento en el riesgo de mortalidad, especialmente mortalidad cardiovascular. Se realiza un score pronóstico que integra alteraciones electrolíticas en pacientes sometidos a diálisis peritoneal considerando variables clave como la insuficiencia cardíaca para identificar una combinación de factores de riesgo que implique una alta probabilidad de desarrollar alteraciones electrolíticas.

ABSTRACT

Hypothesis: Potassium-related alterations in peritoneal dialysis patients have an impact on patient morbidity and mortality.

Primary objective: To evaluate the prognostic impact of serum potassium alterations, both hypokalemia and hyperkalemia in serial measurements of patients receiving peritoneal dialysis treatment, in terms of cardiovascular readmissions and total and cardiovascular mortality.

Secondary objectives

- To analyze the prevalence of potassium alterations (hyperkalemia and hypokalemia) in peritoneal dialysis patients.
- To describe the clinical characteristics of patients with potassium alterations, their comorbidity measured with the Charlson index and to analyze the variables associated with the appearance of these alterations in this group of patients.
- To try to construct a prognostic risk score that includes electrolyte abnormalities in these patients.

Methods: Retrospective analysis of 223 peritoneal dialysis patients from a tertiary hospital that was part of the Levant multicenter registry, with data from 1991 and detailed analysis from 2013 to 2018. A total of 223 patients in chronic peritoneal dialysis program were included. In this population, the study objectives were analyzed over a 3-year period. They were analyzed following a group classification divided into hypokalemia, normokalemia and hyperkalemia.

Conclusions: The prevalence of potassium alterations in peritoneal dialysis was 11.2% in hyperkalemia and 12.1% in hypokalemia. Patients with alterations in serum potassium levels present a higher prevalence of comorbidities such as atrial fibrillation and heart failure, which worsen the prognosis. Both hyperkalemia and hypokalemia were not associated with an increased risk of cardiovascular events in terms of cardiovascular readmissions. Hypokalemia, on the other hand, was associated with an increased risk of mortality, especially cardiovascular mortality. A prognostic score that integrates electrolyte abnormalities in patients undergoing peritoneal dialysis considering key variables such as heart failure is performed to identify a combination of risk factors that imply a high probability of developing electrolyte abnormalities.

RESUM

Hipòtesi: Les alteracions relacionades amb el potassi en pacients en diàlisi peritoneal tenen un impacte en la morbmortalitat del pacient.

Objectiu principal: Avaluar l'impacte pronòstic de les alteracions del potassi séric, tant hipopotasèmia com hiperpotassèmia en mesuraments seriat de pacients que reben tractament amb diàlisi peritoneal, en termes de reingressos de causa cardiovascular i mortalitat total i cardiovascular.

Objectius secundaris:

- Analitzar la prevalença d'alteracions del potassi (hiperpotassi i hipopotassi) en pacients amb diàlisi peritoneal.
- Descriure les característiques clíniques dels pacients amb alteracions del potassi, la seva comorbiditat mesurada amb l'índex de Charlson i analitzar les variables associades amb l'aparició d'aquestes alteracions en aquest grup de pacients.
- Intentar construir un punt de risc pronòstic que incloga anomalies electrolítiques en aquests pacients.

Mètodes: Anàlisi retrospectiu de 223 pacients de diàlisi peritoneal d'un hospital terciari que va formar part del registre multicèntric del Llevant, amb dades des de 1991 i anàlisis detallats de 2013 a 2018. Es van incloure un total de 223 pacients en programa de diàlisi peritoneal crònica. En aquesta població s'han analitzat els objectius de l'estudi en un període de 3 anys. Es van analitzar seguint una classificació en grups dividits en hipopotasèmia, normopotasèmia i hiperpotassèmia.

Conclusions: La prevalença de les alteracions del potassi en diàlisi peritoneal va ser en hiperpotassèmia del 11,2%, mentre en hipopotasèmia del 12,1%. Els pacients amb alteracions en els nivells de potassi séric presenten una major prevalença de comorbiditats com ara fibril·lació auricular i insuficiència cardíaca, que empitjoren el pronòstic. Tant la hiperpotassèmia com la hipopotasèmia no van demostrar associar-se amb un major risc d'esdeveniments cardiovasculars en termes de reingressos de causa cardiovascular. En canvi, la hipopotasèmia sí que es va associar amb un increment en el risc de mortalitat, especialment mortalitat cardiovascular. Es realitza un puntatge pronòstic que integra les alteracions electrolítiques en pacients sotmesos a diàlisi peritoneal, considerant variables clau com ara la insuficiència cardíaca per identificar una combinació de factors de risc que impliquen una alta probabilitat de desenvolupar alteracions electrolítiques.

ABREVIATURAS

Nomenclatura	Abreviatura
Accidente cerebrovascular	ACV
Advanced Glucosilated End products	AGE
Aliskiren Trial in Type 2 diabetes using cardio renal Disease Endpoints	ALTITUDE
Antagonistas de los receptores de angiotensina	ARA 2
Antígeno carbohidrato CA 125	CA-125
Antiinflamatorios no esteroideos	AINEs
Bloqueantes del sistema renina- angiotensina-aldosterona	ISRAA
Bomba sodio potasio adenin-tri-fosfatasa	Na-K-ATPasa
Calcio	Ca ²⁺
Cardiopatía isquémica	CI
Cardiovasculares	CV
Ciclosilicato de Sodio y Zirconio	CSZ
Co-transportador sodio glucosa hidrogeniones tipo 2	iSGLT2
Creatinina	Cr
Diabetes mellitus	DM
Diabetes mellitus tipo 1	DM1
Diabetes mellitus tipo 2	DM2
Díálisis Peritoneal	DP
Díálisis peritoneal ambulatoria continua	DPAC
Díálisis peritoneal automatizada	DPA
Dislipemia	DL
Electrocardiograma	ECG
Enfermedad Cardiovacular	ECV
Enfermedad Renal Crónica	ERC
Enfermedad renal terminal	ERT
Enzima convertidora de angiotensina	ECA

European Renal Association	ERA
European Society of Cardiology	ESC
Factor de necrosis tumoral	TNF
Factores de riesgo cardiovascular	FRCV
Flujo glomerular	FG
Fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B	NT-Pro-BNP
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	FEVI
Hazard Ratio	HR
Hemodiafiltración	HDF
Hemodiálisis	HD
Hemoglobina glicosilada	HbA1c
Hiperkalemia	HK
Hipertensión Arterial	HTA
Hipertrofia ventricular izquierda	HVI
Hospital Clínico Universitario de Valencia	HCUV
Índice de comorbilidad de Charlson	ICC
Infarto agudo de miocardio	IAM
Inhibidores de la enzima de conversión	IECA
Instituto Nacional de Estadística	INE
Insuficiencia Cardíaca	IC
Insuficiencia renal	IR
Interleucina	IL
Kaplan Meier	KM
Kidney Disease: Improving Global Outcomes	KDIGO
Lesión Renal Aguda	LRA
Lipoproteína de alta densidad	HDL
Lipoproteína de baja densidad	LDL
Organización Mundial de la Salud	OMS
Óxido Nítrico	NO
Péptido natriurético auricular	ANP
Péptido natriurético tipo B	BNP

Potasio	K ⁺
Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure	PARADIGM-HF
Proteína C reactiva	PCR
Riesgo cardiovascular	RCV
Síndrome Cardiorrenal	SCR
Sistema renina angiotensina	SRA
Sistema renina angiotensina aldosterona	SRAA
Sociedad Española de Nefrología	S.E.N
Sodio	Na ⁺
Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial	ONTARGET
Terapia renal sustitutiva continua	RRTC
Tratamiento renal sustitutivo	TRS

ÍNDICE

Capítulo 1	31
1. Introducción	32
1.1 Enfermedad renal crónica	32
1.1.1 Progresión de la ERC	38
1.1.2 Factores de riesgo no modificables	40
1.1.3 Factores de riesgo modificables	41
1.2 Enfermedad Cardiovascular	42
1.3 Enfermedad Cardio-renal	45
1.3.1 Terapia sustitutiva renal continua en las unidades de cuidados intensivos	49
1.3.2 Hemodiálisis y diálisis peritoneal	50
1.3.2.1 Hemodiálisis	50
1.3.2.1.1 Difusión	51
1.3.2.1.2 Convección	52
1.3.2.2 Diálisis peritoneal	53
1.3.2.2.1 Fundamentos de la diálisis peritoneal	54
1.3.2.2.2 Diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) y diálisis peritoneal automatizada (DPA)	56
1.4 Potasio	58
1.4.1 Hipopotasemia	62
1.4.2 Hiperpotasemia	66
1.4.3 Alteraciones del potasio en escenarios específicos	72
1.5 Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)	74
1.5.1 Hiperpotasemia en hemodiálisis y en diálisis peritoneal	75
Capítulo 2	79
2. Hipótesis y objetivos de la tesis	80
2.1 Hipótesis del trabajo	80
2.2 Objetivo principal	80
2.3 Objetivos secundarios	80
Capítulo 3	82
3. Métodos	83
3.1 Diseño del estudio	83
3.2 Población del estudio	83

3.3 Criterios de inclusión	83
3.4 Criterios de exclusión	84
3.5 Variables clínicas	84
3.6 Variables analíticas	86
3.7 Análisis estadístico	86
3.8 Tamaño muestral	89
3.8 Comité ético	89
Capítulo 4	91
4. Resultados	92
4.1 Descripción de la muestra. Características generales de los pacientes	92
4.2 Prevalencia de las alteraciones del potasio en pacientes en DP	95
4.3 Características clínicas de pacientes con alteraciones del K ⁺ en la primera analítica y su comorbilidad con el índice de Charlson	97
4.3.1 Hiperpotasemia y el índice de Charlson	97
4.3.2 Hipopotasemia y el índice de Charlson	97
4.4 Incidencias de potasio alterados en el seguimiento	98
4.4.1 Porcentaje de pacientes con hiperpotasemia o hipopotasemia	98
4.4.2 Relación entre alguna determinación de potasio (alto o bajo) con la clasificación inicial de potasio	99
4.5 Caracterización de pacientes según el desarrollo de la hiperpotasemia	102
4.6 Caracterización de pacientes según el desarrollo de la hipopotasemia	102
4.7 Alteraciones del potasio y hospitalización	103
4.7.1 Reingreso cardiovascular	103
4.8 Análisis de mortalidad	105
4.8.1 Riesgo pronóstico de las variables de interés como la mortalidad y los reingresos cardiovasculares	107
4.9 Score de riesgo pronóstico que incluye alteraciones electrolíticas	108
Capítulo 5	112
5. Discusión	113
5.1 Limitaciones	119
Capítulo 6	123

6. Conclusiones	123
Capítulo 7	125
7. Bibliografía	126

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	32
Figura 2	33
Figura 3	36
Figura 4	41
Figura 5	47
Figura 6	48
Figura 7	52
Figura 8	52
Figura 9	54
Figura 10	61
Figura 11	63
Figura 12	72
Figura 13	74
Figura 14	92
Figura 15	102
Figura 16	106
Figura 17	109
Figura 18	110

LISTA DE TABLAS

Tabla 1	35
Tabla 2	36
Tabla 3	38
Tabla 4	39
Tabla 5	44
Tabla 6	46
Tabla 7	49
Tabla 8	57
Tabla 9	60
Tabla 10	63
Tabla 11	65
Tabla 12	66
Tabla 13	67
Tabla 14	67
Tabla 15	69
Tabla 16	71
Tabla 17	76
Tabla 18	84
Tabla 19	85
Tabla 20	92
Tabla 21	93
Tabla 22	94
Tabla 23	95
Tabla 24	95
Tabla 25	96
Tabla 26	97
Tabla 27	98
Tabla 28	99
Tabla 29	99
Tabla 30	100
Tabla 31	103

Tabla 32	103
Tabla 33	104
Tabla 34	105
Tabla 35	105
Tabla 36	107
Tabla 37	108

CÁPITULO 1

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Enfermedad Renal Crónica

Richard Bright, médico británico, fue el primero en señalar la asociación de la enfermedad renal crónica (ERC) con la enfermedad cardiovascular (ECV) (1). Los pacientes con ERC presentan un riesgo elevado de presentar acontecimientos cardiovasculares: 50% de todos los pacientes con ERC en estadios 4-5 padecen ECV (2), y la mortalidad CV representa entre el 40% y 50% de todas las muertes en pacientes con ERC avanzada (estadio 4) y terminal (estadio 5), en comparación con el 26% en controles con función renal normal (3,4) (figura 1). Más allá del elevado riesgo de complicaciones mortales relacionadas con la aterosclerosis, como el infarto agudo de miocardio (IAM) y el ictus, también se producen muertes cardiovasculares por insuficiencia cardíaca (IC) y arritmias ventriculares, sobre todo en estadios avanzados de ERC. En más de 70 estudios realizados en sujetos con ERC no en diálisis, la corrección de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), como la hipertensión (HTA), diabetes tipo 1 y tipo 2 (DM2) y dislipidemia, no neutralizó el impacto de la ERC sobre el riesgo CV (5).

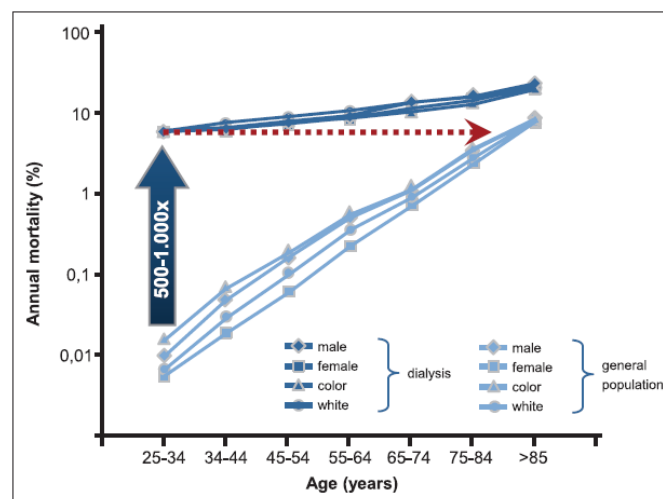


Figura 1. Mortalidad cardiovascular en la población general y en pacientes con insuficiencia renal terminal. En pacientes de 25 a 34 años con insuficiencia renal terminal, la mortalidad es de 500 a 1.000 veces y corresponde a la de población general $\approx$ 85 años. Adaptado de Foley et al. (6)

La definición y clasificación de la ERC fue introducida por la National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative en 2002 (7), y por el grupo internacional de directrices Kidney Disease Improving Global Outcomes en 2004 (8).

La ERC se define como anomalías en el daño renal o en la tasa de filtración glomerular (FG) $<60 \text{ mL/ min/1,73 m}^2$ presentes durante >3 meses (7,9). El daño renal en muchas enfermedades renales puede determinarse por la presencia de albuminuria, definida como una relación albúmina/creatinina $>30 \text{ mg/g}$ (Figura 2). Existe una relación exponencial entre la albuminuria y el riesgo cardiorrenal con y sin enfermedad renal (10,11), por lo que la albuminuria se considera un marcador pronóstico independiente de riesgo CV y/o renal (12), así como del FG estimado (13,14).

Progresión de ERC por FG y categorías albuminaria				Categorías Albuminaria		
				Descripción y rangos		
				A1	A2	A3
				Normal a ligeramente aumentado $<30 \text{ mg/g}$ $<3 \text{ mg/mmol}$	Moderadamente aumentado $30\text{-}299 \text{ mg/g}$ $3\text{-}29 \text{ mg/mmol}$	Severamente aumentado $\geq 300 \text{ mg/g}$ $\geq 30 \text{ mg/mmol}$
Categorías FG (mL/min/1,73m ²) Descripción y rangos	G1	Normal a alto	≥ 90			
	G2	Levemente disminuido	60-90			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo o fracaso renal	<15			
Verde: riesgo bajo (si no hay otros marcadores de enfermedades renales, no ERC); Amarillo: riesgo moderadamente elevado; Naranja: riesgo elevado; Rojo, riesgo muy elevado.						

Figura 2. Clasificación y pronóstico de la ERC según las directrices KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) de 2012. FG indica tasa de filtración glomerular. Adaptado de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (13).

La ERC es un problema de salud pública mundial creciente (15) que supone una carga socioeconómica al sistema sanitario, con una prevalencia estimada del 13,4% a nivel mundial (16). El aumento global de su prevalencia va acompañado de un incremento de la esperanza de vida y de los pacientes que alcanzan el estadio 5 de ERC que requieren tratamiento renal

sustitutivo (TRS). En la actualidad, alrededor de 3 millones de pacientes reciben TRS para la ERC en estadio 5D a nivel mundial con una proyección a 30 años de aumento de 10 millones de pacientes. Se espera, por tanto, que estas cifras aumenten entre un 50% y un 100% en 2030 (17,18). Las causas del aumento de la incidencia y prevalencia de la ERC avanzada son, entre otras, el envejecimiento poblacional, el aumento de la prevalencia DM2, obesidad e HTA (19), así como la baja tasa de detección en estadios precoces y la inercia terapéutica en las primeras fases de la enfermedad (7,20,21).

En los últimos años ha surgido un importante debate acerca de si el criterio de descenso del $FG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ debe variar en función de la edad, habiendo autores que abogan a que este sea modificado en mayores de 65 años ($< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) y en menores de 40 ($< 75 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ya que el intervalo de FG asociado a un aumento de mortalidad es distinto a diferentes edades (22,23). La utilización de umbrales de FG distintos según la edad produce la disminución global de la prevalencia de ERC, evita su sobrediagnóstico en ancianos y permite la detección más temprana de la población joven.

El FG es el mejor índice para valorar la función renal (24) y corresponde al volumen de plasma del que una sustancia es totalmente eliminada por el riñón por unidad de tiempo. El valor del FG varía en relación con la edad, el sexo y la masa corporal, situándose principalmente alrededor de $125 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ en adultos jóvenes (24), aunque estudios recientes (25) lo sitúan en torno a los $106 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, con una reducción fisiológica aproximada de 1 mL/min/año , que es mayor cuando concurren factores de progresión renal. La valoración del FG permite la identificación y clasificación en estadios de la ERC para su estratificación del riesgo, así como monitorizar su evolución. Su disminución se asocia con mayor morbilidad cardiovascular y progresión hacia ERC terminal. La medida del FG de forma directa es costosa y requiere la administración de sustancias exógenas. La estimación indirecta se realiza mediante fórmulas como la de CKD-EPI o MDRD. Las sociedades científicas recomiendan la fórmula de CKD-EPI (13).

La concentración sérica de creatinina (Cr) (marcador endógeno procedente del metabolismo muscular) es la prueba habitualmente utilizada para valorar la función renal. Sin embargo, las distintas fuentes de variabilidad biológica (edad, sexo, masa muscular, tipo de dieta, etc.) que afectan su concentración sérica, la falta de sensibilidad (es necesaria la pérdida del 50% o más de la función renal para que la concentración de Cr se eleve por encima del límite superior de referencia) y su relación no lineal con el FG determinan que su medida aislada sea

considerada como poco sensible, especialmente en determinados grupos de población como mujeres y ancianos (26).

Finalmente, subrayar la necesidad de tener en cuenta que, a pesar de que el diagnóstico y estadiaje de la ERC (figura 3) es independiente de la causa, es importante tenerla en cuenta desde el punto diagnóstico y pronóstico. Por ello las guías internacionales recomiendan especialmente tener en cuenta el concepto causa, grado, albuminuria (CGA) (24,27). Se enfatiza que patologías como la obstrucción urinaria, síndromes nefríticos y/o glomerulonefritis/vasculitis, la enfermedad vascular renal, el mieloma u otras enfermedades sistémicas con afectación renal pueden tener tratamientos específicos (26).

El modelo conceptual continuo de la ERC (24,28) incluye factores de riesgo para cada una de sus fases y clasifica factores de susceptibilidad, iniciadores, de progresión y de estadio final (tabla 2). Algunos factores de riesgo pueden ser a la vez de susceptibilidad, iniciadores y de progresión, como por ejemplo la HTA o la DM. Además, se han descrito múltiples causas mono o poligénicas de ERC, así como importantes asociaciones fisiopatológicas con el desarrollo y progresión de la ERC gracias al rápido desarrollo de técnicas como los Genomic Wide Association Studies (GWAS) o estudios epigenéticos (26). En la tabla 1 vemos las situaciones clínicas donde se recomienda el cribado de la ERC.

Tabla 1. Situaciones clínicas donde se recomienda el cribado de la ERC

Cribado de ERC especialmente en pacientes con:

- HTA
- DM-2
- Enfermedad Cardiovascular establecida
- Mayores de 60 años
- Obeso (índice de masa corporal [IMC] $> 30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$)
- DM-1 con más de cinco años de evolución
- Familiares de primer grado de pacientes con enfermedad renal o con enfermedades renales hereditarias
- Enfermedades obstructivas del tracto urinario o con alteraciones estructurales del mismo
- Pacientes en tratamiento prolongado con fármacos nefrotóxicos (incluyendo inhibidores de la calcineurina-ciclosporina, tacrolimus, litio, antirretrovirales y antiinflamatorios no esteroideos)
- Pacientes con infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes y neoplasias que pueden estar asociadas a ERC
- Pacientes con antecedentes de daño renal agudo

- Sujetos con otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (fumadores, dislipemia, síndrome metabólico)

HTA: hipertensión arterial, DM-2: diabetes mellitus tipo 2, DM-1: diabetes mellitus tipo 1, ERC: enfermedad renal crónica

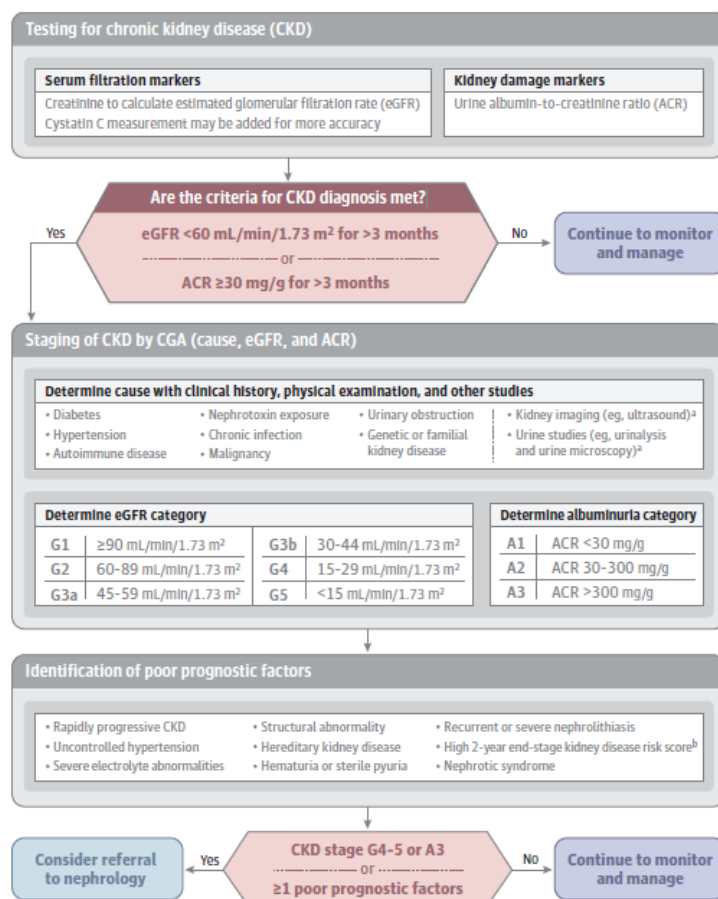


Figura 3. Consideraciones para el diagnóstico, la estadificación y la derivación de pacientes con insuficiencia renal crónica. ^aOther imaging modalities or urine studies may also be considered. ^bA variety of scores are available, eg, <https://kidneyfailureurisk.com/>. Tomado de Chen, T. K., et al. (29). ACR: Albumin-to-creatinine ratio, CKD: Chronic kidney disease.

Tabla 2. Factores de riesgo de ERC

Factores de susceptibilidad: incrementan la posibilidad de daño renal:

- Edad avanzada
- Historia familiar de ERC
- Masa renal disminuida
- Bajo peso al nacer
- Raza negra y otras minorías étnicas (afrocaribeños y asiáticos)
- Hipertensión arterial
- Diabetes
- Obesidad

- Nivel socioeconómico bajo

Factores iniciadores: inician directamente el daño renal:

- Insuficiencia renal aguda*
- Enfermedades autoinmunes
- Infecciones sistémicas (incluyendo VHB, VHC, VIH, SARS-CoV-2)
- Infecciones urinarias
- Litiasis renal
- Obstrucción de las vías urinarias bajas
- Fármacos nefrotóxicos, incluyendo AINEs y antirretrovirales
- Hipertensión arterial
- Diabetes

Factores de progresión: empeoran el daño renal y aceleran el deterioro funcional renal:

- Proteinuria persistente
- Hipertensión arterial mal controlada
- Diabetes mellitus mal controlada
- Enfermedad cardiovascular asociada con tabaquismo
- Obesidad
- Dislipemia
- Raza negra o asiática
- Tratamiento crónico con AINEs
- Obstrucción del tracto urinario
- Acidosis metabólica
- FRA y nefrotoxicidad
- Ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca

Factores de estadio final: incrementan la morbilidad y mortalidad en situación de fallo renal:

- Dosis baja de diálisis (Kt/V)**
- Acceso vascular temporal para diálisis
- Anemia
- Hipoalbuminemia
- Derivación tardía a nefrología
- Calcificación vascular

VHB: virus de hepatitis B; VHC: virus de hepatitis C; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo; ERC: enfermedad renal crónica; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; FRA: fracaso renal agudo.

* Las guías NICE aconsejan monitorizar pacientes que hayan sufrido un daño agudo renal (AKI) durante al menos 2-3 años por la posibilidad de desarrollar ERC posteriormente, incluso si la creatinina sérica volvió a la normalidad.

** Kt/V : K = depuración de urea en el dializador; t = tiempo, V = volumen de distribución de la urea. La cifra resultante se utiliza para cuantificar la adecuación de la dosis de diálisis en pacientes que reciben este tipo de terapia sustitutiva renal.

Toamdo de García-Maset et al. (26)

1.1.1 Progresión de la ERC

La tasa media de disminución anual del FG es muy variable siendo mayor en pacientes con proteinuria importante, DM o HTA no óptimamente controladas. En la siguiente tabla podemos observar los factores predictores de progresión renal.

Tabla 3. Factores predictores de progresión de la ERC (30–44)

Factores predictores de progresión:

- Proteinuria
- Hipertensión arterial
- Diabetes mellitus
- Enfermedad cardiovascular
- Tabaquismo
- Obesidad
- Raza negra o asiática
- Tratamiento crónico con AINEs
- Obstrucción del tracto urinario
- Acidosis metabólica
- FRA y nefrotoxicidad
- Ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca

ERC: enfermedad renal crónica; AINES: antiinflamatorios no esteroideos; FRA: fracaso renal agudo.

En 2021, la ESC publicó una actualización de su guía sobre la prevención de la ECV en práctica clínica (45). Esta actualización se realizó en consenso con 12 sociedades médicas, incluida la Asociación Renal Europea (ERA) (45). Al igual que la edición anterior de 2016, la guía de 2021 reconoce la ERC, diagnosticada como un FG bajo ($<60 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$), como un FRCV (46). Sin embargo, desde la perspectiva de la ERA, esta guía incorpora cuatro novedades principales:

- 1) El concepto de ERC moderada y grave se amplía al incorporar la albuminuria a la definición. La ERC moderada ya no se limita a las personas con una FG de 30- 59 $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ y la ERC grave ya no se limita a una FG $<30 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$, como ocurría en 2016. La ERC moderada y grave siguen ahora las clases de riesgo global KDIGO para englobar una combinación de valores de FG y relación albúmina/creatinina urinaria que se asocia a un riesgo de ECV alto o muy alto (figura 2). Por lo tanto, ahora la ERC diagnosticada no solo por una FG bajo, sino también

por una relación albúmina/creatinina urinaria alta, se reconoce como un factor de riesgo fuerte e independiente de ECV.

- 2) La evaluación de la ERC, basada en una albuminuria elevada (>30 mg/g) o FG bajo (<60 ml/min/1,73 m²), debe formar parte de la evaluación rutinaria del riesgo CV.
- 3) Cuando hay ERC, no sólo debe considerarse un IECA o un ARA-II, sino también un inhibidor de co-transportador sodio glucosa hidrogeniones tipo 2 (SGLT2) si el paciente no es diabético, y se recomienda si el paciente tiene DM2 para prevenir la progresión de la ERC y los eventos CV (47) (tabla 3).
- 4) Se propone una nomenclatura para las clases de ERC más sencilla que la original de KDIGO. Se basa en el riesgo global asociado de resultados adversos para la salud: ERC leve, ERC moderada (asociada a un riesgo CV elevado) y ERC grave (asociada a un riesgo CV muy elevado) (figura 2). Esta nomenclatura simplificada puede facilitar la asimilación del concepto de ERC, su incorporación a los códigos de diagnóstico clínico y a las herramientas de evaluación del riesgo.

Tabla 4. Intervenciones sugeridas o recomendadas para la prevención primaria en personas con enfermedad renal crónica según la guía ESC 2021 sobre prevención de enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica (45).

En personas con ERC moderada o grave, no es necesario estimar el riesgo de ECV mortal y no mortal a 10 años con SCORE2 o SCORE2-OP. El riesgo de ECV ya es alto (ERC moderada) o muy alto (ERC grave), respectivamente, lo que justifica intervenciones preventivas según el nivel de riesgo, como:

Para todos los pacientes con ERC:

- Consejos sobre el estilo de vida, incluida la dieta y el peso adecuado.
- Control de la presión arterial, preferiblemente mediante inhibidores del SRA.

Para pacientes con ERC con afecciones específicas:

- Reducción del colesterol LDL hasta el objetivo [LDL-C $<1,8$ mmol/L (70 mg/dL) en pacientes de alto riesgo y $<1,4$ mmol/L (55 mg/dL) en pacientes de muy alto riesgo].
- Inhibición del SRA en caso de albuminuria gravemente elevada, independientemente de la presión arterial.
- Inhibición de SGLT2 para los pacientes con diabetes de tipo 2, o con insuficiencia renal diabética o no diabética y un FGe superior a 25 ml/min/1,73 m², o con insuficiencia cardíaca.

Además, para su consideración para prevenir la ECV en pacientes específicos (no forma parte de la directriz de la ESC): Antagonistas (no esteroideos) de los receptores de mineralocorticoides y/o inhibidores de PCSK9.

ERC: enfermedad renal crónica, ECV: enfermedad cardiovascular, SRA: sistema renina-angiotensina, SGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, FGe: fracción glomerular, PCSK9: proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

1.1.2 Factores de riesgo no modificables

- **Edad e incidencia de la ERC:** Su incidencia aumenta con la edad. Según el registro US Renal Data System, la incidencia de ERC de personas que requieren diálisis es de 117 pacientes por millón entorno a los 44 años, y aumenta significativamente hasta más de 1.000 pacientes por millón entre los mayores de 65 años (48). La causa de la ERC también cambia con la edad, la nefroangiosclerosis, la diabetes y la uropatía obstructiva son más frecuentes en ancianos. Sin embargo, existe debate sobre el papel de la edad como factor de progresión una vez corregidos otros factores.
- **Género:** Los estudios poblacionales han identificado el género como un factor pronóstico independiente de la ERC, con varios factores relacionados con el género que contribuyen a la progresión del daño renal. Sin embargo, en los registros de ERC se observa que aproximadamente el 60% de los que reciben TRS son varones (49).
- **Raza:** En Estados Unidos, existen pruebas de una mayor incidencia de diálisis en la población afroamericana. Esto se debe en gran medida a la mayor prevalencia de HTA grave, a las desventajas socioculturales y a posibles factores genéticos (50).
- **Recuento reducido de nefronas:** Normalmente, cada riñón contiene un millón de nefronas (oscilando entre 500.000 y 1.500.000). Un recuento reducido de nefronas, puede deberse a un bajo peso al nacer o a la pérdida de nefronas con el tiempo debido a diversas patologías (progresión de ERC, nefrotoxicidad o nefrectomía) que conducen a hiperfiltración de las nefronas restantes y mayor riesgo de progresión.
- **Factores genéticos:** En la práctica clínica, a menudo se observan "clusters" o familias con múltiples pacientes diagnosticados de ERC sin identificación de genes específicos, síndromes o mutaciones genéticas responsables de la patología. Aunque se han realizado avances significativos, aún se está lejos de comprender plenamente el papel de la genética en la ERC. Los avances en las técnicas de diagnóstico genético de las últimas décadas pueden aportar más información en este campo.

1.1.3 Factores de riesgos modificables

Los factores de riesgos modificables se clasifican, como se muestra en la figura 4, en HTA, obesidad y sobrepeso, tabaquismo, dislipemia e hiperpotasemia.

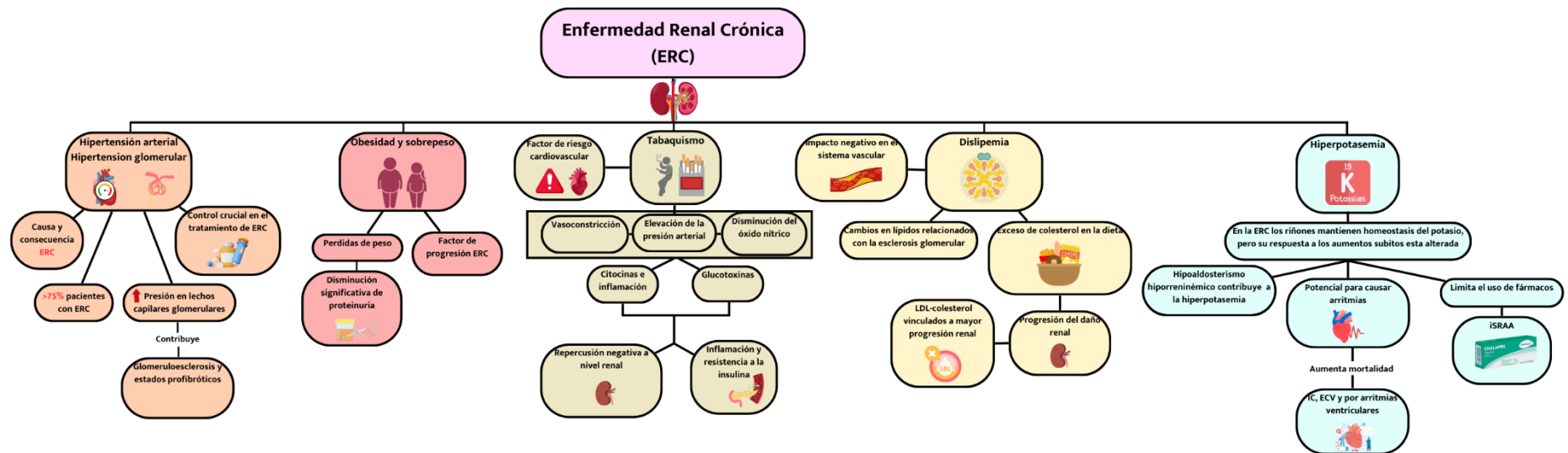


Figura 4. Factores de riesgos modificables (51–60)

1.2 Enfermedad Cardiovascular

La ECV es un término que se refiere a una amplia gama de trastornos que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos. Algunas de las enfermedades más comunes incluyen:

- **Enfermedad coronaria:** se produce rigidez y acumulación de placa de ateroma a nivel del endotelio vascular de las arterias coronarias. Esto puede reducir el flujo sanguíneo al miocardio al estrechar la luz vascular y aumentar el riesgo de infarto, cuando la placa de ateroma sufre una erosión o ruptura. Esto da lugar a los síndromes coronarios agudos y crónicos, que clásicamente se han englobado en el término cardiopatía isquémica (CI).
- **Enfermedad cerebrovascular:** los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro presentan aterosclerosis, de forma similar que lo que ocurre en las arterias coronarias, y esto puede causar reducción del flujo sanguíneo y provocar un accidente isquémico transitorio o un ictus isquémico. También existen otros tipos de ictus como el cardioembólico o el hemorrágico.
- **Insuficiencia cardíaca (IC):** existe una dificultad de bombeo sanguíneo o relajación del corazón (disfunción ventricular sistólica o diastólica), lo que implica un aumento de presiones intracardíacas que se transmiten de forma retrógrada a los pulmones. Esto puede hacer que los distintos órganos y tejidos no reciban suficiente oxígeno y nutrientes, pudiendo provocar fatiga, dificultad para respirar, edematización periférica, entre otros síntomas (61).
- **Enfermedad valvular:** las válvulas cardíacas no funcionan adecuadamente o bien porque no dejan pasar la sangre a su través (estenosis) o bien porque sus velos no captan bien (insuficiencia) y existe una sobrecarga de presión o de volumen en el corazón, respectivamente (62).
- **Fibrilación auricular (FA):** es un trastorno del ritmo cardíaco caracterizado por latidos cardíacos irregulares y rápidos. En lugar de latir de manera coordinada, las aurículas del corazón tiemblan o fibrilan, lo que puede resultar en una disminución del flujo sanguíneo efectivo y la formación de coágulos sanguíneos. Si los coágulos se desplazan hacia el cerebro, pueden causar un accidente cerebrovascular. La FA puede ser crónica o paroxística (episódica y autolimitada). Los factores de riesgo para la fibrilación auricular incluyen la hipertensión arterial, la enfermedad cardíaca estructural, la diabetes y el consumo excesivo de alcohol (63).

- **Cardiopatía isquémica (CI):** es una enfermedad que se produce cuando las arterias coronarias, que suministran sangre al corazón, se estrechan o se bloquean debido a la acumulación de placa. La placa consiste en depósitos de colesterol y otras sustancias que se acumulan en las paredes de las arterias, lo que limita el flujo sanguíneo y el suministro de oxígeno al músculo cardíaco. La CI puede manifestarse como angina de pecho (dolor o malestar en el pecho) o como un ataque cardíaco si se produce un bloqueo completo de una arteria coronaria. Los factores de riesgo incluyen la hipertensión arterial, el colesterol alto, el tabaquismo, la diabetes, la obesidad y la falta de ejercicio (64).

Uno de los factores más importantes para explicar el impacto en la carga de enfermedades y de mortalidad por ECV, son los cambios demográficos. Hoy en día hay más personas en el planeta, con un incremento relativo en la esperanza de vida al nacer, lo que permitirá que un número mayor de ellas envejezca lo suficiente como para desarrollar ECV (65). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), las ECV son responsables de 17 millones de muertes en el mundo, representando un 29,82% (66).

Las ECV son la primera causa de muerte en España (67). Según las estadísticas del 2021, ocasionaron 119.196 muertes, lo que supone el 26,4% del total (47,9% varones y 52,1% mujeres) (68). Para las mujeres es la primera causa de muerte, mientras que para los varones se sitúa en segundo lugar, después de los tumores. Por grupos específicos de edad, la mortalidad por causa CV experimenta un crecimiento exponencial y se sitúa como la segunda causa de muerte (detrás de los tumores) en personas de mediana edad y la más frecuente a partir de los 75 años. Las dos grandes entidades que causan un mayor número de muertes de etiología cardiovascular son la CI y la enfermedad cerebrovascular. La tercera ECV que más muertes produce en nuestro país es la IC.

Los síntomas de la ECV pueden incluir dolor en el pecho, dificultad respiratoria, edematización periférica, palpitaciones, entre otros síntomas. Es importante controlar los FRCV. Los FRCV son aquellos signos biológicos o hábitos adquiridos que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con una enfermedad concreta. La ECV tiene un origen multifactorial, y un factor de riesgo debe ser considerado en el contexto de los otros. Los FRCV, clásicos o tradicionales, se dividen en 2 grandes grupos: no modificables (edad, sexo y antecedentes familiares), y modificables (dislipidemia, tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial, obesidad y sedentarismo) (69).

La confluencia de varios de estos factores puede multiplicar el riesgo de ECV. En España, la prevalencia de individuos que presentan dos factores de riesgo es del 31% en atención primaria, y alrededor del 6% presenta tres. Aunque la mortalidad CV ha disminuido en los últimos años, los principales FRCV han aumentado. Por lo tanto, es importante controlarlos y tratarlos para prevenir el desarrollo de ECV (67).

En la actualidad, se está investigando la posible relación entre diferentes factores de riesgo emergentes y el desarrollo de ECV. Estos factores pueden incluir la lipoproteína A, la apolipoproteína B, las partículas ricas en triglicéridos, la homocisteína, la PCR, el fibrinógeno, el factor VII, la adiponectina, la IL-6, entre otros. La PCR es el marcador inflamatorio más utilizado como predictor de riesgo CV. Aunque se han identificado estos factores de riesgo emergentes, se necesitan más estudios para determinar su papel exacto en el desarrollo de ECV y cómo pueden ser utilizados en la prevención y el tratamiento de estas enfermedades (70).

Existen dos tipos de métodos para calcular el riesgo CV: cualitativos y cuantitativos. Los métodos cualitativos se basan en la suma de FRCV o en la medición de su nivel y clasifican al individuo en categorías de riesgo: leve, moderado, alto y muy alto. Los métodos cuantitativos, utilizan ecuaciones de predicción de riesgo para calcular la probabilidad de que una persona tenga un evento cardiovascular en un período determinado de tiempo. Estos cálculos se realizan a través de programas informáticos o tablas de riesgo cardiovascular, que son herramientas útiles para la toma de decisiones en la práctica clínica cotidiana (71).

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) 2022 clasifican la ECV según el riesgo cardiovascular global y la presencia o ausencia de enfermedad establecida.

Tabla 5. Clasificación de la enfermedad cardiovascular según categoría de riesgo (45).

Categoría de riesgo	Descripción
Riesgo bajo	Pacientes sin factores de riesgo cardiovascular conocidos
Riesgo moderado	Pacientes con uno o más factores de riesgo cardiovascular, pero sin enfermedad cardiovascular establecida
Riesgo alto	Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, incluyendo enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca, o diabetes mellitus con daño de órganos diana

Riesgo muy alto

Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y múltiples factores de riesgo, como diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial y dislipidemia grave.

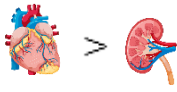
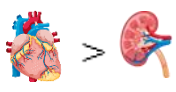
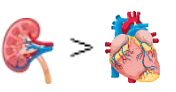
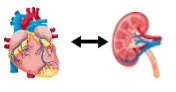
La ECV y la ERC están relacionadas. La ERC puede provocar cambios en la estructura y función de los vasos sanguíneos, lo que aumenta el riesgo de ECV. Por ejemplo, la ERC puede causar rigidez arterial, aterosclerosis y disfunción endotelial, lo que puede conducir a HTA, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular (ACV). Además, los pacientes con ECV tienen un mayor riesgo de desarrollar ERC debido a la reducción del flujo sanguíneo renal, el daño vascular y la exposición a medicamentos nefrotóxicos. También se ha demostrado que la ERC y la ECV comparten muchos FRCV, como la diabetes, HTA, hipercolesterolemia, tabaquismo y la obesidad. Estos factores pueden contribuir al desarrollo de ambas enfermedades y acelerar su progresión (45).

Por último, ambas enfermedades pueden influir en el pronóstico de la otra. La presencia de ECV puede empeorar el pronóstico de la ERC al aumentar el riesgo de progresión de la enfermedad renal y la mortalidad.

1.3 Enfermedad Cardio-renal

La enfermedad cardiorrenal, también conocida como síndrome cardiorrenal (SCR), es una afección en la que existe una interconexión patológica entre corazón y riñones. Esta condición puede ser el resultado de diversas causas, tales como la HTA, la ERC, DM y las enfermedades cardíacas. Los síntomas de la enfermedad cardiorrenal pueden incluir fatiga, edema en extremidades inferiores, disnea y dificultad para conciliar el sueño (72). El SCR se clasifica en cinco tipos (tabla 6).

Tabla 6. Clasificación y definiciones del síndrome cardio-renal (SCR).

Fenotipos	SCR tipo 1	SCR tipo 2	SCR tipo 3	SCR tipo 4	SCR tipo 5
Nomenclatura	Cardio-renal agudo	Cardio-renal crónico	Reno-cardíaco agudo	Reno-cardíaco crónico	SCR secundario
Secuencia de fallo orgánico					
Definición	Disfunción cardíaca aguda que resulta en disfunción y/o daño renal	Disfunción cardíaca crónica que resulta en disfunción y/o daño renal	Lesión renal aguda (LRA) que resulta en disfunción y/o daño cardíaco	ERC que resulta en disfunción, enfermedad y/o daño cardíaco (73)	Simultáneamente Patología sistémica que resulta en daño y/o disfunción renal y cardíaca simultánea
Eventos primarios	IC, IAM o shock cardiogénico (74)	IC crónica, remodelación y disfunción VI, disfunción diastólica, miocardiopatía... (75)	LRA (73,76)	ERC	Enfermedades sistémicas (sepsis, LES, DM, amiloidosis) (73)
Síntomas	Edematización en extremidades inferiores, aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial y disminución de la diuresis	Fatiga, edema periférico, dificultad respiratoria y disnea	Falta de aliento, fatiga, hinchazón en las piernas, tobillos o abdomen, cambios en la frecuencia y cantidad de micción, retención de líquidos	Síntomas similares al SCR tipo 3	Falta de aire, piel pálida o azulada, dificultad para orinar, edema, dolor en el pecho, fatiga, mareos, náuseas o vómitos, confusión, convulsiones

SCR: síndrome cardio-renal, LRA: lesión renal aguda, ERC: enfermedad renal crónica, IC: insuficiencia cardíaca, IAM: infarto agudo de miocardio, DM: diabetes mellitus, LES: lupus eritematoso sistémico.

La fisiopatología del SCR es compleja y aún no está completamente comprendida. Se cree que hay varios mecanismos que pueden contribuir a la disfunción renal y cardíaca en este síndrome. Algunos de estos mecanismos incluyen los que se muestran en la figura 5.

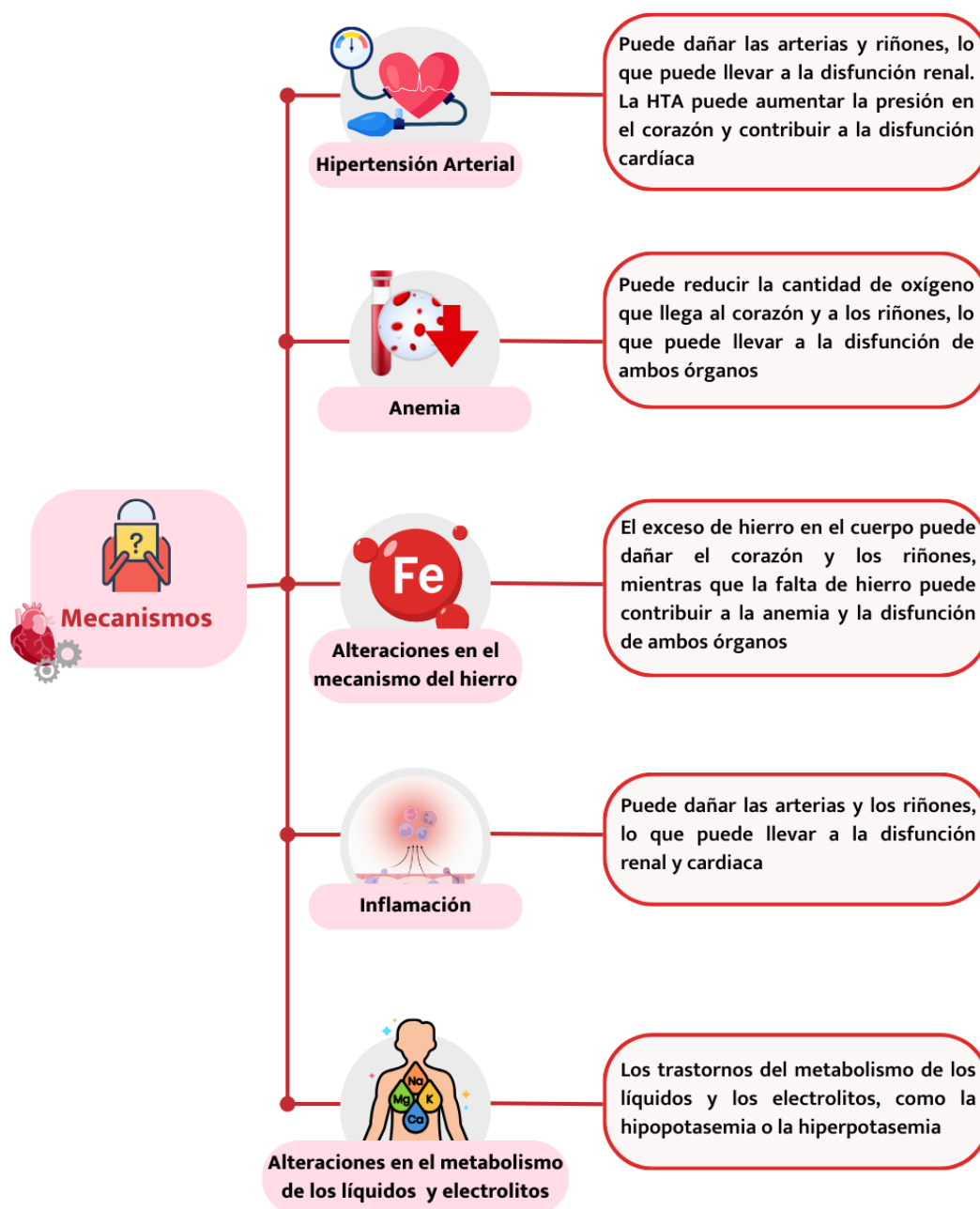


Figura 5. Mecanismos que pueden contribuir a la disfunción renal y cardíaca del SCR. HTA: hipertensión arterial

La presencia de ERC lleva a una mayor expresión de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α) con efectos cardiodepresores, proapoptóticos y profibróticos, que contribuyen a la progresión de la IC (73,76).

Las formas crónicas y agudas requieren los criterios diagnósticos establecidos por las guías para cada órgano: como KDIGO en nefrología (13) o ESC en cardiología (77).

Es importante tener en cuenta que existen diversas formas de diagnosticar y seguir el SCR. Una de estas formas es el uso de biomarcadores, que son sustancias o procesos que se pueden medir en el cuerpo para ayudar a evaluar o predecir la presencia o el riesgo de una enfermedad o condición en particular. Algunos biomarcadores comúnmente utilizados en el contexto del síndrome cardiorrenal incluyen proteínas de fase aguda, marcadores de daño renal, marcadores de fibrosis, marcadores de inflamación y marcadores de función cardíaca, como la troponina y el péptido natriurético auricular (ANP) (78). Figura 6.

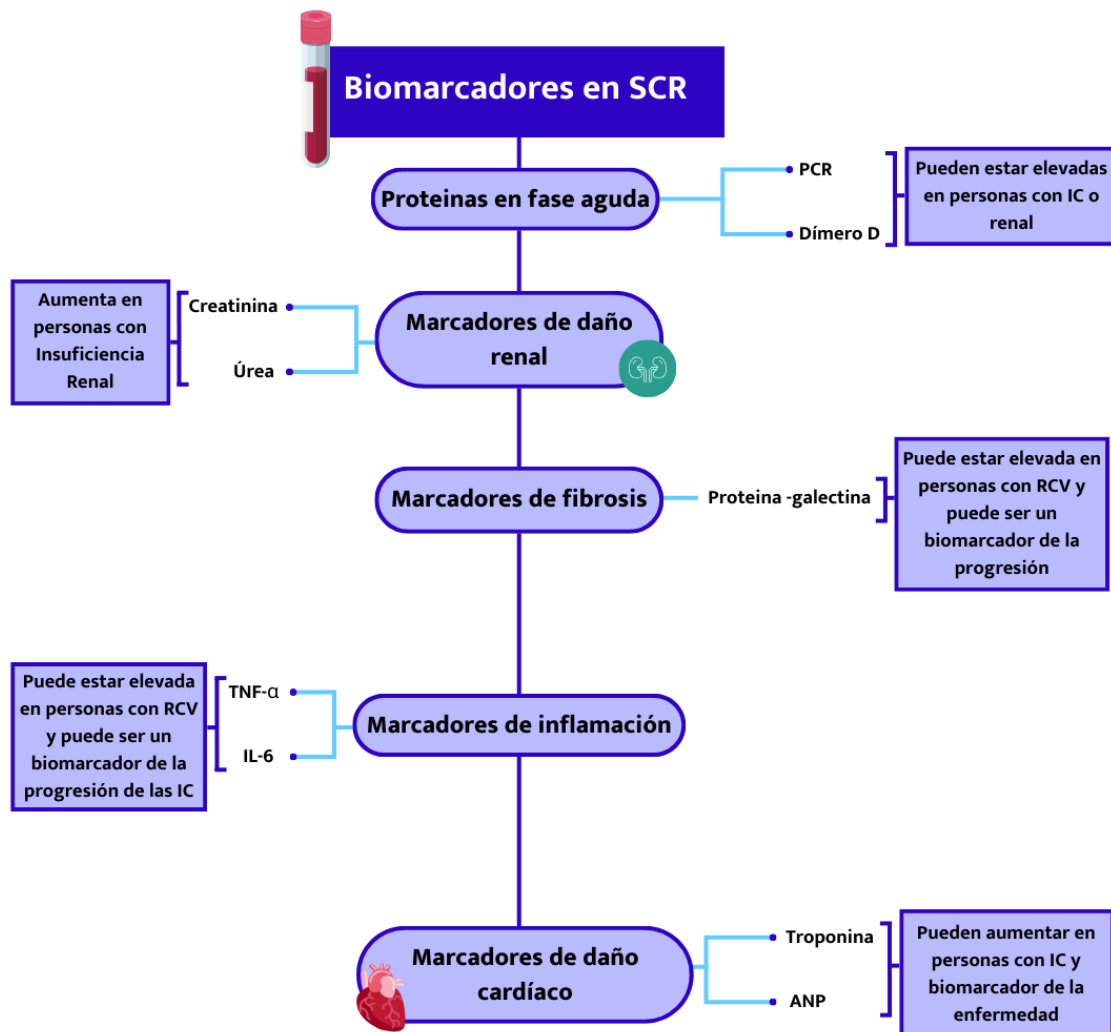


Figura 6. Biomarcadores comúnmente utilizados en el contexto del síndrome cardiorrenal. SCR: síndrome cardiorrenal, PCR: proteína C reactiva, IC: insuficiencia cardíaca, RCV: riesgo cardiovascular, TNF: factor de necrosis tumoral, IL-6: interleucina 6, ANP: péptido natriurético auricular.

También, la medición de BNP y NT-pro-BNP son útiles y de referencia en las guías europeas de insuficiencia cardíaca (79), para descartar IC, con niveles <100 pg/ml y <300 pg/ml, respectivamente, y una sensibilidad del 90% al 99%. Sin embargo, es importante tener en

cuenta que los puntos de corte óptimos para BNP pueden variar en personas con ERC y edad avanzada debido a la disminución de su depuración y al estado proinflamatorio. Además, se está empezando a ganar relevancia la medición del antígeno carbohidrato CA-125, que puede ser útil como marcador de congestión venosa, aunque se necesitan más estudios que avalen su utilidad y pueda incorporarse a las guías de práctica clínica (78).

1.3.1 Terapia sustitutiva renal continua en las unidades de cuidados intensivos

Este término acuña aquellas terapias que purifican la sangre en forma extracorpórea generalmente en unidades de cuidados intensivos o de reanimación, sustituyendo la función renal en forma continua durante las 24 horas del día, esta modalidad tuvo su inicio en 1977 por Kramer.

Los criterios exactos para iniciar la terapia renal sustitutiva continua (RRTC) no están bien definidos. Los médicos intensivistas toman la decisión basándose en la necesidad de mejorar la función renal. El inicio precoz del TRRC, como demuestra el estudio de Jung et al (80), puede aportar mayores beneficios. Factores clave son la acidosis metabólica, la sobrecarga hídrica a pesar de diuréticos, las intoxicaciones, los desequilibrios electrolíticos y variaciones de la presión arterial. En 2010, Canseco y equipo (81) utilizaron las escalas AKIN y RIFLE e iniciaron la CRRT en los estadios 1 y F de RIFLE (equivalentes a los estadios 2 y 3 de AKIN) y observaron resultados positivos en términos de aclaramiento y estado estable del paciente. En la tabla 7 se muestran las indicaciones de la terapia de reemplazo renal continua (82,83).

Tabla 7. Indicaciones de terapia de reemplazo renal continua.

Indicaciones	Observaciones
Acidosis grave	Típicamente pH < 7.0
Uremia severa	Asociada con neuropatía, miopatía, encefalopatía o pericarditis
Hipervolemia	Edema pulmonar por congestión, edema abdominal asociado con oliguria o anuria
Hiperpotasemia y otros electrolitos	Generalmente potasio > 6.5 mmol/L, hipernatremia severa
Intoxicaciones	Procainamida, litio, fenformina, salicilatos, medio de contraste y resto de compuestos dializables

Rabdomiólisis	En pacientes con lesiones de aplastamiento, para prevenir complicaciones. Se puede barrer mioglobina
Sepsis	Mediadores inflamatorios

Los beneficios adicionales que esta terapia ofrece es la posibilidad de mantener la eliminación de volumen y personalizar los líquidos de sustitución de acuerdo con el estado clínico del paciente y combinar los métodos de depuración, así como mantener mayor estabilidad hemodinámica por efectos clínicos y bioquímicos (82,83).

1.3.2 Diálisis crónica: hemodiálisis y diálisis peritoneal

Existen dos métodos principales de diálisis crónica: la diálisis peritoneal (DP) y la hemodiálisis (HD). La decisión entre ambos suele basarse en factores sociales y familiares más que en consideraciones médicas. La DP ofrece ventajas como una mayor estabilidad, el control de la presión arterial y del volumen, el tratamiento de la anemia y la posibilidad de realizarla en casa con mayor independencia y movilidad. Es especialmente útil para los pacientes pediátricos, los que tienen problemas cardiovasculares, pacientes jóvenes y cooperativos que valoran la independencia y los que tienen dificultades de movilidad. Sin embargo, requiere el apoyo de la familia y la supervisión de la técnica. La HD, por su parte, no requiere conocimientos técnicos, es más rápida y proporciona una depuración más eficaz, por lo que es adecuada para pacientes obesos, hipercatabólicos o con una ingesta elevada de proteínas. Además, para los pacientes que no son candidatos a trasplante y tienen una larga esperanza de vida, la HD puede ser una opción más viable, ya que el peritoneo puede perder su eficacia con el tiempo en DP.

1.3.2.1 Hemodiálisis

En 1998, en Europa, 167.000 pacientes se encontraban en tratamiento con HD, 17.500 con diálisis peritoneal y 85.000 estaban trasplantados. En España, de los 17.800 pacientes en tratamiento con diálisis, el 91% están en hemodiálisis y el 9% restante en diálisis peritoneal. Estos datos reflejan la importancia actual de las técnicas de tratamiento sustitutivo (84).

El trasplante renal es la modalidad de tratamiento más eficaz, pero está limitado por el número de donaciones. España, con 3.404 trasplantes renales realizados en 2022 (tasa: 46,3

trasplantes por millón de habitantes) es el país que contabiliza una mayor tasa anual de trasplantes, manteniendo este récord más de 20 años consecutivos y recientemente seguido muy cerca de EEUU (85).

El acceso vascular es fundamental para el tratamiento con HD de la ERC terminal. Sin un buen acceso, no se pueden conseguir unos parámetros de hemodiálisis adecuados ni a corto ni a largo plazo. Existen dos tipos de acceso vascular: temporal y permanente. El acceso temporal se utiliza para el fracaso renal agudo reversible, el tratamiento de intoxicaciones, el recambio plasmático, la falta temporal de acceso definitivo y el fracaso de la diálisis peritoneal. La punción directa con catéter y guía se utiliza para el acceso temporal en venas fácilmente abordables como la femoral, subclavia o yugular. En futuros pacientes crónicos, deben evitarse las punciones y perfusiones intravenosas en miembros superiores para evitar repercusiones negativas en futuros accesos vasculares. Debe evitarse el acceso a la vena subclavia debido al alto riesgo de trombosis.

Aunque existen diferentes técnicas de hemodiálisis, todas ellas tienen en común el realizar la depuración de la sangre mediante un sistema extracorpóreo, por el que se eliminan las sustancias tóxicas y se corrigen las alteraciones electrolíticas, el desequilibrio ácido-base y la sobrecarga de volumen.

La diálisis es un proceso de intercambio de agua y solutos entre dos soluciones de composición diferente, separadas por una membrana semipermeable (figura 7). La membrana permite el paso de agua y moléculas de peso molecular pequeño o medio (hasta 50.000 daltons), pero bloquea la albúmina (69.000 daltons) y moléculas más grandes, así como las células. Durante la diálisis, la sangre del paciente está en contacto con la membrana, mientras que el líquido de diálisis circula por el lado opuesto. El líquido de diálisis ayuda a eliminar las sustancias acumuladas en la sangre, al tiempo que suministra al paciente elementos como el bicarbonato (84).

Los solutos y el agua se transportan a través de una membrana por dos mecanismos básicos: la difusión y la convección (86).

1.3.2.1.1 Difusión

Las moléculas de una sustancia disuelta en una solución acuosa tienden a distribuirse homogéneamente hasta alcanzar una concentración uniforme. Si están en contacto entre sí dos soluciones de diferente concentración separadas por una membrana semipermeable, las moléculas tienden a moverse desde la solución más concentrada a la menos concentrada

hasta llegar a equilibrar las concentraciones (figura 7). La difusión de una molécula a través de la membrana depende de la temperatura, del grado de permeabilidad de la membrana, del tamaño y el peso molecular del soluto y del gradiente de concentración.

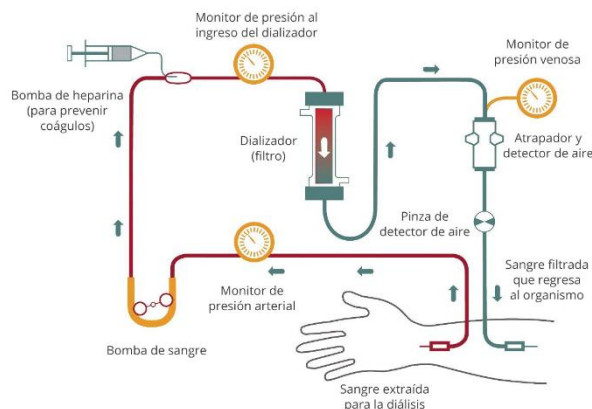


Figura 7. Proceso de la hemodiálisis (87).

1.3.2.1.2 Convección

La eliminación del exceso de agua es un problema importante en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. Esto se consigue gracias a la ultrafiltración (figura 8). La ultrafiltración es el movimiento neto de agua desde una solución a través de una membrana, a favor de un gradiente de presión osmótica o hidrostática. En la hemodiálisis se consigue aplicando una presión hidrostática positiva a la sangre, o (lo más usual) una presión negativa en el líquido de diálisis.

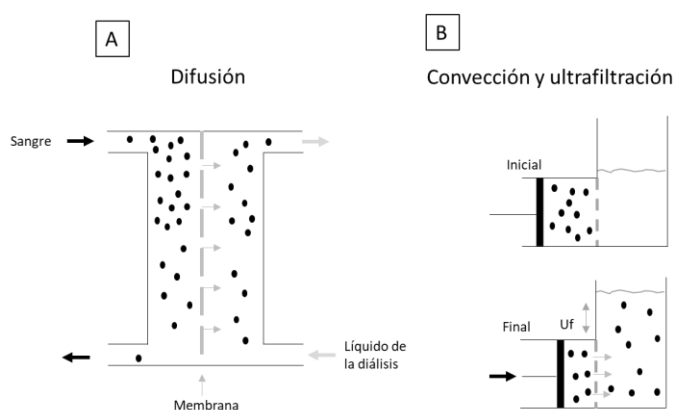


Figura 8. A) Transporte difusivo: los solutos presentes en la sangre atraviesan la membrana por gradiente de concentración, pasando al líquido de diálisis que circula en sentido contrario para favorecer dicho gradiente en el interior del dializador. B) Transporte convectivo: aplicando una presión positiva sobre el compartimento

sanguíneo se produce un movimiento de agua y de solutos a favor del gradiente de presión, obteniéndose un líquido ultrafiltrado del plasma (Uf) (84).

1.3.2.2 Diálisis Peritoneal

La idea de utilizar el lavado peritoneal como tratamiento médico se remonta a 1744, cuando Hales sugirió utilizarlo para tratar la ascitis recurrente. 130 años más tarde, Wegner realizó experimentos con animales para estudiar la absorción de sustancias a través de soluciones hipertónicas de glucosa. A principios del siglo XX, se publicaron varios estudios sobre la fisiología y el transporte peritoneal, y Putnam lo definió como una "membrana viva capaz de realizar diálisis" en 1923. Los primeros intentos de utilizar la DP para la uremia se realizaron entre 1923 y 1945 para la insuficiencia renal aguda, denominada diálisis interna. Sin embargo, los esfuerzos iniciales en el tratamiento de pacientes crónicos con DP fracasaron debido a la insuficiente dosis de diálisis. Una revisión de la literatura en 1948 demostró que la recuperación era posible en algunos casos, siempre que la causa de la insuficiencia renal no pusiera en peligro la vida del paciente (88).

En la década de 1950, la DP aún se consideraba una técnica experimental, pero se realizaron avances en todo el sistema, incluida la composición de los fluidos y los métodos de administración, para permitir un uso seguro y eficaz a largo plazo. En la década de 1960 se siguieron utilizando catéteres temporales y se desarrolló un catéter permanente, que Tenckhoff perfeccionó en 1973. También se desarrollaron las primeras cicladoras semiautomáticas para mover el líquido de diálisis y se establecieron programas de DP crónica aislada como opción complementaria a la hemodiálisis (HD).

No fue hasta que Popovich y Moncrief diseñaron y demostraron los beneficios de la CAPD (DP ambulatoria continua o Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis en inglés), una técnica domiciliaria continua y portátil que renueva el líquido de diálisis entre cuatro y cinco veces al día, cuando la DP se convirtió en una opción habitual para el tratamiento de diálisis crónica (88). Representa una de las pocas circunstancias biológicas en las que la pérdida de un órgano vital se reemplaza por otro órgano propio, fundamentándose en el paso de un líquido dializante que es receptor y vehículo hacia el exterior de aquello anormalmente acumulado en el estado urémico (figura 9).

El objetivo básico de la DP crónica es conseguir la máxima estabilidad clínica y capacitar la recuperación del paciente con insuficiencia renal, prolongando su supervivencia hasta

alcanzar mejores objetivos (trasplante renal) y conservar la membrana peritoneal en sus aspectos funcional (diálisis) y vital (protección visceral).

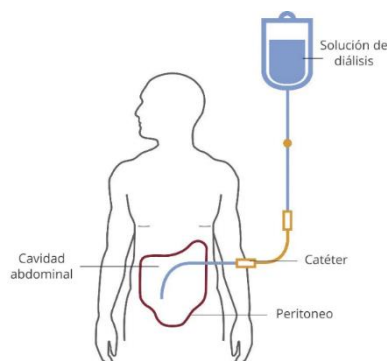


Figura 9. Diálisis peritoneal (89).

1.3.2.2.1 Fundamentos de la diálisis peritoneal

El sistema de DP está integrado por cuatro componentes: la sangre capilar, la membrana peritoneal, los vasos linfáticos y el líquido de diálisis. La interacción entre los cuatro y las variaciones impuestas por la pauta de diálisis configuran la operatividad de este sistema terapéutico, que supone el paso de sustancias de la sangre al líquido peritoneal y viceversa. A su vez, la membrana peritoneal es una suma de endotelio capilar, intersticio y mesotelio peritoneal.

El peritoneo es una gran membrana serosa que cubre aproximadamente 1 m², es decir, el 40-50% de la superficie corporal. Se compone de una sola capa de células mesoteliales con aspecto de mosaico y microvellosidades, unidas por fuertes uniones intercelulares (desmosomas). El mesotelio descansa sobre una membrana basal, que permite el paso fácil de moléculas pequeñas, pero restringe el movimiento de las más grandes. El intersticio, situado debajo de la membrana basal, está compuesto por una red laxa de colágeno, ácido hialurónico y proteoglicanos que forman una sustancia gelatinosa en equilibrio con una solución acuosa. El intersticio permite la libre circulación de moléculas pequeñas, pero disminuye la difusión de las más grandes, como las moléculas de dextrano. La densidad celular en el intersticio es baja y consiste principalmente en fibroblastos y macrófagos ocasionales (84).

El endotelio capilar es la estructura más determinante en el proceso dialítico porque restringe el paso de solutos a menos del 0,1% de la superficie endotelial. El endotelio peritoneal es continuo como en piel, músculo, pulmón y tejido conectivo. Las células endoteliales forman una capa continua rodeada por una membrana basal (84).

La DP utiliza el sistema de diálisis "natural" formado por la red capilar peritoneal, el intersticio, el mesotelio y la cavidad, que se somete a un medio artificial como el líquido de diálisis. El movimiento de líquido y solutos a través de los capilares, el intersticio y el peritoneo sigue las leyes de Starling, modificadas por la fuerza osmótica del líquido de diálisis (glucosa al 1,36-3,86%). El dializador está constituido por la interfase líquido capilar/peritoneal, actuando las estructuras intermedias como una membrana semipermeable para la glucosa. En realidad, la glucosa atraviesa parcialmente la barrera peritoneal, reduciendo su concentración y fuerza osmótica con el tiempo. Esto hace que la membrana peritoneal sea parcialmente semipermeable.

Las variaciones de la sustancia osmótica provocan cambios en el volumen peritoneal: un rápido aumento inicial en los primeros 60-90 minutos, una estabilización cuando la tasa de ultrafiltración y reabsorción linfática son iguales, y una disminución cuando predomina la reabsorción linfática.

La transferencia total de solutos es una combinación de solutos transferidos por difusión y convección, siendo la difusión (paso de una sustancia por diferencia de concentración) el mecanismo principal. La difusión se produce en ambas direcciones: de la sangre al peritoneo (urea, creatinina, K⁺, proteínas) y del peritoneo a la sangre (lactato, glucosa, Ca²⁺) (90).

Soluciones

El líquido de diálisis debe estar equilibrado en iones o ajustado en función de los cambios de solutos deseados en el paciente. Además de estar equilibrado, el líquido debe contener un agente osmótico para favorecer la ultrafiltración.

La glucosa es un agente osmótico comúnmente utilizado, pero tiene varios inconvenientes: 1) requiere un suministro constante de 100-200 g/día, lo que puede provocar obesidad e hiperlipidemia; 2) se necesita un pH bajo de 5,0-5,5 para evitar la caramelización durante la esterilización; 3) provoca daños en los mesoteliocitos y la "diabetización" de la membrana basal y el intersticio peritoneal; 4) la esterilización por calor genera productos de degradación como aldehídos y 3-deoxiglucosona; 5) contribuye a la formación de AGE (advanced

glucosilated end products) en proteínas de larga vida, lo que aumenta el riesgo de aterogénesis; 6) dificulta el control de los niveles de azúcar en sangre en los diabéticos (84).

Los aminoácidos a una concentración del 1,1% pueden utilizarse como un eficaz agente osmótico (equivalente al 1,36% de glucosa) y aportar beneficios nutricionales adicionales. Sin embargo, debido al riesgo de acidosis, no pueden utilizarse más de una vez al día. Para prevenir la acidosis, se combinan con 40 mmol/l de lactato.

La icodextrina, un polímero de glucosa al 7,5%, puede utilizarse como agente osmótico con un efecto similar al de la glucosa al 3,86%. Se ha comprobado que es seguro y eficaz para las recargas de 10-14 horas y reduce la ingesta de glucosa. Sin embargo, puede provocar la acumulación de maltosa y maltotriosa, que no se eliminan debido a la falta de maltasa. No se han descrito efectos secundarios con una recarga diaria. En Diálisis Peritoneal Ambulatoria Continua se utiliza por la noche y en Diálisis Peritoneal Automatizada se utiliza durante el día. La icodextrina también puede retrasar la pérdida por ultrafiltración (84).

1.3.2.2.2 Diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) y diálisis peritoneal automatizada (DPA)

En muchos centros se utiliza ampliamente un enfoque progresivo que consiste en comenzar con DP, seguida de un trasplante renal si es posible, y recurrir a HD si las dos primeras opciones no son factibles o ya no proporcionan resultados adecuados.

Desde esta perspectiva, la DP debería ser una opción para todos los pacientes, siendo las únicas restricciones absolutas la falta de peritoneo sano o la incapacidad para realizar el autotratamiento debido a factores como enfermedades mentales graves o discapacidades. Algunas contraindicaciones relativas de la DP son la enfermedad pulmonar grave, la obesidad extrema, la diverticulosis, la enfermedad inflamatoria intestinal, las hernias abdominales, la arteriopatía periférica, las prótesis intraabdominales recientes (en los últimos 4 meses) y la desnutrición grave (84).

En comparación con la HD, la DP ofrece ventajas como la preservación prolongada de la función renal residual, una mayor estabilidad hemodinámica con reducción de las arritmias y mejor control de la presión arterial, una dieta menos estricta, reducción de la hipertrofia ventricular izquierda, menores niveles de anemia, aporte calórico adicional de glucosa peritoneal, eliminación de la necesidad de acceso vascular y la opción de tratamiento domiciliario con mayor independencia y menor carga social principalmente.

Sin embargo, la DP también tiene inconvenientes, como un mayor riesgo de peritonitis, pérdida de proteínas que conduce a la desnutrición, empeoramiento de la enfermedad vascular periférica, capacidad limitada para aumentar la dosis de diálisis, aumento de la presión abdominal que puede dar lugar a hernias y fugas y exacerbar problemas pulmonares preexistentes, molestias en la espalda y el cuello por hiperextensión prolongada, y necesidad de apoyo de la familia o los cuidadores. La DPA puede paliar parcialmente estos inconvenientes. Existen varias modalidades de DP, que permiten una terapia individualizada y dinámica, teniendo en cuenta las circunstancias del paciente, como tipo de transporte peritoneal, pared abdominal, ECV, hiperlipemia, obesidad, diabetes y hábitos sociolaborales.

Tabla 8. Ventajas y desventajas de DPCA y DPA (91,92)

	Ventajas	Desventajas
DPAC	No necesita acceso vascular	Riesgo de peritonitis, que aumenta con el número de manipulaciones en las conexiones
	Mayor independencia y menor coste social gracias a la posibilidad de realizar el tratamiento en casa	Desnutrición debida a las pérdidas de proteínas
	Mantenimiento de la función renal residual durante más tiempo	Empeoramiento de la enfermedad vascular periférica
	Mejor estabilidad hemodinámica con menos arritmias y mejor control de la presión arterial	Limitaciones para aumentar la dosis de diálisis
	Una dieta más libre y un mayor aporte calórico gracias a la glucosa intraperitoneal	Aumento de la presión abdominal, que puede provocar hernias, fugas y empeorar problemas pulmonares previos
	Una disminución del grado de hipertrofia ventricular izquierda	Molestias dorsolumbares por hiperextensión
	Menores niveles de anemia	Necesidad de apoyo familiar
* A pesar de estas desventajas, la DPCA se utiliza ampliamente y se considera una alternativa eficaz a la HD para los pacientes que no son aptos para un trasplante de riñón o que han rechazado el trasplante. DPAC: Diálisis peritoneal ambulatoria continua, HD: hemodiálisis		
DPA	Permite una eliminación más continua y constante de los productos de desecho en comparación con la DP manual	Coste inicial elevado, ya que requiere un equipo especializado
	Ofrece mayor flexibilidad y comodidad para el paciente, permitiéndole realizar los tratamientos en casa o de viaje	El proceso es más complejo y requiere un mayor grado de destreza técnica para manejar la máquina
	Reduce el riesgo de peritonitis, ya que el proceso está automatizado y es menos propenso a errores humanos	Los pacientes pueden experimentar molestias o dolor durante el proceso

Normalmente presenta un menor riesgo de infecciones, ya que el proceso es autónomo y utiliza soluciones estériles	Puede provocar desplazamientos de líquidos, lo que puede causar hinchazón o hipertensión
No es necesario acceder a un acceso vascular, lo que reduce el riesgo de infecciones u otras complicaciones asociadas a una fístula o injerto creados quirúrgicamente	Algunos pacientes pueden experimentar irritación cutánea o alergia a los materiales utilizados en el equipo

DP: diálisis peritoneal, DPA: diálisis peritoneal automatizada

1.4 Potasio

El potasio (K^+), como otros iones, se distribuye entre el líquido intracelular y el líquido extracelular corporal. La mayor parte es intracelular y sólo un 2% del total es extracelular. Sin embargo, esta pequeña fracción tiene importancia crucial para la función corporal y la concentración de este ion en el líquido extracelular es una cantidad regulada de manera estrecha. Las elevaciones y las disminuciones mayores que se apartan del valor normal en torno a 4 mEq/L (3.5-5 mEq/L) requieren vigilancia siendo definidos hiperpotasemia e hipopotasemia cuando el K^+ está por encima de 5.1 y por debajo de 3.5 respectivamente. La importancia de mantener esta concentración hasta cierto punto estable radica sobre todo en la función del potasio sobre la excitabilidad de nervios y músculos (93).

La homeostasis del K^+ es el proceso por el cual el cuerpo mantiene el nivel de K^+ en sangre en un rango normal. Existen varios factores que regulan la homeostasis del K^+ (94):

- **Dieta:** la cantidad de K^+ que consumimos en nuestra dieta puede afectar el nivel de potasio en la sangre. Una dieta rica en potasio puede aumentar el nivel de potasio en la sangre, mientras que una dieta baja en potasio puede disminuirlo. La OMS aconseja una ingesta de 3.500 mg/día, que se corresponde con 90 mmol de K^+ . No obstante, existe controversia sobre el efecto de la dieta en la hiperpotasemia en pacientes con ERC. La evidencia acumulada indica que una dieta que incorpora alimentos ricos en K^+ tiene múltiples beneficios para la salud, que también pueden atribuirse al contenido de otras vitaminas, minerales y fibra de los alimentos. Estos beneficios incluyen la reducción de la presión arterial y del riesgo de ECV. Estos alimentos también pueden prevenir la progresión de la ERC y reducir el riesgo de mortalidad en pacientes con ERC (95). Incluso algunos trabajos han demostrado que una dieta con moderado o alto contenido en potasio puede ejercer efecto nefroprotector en

pacientes con ERC, especialmente en la reducción de la albuminuria (96). Por ello aunque las guías clínicas actuales recomiendan limitar la ingesta de potasio en la dieta para prevenir y tratar la hiperpotasemia en pacientes con ERC, la dieta tradicional baja en K⁺ es compleja y puede contrarrestar los beneficios de una dieta basada en vegetales, con solo evidencia modesta para respaldar la justificación de estas restricciones dietéticas (95).

- Riñones: son los órganos responsables de filtrar y eliminar el potasio en la orina y mantener el nivel adecuado de potasio en la sangre. Si no funcionan correctamente, puede haber cambios en el nivel de potasio en la sangre. El riñón es capaz de reducir su excreción a menos de 5mEq/día en presencia de depleción de potasio. Aproximadamente el 80% del potasio ingerido es excretado por los riñones, el 15 % por el tracto gastrointestinal y el 5 % restante por el sudor.
- Fármacos: algunos medicamentos, como los diuréticos, pueden afectar la cantidad de K⁺ que se elimina a través de la orina y afectar el nivel de potasio en sangre. Los diuréticos tiazídicos y de asa favorecen la eliminación del potasio. Los diuréticos distales o antialdosterónicos limitan la eliminación de potasio favoreciendo la aparición de hiperpotasemia.
- Aldosterona: es una hormona producida por las glándulas suprarrenales y es importante para la regulación del nivel de potasio en la sangre. La aldosterona ayuda a retener potasio en el cuerpo y a eliminar el sodio a través de la orina. El eje hormonal más importante es el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y las hormonas beta-adrenérgicas.
- Insulina: es una hormona producida por el páncreas que ayuda a regular el nivel de K⁺ en la sangre. La insulina ayuda a que el potasio entre en las células del cuerpo y a mantener el nivel adecuado de potasio en la sangre (97).

La distribución transcelular de K⁺ es el proceso por el cual el potasio se mueve a través de las células del cuerpo. Éste se distribuye de manera desigual a través de las células y está más concentrado en algunas células que en otras. Este ion se mueve a través de las células por medio de una serie de mecanismos. Uno de ellos es el transporte activo, que implica el uso de energía para mover el potasio a través de las células. Otro mecanismo es el transporte pasivo, que no requiere energía y se basa en la diferencia de concentración de potasio entre el interior y el exterior de la célula, 98% del total de K⁺ se encuentra en el espacio intracelular y el 2% restante se encuentra fuera en el espacio extracelular (98). Esta diferencia de concentración de K⁺ en el interior y el exterior de las células es importante para el

mantenimiento del potencial de membrana en reposo, que es fundamental para la transmisión neuromuscular y el correcto funcionamiento de las células. Por esta razón, pequeños cambios en la homeostasis del K^+ , especialmente en su concentración extracelular, pueden tener importantes consecuencias en la excitabilidad neuromuscular y cardíaca, así como está implicado en el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos.

El movimiento transcelular de K^+ es un proceso regulado por varios factores (tabla 9), incluyendo la insulina y la estimulación beta-adrenérgica. En condiciones fisiológicas, estos factores aumentan la captación de potasio por las células mediante la estimulación de la bomba sodio potasio adenin-tri-fosfatasa (Na-K-ATPasa) (99), que se encuentra en la membrana celular. La Na-K-ATPasa cataliza la entrada de 2 moles de K^+ en la célula por cada 3 moles de Na^+ que salen, lo que contribuye a la generación del gradiente electronegativo intracelular (figura 10).

Tabla 9. Factores que regulan el intercambio intra-extracelular de potasio.

Favorecen la entrada de potasio al espacio intracelular	Favorecen la salida de potasio al espacio extracelular
- Alcalosis metabólica - Insulina - Estimulación β2-adrenérgica - Aldosterona	- Acidosis metabólica - Hiperosmolaridad extracelular - Agonistas α-adrenérgicos - Lisis celular (tumoral, rabdomiólisis, hemólisis)
Factores que regulan la secreción distal de potasio	
- Ingesta de potasio en la dieta - Concentración de potasio plasmático - pH sistémico - Flujo tubular distal y aporte distal de sodio - Excreción de aniones no reabsorbibles - Aldosterona	

La elevada concentración de K^+ en el interior de las células se mantiene gracias a la acción colectiva de las bombas de sodio-potasio adenosintrifosfatasa (Na-K ATP-asa) de la membrana plasmática, que transportan activamente K^+ al interior de las células. Debido a la baja cantidad de potasio en el compartimento extracelular, incluso pequeños cambios en el movimiento del ion dentro o fuera de las células pueden provocar cambios significativos en la concentración de potasio extracelular. Sin embargo, estos cambios, especialmente en el

músculo, que contiene la mayor cantidad de potasio del organismo, están regulados de alguna forma fisiológica. Por lo tanto, cuando se producen cambios en la concentración extracelular de potasio debido a desequilibrios entre la ingesta y la excreción o a alteraciones internas entre los compartimentos intracelular y extracelular secundarias a otros acontecimientos como una lesión celular, el potasio entra o sale de las células y amortigua eficazmente la concentración extracelular. Este acontecimiento en tiempo real protege al líquido extracelular frente a variaciones importantes en el contenido de potasio. La adrenalina y la insulina son los principales factores implicados en estos procesos homeostáticos. Estas hormonas aumentan la captación de potasio por el músculo y algunas otras células mediante la estimulación de la ATP-asa Na-K de la membrana plasmática (93).

- Insulina: cuando se une a su receptor en la membrana celular, se produce una señalización intracelular que lleva a la activación de la Na-K-ATPasa. El aumento de la captación de K^+ por las células mediante la acción de la insulina es una forma en que el cuerpo mantiene el equilibrio de electrolitos y contribuye a la homeostasis del potasio. El movimiento transcelular de K^+ por insulina es especialmente importante en el contexto de la absorción de glucosa en las células musculares y hepáticas (100). Por ello, el tratamiento de la hiperpotasemia grave incluye la administración de glucosa intravenosa con insulina.

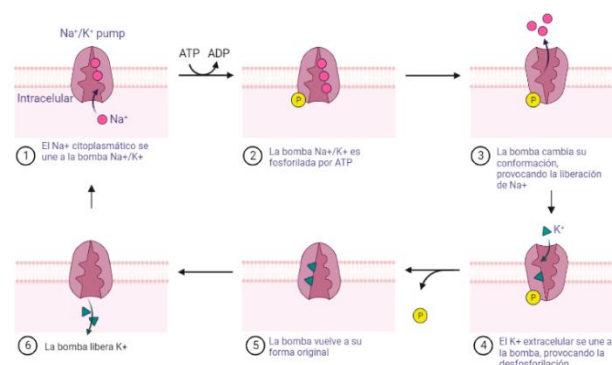


Figura 10. Bomba sodio-potasio. Creado con BioRender (101)

- Estímulos adrenérgicos: son señales que se transmiten a través del sistema nervioso y que pueden afectar el movimiento transcelular de K^+ . Los estímulos adrenérgicos pueden ser estimulantes (como el estrés) o inhibidores (como el sueño). La estimulación beta-adrenérgica es un tipo de estímulo adrenérgico que aumenta la captación de potasio por las células mediante la activación de la Na-K-ATPasa. Por

ello, en el tratamiento de la hiperpotasemia grave se incluye la administración de salbutamol (estimulación beta-adrenérgica). Por otro lado, la inhibición adrenérgica es un tipo de estímulo que disminuye la captación de K^+ por las células y puede llevar a un aumento de la concentración de K^+ en el espacio extracelular (102).

- Aldosterona: aumenta la reabsorción de sodio y la excreción de potasio en los riñones, lo que contribuye a la homeostasis del sodio y el potasio en el cuerpo. El aumento de la concentración de aldosterona en el cuerpo se asocia con un aumento de la reabsorción de sodio y la excreción de potasio en los riñones. Esto puede llevar a un aumento de la concentración de sodio en el espacio extracelular y una disminución de la concentración de potasio en el mismo espacio.

La aldosterona también puede afectar el movimiento transcelular de potasio mediante la activación de la Na-K-ATPasa en la membrana celular. Sin embargo, el efecto de la aldosterona en el movimiento transcelular de potasio es menos importante que el de otros factores.

- Cambios de pH: es una medida de la acidez o alcalinidad de una solución y puede afectar el movimiento transcelular de potasio. El pH óptimo para el cuerpo humano se encuentra en un rango de 7,35 a 7,45. Un aumento del pH (alcalinización) puede aumentar el movimiento transcelular de potasio desde el espacio intracelular hacia el extracelular, mientras que una disminución del pH (acidosis) puede disminuir el movimiento transcelular de K^+ desde el espacio intracelular hacia el extracelular (103). Por ello, el tratamiento de la hiperpotasemia en presencia de acidosis metabólica debe incluir la administración de bicarbonato para favorecer el movimiento del potasio desde el espacio extracelular al interior de la célula.

Hay dos trastornos importantes a tomar en cuenta, la hipopotasemia y la hiperpotasemia.

1.4.1 Hipopotasemia

Se define por una concentración sérica de potasio por debajo del límite inferior de la normalidad: $K^+ < 3,5$ mEq/l (94,104). Generalmente se considera leve si la concentración de potasio es de 3 a 3,5 mEq/l; moderada entre 2,5 y 3 mEq/l y grave si la concentración de potasio es inferior a 2,5 mEq/l (figura 11).

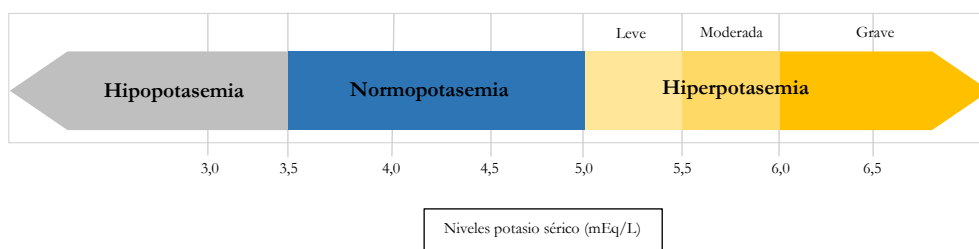


Figura 11. Niveles del potasio (105,106).

Es un trastorno electrolítico frecuente que puede ocurrir por 3 mecanismos: redistribución hacia el espacio intracelular, pérdidas extrarrenales (habitualmente digestivas), o pérdidas renales. Cuando se produce por redistribución, la concentración plasmática de potasio en muchas ocasiones no refleja el estado real de los depósitos en el organismo. Tal es el caso de los pacientes con cetoacidosis diabética, que presentan habitualmente cifras de potasio elevadas o normales, y que tienen una verdadera disminución de potasio (107). La hipopotasemia es mucho más frecuente que la hiperpotasemia. En un estudio reciente que analizó los niveles de potasio en un servicio de urgencias, el 49,9% presentaban hipopotasemia (< 4 mmol/l), el 44,2% presentaban normopotasemia (4-5mmol/L) y solo el 0,6% hiperpotasemia (> 5mmol/L) (108). En la tabla 10 podemos observar las causas más habituales de la hipopotasemia y el mecanismo de causa.

Tabla 10. Etiología de la hipopotasemia.

Mecanismos	Causas
Captación celular de potasio	Pseudohipopotasemia (leucocitosis extrema)
Falta de ingesta	Bajo contenido en la dieta
Redistribución intracelular de potasio	- Alcalosis metabólica - Estimulación beta-2-adrenérgica: b-2-agonistas, estrés - Insulina - Parálisis periódica hipopotasémica - Proliferación celular en leucemias, linfoma de Burkitt y durante el tratamiento de la anemia megaloblástica
Pérdidas extrarrenales de potasio	- Digestivas (diarrea, uso crónico de laxante, fistulas, etc) - Cutáneas (sudoración profusa, quemaduras extensas)
Pérdidas renales de potasio	Con presión arterial normal - Diuréticos - Vómitos - Hipomagnesemia - Penicilina

- Trastornos tubulares

Con HTA e hiperactividad mineralcorticoidea

- Renina baja: corticoides, hiperaldosteronismo primaria
- Renina alta o normal: estenosis arterial renal, HTA maligna

HTA: hipertensión arterial

La pseudohipopotasemia es un fenómeno en el que la concentración de potasio en la sangre aparenta ser baja, pero en realidad no lo es. Esto se puede deber a la presencia de otras sustancias en la muestra de sangre que interfieren con las pruebas de laboratorio utilizadas para medir el potasio.

Una de las causas más comunes de la misma es la hemólisis, es decir, la rotura de los glóbulos rojos durante la toma de muestra de sangre o durante el procesamiento de la muestra en el laboratorio. Esto puede liberar potasio de los glóbulos rojos y hacer que la concentración de potasio en la muestra de sangre parezca baja. Otra causa puede ser el retraso del procesamiento de la muestra, dejándola durante algún tiempo a temperatura ambiente. Distintos estudios muestran una relación inversa entre la temperatura y la cifra de potasio (109,110).

La baja ingesta de potasio muy pocas veces produce hipopotasemia, ya que la mayoría de los alimentos contienen cantidades suficientes de este ion y porque, en situaciones de limitación de ingesta de potasio, el riñón es capaz de adecuarse y reducir la eliminación urinaria a menos de 15 mmol/día. Las causas más frecuentes son la anorexia nerviosa (111), la perfusión de líquidos sin potasio a pacientes en ayunas y el alcoholismo (112).

Las causas más comunes de hipopotasemia debida a redistribución transcelular se han mencionado previamente. La parálisis periódica hipopotasémica familiar es una enfermedad hereditaria rara que se caracteriza por ataques recurrentes de parálisis flácida que dura entre 6 y 24 horas y afecta al tronco y las extremidades. Estos ataques son causados por el paso masivo de potasio hacia el interior de las células (113).

Las pérdidas extrarrenales más comunes de potasio ocurren en el tubo digestivo, como en el caso de la diarrea, las fístulas y el adenoma vellosa. Una de las principales causas de hipopotasemia debida a pérdidas renales de potasio es el tratamiento con diuréticos, que a menudo se acompaña de hipomagnesemia. La hipomagnesemia afecta la reabsorción tubular de potasio y es común que la hipopotasemia sea resistente al tratamiento con sales de potasio hasta que no se corrija la hipomagnesemia.

El hiperaldosteronismo, o la hiperactividad mineralocorticoidea, es un factor relevante en muchas hipopotasemias, constituyendo el mecanismo principal en los casos de hiperaldosteronismo primario. En la hipertensión vascularrenal y en las lesiones arteriolares de la hipertensión arterial maligna, la isquemia renal aumenta la producción de renina y de aldosterona, favoreciendo las pérdidas renales de potasio. Algunos fármacos que con frecuencia aumentan las pérdidas renales de potasio son tiazidas y diuréticos del asa, glucocorticoides y laxantes. Con menor frecuencia, la utilización de fármacos betamiméticos o la sobredosificación de insulina en pacientes diabéticos.

Las manifestaciones clínicas de la hipopotasemia están relacionadas con su nivel de concentración y con la velocidad con la que se desarrolla. La hipopotasemia moderada (3-3,5 mEq/l) no suele producir síntomas. Sin embargo, grados más severos de hipopotasemia pueden causar síntomas cardíacos, neuromusculares y renales, así como diversas alteraciones endocrinas y metabólicas.

Tabla 11. Manifestaciones clínicas de la hipopotasemia.

Cardíacas

- Anomalías electrocardiográficas: arritmias auriculares y ventriculares
- Predisposición a la toxicidad digitalica

Neuromusculares

- Debilidad, astenia, calambres, parestesias, parálisis respiratoria

Digestivas

- Estreñimiento, íleo paralítico

Renales

- Disminución en el filtrado glomerular y flujo plasmático renal, nefritis intersticial
- Diabetes insípida nefrogénica
- Alcalosis metabólica
- Aumento de la producción renal de prostaglandinas
- Pérdida de cloro
- Quistes renales (hipopotasemia crónica)

Endocrinas y metabólicas

- Disminución de aldosterona
- Aumento de renina
- Descenso de insulina e intolerancia a los hidratos de carbono

Para determinar la causa de hipopotasemia, el análisis de iones en la orina y la gasometría son útiles. El tratamiento depende de la gravedad y de la comorbilidad del paciente, y se basa en la administración de potasio. Se deben buscar manifestaciones clínicas (debilidad muscular marcada, rabdomiólisis) y/o electrocardiográficas (arritmias), y analizar las posibles alteraciones electrolíticas concomitantes (hipomagnesemia) y del equilibrio ácido base.

Tabla 12. Preparaciones de potasio de administración oral.

Ascorbato de potasio

- Boi-k[®]
- Boi-k aspártico[®]

Gluconato potásico (no disponible en España, pero si en EEUU y Sudamérica en varias formulaciones)

- Kaon[®]
- Boi-k gluconato[®]

Cloruro de potasio

- Potasión[®] 600mg cápsulas

Glucoheptonato de potasio

- Potasión[®] solución

Citrato potásico

- Acalka[®] (utilizado para alcalinizar la orina)

1.4.2 Hiperpotasemia

Se define como una concentración sérica de potasio por encima del límite superior de lo normal ($K^+ > 5$ o $5,5$ mEq/l) (114). Su gravedad ha sido recientemente clasificada en función de las alteraciones electrocardiográficas asociadas (tabla 13). Es una de las alteraciones electrolíticas más graves, ya que puede provocar arritmias ventriculares fatales. Hay evidencia de que entre el 0,5% y el 2% de los pacientes ingresados por hiperpotasemia fallecen a causa de esta enfermedad, especialmente en Estados Unidos (115). En el estudio de Ramírez y cols, (116) encontraron en el 0,2% la hiperpotasemia era potencialmente mortal, siendo la causa más frecuente la disminución de la excreción renal (60% de los casos).

Tabla 13. Gravedad de la hiperpotasemia aguda. Modificada de Clase CM, Carrero J-J, Ellison DH, et al. (117)

Alteraciones ECG	+	Moderada	Grave	Grave
	-	Ligera	Moderada	
		5 – 6	6,1 – 6,5	>6,5
Concentración de potasio (mmol/l)				

La incidencia de hiperpotasemia está aumentando, sobre todo en la población anciana tratada con fármacos que la favorecen, como los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA): inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA 2), antagonistas del receptor mineralocorticoide 2 (ARA2) o diuréticos ahorradores de potasio (tabla 14). De Sequera P y cols. (118), observaron que el 76% de los pacientes con hiperpotasemia estaban tomando medicamentos que podían favorecer la hiperpotasemia, y de estos, el 54,8% tomaba dos o más medicamentos al mismo tiempo. La hiperpotasemia es más común en población anciana, en la que disminuye la liberación de renina y se produce un hipoaldosteronismo (hipoaldosteronismo hiporreninémico) (tabla 14). Además, a menudo se les prescribe medicamentos que pueden favorecerla, como los ISRAA o los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), que a veces se utilizan simultáneamente, aumentando el riesgo de la misma, sobre todo si se administran diuréticos ahorradores de K⁺ con suplementos del mismo.

Tabla 14. Causas de la hiperpotasemia

Pseudohiperpotasemia

- Muestra hemolizada
- Leucocitosis o trombocitosis intensa
- Torniquete excesivamente apretado o contracción muscular de la extremidad

Aporte excesivo de potasio oral o intravenoso

Disminución de la eliminación renal

- Insuficiencia renal aguda o crónica
- Enfermedad de Addison
- Hiperplasia adrenal congénita
- Hipoaldosteronismo hiporreninémico, acidosis tubular renal tipo IV
- Fármacos que interfieren con la liberación y/o secreción de la aldosterona: IECAs, ARA II, inhibidores de la renina, heparina, ciclosporina, tacrolimus

- Fármacos que inhiben la secreción de potasio: diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, eplerrenona, triamtereno, amiloride), trimetopim, pentamidina, L-arginina
- Disfunción tubular distal (mieloma, amiloidosis, lupus, trasplante renal)

Paso de potasio al líquido extracelular

- Acidosis
- Lisis celular: traumatismos extensos, quemaduras, lisis tumoral, rabdomiólisis y hemólisis
- Parálisis periódica hiperpotasémica
- Déficit de insulina e hiperglucemia grave
- Fármacos: beta-bloqueantes, agonistas adrenérgicos, soluciones hipertónicas

IECAs: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensia, ARA II: antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II

Las enfermedades que cursan con trombocitosis o leucocitosis extremas pueden producir pseudohiperpotasemia, porque durante el proceso de coagulación de la sangre los leucocitos y las plaquetas, ricos en potasio, lo liberan desde el espacio intracelular al extracelular. La ingesta de potasio sola no puede producir hiperpotasemia, aunque, contribuye de forma importante a su desarrollo en pacientes con alteración de la excreción debido, por ejemplo, a un hipoaldosteronismo y/o insuficiencia renal (IR). También, cualquier causa de lisis tisular como traumas, administración de fármacos citotóxicos o radioterapia (síndrome de lisis tumoral), puede acarrear la liberación del potasio intracelular al espacio extracelular. Sin embargo, como se comentó anteriormente la hiperpotasemia aparece en presencia de IR que impide su excreción.

La disminución del FG puede provocar hiperpotasemia. Sin embargo, como mencionamos anteriormente, la IR solo causa hiperpotasemia cuando el FG ha disminuido por debajo de 10-15 ml/min, a menos que intervengan otros factores como medicamentos o hipercatabolismo marcado. Una excepción importante son los pacientes con hipoaldosteronismo hiporreninémico (acidosis tubular renal tipo IV) en los que puede aparecer hiperpotasemia con grados menores de disminución del FG. Este síndrome se caracteriza por hipoaldosteronismo e hiperpotasemia y puede aparecer en enfermedades renales como la nefropatía diabética, nefropatías intersticiales y la uropatía obstructiva. Su origen está en la inhibición de la síntesis de renina dependiente de prostaglandinas, lo que disminuye la aldosterona. Los AINEs también pueden causar una forma medicamentosa de este síndrome.

En práctica clínica, la ERC, la IC y los fármacos (119) son los principales factores que predisponen al desarrollo de hiperpotasemia. Los IECAs y los ARA 2 son en la actualidad una de las causas más comunes de hiperpotasemia, especialmente junto a otros factores

predisponentes. En el estudio ONTARGET, se observó un mayor riesgo de IR e hiperpotasemia en el tratamiento combinado con telmisartán y ramipril (120). En diciembre de 2011, el estudio ALTTITUDE se interrumpió debido al aumento en la incidencia de ictus no fatal, complicaciones renales, hiperpotasemia e hipotensión en los pacientes que recibían aliskiren junto con un tratamiento convencional con IECAs o ARA 2. Un metaanálisis sobre la seguridad del uso de aliskiren en combinación con otros ISRAA también ha demostrado un mayor riesgo de hiperpotasemia, especialmente en pacientes con factores de riesgo (DM, ERC) (121). En el estudio PARADIGM-HF, la rama que recibió sacubitrilo/valsartán tuvo menos casos de hiperpotasemia grave que la que recibió enalapril (122).

Los diuréticos ahorradores de potasio, como la espironolactona, la eplerenona, la amilorida y el triamtereno, pueden provocar hiperpotasemia especialmente cuando se administran a pacientes con IC o enfermedad hepática, que a menudo también tienen un cierto grado de IR. Una dosis inadecuadamente alta de estos fármacos, especialmente los antialdosterónicos, puede ser particularmente peligrosa para desencadenar hiperpotasemia.

Las manifestaciones clínicas son principalmente trastornos de la conducción cardíaca y de la función neuromuscular. Aunque es obligatorio la realización de un ECG para valorar la cardiotoxicidad de la hiperpotasemia (123), los hallazgos en el ECG son variables y aunque tienen una especificidad elevada, varios estudios recientes muestran una sensibilidad baja para detectar hiperpotasemia (124). El objetivo del tratamiento es antagonizar los efectos cardíacos de la hiperpotasemia y simultáneamente promover el desplazamiento del potasio al interior de la célula y su eliminación del organismo en el menor tiempo posible.

Tabla 15. Agentes para el tratamiento de la hiperpotasemia.

Sales de Calcio

- Gluconato cálcico al 10%
- Cloruro cálcico

Beta-agonistas

- Salbutamol

Insulina + glucosa

Bicarbonato sódico (especialmente si existe acidosis)

Quelantes de potasio

- Poliestireno sulfonato cálcico
- Poliestireno sulfonato sódico
- Patiomer
- Ciclosilicato de sodio y zirconio

Diuréticos de asa

- Furosemida
- Torasemida

Diálisis

- Hemodiálisis
- Diálisis Peritoneal

La administración de gluconato cálcico es la primera medida terapéutica ante un paciente con manifestaciones electrocardiográficas de hiperpotasemia. La combinación de beta-agonistas nebulizados con insulina-glucosa intravenosa resultó más eficaz que cualquiera de los tres fármacos por separado, ya que aumenta considerablemente la entrada de potasio en la célula. Si el paciente presenta hiperglucemia se administra insulina únicamente, ya que la administración de glucosa se utiliza sólo para evitar la hipoglucemia. El salbutamol debe usarse con precaución en pacientes con cardiopatía isquémica. En cuanto al bicarbonato debe restringirse a los pacientes con acidosis metabólica concomitante, y siempre asociado a otras medidas, ya que su eficacia es menor.

Actualmente se dispone de los quelantes de potasio con un claro mejor perfil de tolerabilidad y eficacia, además, ofreciendo mantener los tratamientos con ISRAA.

En individuos sin IR, la administración de diuréticos es la mejor opción para eliminar potasio. Suelen usarse diuréticos del asa por su mayor potencia a los que pueden sumarse otros (proximales o distales) que potencien su acción.

Los quelantes del potasio o resinas de intercambio catiónico son medicamentos que eliminan el potasio del cuerpo intercambiándolo por otro catión en el tubo digestivo. Sin embargo, estos medicamentos tienen una efectividad limitada y su acción puede tardar varias horas en iniciarse. No tienen utilidad en la hiperpotasemia aguda.

Estas resinas, el poliestireno sulfonato cálcico (Resincalcio® o Sorbisterit®) o sódico (Resinsodio, Kayexalate®, esta última no disponible en España), se han asociado en muchos momentos a lesiones del tracto digestivo. Se utilizan desde hace tiempo, y pueden ser administradas vía oral (más eficaces) o rectal, en forma de enemas. El inicio de acción se produce 1-2 horas después de la administración. El poliestireno sulfonato cálcico y sódico producen estreñimiento (125). De todas formas, no deben utilizarse en casos de alteraciones de la motilidad intestinal, obstrucción o isquemia intestinal, postcirugía, estreñimiento o enfermedad inflamatoria intestinal (126). Las resinas de intercambio catiónico y los diuréticos

sólo se utilizarán en la hiperpotasemia crónica ya que no hay evidencia de su eficacia en la hiperpotasemia aguda.

Recientemente, se han desarrollado 2 nuevos quelantes del potasio, el patiomer (Veltassa®) y el ciclosilicato de circonio de sodio (CSZ; Lokelma®) que muestran ser eficaces y mejor tolerados (tabla 16). Sus mecanismos de acción sugieren que su denominación más adecuada sería “intercambiadores” más que quelantes, ya que intercambian calcio o sodio respectivamente por potasio. El patiomer disminuye las concentraciones de potasio y facilita la utilización de ISRAA en pacientes con IC y/o ERC con riesgo de hiperpotasemia. Los efectos secundarios que se asocian con mayor frecuencia son gastrointestinales (estreñimiento, diarrea, náuseas, y flatulencia). El CSZ disminuye los niveles de potasio a la hora de la administración, por lo que podría tener utilidad en la hiperpotasemia aguda. Se ha asociado a edema ligero o moderado, aunque este efecto es dosis dependiente y puede resolverse con la reducción de la dosis o tratamiento diurético. No hay estudios que comparen estos fármacos, pero ambos han mostrado ser eficaces en el tratamiento de la hiperpotasemia crónica y permitir continuar u optimizar el tratamiento con ISRAA.

Tabla 16. Aspectos diferenciales entre patiomer y CSZ

	Patiomer	Ciclosilicato de sodio y circonio
Indicación	Tratamiento de la hiperpotasemia en adultos	Tratamiento de la hiperpotasemia en adultos
Farmacología	Polímero insoluble. Intercambia Ca^{2+} por K^{+}	Compuesto insoluble e inorgánico. Intercambia H^{+} y Na^{+} por K^{+}
Posología	8,4 g una vez al día (dosis máxima diaria 2,5 g)	1º- Fase de corrección: 10 g tres veces al día (durante un máximo de 72h). Si no se alcanza la normopotasemia después de 72h, se valorarán otras opciones de tratamiento. 2º- Fase de mantenimiento: 5 g al día como dosis inicial (dosis máxima diaria 10 g).
Interacciones	Se debe administrar con 3h de separación de otros medicamentos orales	Se debe administrar al menos con 2h de separación de medicamentos orales
Inicio de acción	4 -7h (reducción significativa a las 7h)	Reducción significativa 1h después de la primera dosis
Perfil de seguridad	Reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia: • Estreñimiento (6,2%) • Hipomagnesemia (5,3%)	Reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia: • Edema (5,7%) • Hipopotasemia (4,1%)
H ⁺ : hidrógeno, Na ⁺ : sodio, K ⁺ : potasio, Ca ²⁺ : calcio. Patiomer → (127), CSZ → (128)		

1.4.3 Alteraciones del potasio en escenarios específicos

La hipopotasemia y la hiperpotasemia son alteraciones que pueden tener graves consecuencias en términos de morbilidad cardiovascular. Estudios han demostrado que la incidencia de eventos cardiovasculares, como infarto de miocardio y arritmias, está aumentada en pacientes con esta alteración, especialmente en aquellos con ERC, IC y DM. Algunos estudios han encontrado una relación en forma de curva en U entre la mortalidad y las cifras de potasio en estos grupos respecto a los controles, y este riesgo es aún mayor cuando estas comorbilidades se combinan (figura 12).

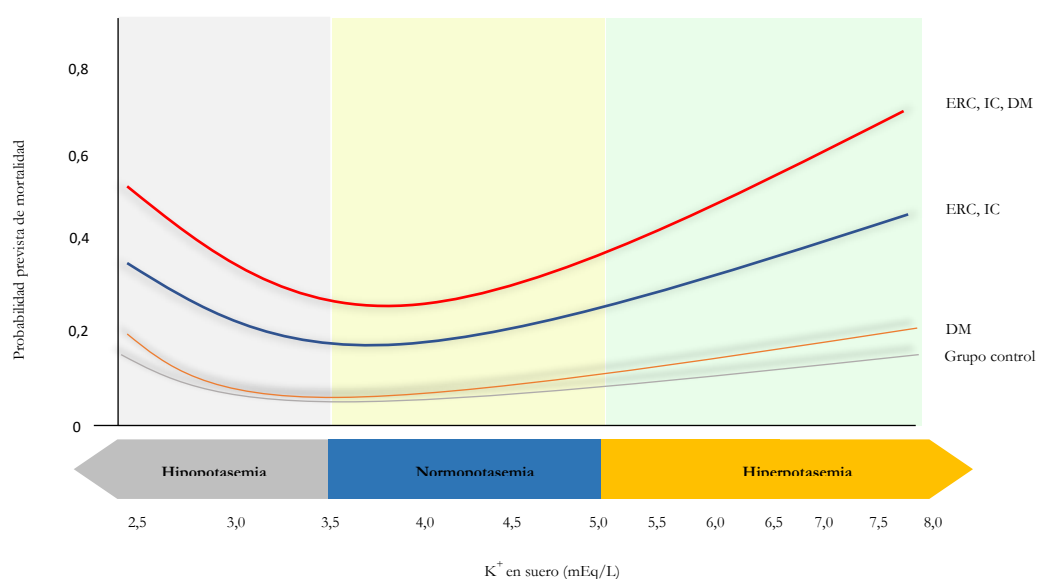


Figura 12. Análisis ajustado por covariables, muestra el potasio sérico como una variable continua con mortalidad por todas las causas (129). ERC: enfermedad renal crónica, IC: insuficiencia cardíaca, DM: diabetes mellitus.

- Hipertensión arterial

Las alteraciones del potasio son frecuentes en los pacientes con HTA. En un estudio con 5100 pacientes, 15,8% tenía hipopotasemia, 76,9% normopotasemia y 7,3% hiperpotasemia. Los pacientes con hiperaldosteronismo primario tenían una mayor prevalencia de hipopotasemia, con un 28,1%. Además, entre los pacientes con hiperaldosteronismo primario e hipopotasemia, se observó un mayor número de eventos cardiovasculares. La hipopotasemia grave (menor de 2,5 mEq/l) fue especialmente frecuente, con un 88,5% de prevalencia. Estos hallazgos sugieren que la hipopotasemia y la hiperpotasemia pueden estar asociadas con un mayor riesgo CV, especialmente en el hiperaldosteronismo primario (130).

- Diabetes Mellitus

Estos pacientes pueden desarrollar hiperpotasemia debido a varias razones. Por un lado, la falta de insulina, la hiperglucemia y los agentes osmóticos, como el manitol y los medios de contraste, promueven la salida del K⁺ de la célula a través de distintos mecanismos. Por otro lado, la presencia de hipoaldosteronismo hiporeninémico, acidosis tubular renal tipo IV, ERC y algunos medicamentos, disminuyen la eliminación de potasio en orina (131).

- Insuficiencia Cardíaca

La hipopotasemia se ha asociado con un aumento en la mortalidad en pacientes con IC. Esto comienza a observarse cuando los niveles de potasio están por debajo de 4 mmol/L y aumenta aún más cuando los niveles son inferiores a 3,5 mmol/L (132). Las alteraciones en el potasio pueden ser causadas tanto por la IC en sí como por comorbilidades relacionadas, como la ERC, DM y edad avanzada, así como por fármacos comúnmente utilizados, como diuréticos e ISRAA. La hiperpotasemia inducida por ISRAA es especialmente frecuente en pacientes con IC, ERC y/o DM y es importante mencionar que el 50% de los pacientes experimentan dos o más episodios recurrentes de hiperpotasemia al año. Dado que es importante mantener el tratamiento con ISRAA en pacientes con IC, se han realizado varias aproximaciones para manejar la hiperpotasemia, incluyendo el uso de nuevos quelantes del potasio como Patiromer y CSZ. La Sociedad Europea de Cardiología ha publicado un consenso recomendando el uso de estos quelantes para tratar la hiperpotasemia y, permitir la utilización de dosis más altas de ISRAA (133).

- Enfermedad renal

La hiperpotasemia es una alteración electrolítica frecuente en los pacientes en HD que se asocia con mayor riesgo de muerte, especialmente después del periodo interdialítico largo.

En DP las alteraciones son frecuentes, y se ha observado que un 2,9% de los pacientes tienen hipopotasemia mientras que el 50,7% presentan hiperpotasemia. La hipopotasemia se asoció con concentraciones bajas de albúmina, diuresis residual y tratamiento con omeprazol, mientras que la hiperpotasemia se asoció con la oligoanuria y el tratamiento con furosemida (134). El riesgo de desarrollar hiperpotasemia es inferior en DP que, en HD debido a la continuidad del tratamiento, al mayor mantenimiento de la diuresis residual y al tratamiento con dosis elevadas de diuréticos que aumentan la eliminación urinaria de potasio.

1.5 Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

Este sistema hormonal, cuyo producto activo es la angiotensina II, juega un rol muy importante en el mantenimiento de la homeostasis del medio interno y de la presión arterial. Se compone de dos partes según el sitio de origen: SRA endocrino-renal o sistémico: la angiotensina II generada, tiene como dianas principales al riñón, suprarrenales y vasos sanguíneos (también corazón, cerebro, células sanguíneas).

SRA paracrino o autocrino: cumplen funciones locales o regionales (corta distancia), se denominan también sistemas locales o tisulares, y se demostraron en corazón, vasos sanguíneos, cerebro, riñón, suprarrenales.

Los componentes de la cascada necesarios para la generación de angiotensina II son: la renina, el angiotensinógeno y la enzima convertidora de angiotensina o convertasa (ECA). Los órganos y tejidos que disponen de estos elementos pueden producir angiotensina II. Esta hormona desarrolla sus funciones a través de receptores específicos (AT1 - AT2) (figura 13).

La renina, es sintetizada en el aparato yuxtaglomerular renal, y liberada a la circulación ante estímulos tales como: la hiponatremia, hipovolemia, hiperpotasemia, y los niveles elevados de angiotensina II. El sustrato de la renina es una A2 globulina plasmática, sintetizada en el hígado; el producto de esta acción enzimática es la angiotensina I (sin funciones conocidas). A nivel del lecho vascular pulmonar, la angiotensina I, es convertida por la ECA en angiotensina II, el más potente vasoconstrictor conocido (135). El SRAA, tanto el circulante como el tisular (miocárdico), interviene en el desarrollo de la hipertrofia, el remodelado y la fibrosis miocárdicos, así como también en la reducción del flujo coronario. La inhibición farmacológica del sistema con antagonistas del receptor mineralcorticoide (ARM), IECA y diuréticos del asa reducen morbimortalidad de los pacientes con IC (estudio RALES) (136).

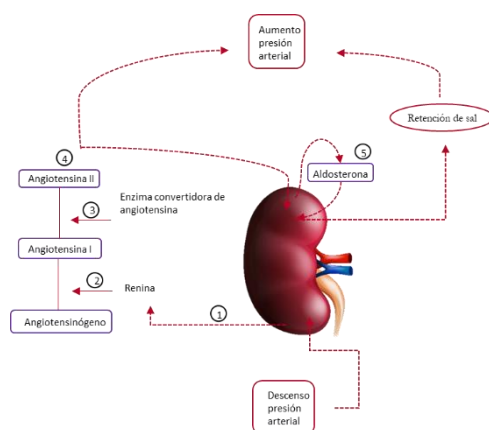


Figura 13. Regulación de la presión arterial: sistema renina-angiotensina-aldosterona

El mal control del K⁺ sérico es multifactorial, está causado no sólo por el deterioro de la función renal, que conduce a una excreción urinaria insuficiente en relación con la ingesta y la acidosis metabólica, sino también por el uso generalizado de ISRAA (137–140). Por otra parte, la aparición de hiperpotasemia lleva con frecuencia a los médicos a infradosificar el tratamiento con ISRAA o incluso a interrumpirlo, a pesar de que es el tratamiento de primera elección en la cardio-renal para proteger a los pacientes de los eventos CV mayores y de la progresión de la ERC a enfermedad renal terminal (ERT) (141–144). Por tanto, los iSRAA son fármacos de primera elección en pacientes con ERC e IC sobre todo en los pacientes con DM y microalbuminuria. Un metaanálisis analizó pacientes con ERC y el efecto de los iSRAA en la incidencia de eventos cardiovasculares. Los resultados del estudio mostraron que el tratamiento con este grupo farmacológico reduce de forma significativa los eventos cardiovasculares, IAM e IC (145). El documento de consenso sobre la ERC de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N) recomienda el tratamiento de pacientes con HTA y ERC con fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona, mediante IECA o ARA II, debido a sus efectos nefroprotectores adicionales (144-146). Por tanto, las directrices de tratamiento basadas en la evidencia recomiendan el uso de inhibidores del SRAA en pacientes con IC o ERC, y en pacientes con DM con HTA y/o IR (147). Las guías clínicas recomiendan específicamente que los iSRAA se titulen hasta dosis moderadas o altas (o en su defecto las máximas toleradas por el paciente), como las utilizadas en los ensayos clínicos, para que los pacientes obtengan beneficios óptimos del tratamiento (147,148). Sin embargo, el uso de estos fármacos puede verse limitado por su potencial para causar hiperpotasemia. Hay terapias cardio y nefroprotectoras disponibles para su aplicación en pacientes en DP. Aunque estos tratamientos ofrecen comodidad, puede existir riesgo potencial de hiperpotasemia. En consecuencia, es crucial realizar un seguimiento más exhaustivo de los pacientes en DP para evitar este riesgo y, en consecuencia, tomar decisiones médicas oportunas y adecuadas. Sin embargo, se desconoce si realmente la hiperpotasemia es un riesgo en pacientes en DP.

1.5.1 Hiperpotasemia en hemodiálisis y en diálisis peritoneal

Las terapias de diálisis mantienen el equilibrio de masa de potasio, pero las diferentes estrategias dialíticas varían en su capacidad para asegurar la constancia de la normopotasemia. Si bien las terapias extendidas, como la DP o la HD nocturna diaria, pueden lograr una eliminación suficiente de potasio a un ritmo más bajo y evitar grandes fluctuaciones en el potasio plasmático, la HD tres veces por semana, la estrategia de tratamiento dominante en gran parte del mundo desarrollado logra la eliminación de potasio en un periodo corto de

tiempo. Ello da como resultado fluctuaciones potencialmente grandes y rápidas en la concentración de potasio en plasma, siendo más frecuente en pacientes en HD (149). En un estudio multicéntrico francés en el que se incluyeron 14 centros de HD, 73,8 % de los pacientes presentaron en algún momento del seguimiento a un año, cifras de potasio por encima de 5,1 mEq/L. El 57,9 % presentaron en algún momento potasio > 5,5 mEq/L y el 34,5 % valores > 6,0 mEq/L (150). Las soluciones de DP en uso clínico tienen distintas concentraciones de sodio, magnesio, calcio y bicarbonato, pero ninguna contiene potasio (Ver tabla 17) (151). También hay soluciones con alto contenido de glucosa y lactato, lo cual se disminuyen en pacientes que puedan ser propensos a desarrollar hiperpotasemia (152).

Tabla 17. Composición de soluciones en diálisis peritoneal (151).

Solución	Fabricante	pH de esterilización ¹	pH de infusión	Agente osmótico	Osm (mOsm/l)	Na ⁺ (mM)	Ca ⁺⁺ (mM)	Mg ⁺⁺ (mM)	Tampón (mM)		Cl ⁻ (mM)	PDG (μmol/l) ²	
									Lactato	CO3H-		3-DG	3,4-DGE
Bolsas monocamerales glucosadas convencionales													
Stay.safe®	FMC	5,5	5,5	Glucosa 1,50-2,30-4,25%	356-511 ³	134	1,25, 1,75	0,5	35	0	103	185	12
Dianeal® PD1	Baxter	5,5	5,5	Glucosa 1.36-2,27-3,86%	345-484 ³	132	1,75	0,75	35	0	102	213	19
Dianeal® PD4							1,25	0,25	40		96		
Bolsas monocamerales con agente osmótico alternativo													
Nutrineal®	Baxter	6,5	6,5	Aminoácidos 1.1%	365	132	1,25	0,25	40	0	105	0	0
Extraneal®	Baxter	5,8	5,8	Icodextrina 7.5%	284	133	1,75	0,25	40	0	96	11	3
Bolsas bicamerales													
Balance®	FMC	3.1	7	Glucosa 1,50-2,30-4,25%	356-511 ³	134	1,75/1,25	0,5	35	2	101	10	0,4
BicaVera®	FMC	2.8	7,4	Glucosa 1,50-2,30-4,25%	356-511 ³	134	1,25-1,75	0,5	0	34	104	17	0,2
BicaNova®						134	1,25	0,5	0	39	98	17	0,2
Physioneal®	Baxter	4.2	7,4	Glucosa 1.36-2,27-3,86%	345-484 ³	132	1,75	0,25	10	25	101	178	11
							1,25	0,25	15	25	101	178	11

¹ En bolsas bicamerales se refiere a la cámara de glucosa

² PDG más representativos por su toxicidad a las concentraciones encontradas en soluciones de DP. En las soluciones glucosadas, valores para la bolsa de 2,27-2,5% de glucosa, después de 2 meses de almacenamiento a temperatura ambiente. Las concentraciones son más altas en soluciones con más alto porcentaje de glucosa y, para determinados PDG, como 3,4-DGE, si están recién esterilizadas almacenadas a temperaturas más elevadas. [35]

³ Dependiendo de la concentración de glucosa.

3-DG, 3-deoxiglucosona; 3,4-DGE, 3,4-dideoxiglucosona-3-ene; FMC, Fresenius Medical Care; SD, sin datos; PDG, productos de degradación de la glucosa.

De este modo, a diferencia de la HD, la difusión continua de potasio a través de los recambios de DP sin contenido de potasio permite un paso continuo del mismo del organismo a las bolsas de diálisis que hacen que la tasa de hiperpotasemia en este último tipo de TSR sea menos frecuente, haya preocupado relativamente menos a los nefrólogos y haya escasez de estudios. En los escasos estudios publicados sobre la tasa de hiperpotasemia la cifra ha oscilado entre el 5-13 % (134,152,153). La hipopotasemia es infrecuente en pacientes en HD. En el estudio francés en 17 centros con HD, el 1,9 % de los pacientes presentaron en alguna ocasión K⁺ menor de 3,5 y solo el 0,4 % menores de 3 mEq/L (150). No obstante, la hipopotasemia se ha descrito como una preocupación en pacientes en diálisis peritoneal

detectándose entre el 9 y el 58,6 % (154–156). Por ello, resulta de especial interés conocer la prevalencia, factores asociados e impacto en la mortalidad de las alteraciones del potasio en pacientes en DP.

CÁPITULO 2

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE LA TESIS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE LA TESIS

2.1 Hipótesis del trabajo

Las alteraciones relacionadas con el potasio en pacientes en diálisis peritoneal conllevan a un impacto de la morbimortalidad del paciente.

2.2 Objetivo principal

- a) Evaluar el impacto pronóstico de las alteraciones del potasio sérico, tanto hipopotasemia como hiperpotasemia en mediciones seriadas de pacientes que reciben tratamiento con diálisis peritoneal, en términos de reingresos de causa cardiovascular y mortalidad total

2.3 Objetivos secundarios

- Analizar la prevalencia de alteraciones del potasio (hiperpotasemia e hipopotasemia) en pacientes en diálisis peritoneal.
- Describir las características clínicas de los pacientes con alteraciones del potasio, su comorbilidad medida con el índice de Charlson y analizar las variables asociadas a la aparición de estas en este grupo de pacientes.
- Intentar construir un score de riesgo pronóstico que incluya alteraciones electrolíticas en estos pacientes.

CÁPITULO 3

MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo sobre un registro de pacientes en diálisis peritoneal (Registro Levante de diálisis peritoneal) analizando los pacientes de un centro.

En la base de datos los pacientes se registran de forma anónima, quedando identificados únicamente por un código numérico de centro y un número de paciente correlativo.

3.2 Población de estudio

Se trata de un registro retrospectivo unicéntrico de pacientes en DP. Los sujetos de estudio a analizar fueron los pacientes incluidos en el registro monocéntrico de un hospital terciario de Valencia, el Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV), a partir de los datos del registro de Levante de Diálisis peritoneal. El registro de Levante de Diálisis Peritoneal incluye todos los pacientes reclutados de forma prospectiva en un programa de diálisis peritoneal con 20 centros de Valencia, Castellón, Alicante, Albacete, Cuenca y Murcia, e incluye datos desde el año 1991 <https://www.registrolevantedp.es/>

En este registro se recogen datos demográficos, clínicos y de morbilidad. Recientemente se ha incorporado un sistema de captura de datos a partir de los pdf de laboratorio que ha permitido poder incluir datos analíticos de al menos los últimos siete años. A partir de dicho registro se elaboran memorias anuales.

Los nefrólogos encargados de las unidades de DP cumplimentan cada año los datos de registro que sirven para elaborar una memoria anual que se presentan en sociedades científicas regionales y en los últimos años se han presentado en la reunión de la Sociedad Española de Nefrología. Dicho registro con datos analíticos abarca desde el año 2013 hasta 2018.

El tamaño muestral del presente trabajo se compone de los 223 pacientes del HCUV que cumplieron criterios de inclusión para el estudio. Se recogieron datos de estos pacientes desde enero de 2013 a diciembre de 2018. Los criterios de inclusión y exclusión se detallan a continuación.

3.3 Criterios de inclusión

- a) Pacientes > 18 años

- b) Que hayan iniciado programa de DP desde el 2013 en el HCUV, incluidos pacientes que hayan iniciado programa de diálisis peritoneal por enfermedad renal crónica terminal y que estén más de 3 meses recibiendo tratamiento con diálisis peritoneal.

3.4 Criterios de exclusión

- Temporal: Realización de diálisis temporal (< 3 meses)
- Expectativa de vida esperada < 12 meses

3.5 Variables clínicas

El registro incluye variables en los siguientes apartados:

- Variables demográficas: fecha de nacimiento, sexo.
- Fecha de inicio de tratamiento con diálisis peritoneal.
- Motivo de la inclusión en diálisis peritoneal
- Factores de riesgo cardiovascular, farmacoterapia y comorbilidad: diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, arritmia, enfermedad sistémica sin incluir diabetes, dislipemia, hipertensión arterial, hiperuricemia, hipotiroidismo, fármacos hipotensores, índice de Charlson.

El índice de Charlson (157) (tabla 18) es una herramienta de estratificación de riesgo que se utiliza para predecir la mortalidad y la morbilidad a largo plazo de los pacientes en función de las comorbilidades que presentan. Cada comorbilidad se asigna a una puntuación numérica, y la suma de estas puntuaciones determina el índice de Charlson de un paciente.

Tabla 18. Comorbilidades y sus respectivas puntuaciones en el índice de Charlson.

Infarto de miocardio: 1 punto
Insuficiencia cardíaca congestiva: 1 punto
Enfermedad cerebrovascular: 1 punto
Demencia: 1 punto
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): 1 punto
Diabetes con complicaciones: 1 punto
Diabetes sin complicaciones: 0 puntos
Enfermedad renal crónica: 1 punto
Hemiplejía: 2 puntos
Enfermedad hepática: 1 punto
Tumor maligno: 2 puntos
Leucemia: 2 puntos

Linfoma: 2 puntos

Metástasis: 6 puntos

SIDA: 6 puntos

La puntuación total del índice de Charlson de un paciente se obtiene sumando las puntuaciones de todas las comorbilidades presentes. Cuanto mayor sea la puntuación total (>6), mayor será el riesgo de mortalidad y morbilidad a largo plazo para el paciente (158)

- Hospitalizaciones (si las hay): fecha de ingreso, causa, días de ingreso.
- Variables analíticas: sodio, potasio, urea, glucosa, creatinina, calcio, fosforo, hierro, transferrina, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, Ca125, NT-Pro-BNP.
- Variables ecocardiográficas: Se realizó ecocardiografía en todos los pacientes. El ecocardiograma transtorácico (ETT) es una prueba de diagnóstico por imagen no invasiva que utiliza ultrasonidos de alta frecuencia. Permite la visualización los diámetros del corazón, el grosor de sus paredes, la función global y regional del corazón mediante la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y del ventrículo derecho (FEVD) así como la función diastólica con parámetros como el E/e'. También nos sirve para valorarla apariencia y el comportamiento de las válvulas cardíacas. Además, proporciona información sobre la porción inicial de la aorta, la presencia de líquido pericárdico y datos sobre la presión venosa, congestión venosa y las presiones pulmonares estimadas indirectamente.
- En cuanto a la FEVI, se clasificó para los pacientes según las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología (tabla 19) (159):

Tabla 19. Clasificación de la FEVI

FEVI

Normal (mayor del 50%)

Ligeramente deprimida (del 41-49 %)

Depresión severa (menor del 40%)

3.6 Variables analíticas

- **Variables analíticas:** glucosa, creatina, calcio, fosforo, hierro, transferrina, ferritina, colesterol, LDL, triglicéridos, HDL, leucocitos, linfocitos, monocitos, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, CA125, NT-Pro-BNP.
- **Dentro de la bioquímica destacamos la clasificación de los niveles de potasio en sangre en:**
 - Hipopotasemia → Menor de 3.5 mEq/L
 - Normopotasemia → entre 3.5 y 5 mEq/L
 - Hiperpotasemia → Mayor de 5 mEq/L
- **Número de analíticas del paciente:** Se han definido grupos según la cantidad de analíticas en las que se presentan diferentes determinaciones de potasio, como son:
 - Ninguna analítica
 - Al menos 1 determinación
 - Entre 2 y 4 determinaciones
 - Más de 4 determinaciones

Con el propósito de evaluar la prevalencia elevada de potasio, se procedió a realizar un análisis de la primera muestra sanguínea del paciente (considerándose la primera muestra como la primera analítica justo después de comenzar la DP, generalmente realizada al mes de iniciar la técnica). En este caso ese potasio se considera como el inicial o primera determinación del estudio. En consecuencia, la primera determinación de los niveles de potasio ($<3,5$, entre $3,5$ y 5 , y >5) se llevó a cabo justo después de iniciar la diálisis o con una diferencia aproximada de dos meses. Aquellos pacientes que no tenían ningún registro de potasio desde el inicio de la diálisis hasta 60 días después fueron excluidos del análisis.

Para el análisis se consideró como hipopotasemia aquellos pacientes que tuvieron 4 o más determinaciones de potasio por debajo de 3,5 mEq/L y como hiperpotasemia aquellos que tuvieron 4 o más determinaciones de potasio por encima de 5 mEq/L.

La monitorización analítica de cada paciente se realizó con una periodicidad aproximadamente bimestral (cada dos meses) durante su seguimiento mientras el paciente recibe tratamiento con diálisis peritoneal crónica. En dicha analítica se realiza un perfil analítico exhaustivo para verificar la integridad de todos los parámetros clínicos esenciales.

3.7 Análisis estadístico

En el marco del análisis estadístico de nuestro estudio, hemos abordado la presentación y comparación de variables cualitativas y cuantitativas mediante métodos rigurosos. Las variables cualitativas se expresan en términos de número y porcentaje, y las comparaciones entre grupos se han efectuado a través de la prueba de Xi cuadrado, proporcionando así una evaluación robusta de las asociaciones en nuestro conjunto de datos.

Por otro lado, las variables cuantitativas se han presentado de manera descriptiva, utilizando la media y la desviación estándar como medidas resumen. La comparación entre dos grupos se ha llevado a cabo mediante la prueba t de Student, mientras que para la comparación entre tres grupos (distinguidos por los niveles de potasio en la analítica basal: bajo (hipopotasemia), normal y alto (hiperpotasemia)), hemos aplicado el análisis de la varianza, asegurando así la adecuada evaluación de las variaciones existentes.

Los pacientes fueron clasificados en base en sus niveles iniciales de potasio después de iniciar la diálisis. Aquellos pacientes que no tenían ningún registro de potasio desde el inicio de la diálisis hasta 60 días después fueron excluidos del análisis. Los resultados de la analítica de potasio sérico llevaron a la creación de tres grupos: hipopotasemia ($K^+ < 3,5$ mEq/L), normopotasemia (3,5-5 mEq/L) e hiperpotasemia (> 5 mEq/L). Para la creación de estos grupo se determinó como hipopotasemia aquellos pacientes que tuvieron 4 o más determinaciones de potasio por debajo de 3,5 mEq/L y como hiperpotasemia aquellos que tuvieron 4 o más determinaciones de potasio por encima de 5 mEq/L. Esto se utilizó para evaluar posteriormente la evolución del potasio.

Se llevaron a cabo dos tipos de análisis para evaluar las potasemias en el seguimiento con el potasio inicial (al comienzo de la DP) y su clasificación cualitativa. En el análisis cualitativo, se utilizaron puntos de corte para clasificar el potasio en hipopotasemia ($K^+ < 3,5$ mEq/L), normopotasemia (3,5-5 mEq/L) e hiperpotasemia (> 5 mEq/L).

Esta clasificación fue empleada con el propósito de identificar la presencia de hipopotasemia o hiperpotasemia en las evaluaciones de seguimiento. Para llevar a cabo esta tarea, se utilizó la prueba estadística de chi cuadrado, que permitió realizar un análisis robusto de las asociaciones presentes en nuestro conjunto de datos.

La aplicación de la prueba de chi cuadrado proporciona una evaluación más detallada y confiable de las relaciones entre las variables relacionadas con los niveles de potasio, contribuyendo así a una comprensión más profunda de la distribución y la asociación de estos parámetros en nuestro conjunto de datos.

En el contexto del análisis cuantitativo, se optó por emplear tres medidas específicas relacionadas con los niveles de potasio en el seguimiento clínico: la media, el valor mínimo, y el valor máximo, que refleja el punto más elevado alcanzado en las mediciones.

Para evaluar las diferencias entre dos grupos, se llevó a cabo una prueba de t de Student, una herramienta estadística eficaz para tal propósito. Sin embargo, al ampliar la comparación para incluir tres grupos, se recurrió al análisis de varianza. Esta última técnica estadística se seleccionó por su capacidad para examinar las variaciones entre múltiples conjuntos de datos, proporcionando así una perspectiva más completa sobre las posibles disparidades en los niveles de potasio entre los grupos considerados.

Para analizar las incidencias a lo largo del seguimiento, hemos optado por representarlas visualmente mediante las curvas de Kaplan-Meier, una herramienta ampliamente reconocida en el ámbito de la supervivencia. Para evaluar las diferencias entre grupos en este contexto, hemos utilizado el test de rangos logarítmicos (log rank test), una elección pertinente para datos de supervivencia. Para la relación muerte y reingreso CV con potasio se construyen las curvas de KM con 3 eventos: muerte, ingreso cardiovascular y combinado de muerte e ingreso cardiovascular. Para introducir la variable nivel de potasio en las curvas de Kaplan Meier como variable dependiente se usaron tres clasificaciones: hiperpotasemia, se definió como $K^+ > 5 \text{ mEq/L}$ vs no hiperpotasemia: $K^+ \leq 5 \text{ mEq/L}$, hipopotasemia, se definió como $K^+ < 3,5 \text{ mEq/L}$ vs no hipopotasemia: $K^+ \geq 3,5 \text{ mEq/L}$ e hipopotasemia vs normopotasemia vs hiperpotasemia definido cada grupo como $K^+ \geq 3,5 \text{ mEq/L}$ vs K^+ entre 3,5 y 5 mEq/L ambos inclusive vs $K^+ \leq 5 \text{ mEq/L}$, donde todas las clasificaciones se definieron presentando 4 o más determinaciones de potasio.

Adicionalmente, para explorar las relaciones entre el potasio en la analítica inicial (considerado como variable cuantitativa) y los niveles de potasio durante el seguimiento (mínimo, medio y máximo, también tratados como variables cuantitativas), hemos empleado un enfoque gráfico mediante la representación de una gráfica de dispersión. Para cuantificar estas relaciones, hemos calculado el coeficiente de correlación de Pearson, proporcionando una medida cuantitativa de la asociación entre estas variables.

Finalmente, hemos establecido como umbral de significancia estadística un valor de $p \leq 0,05$, considerando como relevantes las diferencias que superan este umbral. Todos los cálculos y análisis estadísticos se han llevado a cabo mediante el software SPSS en su versión 19, garantizando así la coherencia y la reproducibilidad de nuestras evaluaciones.

3.8 Tamaño muestral

Se dispone de una base de datos inicial multicéntrica del Registro de Levante de Diálisis Peritoneal que incluía inicialmente a 5414 pacientes. Se seleccionaron los pacientes del HCUV. Con este filtro se obtuvo un tamaño muestral de 223 pacientes los cuales han recibido DP, conociendo el motivo de inclusión de los pacientes a la diálisis, y teniendo por tanto acceso a exploraciones complementarias. Se calculó el tamaño muestral para encontrar diferencias significativas en el objetivo principal que era valorar el impacto de las alteraciones del potasio en la mortalidad. El cálculo se realizó en base al estudio de Elliott, A. et al. (152). En dicho estudio la mortalidad en pacientes con DP crónica era un 50% mayor con hipopotasemia ($< 3,5$ meq/l) o hiperpotasemia ($> 5,5$ meq/l) en comparación con el rango normal de K^+ , entre 3,5-5,1 meq/l. Asumiendo unas pérdidas del 20 % y considerando un poder estadístico de estimación del 80 % y un error $\alpha=0,05$, el número mínimo requerido de participantes en el estudio fue de 45 pacientes.

Todas las variables del estudio presentaron una distribución normal. Solo las variables edad, HbA1c, Na y NT-Pro-BNP presentaron una distribución no paramétrica Test de Kolmogorov-Smirnoff).

3.9 Comité ético

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica, Hospital Clínico de la Universidad de Valencia el 9 de febrero de 2023. No se requirió el consentimiento informado por escrito de los participantes debido a la naturaleza retrospectiva del estudio. No obstante, los pacientes incluidos en el Registro de Levante firman un consentimiento general para el tratamiento de datos en estudios retrospectivos en los que no se realiza toma de muestras para biobanco ni se realizan analíticas extra además de las indicadas por práctica clínica.

CÁPITULO 4

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Descripción de la muestra. Características generales de los pacientes

Se han incluido en el estudio 214 pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

Las características de los 214 casos incluidos en el estudio se muestran en la tabla 20.

Se analizaron un total de 1905 determinaciones (excluyendo la inicial), con una media de $9,2 \pm 8,1$ determinaciones y un rango entre 1 y 40 análisis. Los cuartiles fueron Cuartil 1: 3, Mediana: 7 y Cuartil 3: 13.

Tabla 20. Pacientes con las diferentes determinaciones de potasio que presentan hipopotasemia o hiperpotasemia

	N (%)
Pacientes con 1 valor de hipopotasemia	28 (13,5)
Pacientes con 2 valores de hipopotasemia	17 (8,2)
Pacientes con 3 valores de hipopotasemia	6 (2,9)
Pacientes con 4 o más valores de hipopotasemia	18 (8,7)
Pacientes con 1 valor de hiperpotasemia	33 (15,9)
Pacientes con 2 valores de hiperpotasemia	11 (5,3)
Pacientes con 3 valores de hiperpotasemia	4 (1,9)
Pacientes con 4 o más valores de hiperpotasemia	21 (10,1)

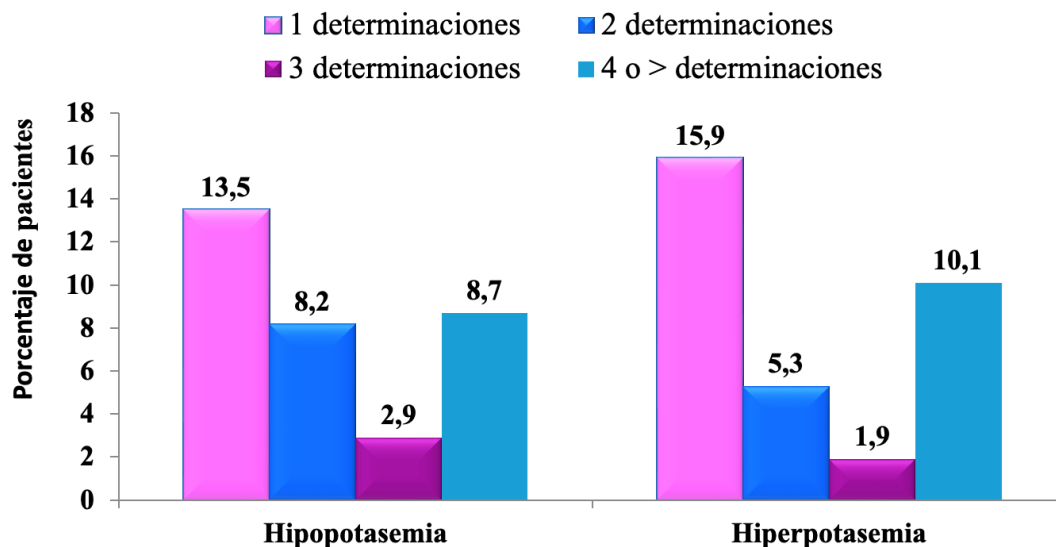


Figura 14. Porcentaje de determinaciones con alteraciones en la cifra de potasio sérico.

Tabla 21. Características basales (variables cualitativas), estratificados por modalidad (frecuencia).

Variable	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Inclusión en la técnica de diálisis peritoneal		
Elección	99	46,3
Accidente vascular	11	5,1
Cardiopatía isquémica	1	0,5
Mala tolerancia	2	0,9
Insuficiencia cardíaca	101	47,2
Sexo		
Hombre	160	74,8
Mujer	54	25,2
Diabetes mellitus	109	50,9
Dislipemia	143	66,8
HTA	192	89,7
Tabaquismo		
No fumador	117	54,7
Exfumador	82	38,3
Activo	15	7,0
ACxFA	90	42,1
Cardiopatía isquémica	79	36,9
Insuficiencia cardíaca	109	50,9
FEVI		
Normal	100	46,7
Borderline	30	14,0
Deprimida no severa	14	6,5
Severa	42	19,6
Perdidos	28	13,1
Etiología insuficiencia cardíaca		
Cardiopatía isquémica	37	33,9
Miocardopatía Dilatada	16	14,7
Arritmia	33	30,3
Cardiopatía hipertensiva	6	5,5
Miocardopatía Hipertrofica	1	0,9
Amiloidosis	7	6,4

Miocardiopatía Valvular	3	2,8
Pericarditis Constrictiva	1	0,9
Perdidos	5	4,6
Medicación		
Diuréticos ahorradores de potasio	22	10,3
Perdidos	2	0,9
Quelantes de potasio	9	4,2
Perdidos	2	0,9
Anticoagulantes	81	37,9
Perdidos	2	0,9
Antiagregantes	70	32,7
Perdidos	2	0,9
Betabloqueantes	122	57,0
Perdidos	2	0,9
IECA	19	8,9
Perdidos	2	0,9
Bloqueante canal calcio	59	27,6
Perdidos	2	0,9
ARM	39	18,2
Perdidos	2	0,9
ARA II	4	15,9
Perdidos	2	0,9

HTA: hipertensión arterial, ACxFA: fibrilación auricular, FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARM: Antagonistas de los receptores de la aldosterona, ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina 2

Con sus respectivos descriptivos incluyendo el potasio (tabla 22)

Tabla 22. Características basales. Variables cuantitativas.

Variable	Media	Mediana	Desviación estándar
Edad de inclusión	66,6	70,0	14,2
DM2 (determinado por HbA1c)	7,2	6,7	1,8
FEVI	50,4	54,5	15,8
Magnesio	2,11	2,1	0,37
Potasio	4,2	4,2	0,5

DM2: diabetes mellitus tipo 2, FEVI: fracción de eyección ventricular izquierdo

Tabla 23. Índice de Charlson y nuestra población de estudio.

Índice de Charlson	Estadística	
	Media	6,6
	Mediana	7,0
	Varianza	6,3
	Desviación estándar	2,5

Esta población de pacientes es comórbida teniendo una media de 6,6 y una mediana de 7.

Tabla 24. Datos analíticos de laboratorio del estudio.

Variables	N	Media $\pm$ desviación estándar o
		mediana [rango intercuartílico]*
HbA1c (en DM) (%)	2242	6,5 [5,2-12]*
Sodio (mg/dL)	2217	138,4 [137,0-141,0]*
Potasio (mg/dL)	2213	4.24 $\pm$ 0,66
Magnesio (mg/dL)	2986	2.11 $\pm$ 0,37
Creatinina (mg/dL)	2227	5,06 $\pm$ 3,03
Colesterol total (mg/dL)	2199	156,7 $\pm$ 37,27
Triglicéridos (mg/dL)	2199	143,4 $\pm$ 87,32
HDL-colesterol (mg/dL)	2198	43,02 $\pm$ 11,48
LDL-colesterol (mg/dL)	2113	98,04 $\pm$ 28,48
Leucocitos (/mm ³)	2204	7566 $\pm$ 2,31
Hemoglobina (g/dL)	2202	11,86 $\pm$ 1,88
CA125 (U/mL)	954	49,93 $\pm$ 68,11
NT-Pro-BNP (pg/mL)	945	7812 [2380-10117]*

*Variables con distribución no paramétrica. Se expresan como mediana y rango intercuartil. El resto de las variables se expresan como media $\pm$ desviación estándar

4.2 Prevalencia de las alteraciones del potasio en pacientes en DP

Se realizaron tablas cruzadas y posteriormente la prueba de Xi cuadrado (tabla 25), relacionando cada variable y la clasificación de potasio según el potasio inicial, después de empezar la DP (primer potasio después de DP < 3,5 – primer potasio después de DP entre 3,5 y 5 (incluidos) – primer potasio después de DP > 5).

Tabla 25. Variables relacionadas con las diferentes clasificaciones de potasio inicial (justo después de empezar DP). Porcentaje de pacientes que cumplen el criterio de cifra de potasio según tramo (< 3,5 mEq/L, 3,5-5 mEq/L, > 5 mEq/L)

Variable	Clasificación de K ⁺			Xi cuadrado de Pearson
	K ⁺ inicial hasta 3,5 N= 26 (12,1%)	K ⁺ inicial entre 3,5- 5 N= 164 (76,6%)	K ⁺ inicial > 5 N= 24 (11,2%)	
Sexo				
Hombre	18 (11,3%)	123 (76,9%)	19 (11,9%)	0,714
Mujer	8 (14,8%)	41 (75,9%)	5 (9,3%)	
Inclusión				
Elección	5 (5,1%)	81 (81,8%)	13 (13,1%)	0,062
Acceso vascular	1 (9,1%)	8 (72,7%)	2 (8,2%)	
Cardiopatía isquémica	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	
Mala tolerancia a HD	0 (0,0%)	1 (50%)	1 (50,0%)	
Insuficiencia cardíaca	20 (19,8%)	73 (72,3%)	8 (7,9%)	
DM2	14 (12,8%)	86 (78,9%)	9 (8,3%)	0,373
DL	14 (9,8%)	113 (79,0%)	16 (11,2%)	0,317
HTA	20 (10,4%)	150 (78,1%)	22 (11,5%)	0,072
Tabaquismo				
No Fumador	17 (65,4%)	84 (51,2%)	16 (66,7%)	0,418
Exfumador	8 (30,8%)	68 (41,5%)	6 (25,0%)	
Activo	1 (3,8%)	12 (7,3%)	2 (8,3%)	
ACxFA	17 (18,9%)	65 (72,2%)	8 (8,9%)	0,031*
Cardiopatía isquémica	9 (11,4%)	64 (81,0%)	6 (7,6%)	0,399
FEVI				
Normal	11 (11,0%)	74 (74,0%)	15 (15,0%)	0,597
Borderline	4 (13,3%)	23 (76,7%)	3 (10,0%)	
Deprimida no severa	3 (21,4%)	10 (71,4%)	1 (7,1%)	
Severa	3 (7,1%)	36 (85,7%)	3 (7,1%)	
Insuficiencia cardíaca	19 (17,4%)	80 (73,4%)	10 (9,2%)	0,044*

* Existe evidencia estadísticamente significativa para concluir que hay una asociación significativa entre las variables categóricas en el análisis. HD: hemodiálisis, DM2: diabetes mellitus tipo 2, DL: dislipemia, HTA: hipertensión arterial, ACxFA: fibrilación auricular, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

En la tabla 25 se muestran los porcentajes de las diferentes variables según la clasificación de pacientes que cumplen el criterio de cifra de potasio según tramo, siendo el primer potasio justo después de empezar la DP (< 3,5 mEq/L, 3,5-5 mEq/L, > 5 mEq/L).

Se observó que el 54,05% de los pacientes presentan hipopotasemia e hipomagnesemia.

El análisis ANOVA mostró diferencias significativas entre los grupos en aquellos pacientes con ACxFA y pacientes con IC. Con un porcentaje significativamente mayor en los pacientes del grupo de primer potasio entre 3,5-5 mEq/L igual en el caso de ACxFA.

Se realizó un ANOVA comparando la edad de inclusión, DM2 y la FEVI entre los grupos de clasificación de potasio y se encontró que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que se están comparando. En cambio, el ANOVA realizado entre el índice de Charlson y la clasificación de potasio tuvo un $p < 0,05$ ($p = 0,009$) indicando que existe una diferencia estadísticamente significativa entre al menos dos de los grupos que se están comparando.

Con respecto a las medicaciones casi todas obtuvieron un Xi cuadrado mayor a 0,05. Un valor $p > 0,05$ nos indica que, en el nivel de significancia seleccionado (0,05), no hay suficiente evidencia para concluir que existe una asociación significativa entre las variables en el análisis.

4.3 Características clínicas de pacientes con alteraciones del K⁺ en la primera analítica y su comorbilidad con el índice de Charlson

4.3.1 Hiperpotasemia y el índice de Charlson

Se evaluaron las características clínicas de los pacientes con hiperpotasemia realizando tablas de contingencia considerando diversas variables en relación con la hiperpotasemia inicial. Al realizar la aplicación del análisis de Xi cuadrado no proporcionó pruebas suficientes para establecer una asociación significativa.

Asimismo, se llevó a cabo una prueba t de muestras independientes, cuyos resultados no demostraron evidencia suficiente para concluir que existe una diferencia significativa entre las medias de los grupos que se están comparando, manteniendo un nivel de significancia del 0,05.

4.3.2 Hipopotasemia y el índice de Charlson

Por otro lado, en lo concerniente a la hipopotasemia, se observó que varias variables mostraron una asociación significativa, como se detalla en la tabla 26.

Tabla 26. Relación entre Prueba Xi cuadrado entre variables e hipopotasemia, parámetro de analítica después de empezar la DP (analítica inicial).

Variable	K ⁺ < 3,5 en analítica inicial	Xi-cuadrado
DM2	12,8 %	0,751
DL	9,8 %	0,134

HTA		10,4 %	0,022*
	No	65,4 %	
Tabaquismo	Exfumador	30,8 %	0,476
	Tabaquismo	3,8 %	
ACxFA		18,9 %	0,010*
Cardiopatía isquémica		11,4 %	0,795
	Normal	11 %	
FEVI	Borderline	13,3 %	0,514
	Deprimida no severa	21,4 %	
	Severa	7,1 %	
Insuficiencia cardíaca	SI	17,4 %	0,016*

*Se dispone de pruebas estadísticas concluyentes que respaldan la existencia de una asociación significativa entre las variables categóricas analizadas. DM2: diabetes mellitus tipo 2, DL: dislipemia, HTA: hipertensión arterial, ACxFA: fibrilación auricular, FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo

En esta población, se observó que el índice de Charlson arrojó un resultado significativo en la prueba t, con un valor de 0,004. Asimismo, en la prueba de Levene de igualdad de varianzas, se obtuvo un valor de 0,970, indicando que las varianzas entre los grupos son comparables.

Estos hallazgos sugieren que, a pesar de que las varianzas de los grupos son similares según la prueba de Levene, todavía existe una diferencia estadísticamente significativa en las medias de los grupos según la prueba t. Esto implica que la disparidad entre las medias es lo suficientemente considerable como para considerarla relevante desde una perspectiva estadística, a pesar de la similitud en las varianzas.

Por ello pensamos que el índice de Charlson es importante tenerlo en cuenta para los pacientes que puedan tener ACxFA, HTA o IC ya que puede haber una consideración relevante en el diagnóstico.

4.4 Incidencias de potasio alterados en el seguimiento

Se trabaja con 208 casos. El total de analíticas de seguimiento (no se cuenta la inicial) es de 1905.

4.4.1 Porcentaje de pacientes con hiperpotasemia o hipopotasemia

Tabla 27. Frecuencia de las determinaciones de potasio en el seguimiento.

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Ninguna determinación $K^+ > 5$	139	66,8
Al menos 1 determinación de $K^+ > 5$	69	33,2
Ninguna determinación $K^+ > 5,5$	182	87,5
Al menos 1 determinación de $K^+ > 5,5$	26	12,5

Ninguna determinación $K^+ < 3,5$	139	66,8
Al menos 1 determinación de $K^+ < 3,5$	69	33,2

4.4.2 Relación entre alguna determinación de potasio (alta o baja) con la clasificación inicial de potasio

Tabla 28. Tabla cruzada de las determinaciones de potasio (al menos 1 determinación de potasio sin contar la inicial) y la clasificación de potasio inicial (primera analítica después de empezar la DP)

	Clasificación de K^+ inicial			Xi cuadrado
	K^+ inicial hasta 3,5	K^+ inicial entre 3,5 y 5	K^+ inicial > 5	
$K^+ > 5$				
Ninguna determinación	23 (92,0%)	106 (65,4%)	10 (47,6%)	0,005
Al menos 1 determinación	2 (8,0%)	56 (34,6%)	11 (52,4%)	
$K^+ > 5,5$				
Ninguna determinación	24 (96,0%)	141 (87,0%)	17 (81,0%)	0,286
Al menos 1 determinación	1 (4,0%)	21 (13,0%)	4 (19,0%)	
$K^+ < 3,5$				
Ninguna determinación	4 (16,0%)	117 (72,2%)	18 (85,7%)	0,000
Al menos 1 determinación	21 (84,0%)	45 (27,8%)	3 (14,3%)	

En el análisis de la tabla 28 donde se relacionan los pacientes que han tenido alguna determinación de potasio (sin contar la inicial) elevada o baja con respecto a la clasificación inicial del potasio (primera analítica después de empezar la DP) se identificó una asociación entre los niveles iniciales de K^+ y la aparición de al menos un valor de potasio superior a 5 durante el seguimiento. Además, se observó una fuerte correlación entre los niveles iniciales de potasio y la presencia de al menos un valor de potasio inferior a 3,5 en el seguimiento, teniendo un p valor de 0.

A continuación, exploramos entre los tres grupos del potasio inicial y los registrados en el seguimiento: el mayor K^+ , el K^+ medio y el menor K^+ (ver tabla 29).

Tabla 29. Descriptivo de los potasio iniciales (después de empezar la DP) y los registros de seguimientos (al menos 4 determinaciones de potasio, alto o bajo, en su respectivo tramo).

	N	Media	Desviación estándar	ANOVA
K^+ medio				
K^+ inicial hasta 3,5	25	3,6	0,31	0,000
K^+ inicial entre 3,5 y 5	162	4,3	0,45	

K+ inicial mayor 5	21	4,6	0,45	
> K+				
K+ inicial hasta 3,5	25	4,1	0,68	0,000
K+ inicial entre 3,5 y 5	162	4,8	0,67	
K+ inicial mayor 5	21	5,1	0,66	
< K+				
K+ inicial hasta 3,5	25	3,1	0,32	0,000
K+ inicial entre 3,5 y 5	162	3,8	0,50	
K+ inicial mayor 5	21	4,1	0,54	

Se ha encontrado evidencia obteniendo un p valor menor a 0,5 de que al menos dos grupos difieren significativamente en las medias de la variable que se está evaluando (el K⁺).

Se realizaron tablas cruzadas y posteriormente la prueba de Xi cuadrado (tabla 30), relacionando cada variable y la clasificación de potasio según 4 determinaciones de potasio o más, excluyendo el potasio inicial (hipopotasemia < 3,5 mEq/L – normopotasemia entre 3,5 y 5 mEq/L (incluidos) – hiperpotasemia > 5 mEq/L).

Tabla 30. Variables relacionadas con las diferentes clasificaciones de potasio postbasal (excluyendo la determinación inicial y con 4 o más determinaciones de potasio). Porcentaje de pacientes que cumplen el criterio de cifra de potasio según tramo (hipopotasemia < 3,5 mEq/L, normopotasemia 3,5-5 mEq/L, hiperpotasemia > 5 mEq/L)

Variable	Clasificación de K ⁺			Xi cuadrado de Pearson
	Hipopotasemia (4 o + determinaciones)	Normopotasemia (4 o + determinaciones)	Hiperpotasemia (4 o + determinaciones)	
	N= 37 (25,7%)	N= 79 (54,9%)	N= 28 (19,4%)	
Sexo				
Hombre	27 (24,3%)	63 (56,8%)	21 (18,9%)	0,691
Mujer	10 (30,0%)	16 (48,5%)	7 (21,2%)	
Inclusión				
Elección	9 (12,9%)	42 (60,0%)	19 (27,1%)	0,019*
Acceso vascular	4 (40,0%)	4 (40,0%)	2 (20,0%)	
Cardiopatía isquémica	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	
Insuficiencia cardíaca	24 (38,1%)	32 (50,8%)	7 (11,1%)	
DM2	23 (29,5%)	43 (55,1%)	12 (15,4%)	0,302
DL	22 (22,9%)	56 (58,3%)	18 (18,8%)	0,456
HTA	34 (25,8%)	72 (54,5%)	26 (19,7%)	0,959

Tabaquismo				
No Fumador	21 (27,3%)	40 (51,9%)	16 (20,8%)	0,851
Exfumador	14 (25,0%)	33 (58,9%)	9 (16,1%)	
Activo	2 (18,2%)	6 (54,5%)	3 (27,3%)	
ACxFA	21 (36,2%)	27 (46,6%)	10 (17,2%)	0,060
Cardiopatía isquémica				
	19 (31,1%)	36 (59,0%)	6 (9,8%)	0,037*
FEVI				
Normal	16 (22,5%)	35 (49,3%)	20 (28,2%)	0,222
Borderline	5 (25,0%)	12 (60,0%)	3 (15,0%)	
Deprimida no severa	4 (40,0%)	6 (60,0%)	0 (0,0%)	
Severa	5 (20,8%)	17 (70,8%)	2 (8,3%)	
Insuficiencia cardíaca	25 (35,7%)	36 (54,9%)	9 (12,9%)	0,013*

* Existe evidencia estadísticamente significativa para concluir que hay una asociación significativa entre las variables categóricas en el análisis. DM2: diabetes mellitus tipo 2, DL: dislipemia, HTA: hipertensión arterial, ACxFA: fibrilación auricular, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Posteriormente, se seleccionaron los casos que tienen al menos 4 determinaciones postbasal para explorar las correlaciones entre las distintas cifras de potasio registradas en el seguimiento.

Se encontró una fuerte correlación positiva (ver figura 15).

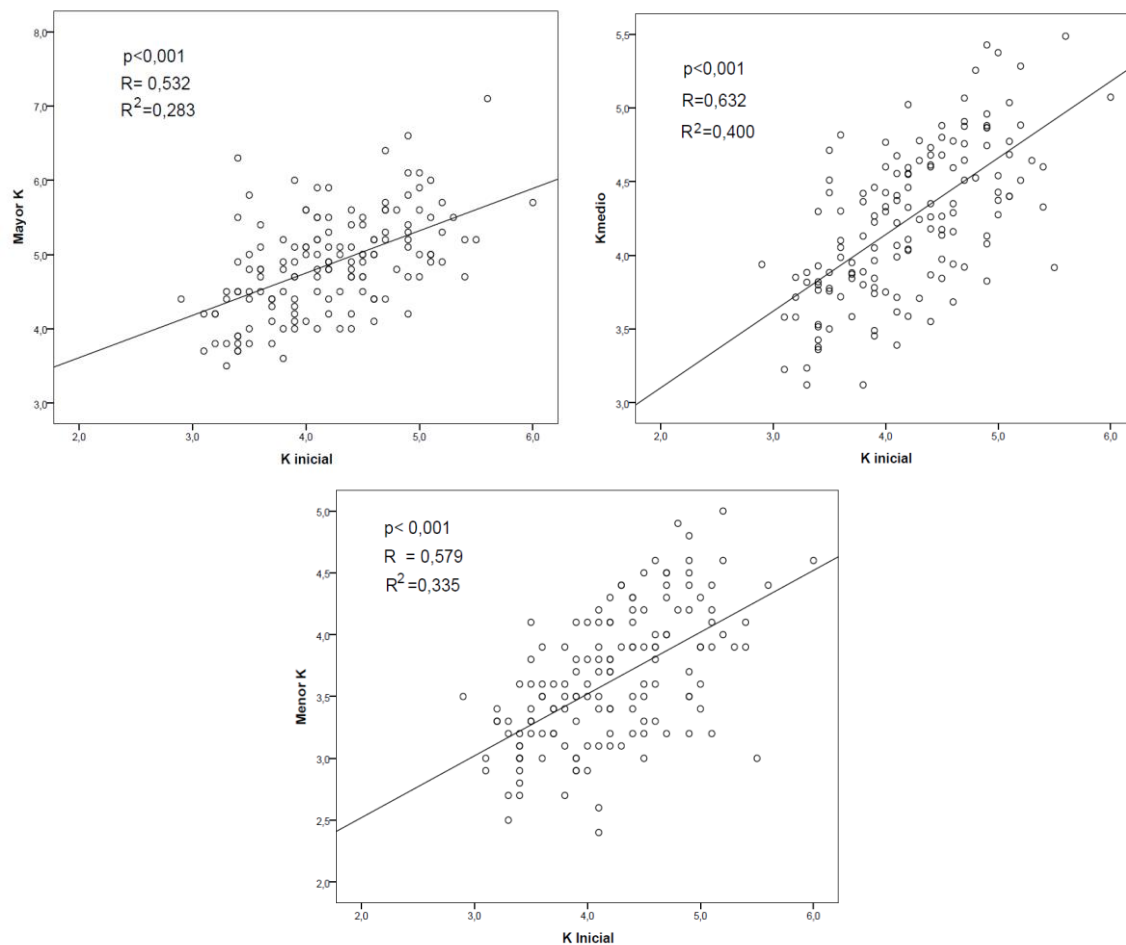


Figura 15. Correlación entre la primera determinación de potasio y la mayor de K^+ , mayor K^+ y menor K^+ .

Por lo tanto, se puede concluir de este análisis que la primera determinación de potasio en diálisis peritoneal ya nos orienta para saber si tendrá potasio altos o bajos durante el seguimiento del paciente.

4.5 Caracterización de pacientes según el desarrollo de la hiperpotasemia

Se realizaron análisis de datos con el objetivo de caracterizar a los pacientes que desarrollan hiperpotasemia durante el seguimiento (considerando como hipo o hiperpotasemia la detección de 4 o más determinaciones, tal y como se ha comentado en material y métodos). Los resultados no muestran evidencia estadísticamente significativa en las evaluaciones de todas las variables con respecto al desarrollo de hiperpotasemia. Sin embargo, se observó que, en el caso de la hiperpotasemia leve, existe una asociación o diferencia estadísticamente significativa entre la variable categórica en relación con el uso de los inhibidores del sistema renina-angiotensina (ARA II), lo cual se refleja en un valor de p igual a 0,014.

4.6 Caracterización de pacientes según el desarrollo de la hipopotasemia

Se llevaron a cabo evaluaciones de todas las variables, y se observó que varias de ellas presentaron un valor p por debajo del nivel de significancia (consultar Tabla 31). Específicamente, la inclusión, DM2, ACxFA, CI, FEVI, IC, los diuréticos ahorradores de potasio, los anticoagulantes y los ARM mostraron una significancia considerable. Estos resultados indican la presencia de una asociación o diferencia estadísticamente significativa entre las variables categóricas que se están analizando en nuestro estudio.

Tabla 31. Prueba de Xi cuadrado de las variables categóricas del estudio.

Xi-cuadrado de Pearson	P valor
Inclusión	0,000
DM2	0,027
ACxFA	0,033
CI	0,001
IC	0,000
Diuréticos Ahorradores de potasio	0,013
Anticoagulantes	0,035
ARM	0,014
DM2: diabetes mellitus tipo 2, AcxFA: fibrilación auricular	
CI: cardiopatía isquémica, IC: insuficiencia cardíaca,	
ARM: antagonistas del receptor de la aldosterona	

Se realizó también una prueba de muestras independientes de tipo t donde se sugiere que el índice de Charlson ($p=0,001$) puede ser un indicador relevante o un factor asociado a la presencia de hipopotasemia en la población estudiada.

4.7 Alteraciones del potasio y hospitalización

Se realizó un análisis univariado donde se quería observar la influencia de las variables con respecto al potasio y las hospitalizaciones.

4.7.1 Reingreso Cardiovascular

Tabla 32. Análisis multivariante de las variables (factores de riesgo independientes) relacionadas con al reingreso de causa cardiovascular.

Variable	Wald	P valor	HR
Edad de inclusión	11,751	0,001	1,047
DM2	2,674	0,102	1,599
DL	0,099	0,754	1,101
HTA	0,410	0,522	1,465

Tabaquismo			
Fumador	4,804	0,091	--
Exfumador	4,803	0,028	1,903
ACxFA	8,034	0,005	2,234
Cardiopatía isquémica	11,932	0,001	2,662
Insuficiencia cardíaca	24,588	0,000	5,484
FEVI	18,233	0,000	0,963
Índice de Charlson	15,026	0,000	1,243
Antiagregantes	13,906	0,000	2,895

DM2: diabetes mellitus tipo 2, DL: dislipemia, HTA: hipertensión arterial, ACxFA: fibrilación auricular, FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda

Tanto la edad a la inclusión en DP, la presencia de fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, fracción de eyección ventricular, índice de Charlson o el tratamiento con antiagregantes fueron factores pronóstico independiente para presentar reingresos de causa cardiovascular, pero el antecedente de insuficiencia cardíaca la que mayor riesgo presentó. En este sentido, un paciente que presenta estas características tiene una mayor probabilidad de experimentar reingresos hospitalarios en comparación con aquel que no las presenta.

Se observa también que el hecho de ser fumador activo o haberlo sido en el pasado aumenta el riesgo de reingresos. Para evaluar esta relación, se realizó una prueba creando una variable que compara a quienes nunca han fumado con aquellos que son o han sido fumadores activos. Los resultados de esta prueba arrojaron un valor de Wald de 4,400, un Hazard Ratio de 1,817 y un p-valor de 0,036. Esto indica que el ser fumador activo o exfumador está asociado con un aumento significativo en el riesgo de reingreso.

Posteriormente se procede a realizar un multivariado con todas las variables que dieron significativas en el univariado y se procede a agrupar la inclusión por IC, acceso vascular o cardiopatía isquémica vs elección o mala tolerancia junto con tabaco, FEVI y antiagregante (tabla 33).

Tabla 33. Modelo multivariado de reingreso cardiovascular.

Variable	Wald	P valor	HR
Inclusión	9,265	0,002	3,177
Antiagregante	6,750	0,009	2,181
Tabaco	5,136	0,023	1,988
FEVI	4,517	0,034	0,980

Se probó incluir el potasio en el modelo, pero este no se relacionó de forma univariada o multivariada con el reingreso cardiovascular.

4.8 Análisis de mortalidad

La mortalidad se analizó mediante la realización de un análisis univariante, análisis de Kaplan Meier y análisis multivariado para estimar la probabilidad de supervivencia de los pacientes a lo largo del periodo de seguimiento. En este análisis, se utilizó la clasificación inicial de los niveles de potasio como variable de interés para evaluar cómo evoluciona la probabilidad de que los pacientes experimenten el evento principal de interés, que en este caso es la mortalidad, a medida que transcurre el tiempo de seguimiento.

Tabla 34. Procesamiento de casos, análisis Kaplan Meier según mortalidad.

Clasificación de potasio	N total	N eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
K+ inicial hasta 3,5	26	16	10	38,5%
K+ inicial entre 3,5 y 5	164	61	103	62,8%
K+ inicial mayor 5	24	9	15	62,5%

Se obtuvieron los siguiente Log Rank, tabla 35.

Tabla 35. Análisis Log Rank (Mantel-Cox). Comparaciones globales.

	Log Rank
Clasificación de potasio inicial	0,070
Hiperpotasemia inicial	0,635
Hipopotasemia inicial	0,021

Inicial: analítica justo después de empezar la DP

El resultado sugiere que la presencia de hipopotasemia inicial se asocia de manera significativa a un mayor riesgo de mortalidad ($p=0,021$, log rank test (Kaplan-Meier)).

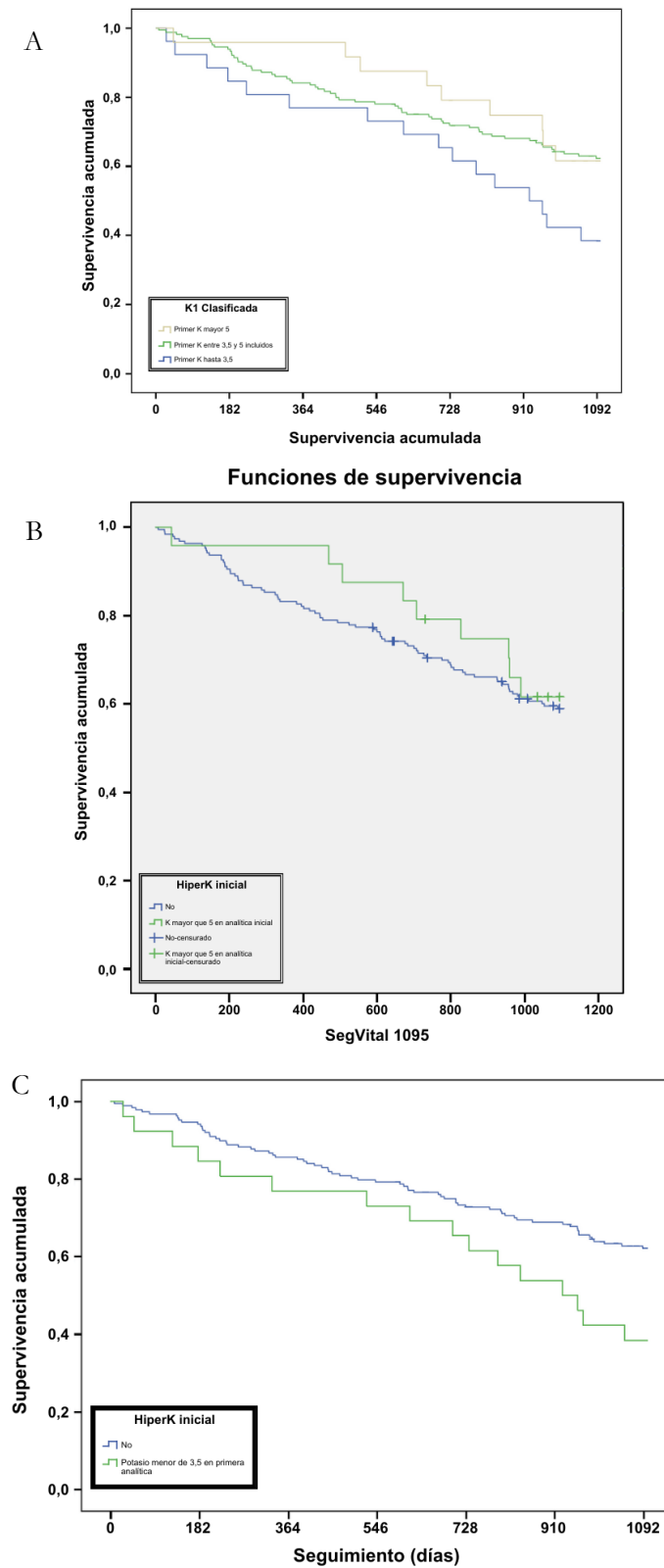


Figura 16. Curvas de Kaplan Meier de mortalidad vs potasio inicial. A. Clasificación general de potasio ($p=0,07$), B. Hiperpotasemia inicial ($p=0,635$), C. Hipopotasemia inicial ($p=0,021$). (Hipopotasemia 4 o más determinaciones de potasio $< 3,5$ mEq/L y como hiperpotasemia 4 o más determinaciones de potasio > 5 mEq/L)

En lo que respecta a los ingresos por enfermedades cardiovasculares, un estadístico de log-rank que supera el valor crítico de 0,05 indica que no se observan diferencias estadísticamente significativas en las tasas de supervivencia entre los grupos analizados en el análisis de Kaplan-Meier. En este contexto, es importante destacar que las tres mediciones de los niveles de potasio arrojaron estadísticos de log-rank significativamente mayores que 0,05, lo que sugiere que no existen diferencias estadísticamente significativas en las tasas de supervivencia en relación con estas mediciones específicas de potasio.

4.8.1 Riesgo pronóstico de las variables de interés como la mortalidad y los reingresos cardiovasculares

Se llevó a cabo un análisis univariado con el propósito de investigar la relación entre una o varias variables independientes y el período de tiempo en el que se produce el exitus.

Tabla 36. Univariado de mortalidad. Relación entre una o varias variables independientes.

Variable	Wald	P valor	HR
Edad de inclusión	16,514	0,000	1,042
DM2	1,605	0,205	1,318
DL	4,605	0,032	0,625
HTA	8,334	0,004	0,430
ACxFA	30,172	0,000	3,489
Cardiopatía isquémica	3,892	0,049	1,534
Insuficiencia cardíaca	42,638	0,000	5,909
FEVI	16,126	0,000	0,972
Índice de Charlson	13,193	0,000	1,168
Anticoagulante	27,053	0,000	3,163
IECA	4,359	0,037	0,293

DM2: diabetes mellitus tipo 2, DL: dislipemia, HTA: hipertensión arterial, ACxFA: fibrilación auricular, FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda, IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

A pesar de obtener resultados muy favorables en variables como la edad de inclusión, DL, HTA y CI, el índice de Charlson y la toma de anticoagulante con niveles de significancia elevados según el valor de Wald, se observa que la presencia de ACxFA e IC tienen una influencia aún más notable.

En lo que concierne a la ACxFA, los resultados revelan una fuerte asociación con un aumento significativo en el riesgo de mortalidad entre los pacientes. Esta relación es

estadísticamente significativa. Los pacientes con ACxFA presentan un riesgo de mortalidad significativamente mayor en comparación con aquellos que no padecen esta condición.

En cuanto a la IC, los hallazgos indican que su presencia está fuertemente vinculada a un marcado incremento en el riesgo de mortalidad entre los pacientes. Esta asociación también es estadísticamente significativa, lo que refuerza la confianza en la validez de esta relación. Los pacientes que sufren de IC exhiben un riesgo de mortalidad considerablemente superior en comparación con aquellos que no presentan esta afección.

Luego, se llevó a cabo un análisis multivariado (tabla 37) y se procedió a la selección de variables hasta obtener un modelo parsimonioso. En este modelo final, se identifica que la IC y la ACxFA mantienen una relación independiente y significativa con la mortalidad. En el análisis, se consideraron los niveles iniciales de potasio, tanto la hiperpotasemia como la hipopotasemia, pero estos últimos no mostraron relevancia estadística y, por lo tanto, no fueron incluidos en el modelo.

Tabla 37. Modelo parsimonioso de la mortalidad con la IC y ACxFA

Variable	Wald	P valor	HR
Insuficiencia cardíaca	24,422	0,000	4,465
ACxFA	4,676	0,031	1,728
ACxFA: fibrilación auricular			

4.9 Score de riesgo pronóstico que incluye alteraciones electrolíticas

Se ha probado elaborar un posible score en base en todos los resultados de mortalidad y seguimiento obtenidos, considerando las características cardiovasculares.

En la Figura 17 y 18, se exponen los elementos pertinentes para evaluar la mortalidad de un paciente, así como los factores para tener en cuenta en relación con las hospitalizaciones. Todas las variables presentes en el puntaje son el resultado de mostrar, de alguna manera, diferencias estadísticamente significativas en relación con los niveles de potasio. El puntaje obtenido, determinado por la suma de respuestas afirmativas o negativas, categorizará al paciente en un nivel de riesgo, ya sea bajo, intermedio o alto. Se asignará un puntaje de 1 si la respuesta es afirmativa y 0 si es negativa. Esta asignación se ha realizado de esta manera debido a que, a nivel estadístico, se utilizan estas puntuaciones para análisis posteriores.

Si la suma de los resultados para la mortalidad es 3 o más, el paciente tendrá un riesgo alto; mientras que, si está entre 2 y 1, se considerará un riesgo moderado. En caso de obtener 1 o menos, el riesgo de mortalidad será bajo. En cuanto a los reingresos, si se alcanzan 5 puntos o más, el riesgo es alto; si está entre 3 y 5, se considera moderado; y si la puntuación es menor a 3, se clasifica como bajo riesgo.

Se han considerado las variables de mayor significancia en los resultados obtenidos, dado que los pacientes que presentan fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial tienen un riesgo considerablemente mayor en comparación con aquellos que no manifiestan estas enfermedades. Se consideran también las posibles alteraciones en los niveles de potasio.

Factores que evaluar en la mortalidad	Niveles de puntuación (Si = 1 punto, No = 0 puntos)	
¿El paciente tiene ACxFA?	Si	No
¿El paciente padece IC?	Si	No
El paciente es hipertenso	Si	No
Toma anticoagulante	Si	No
Índice de Charlson moderado-alto	Si	No

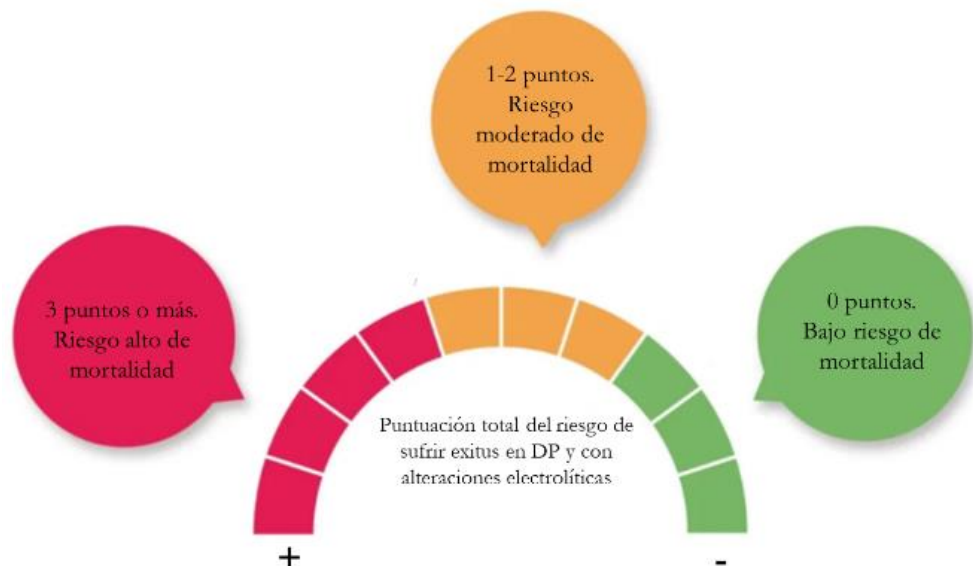


Figura 17. Score de riesgo para mortalidad en los pacientes del estudio.

Factores que evaluar para los reingresos	Niveles de puntuación (Si = 1 punto, No = 0 puntos)	
¿Edad > 65 años?	Si	No
¿El paciente padece IC?	Si	No
Tiene ACxFA	Si	No
Padece enfermedad coronaria	Si	No
Índice de Charlson alto	Si	No
¿Antiagregante?	Si	No
Fumador/exfumador	Si	No

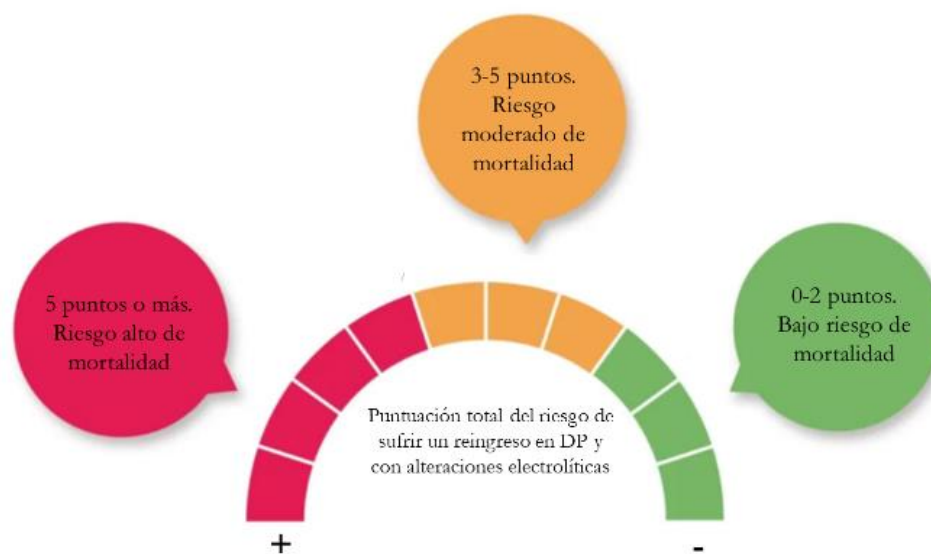


Figura 18. Score de riesgo para la hospitalización en los pacientes del estudio

Este puntaje tiene como objetivo destacar de manera más detallada los antecedentes del paciente y evaluar la probabilidad de reingresos o mortalidad que pueda tener.

CAPÍTULO 5

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

En el ámbito de la investigación médica, el presente estudio representa una de las primeras investigaciones que aborda de manera exhaustiva las alteraciones del potasio en una extensa cohorte de pacientes sometidos a DP, con un seguimiento de más de 24 meses.

Los resultados obtenidos revelan una asociación significativa entre el potasio y la ACxFA e IC en este contexto clínico. Como hallazgo que nos resultó llamativo, los pacientes con hiperpotasemia no presentaron pruebas concluyentes que respaldaran una asociación significativa tanto con el objetivo principal como los secundarios. En cambio, aquellos con episodios de hipopotasemia se asociaron a una mayor carga de ECV, como la HTA, ACxFA e IC.

Según el INE (160), las ECV fueron la primera causa de mortalidad femenina (261,9 muertes por cada 100.000) y la segunda en varones (242,1 por cada 100.00).

Los FRCV son de gran importancia en los pacientes en DP. Los pacientes con ERC tienen un mayor riesgo de ECV debido a la presencia de múltiples factores de riesgo, como hipertensión, diabetes, dislipidemia, anemia y otros. Un estudio publicado en la revista Medicina Interna de México sugiere que el tiempo de tratamiento dialítico irregular o la infección peritoneal asociada parecen ser factores de riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis peritoneal (161). Otro estudio multicéntrico en Portugal encontró que los factores de riesgo más relacionados con el desarrollo de enfermedad cardiovascular en la DP son la edad, la proteína C reactiva, el sexo masculino, la diabetes, la hipertrofia ventricular izquierda, la diálisis peritoneal continua ambulatoria y la anuria (162).

Nuestro estudio reveló que un 50% de los pacientes con DP y ECV eran diabéticos y que mayoritariamente son dislipémicos e hipertensos. Aunque la obesidad no fue incluida como variable en este estudio, es probable que pudiera tener relación con el pronóstico de estos pacientes. A medida que las personas envejecen, las tendencias sociales que promueven la falta de atención a una dieta equilibrada y a la actividad física pueden contribuir a una mayor prevalencia de DM2, especialmente en presencia de enfermedad renal.

Uno de los objetivos relevantes y analizados en nuestra población también se refiere a los niveles de potasio entre los individuos con diálisis peritoneal. El nivel medio de potasio en

nuestra muestra fue de 4.2 mmol/L, lo cual se alinea con los hallazgos de Jung et al. (155) quienes reportaron un nivel medio de potasio de 4.1 meq/l en la DP.

Con esta definición en nuestro estudio hubo una prevalencia de hiperpotasemia e hipopotasemia a 36 meses de seguimiento de 11,2 % y 12,1 %, respectivamente.

En Jung et al. (155), observaron hipopotasemia en el 5% e hiperpotasemia en el 14% de 779 valores químicos mensuales a lo largo de 59 meses. En otros estudios se han observado resultados similares. En un estudio de 82 pacientes que iniciaban diálisis peritoneal, el 7,3% desarrolló hipopotasemia y el 1% hiperpotasemia al cabo de 12 meses (155). En otro estudio de 84 pacientes en diálisis peritoneal crónica durante 3 meses, el 14,3% desarrolló hipopotasemia y el 14,3% hiperpotasemia (163). Un estudio más amplio de 319 pacientes incidentes en diálisis peritoneal descubrió que el 4% presentaba hipopotasemia y el 17% hiperpotasemia durante los 3 primeros meses de diálisis (164). Un estudio de 68 pacientes en diálisis peritoneal durante al menos 6 meses encontró que el 1% desarrolló hipopotasemia y el 16% hiperpotasemia (165).

Las anomalías en los niveles de potasio sérico son un factor de riesgo potencial que puede contribuir al elevado riesgo cardíaco observado en pacientes con DP, similar al observado en pacientes con enfermedad renal avanzada con HD. Mientras que la hiperpotasemia se asocia comúnmente con la enfermedad renal avanzada y se observa con frecuencia en pacientes en diálisis, las observaciones clínicas y los estudios a pequeña escala sugieren que la hipopotasemia puede ser más frecuente entre los pacientes con DP. Estudios realizados en Taiwán y Hong Kong (154,166), en los que participaron 14 y 266 pacientes respectivamente, han establecido una correlación entre la hipopotasemia en pacientes en DP y el aumento de las tasas de peritonitis por Enterobacteriaceae y de mortalidad por todas las causas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que las diferencias culturales en la ingesta de potasio en la dieta también pueden desempeñar un papel importante (167).

Tener en cuenta que los niveles de potasio bajo están relacionados con los niveles de hipomagnesemia. En nuestra población encontramos que la mitad de los pacientes que tienen hipopotasemia también presentaban hipomagnesemia. La hipopotasemia es un hallazgo habitual en pacientes con hipomagnesemia, que se produce en el 40-60% de los casos. En parte, ésta se debe a la enfermedad subyacente que causa tanto pérdidas de magnesio como de potasio. El principal mecanismo de hipopotasemia causada por hipomagnesemia tiene que ver con las propiedades biofísicas intrínsecas de los canales ROMK126 que median la secreción de potasio en el asa gruesa de Henle. Los canales ROMK1 son canales

rectificadores internos de potasio, lo que significa que tienen mayor conductancia para el potasio que fluye hacia dentro de la célula que el que lo hace hacia fuera de la célula. Una reducción en el magnesio intracelular producto de la deficiencia de magnesio produciría una disminución en la rectificación interna y, por ende, un incremento de la conductancia de potasio hacia fuera de la célula, con la consiguiente pérdida de potasio e hipopotasemia (168). Aunque nuestra frecuencia fue de la mitad, en el estudio de Boyd et. al. (169), de 963 mediciones emparejadas en 421 pacientes, el 12% de las muestras eran hipopotasémicas y el 26% hipomagnesémicas. La frecuencia de hipomagnesemia fue significativamente mayor en las muestras hipopotasémicas (38%) en comparación con las no hipopotasémicas (25%), la frecuencia fue elevada.

Como se comentó anteriormente, nuestra población tiene una media de edad de 66 años, de acuerdo con Adamczak et al. (170), la incidencia de hipopotasemia en personas mayores es similar a la de individuos de mediana edad, lo que sugiere que el envejecimiento en sí no es un factor de riesgo significativo para la hipopotasemia. Sin embargo, el estudio encontró que los pacientes de edad avanzada con hipertensión tratados con diuréticos ahorradores de potasio tienen un mayor riesgo de desarrollar hipopotasemia (170). En nuestros resultados observamos que fue significativo la variable diuréticos ahorradores de potasio, por lo que hay que tener en cuenta todas estas asociaciones. También es relevante señalar que más del 80% de nuestra población presenta hipertensión. Además, en personas mayores, la redistribución de potasio desde el compartimento intravascular al extravascular, inducida por fármacos como la insulina en pacientes diabéticos, también puede contribuir a la hipopotasemia.

Los efectos del potasio sobre las propiedades electrofisiológicas del corazón han sido ampliamente investigados y se ha demostrado claramente que puede desencadenar arritmias. La hipopotasemia, es decir, niveles bajos de potasio, tiene varios efectos en el corazón. Por un lado, aumenta el potencial de reposo de la membrana, así como la duración del potencial de acción y el período refractario, siendo este último más afectado. Estos cambios combinados crean las condiciones para el desarrollo de arritmias de reentrada. Además, la hipopotasemia aumenta la excitabilidad del corazón, lo que favorece la aparición de arritmias automáticas. Por último, disminuye la capacidad de conducción del corazón, lo que también aumenta el riesgo de arritmias de tipo reentrante (171).

La utilización del índice de comorbilidad de Charlson (ICC) en la evaluación proporcionó resultados significativos, revelando una media de 6,6. Este hallazgo establece un umbral

relevante que debe considerarse en la predicción de posibles alteraciones en los niveles de potasio y su impacto pronóstico asociado.

El ICC es una herramienta ampliamente utilizada para evaluar la presencia y el impacto pronóstico en relación con las ECV. En los últimos años, la población mundial ha experimentado una tendencia gradual al envejecimiento, lo que ha provocado cambios en la forma en que las enfermedades crónicas se asocian y manifiestan en cada paciente. Esto puede dar lugar a un mayor deterioro, dependencia y estancias hospitalarias prolongadas (172,173).

El ICC es una medida de comorbilidad comúnmente empleada debido a su facilidad de uso, ya que puntúa sobre una variable continua, consta de 19 ítems que corresponden a diversas afecciones médicas, a las que se asignan ponderaciones para generar una puntuación compuesta que refleja la presencia y gravedad de las distintas patologías (172,173).

La puntuación media del ICC observada en nuestra muestra fue de 6,6, lo que indica que es un población comórbida. Existen estudios que no avalan actualmente el uso de este índice para evaluar las afecciones comórbidas. Entre los estudios en debate sobre la utilidad del ICC, Vasinopoulos et al.(174) han señalado que el ICC no tiene en cuenta la presencia de incontinencia, una afección prevalente entre las personas mayores, lo que puede hacer que sea menos adecuado para su uso en este grupo de edad. Del mismo modo, New et al. (175) han argumentado que el ICC no es útil para evaluar el impacto de la comorbilidad en los resultados de la rehabilitación. En un estudio de pacientes mayores de 75 años tras un ingreso hospitalario, Martínez-Velilla et al. concluyeron que el ICC no refleja adecuadamente la complejidad global de la comorbilidad en esta población (176).

Para analizar otro de los objetivos planteados, se llevaron a cabo análisis de diversas variables y se observaron diferencias significativas en relación con la presencia de ACxFA e IC en el contexto del paciente en un programa de DP. Esto sugiere una asociación entre la presencia de pacientes en DP y la incidencia de estas enfermedades cardiovasculares, así como con los niveles basales de potasio. De hecho, la propia definición de SCR incluye la IC cardiaca aguda y crónica y además esta patología va de la mano de la ACxFA ya que es la arritmia más prevalente no sólo en el paciente mayor sino en el paciente con IC y en el paciente con ERC (177).

De acuerdo con el estudio de Tanaka et al. (178), los pacientes que presentan ACxFA al inicio de la diálisis tienden a tener un pronóstico desfavorable y un elevado riesgo de sufrir eventos

cardiovasculares. Además, Wang et al. (179) señalan que la IC es una complicación altamente prevalente en los pacientes sometidos a diálisis peritoneal a largo plazo, lo que predice resultados clínicos adversos.

Estos resultados se obtuvieron al analizar los niveles iniciales de potasio al comienzo de la diálisis. Posteriormente, se procedió a estratificar los análisis según la presencia de hipopotasemia e hiperpotasemia. En el caso de la hiperpotasemia, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, pero en el grupo con hipopotasemia se identificó una asociación estadísticamente significativa con la hipertensión arterial, la ACxFA y la IC.

A pesar de los avances continuos en las terapias, el pronóstico a largo plazo de la IC sigue siendo desfavorable, con una tasa de mortalidad global a los 5 años que alcanza el 50% (180,181), y que aumenta aún más en los estadios más avanzados de la enfermedad (NYHA III-IV) (182). La muerte súbita cardíaca, principalmente atribuible a taquiarritmias ventriculares, contribuye aproximadamente en un 50% a las muertes relacionadas con la IC (183). Es importante destacar que la hipopotasemia es un factor de riesgo bien reconocido para el desarrollo de taquiarritmias ventriculares y se asocia de manera independiente con peores resultados clínicos en pacientes con IC (184–186), además de aumentar el riesgo de arritmias ventriculares y la mortalidad durante el infarto agudo de miocardio (187,188).

Desde hace tiempo, se ha reconocido la relación entre la hipopotasemia y las arritmias clínicas. En la década de 1950, varios estudios (189–191) confirmaron que la corrección de los niveles bajos de potasio mediante la administración de potasio disminuía la aparición de extrasístoles y otras arritmias ventriculares. Estos hallazgos clínicos fueron respaldados por investigaciones que utilizaron técnicas de microelectrodos para demostrar que la perfusión con soluciones bajas en potasio generaba latidos ectópicos ventriculares, taquicardia y fibrilación ventriculares. En resumen, la hipopotasemia puede tener un impacto significativo en la aparición de arritmias y está estrechamente relacionada con la presencia de fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca en los pacientes. El mantenimiento de niveles adecuados de potasio es esencial para la función eléctrica normal del corazón y para prevenir el desarrollo de arritmias potencialmente peligrosas.

En el transcurso del seguimiento de nuestra cohorte, que comprende un total de 208 casos, se procedió a clasificar los niveles de potasio en dos categorías: la ausencia de determinaciones anómalas y la presencia de al menos una incidencia de hipopotasemia o hiperpotasemia (excluyendo las mediciones basales). Se identificó una correlación significativa entre los niveles iniciales de potasio y la probabilidad de que se presente al menos

un valor de potasio inferior a 3.5, así como una asociación entre los niveles basales de potasio y la probabilidad de observar al menos una medición de potasio superior a 5. Esto sugiere que la primera evaluación de los niveles de potasio en pacientes sometidos a DP puede proporcionar indicaciones tempranas sobre la tendencia de estos niveles a estar por encima o por debajo de los valores normales durante el seguimiento clínico. Existe una investigación publicada en la revista SciELO Analytics que sugiere que la primera evaluación de los niveles de potasio en pacientes sometidos a DP puede proporcionar indicaciones tempranas sobre la tendencia de estos niveles a estar por encima o por debajo de los valores normales durante el seguimiento clínico (192). No obstante, hasta la fecha, la literatura carece de datos suficientes al respecto.

Otro aspecto importante son los reingresos, ya que un estudio que evaluó los costes relacionados con la hiperpotasemia y la tasa de hospitalización observó que los costes fueron mayor en los pacientes con ERC e hiperpotasemia que en los pacientes con ERC y sin esta afección (193). Además, recientes pruebas demuestran que las hospitalizaciones relacionadas con la hiperpotasemia se asociaron a una carga económica y de readmisión significativa durante el periodo de un año posterior al alta (194).

Nuestro estudio ha revelado que no hay una asociación estadísticamente significativa de estos pacientes a tener un reingreso hospitalario.

Con respecto a la mortalidad, en nuestra población de pacientes hipopotasémicos (o con tendencia a la hipopotasemia), observamos un valor de p significativo en relación con la mortalidad, presentando un Hazard ratio mucho mayor a 1 y un wald muy superior. Esto indica una tasa de riesgo más elevada de experimentar un exitus en los pacientes con hipopotasemia. Nuestros resultados se alinean con los reportados por Torlén et al. (195), quienes encontraron que el riesgo de muerte asociado con niveles anormales de potasio sérico es similar en pacientes tratados con DP y HD, pero difiere por modalidad debido a variaciones en la prevalencia. El riesgo de muerte atribuible a la población para niveles de potasio sérico de 4 mEq/L fue sustancialmente más alto en pacientes con DP (26%) comparado con pacientes en HD (9%), probablemente debido a una mayor prevalencia de bajos niveles de potasio en pacientes con DP. Además, el riesgo de muerte atribuible a la población con niveles de potasio sérico de 4 MEq/L fue casi dos veces mayor que el observado con niveles de 5,5 mEq/L en pacientes con DP. Estas estimaciones sugieren que los niveles anormales de potasio sérico, particularmente los niveles bajos, tienen un impacto mucho mayor en las tasas de mortalidad en pacientes en DP que en pacientes en HD.

Según Laymisto-Quispe et al. (196) la mortalidad anual por hipopotasemia fue 37,8% y para hiperpotasemia de 40,8% y ambas determinaciones tienen impacto pronóstico negativo en la supervivencia, aunque en nuestra cohorte no se considera la hiperpotasemia con un valor significativo de mortalidad.

Además, se evidencia una marcada disparidad en términos de mortalidad entre los pacientes que presentan estas características clínicas, como IC, ACxFA, DL e HTA. A pesar de que en estudios previos en pacientes con DP se han descrito resultados similares existiendo poca evidencia al respecto, es crucial destacar que el presente estudio supera las limitaciones de estudios antiguos al abordar una muestra relevante de pacientes, en contraste con la escasez de participantes en investigaciones previas.

A través de este estudio, podemos desarrollar un probable indicador de riesgo pronóstico que incorpore las alteraciones electrolíticas, en particular los niveles de potasio, en pacientes bajo consideración. Al examinar nuestros hallazgos en relación con la mortalidad, hemos identificado que la presencia concomitante de ACxFA e IC ejerce una influencia notable. Además, la coexistencia de HTA, el uso de anticoagulantes y la presencia de un ICC de moderado a alto grado se asocia con un aumento en puntuación de este score. Este índice elevado podría considerarse un indicador relevante o un factor asociado a la presencia de hipopotasemia, aunque hemos observado que los niveles de potasio en sí no tienen una relación significativa con la mortalidad (figura 15).

En cuanto a los reingresos hospitalarios, hemos observado que la presencia de IC aumenta significativamente la probabilidad de reingreso, especialmente si el paciente tiene más de 66 años, presenta ACxFA, CI, un ICC de alto grado, toma antiagregantes plaquetarios y es fumador o exfumador. En tales casos, el riesgo de reingreso se incrementa aún más. Laymisto-Quispe y colaboradores informaron que, en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca descompensada, la presencia de niveles elevados o bajos de potasio al momento del ingreso se asocia con un pronóstico desfavorable en términos de supervivencia. Sin embargo, no se evidenció un impacto significativo en la probabilidad de readmisión hospitalaria dentro del año posterior al evento (196). Es relevante señalar que estos pacientes no presentaban enfermedad renal crónica y solo experimentaron el evento cardiovascular de insuficiencia cardíaca. Por tanto, resulta crucial considerar los resultados de nuestro estudio, dado que se identificó un riesgo sustancial de readmisión en pacientes con insuficiencia cardíaca que también están sometidos a diálisis peritoneal.

5.1 Limitaciones

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, al ser retrospectivo, podría haber experimentado la pérdida de información relevante en el transcurso del tiempo. Adicionalmente, la complejidad asociada con la determinación de los niveles de potasio y la definición de sus umbrales para facilitar el análisis del seguimiento en estos pacientes constituye una limitación significativa, así como la consideración de un aalteraciones en los niveles de potasio en pacientes que tiene multiples determinaciones de este electrolito.. Esta dificultad se deriva de las variaciones temporales de las líneas de tiempo específicas de cada paciente.

Asimismo, es importante señalar que la representatividad de la población estudiada es del 13,878% de los pacientes en diálisis peritoneal (DP) en la Comunidad Valenciana (197). Es necesario tener en cuenta que esta cifra refleja únicamente una cohorte seleccionada de un hospital en Valencia, lo que podría limitar la generalización de los hallazgos a la totalidad de la población en DP en la región.

No obstante, la elevada cantidad de datos de laboratorio analizados con una media de 10 determinaciones de potasio por paciente, y un seguimiento medio de 24 meses en una población de más de 200 pacientes puede ser una fortaleza y puede ayudar a conseguir los objetivos planteados en el trabajo, especialmente en una población en la que no se han realizado análisis es este tipo.

Los datos obtenidos en este estudio nos llevan a recomendar una visión más holística y personalizada para cada individuo que se encuentre en diálisis peritoneal. Si bien es común centrarse en el manejo de episodios de hiperpotasemia, también es importante prestar atención a la hipopotasemia, ya que tiene sus propias complicaciones y efectos adversos. Nuestro objetivo final es mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes, y para lograrlo, debemos buscar constantemente mejoras en su atención y tratamiento.

La incorporación de nuevos intercambiadores de potasio en la práctica clínica podría proporcionar mejores resultados y permitir mantener dosis elevadas de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, ya que son beneficiosos para la protección renal y aportan ventajas para el paciente, en aquellos pacientes con tendencia a la hiperpotasemia (198). En pacientes con hipopotasemia al inicio del programa de diálisis peritoneal o especialmente durante el seguimiento se deberán realizar estrategias pare evitar la hipopotasemia grave o con influencia en alteraciones en el ritmo cardiaco, especialmente en pacientes con insuficiencia cardiaca o fibrilación auricular. Estas estrategias se basarán en detectar la hipomagnesemia y tratarla si esta presente, o normlizar la hipopotasemia mediante

alimentos, suplementos o fármacos que favorezcan la retención de potasio, con su adecuada monitorización (199).

En última instancia, nuestro objetivo es brindar un cuidado integral y personalizado, que aborde tanto la hiperpotasemia como la hipopotasemia, para mejorar la calidad de vida y el bienestar de los pacientes en diálisis peritoneal. Con un enfoque centrado en el paciente y una colaboración multidisciplinaria, podemos aspirar a optimizar los resultados y lograr una mayor satisfacción y bienestar para nuestros pacientes.

Nuestros resultados ofrecen valiosa información, reconocemos la necesidad de futuras investigaciones. Se sugiere explorar más a fondo el impacto de la hipopotasemia e hiperpotasemia en la mortalidad y los reingresos hospitalarios, así como investigar nuevas estrategias de manejo, como la introducción de quelantes de potasio en la práctica clínica.

En última instancia, este estudio plantea la posibilidad de nuevas líneas de investigación que podrían contribuir a la mejora del pronóstico de los pacientes en diálisis peritoneal, reafirmando nuestro compromiso con la evolución continua de la atención médica y la búsqueda constante de mejores prácticas para el beneficio de los pacientes.

CÁPITULO 6

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

- Nuestro estudio es el primer estudio que analiza el impacto pronóstico y la prevalencia de las variaciones en el potasio sérico en pacientes en un programa de diálisis peritoneal.
- Ni la hiperpotasemia ni la hipopotasemia en el presente estudio pareció asociarse con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en términos de reingresos de causas cardiovasculares.
- La primera determinación de potasio en diálisis peritoneal ya nos orienta para saber si tendrá potasio alto o bajo durante el seguimiento el paciente.
- La hipopotasemia se asoció con un incremento en el riesgo de mortalidad, especialmente en relación con factores cardiovasculares.
- En pacientes con alteraciones de potasio sérico se observó una mayor prevalencia de fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca condiciones *per se* que ensombrecen el pronóstico en estos pacientes.
- La hipomagnesemia es un importante factor de detección para la hipopotasemia y se precisa poner más atención en la detección de la hipomagnesemia como factor asociado a la presencia de hipopotasemia, así como su corrección como posible estrategia para mejorar el pronóstico de los pacientes.
- A los 24 meses de seguimiento, la prevalencia de hiperpotasemia fue del 11.2%, mientras que la hipopotasemia fue del 12.1%.
- Se identificó una correlación significativa entre los niveles iniciales de potasio y la probabilidad de que se presente al menos un valor de potasio inferior a 3,5, así como una asociación entre los niveles basales de potasio y la probabilidad de observar al menos una medición de potasio superior a 5.
- Más del 50% de los pacientes tenían factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares, y señalando una importante comorbilidad. Las comorbilidades cardiovasculares más prevalentes fueron la ACxFA y la IC.
- Se establece una posible ruta hacia la creación de un score pronóstico que integre alteraciones electrolíticas en pacientes sometidos a diálisis peritoneal. Al considerar variables clave como la insuficiencia cardíaca (IC), la fibrilación auricular (ACxFA), la hipertensión, el uso de medicamentos como antiagregantes y anticoagulantes, y un índice de Charlson elevado, se identifica una combinación de factores de riesgo que indica una alta probabilidad de desarrollar alteraciones electrolíticas.

CAPÍTULO 7

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hosp Rep.* 1836;10:338–40.
2. Stevens PE, O'Donoghue DJ, de Lusignan S, Van Vlymen J, Klebe B, Middleton R, et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int.* 2007 Jul;72(1):92–9.
3. Thompson S, James M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns B, Klarenbach S, et al. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Oct;26(10):2504–11.
4. Webster AC, Nagler E V, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* (London, England). 2017 Mar;389(10075):1238–52.
5. Vanholder R, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, et al. Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Artif Organs.* 2001 Oct;24(10):695–725.
6. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1998 Nov;32(5 Suppl 3):S112-9.
7. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
8. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089–100.
9. Levey AS. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137–47.
10. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet [Internet].* 2010;375(9731):2073–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60674-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5)
11. Ärnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The framingham heart study. *Circulation.* 2005;112(7):969–75.
12. Mulè G, Castiglia A, Cusumano C, Scaduto E, Geraci G, Altieri D, et al. Subclinical kidney damage in hypertensive patients: A renal window opened on the cardiovascular system. focus on microalbuminuria. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956(November 2016):279–306.
13. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013 Jun;158(11):825–30.

14. Levey AS, De Jong PE, Coresh J, Nahas M El, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: A KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* [Internet]. 2011;80(1):17–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.483>
15. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: From subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013;382(9887):158–69.
16. Hill NF, Oke S, Hirst J. J. O" Callaghan, C. Lasserson, D. & Hobbs, F., 2016. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 11(7):e0158765.
17. RI MK. International Society of Nephrology. ISN Global Health Atlas. [Internet]. Vol. 8, Αἰῶν. 2019. 55 p. Available from: https://www.theisn.org/wp-content/uploads/2021/05/GKHAAtlas_2019_WebFile-1.pdf
18. Diabetes NI of, Digestive, Kidney KD (US). D of, Urologic, Diseases H, Program UIRR, et al. United States Renal Data System... Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive ...; 1990.
19. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(2):73–81.
20. Ma I, Guo M, Muruve D, Benediktsson H, Naugler C. Sociodemographic associations with abnormal estimated glomerular filtration rate (eGFR) in a large Canadian city: A cross-sectional observation study. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):1–8.
21. Nissenson AR, Collins AJ, Hurley J, Petersen H, Pereira BJG, Steinberg EP. Opportunities for improving the care of patients with chronic renal insufficiency: current practice patterns. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(8):1713–20.
22. Delanaye P, Jager KJ, Bökenkamp A, Christensson A, Dubourg L, Eriksen BO, et al. CKD: A Call for an Age-Adapted Definition. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2019;30(10). Available from: https://journals.lww.com/jasn/Fulltext/2019/10000/CKD__A_Call_for_an_Age_Adapted_Definition.6.aspx
23. Matson P, Irving J, Zuvela E, Hughes R. Delay in the application of the cover glass is a potential source of error with the Makler Counting Chamber. *Fertil Steril* [Internet]. 1999;72(3):559–61. Available from: <http://europemc.org/abstract/MED/10519637>
24. Eknayan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney int*. 2013;3(1):5–14.
25. Pottel H, Hoste L, Yayo E, Delanaye P. Glomerular Filtration Rate in Healthy Living Potential Kidney Donors: A Meta-Analysis Supporting the Construction of the Full Age Spectrum Equation. *Nephron* [Internet]. 2017;135(2):105–19. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000450893>
26. García-Maset R, Bover J, Segura de la Morena J, Goicoechea Diezhandino M, Cebollada del Hoyo J, Escalada San Martín J, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2022;42(3):233–64.

27. Perez-Gomez MV, Bartsch L-A, Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Fernandez-Fernandez B, Martin-Cleary C, et al. Clarifying the concept of chronic kidney disease for non-nephrologists. *Clin Kidney J*. 2019 Apr;12(2):258–61.
28. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Endocrinol y Nutr*. 2014;61(9):e25–43.
29. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019 Oct;322(13):1294–304.
30. Pearce L. Chronic kidney disease assessment and management: updated guidance. *Nurs Stand*. 2021;36(12):11–11.
31. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* [Internet]. 2012;379(9811):165–80. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673611601785>
32. Roderick PJ, Raleigh VS, Hallam L, Mallick NP. The need and demand for renal replacement therapy in ethnic minorities in England. *J Epidemiol Community Health*. 1996 Jun;50(3):334–9.
33. Morlans M, Laporte JR, Vidal X, Cabeza D, Stolley PD. End-stage renal disease and non-narcotic analgesics: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 1990 Nov;30(5):717–23.
34. Di Iorio BR, Bellasi A, Raphael KL, Santoro D, Aucella F, Garofano L, et al. Treatment of metabolic acidosis with sodium bicarbonate delays progression of chronic kidney disease: the UBI Study. *J Nephrol*. 2019 Dec;32(6):989–1001.
35. Hsu RK, Hsu C-Y, McCulloch CE, Yang J, Anderson AH, Chen J, et al. Research-based versus clinical serum creatinine measurements and the association of acute kidney injury with subsequent kidney function: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort study. *Clin Kidney J*. 2020 Feb;13(1):55–62.
36. Ishigami J, Trevisan M, Lund LH, Jernberg T, Coresh J, Matsushita K, et al. Acceleration of kidney function decline after incident hospitalization with cardiovascular disease: the Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) project. *Eur J Heart Fail*. 2020 Oct;22(10):1790–9.
37. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* [Internet]. 2006 Feb 1;116(2):288–96. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI27699>
38. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2009 May;20(5):1069–77.
39. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Mar;330(13):877–84.
40. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Aug;17(8):2275–84.

41. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun;358(24):2560–72.
42. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, Kurth T, Levey AS, Salem D, et al. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med*. 2007 Jun;167(11):1130–6.
43. Orth SR, Schroeder T, Ritz E, Ferrari P. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2005 Nov;20(11):2414–9.
44. Duran-Perez EG, Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Campos-Barrera E, Muñoz-Hernandez L, Gomez-Perez FJ. Treatment of metabolic syndrome slows progression of diabetic nephropathy. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011 Dec;9(6):483–9.
45. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337.
46. Prevention C, Eacpr R, Hoes AW, Ireland MC, Corra U, Uk CD, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology. 2016;2315–81.
47. Heerspink HJL, Stefánsson B V, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct;383(15):1436–46.
48. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K, et al. US renal data system 2011 Annual data report. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(1 SUPPL. 1):A7.
49. Jafar TH, Schmid CH, Stark PC, Toto R, Remuzzi G, Ruggenenti P, et al. The rate of progression of renal disease may not be slower in women compared with men: A patient-level meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(10):2047–53.
50. Norris K, Nissenson AR. Race, Gender, and Socioeconomic Disparities in CKD in the United States. *J Am Soc Nephrol [Internet]*. 2008;19(7). Available from: https://journals.lww.com/jasn/Fulltext/2008/07000/Race,_Gender,_and_Socioeconomic_Disparities_in_CKD.7.aspx
51. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG. Hyperfiltration in remnant nephrons: A potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol - Ren Fluid Electrolyte Physiol*. 1981;10(1):85–93.
52. Morales E, Praga M. The effect of weight loss in obesity and chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(2):170–6.
53. Orth SR, Stockmann A, Conrads C, Ritz E, Ferro M, Kreusser W, et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int*. 1998;54(3):926–31.
54. Xia J, Wang L, Ma Z, Zhong L, Wang Y, Gao Y, et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(3):475–87.

55. Fogo AB. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(12):2011–22.
56. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2011 Jun;377(9784):2181–92.
57. Williams ME. Endocrine crises. Hyperkalemia. *Crit Care Clin*. 1991 Jan;7(1):155–74.
58. Hayes J, Kalantar-Zadeh K, Lu JL, Turban S, Anderson JE, Kovesdy CP. Association of Hypo- and hyperkalemia with disease progression and mortality in males with chronic kidney disease: The role of race. *Nephron - Clin Pract*. 2012;120(1).
59. 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 Jun;169(12):1156–62.
60. Palmer BF, Clegg DJ. Hyperkalemia across the Continuum of Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Jan;13(1):155–7.
61. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of Amer. *Circulation*. 2017;136(6):e137–61.
62. Sánchez-Arias AG, Bobadilla-Serrano ME, Dimas-Altamirano B, Gómez-Ortega M, González-González G. Enfermedad cardiovascular: primera causa de morbilidad en un hospital de tercer nivel. *Rev Mex Cardiol*. 2016;27(S3):98–102.
63. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart R. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104–32.
64. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Vol. 139, *Circulation*. 2019. 56–528 p.
65. Rangel GR, Martínez H. Avances recientes en el diagnóstico y el manejo de la enfermedad cerebrovascular isquémica aguda. *Gac Med Mex*. 1997;133(5):431–553.
66. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Web site. 2017. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
67. Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Española Cardiol Supl*. 2006;6(7):3G-12G.
68. Instituto Nacional de Estadística. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte 2021. Resultados Nacionales. Defunciones por causas (lista reducida), sexo y edad. 2021;2021:19. Available from: https://www.ine.es/prensa/edcm_2021.pdf

69. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard B V, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100(10):1134–46.
70. Musunuru K, Kral BG, Blumenthal RS, Fuster V, Campbell CY, Gluckman TJ, et al. The use of high-sensitivity assays for C-reactive protein in clinical practice. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* [Internet]. 2008;5(10):621–35. Available from: <https://doi.org/10.1038/ncpcardio1322>
71. Álvarez Cosmea A. Las tablas de riesgo cardiovascular. Una revisión crítica The cardiovascular risk charts. A critical review. *Medifam*. 2001;11:122–39.
72. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010;31(6):703–11.
73. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840–78.
74. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):61–7.
75. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(7):455–69.
76. Shamseddin MK, Parfrey PS. Mechanisms of the cardiorenal syndromes. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(11):641–9.
77. Sionis A. Comentarios a la guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2016;69(12):1119–25. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-comentarios-guia-esc-2016-sobre-articulo-S0300893216305553>
78. Chávez-López EL, Alemán-Ortiz OF, Nando-Villicaña CC, Rosas-Munive E. Síndrome cardiorrenal: Nuevas perspectivas. *Rev Mex Cardiol*. 2015;26(1):39–52.
79. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep;42(36):3599–726.
80. Oh HJ, Shin DH, Lee MJ, Koo HM, Doh FM, Kim HR, et al. Early initiation of continuous renal replacement therapy improves patient survival in severe progressive septic acute kidney injury. *J Crit Care* [Internet]. 2012;27(6):743.e9–743.e18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.08.001>
81. Emilio Canseco Morales J, Antonio Luviano García J, María Teresa Macías García D. Beneficios clínicos de la terapia de reemplazo renal continua en el paciente críticamente enfermo con falla renal aguda. *Rev la Asoc Mex Med Crit y Ter Intensiva* [Internet]. 2010;XXIV, Num.(21):66–71. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2010/ti102c.pdf>
82. Nalesso F, Giuliani A, Basso F, Brendolan A, Ronco C. Tiempo y dosis en terapia de reemplazo renal. *Cir Cir*. 2013;81(3):177–80.

83. Galvagno SM, Hong CM, Lissauer ME, Baker AK, Murthi SB, Herr DL, et al. Practical considerations for the dosing and adjustment of continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. *J Crit Care* [Internet]. 2013;28(6):1019–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.05.018>
84. Hernando Avendaño, L.; Aljama, P.; Arias, M.; Caramelo, C.; Egido, J.; Lamas S. *Nefrología clínica*. 2da edició. Editorial Médica Panamericana. Editorial Médica Panamericana; 2003. 1063 p.
85. Organización Nacional de Trasplantes. Actividad de donación y trasplante España 2020. *Mem Act donación y Traspl* [Internet]. 2020;XII:62. Available from: [http://www.ont.gob.es/infesp/Memorias/Actividad_de_Donación_y_Trasplante_Renal_2019.pdf%0Ahttp://www.ont.es/infesp/Memorias/Actividad de Donación y Trasplante Renal.pdf%0Ahttp://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE ESPAÑA 2019.pdf](http://www.ont.gob.es/infesp/Memorias/Actividad_de_Donación_y_Trasplante_Renal_2019.pdf%0Ahttp://www.ont.es/infesp/Memorias/Actividad%20de%20Donaci%00n%20y%20Trasplante%20Renal.pdf%0Ahttp://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD%20DE%20DONACI%00N%20Y%20TRASPLANTE%20ESPA%00A%202019.pdf)
86. Krivitski NM. Theory and validation of access flow measurement by dilution technique during hemodialysis. *Kidney Int* [Internet]. 1995;48(1):244–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1995.290>
87. Hall YN, Larive B, Painter P, Kaysen GA, Lindsay RM, Nissenson AR, et al. Effects of six versus three times per week hemodialysis on physical performance, health, and functioning: Frequent Hemodialysis Network (FHN) randomized trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(5):782–94.
88. Boen ST. History of peritoneal dialysis. *Perit Dial*. 1985;1–22.
89. National Institute of diabetes and digestive and kidney diseases [Internet]. Web site. 2018. Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/peritoneal-dialysis>
90. Jesús Montenegro Martínez, Ricardo Correa Rotter MCR. *Tratado de diálisis peritoneal*. 3era Edici. Elsevier, editor. Elsevier; 2020. 712 p.
91. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Handbook of dialysis: Fifth edition*. Handbook of Dialysis: Fifth Edition. 2014. 1–900 p.
92. Vera M, Cheak BB, Chmelíčková H, Bavanandan S, Goh BL, Halim AGA, et al. Current clinical practice in adapted automated peritoneal dialysis (aAPD)-A prospective, non-interventional study. *PLoS One*. 2021;16(12 December).
93. Eaton DC, Pooler JP, Sapiña Renard S. *Fisiología renal de Vander* [Internet]. Sexta edic. McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.; 2007. 134–149 p. Available from: <http://bookmedico.blogspot.com>
94. Mount DB, Zandi-Nejad K. Disorders of potassium balance. *kidney* 9th ed Philadelphia Elsevier. 2012;2012:640–88.
95. Clegg DJ, Headley SA, Germain MJ. Impact of Dietary Potassium Restrictions in CKD on Clinical Outcomes: Benefits of a Plant-Based Diet. *Kidney Med*. 2020;2(4):476–87.
96. Elfassy T, Zhang L, Raij L, Bibbins-Domingo K, Lewis CE, Allen NB, et al. Results of the CARDIA study suggest that higher dietary potassium may be kidney protective. *Kidney Int*. 2020 Jul;98(1):187–94.
97. Clausen T. Hormonal and pharmacological modification of plasma potassium

- homeostasis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24(5):595–605.
98. STERNS RH, Cox M, FEIG PU, SINGER I. Internal potassium balance and the control of the plasma potassium concentration. *Medicine (Baltimore)*. 1981;60(5):339–54.
 99. Clausen T. Na⁺-K⁺ pump regulation and skeletal muscle contractility. *Physiol Rev*. 2003;
 100. Rossetti L, Klein-Robbenhaar G, Giebisch G, Smith D, DeFronzo R. Effect of insulin on renal potassium metabolism. *Am J Physiol Physiol*. 1987;252(1):F60–4.
 101. BioRender [Internet]. Available from: BioRender.com
 102. Brown MJ, Brown DC, Murphy MB. Hypokalemia from beta2-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med*. 1983;309(23):1414–9.
 103. Wiederseiner J-M, Muser J, Lutz T, Hulter HN, Krapf R. Acute metabolic acidosis: characterization and diagnosis of the disorder and the plasma potassium response. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(6):1589–96.
 104. Greenlee M, Wingo CS, McDonough AA, Youn J-H, Kone BC. Narrative review: evolving concepts in potassium homeostasis and hypokalemia. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):619–25.
 105. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lainscak M, Agewall S, Anker SD, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: Coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society o. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4(3):180–8.
 106. Almenar Bonet L, González-Franco. Consensus on the management of hyperkalemia in patients with heart failure: recommendations from the SEC-SEMI. *Rev Clin Esp [Internet]*. 2022;222(4):235–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.11.009>
 107. Arora S, Cheng D, Wyler B, Menchine M. Prevalence of hypokalemia in ED patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med*. 2012;30(3):481–4.
 108. Abensur Vuillaume L, Ferreira JP, Asseray N, Trombert-Pavot B, Montassier E, Legrand M, et al. Hypokalemia is frequent and has prognostic implications in stable patients attending the emergency department. *PLoS One*. 2020;15(8):e0236934.
 109. Ulahannan TJ, McVittie J, Keenan J. Ambient temperatures and potassium concentrations. *Lancet*. 1998;352(9141):1680–1.
 110. Sodi R, Davison AS, Holmes E, Hine TJ, Roberts NB. The phenomenon of seasonal pseudohypokalemia: Effects of ambient temperature, plasma glucose and role for sodium–potassium-exchanging-ATPase. *Clin Biochem*. 2009;42(9):813–8.
 111. Winston AP. The clinical biochemistry of anorexia nervosa. *Ann Clin Biochem*. 2012;49(2):132–43.
 112. Elisaf M, Liberopoulos E, Bairaktari E, Siamopoulos K. Hypokalaemia in alcoholic patients. *Drug Alcohol Rev*. 2002;21(1):73–6.
 113. Lin S-H, Huang C-L. Mechanism of thyrotoxic periodic paralysis. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(6):985–8.

114. Rose B, Post T. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders (Clinical Physiology of Acid Base & Electrolyte Disorders). 5th Ed McGraw-Hill Educ. 2001;2001.
115. Quality A for HR and. HCUPnet, healthcare cost and utilization project. Agency for Healthcare Research and Quality Rockville, MD; 2002.
116. Ramírez E, Rossignoli T, Campos AJ, Muñoz R, Zegarra C, Tong H, et al. Drug-induced life-threatening potassium disturbances detected by a pharmacovigilance program from laboratory signals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(1):97–110.
117. Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, Grams ME, Hemmelgarn BR, Jardine MJ, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2020;97(1):42–61.
118. Hipopotasemia P, Sequera P De, Alcázar R, Albalade M. Trastornos del Potasio. Hipopotasemia. Hiperpotasemia. 2021;
119. Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med*. 2000;109(4):307–14.
120. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):547–53.
121. Harel Z, Gilbert C, Wald R, Bell C, Perl J, Juurlink D, et al. The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2012;344.
122. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJ V, Packer M, Swedberg K, et al. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(1):79–85.
123. Montague BT, Ouellette JR, Buller GK. Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalemia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):324–30.
124. Rafique Z, Aceves J, Espina I, Peacock F, Sheikh-Hamad D, Kuo D. Can physicians detect hyperkalemia based on the electrocardiogram? *Am J Emerg Med*. 2020;38(1):105–8.
125. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, Chennupati S. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(5):733–5.
126. Drugs.com [Internet]. Available from: <https://www.drugs.com/pro/kayexalate.html>
127. Terap IDEP, Pt U, La E, Bc II. Informe de Posicionamiento. 2015;223:1–6.
128. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Informe de posicionamiento terapéutico brexpiprazol. 2019;1–8.
129. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, et al. Association of

- serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes. *Am J Nephrol*. 2017;46(3):213–21.
130. Burrello J, Monticone S, Losano I, Cavaglia G, Buffolo F, Tetti M, et al. Prevalence of hypokalemia and primary aldosteronism in 5100 patients referred to a tertiary hypertension unit. *Hypertension*. 2020;75(4):1025–33.
 131. Schroeder EB, Adams JL, Chonchol M, Nichols GA, O'Connor PJ, Powers JD, et al. Predictors of hyperkalemia and hypokalemia in individuals with diabetes: a classification and regression tree analysis. *J Gen Intern Med*. 2020;35(8):2321–8.
 132. Sidhu K, Sanjanwala R, Zieroth S. Hyperkalemia in heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2020;35(2):150–5.
 133. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1169–86.
 134. Goncalves FA, de Jesus JS, Cordeiro L, Piraciaba MCT, de Araujo LKRP, Steller Wagner Martins C, et al. Hypokalemia and hyperkalemia in patients on peritoneal dialysis: incidence and associated factors. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(2):393–8.
 135. Fabio Magrini, Paolo Reggiani, Nerys Roberts, Roberto Meazza, Michele Ciulla AZ. The Renin - Angiotensin System and the Heart. *Am J Med*. 1988;84(3A):55–60.
 136. Kjær A, Hesse B. Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives. *Clin Physiol*. 2001;21(6):661–72.
 137. Bianchi S, Aucella F, De Nicola L, Genovesi S, Paoletti E, Regolisti G. Management of hyperkalemia in patients with kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol*. 2019;32(4):499–516.
 138. Rossi GM, Regolisti G, Peyronel F, Fiaccadori E. Recent insights into sodium and potassium handling by the aldosterone-sensitive distal nephron: a review of the relevant physiology. *J Nephrol*. 2020;33(3):431–45.
 139. Bovée DM, Roksnoer LCW, van Kooten C, Rotmans JI, Vogt L, de Borst MH, et al. Effect of sodium bicarbonate supplementation on the renin-angiotensin system in patients with chronic kidney disease and acidosis: a randomized clinical trial. *J Nephrol*. 2021;34(5):1737–45.
 140. Capelli I, Gasperoni L, Ruggeri M, Donati G, Baraldi O, Sorrenti G, et al. New mineralocorticoid receptor antagonists: update on their use in chronic kidney disease and heart failure. *J Nephrol*. 2020;33(1):37–48.
 141. Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(5):728–41.
 142. Weir MR, Lakkis JI, Jaar B, Rocco M V, Choi MJ, Kramer HJ, et al. Use of renin-angiotensin system blockade in advanced CKD: an NKF-KDOQI controversies report. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(6):873–84.
 143. Fu EL, Clase CM, Evans M, Lindholm B, Rotmans JI, Dekker FW, et al.

- Comparative effectiveness of renin-angiotensin system inhibitors and calcium channel blockers in individuals with advanced CKD: a nationwide observational cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(5):719–29.
144. Qiao Y, Shin J-I, Chen TK, Inker LA, Coresh J, Alexander GC, et al. Association between renin-angiotensin system blockade discontinuation and all-cause mortality among persons with low estimated glomerular filtration rate. *JAMA Intern Med.* 2020;180(5):718–26.
 145. Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M, Adigopula S, Jalandara N, Hathiwala S, et al. Renin angiotensin system blockade and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;155(5):791–805.
 146. Documento de consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica. 2012;
 147. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes.* 2015 Apr;33(2):97–111.
 148. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2004 May;43(5 Suppl 1):S1-290.
 149. Kovesdy CP. Fluctuations in plasma potassium in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2019 Dec;34(Suppl 3):iii19–25.
 150. Rossignol P, Lamiral Z, Frimat L, Girerd N, Duarte K, Ferreira J, et al. Hyperkalaemia prevalence, recurrence and management in chronic haemodialysis: a prospective multicentre French regional registry 2-year survey. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2017 Dec;32(12):2112–8.
 151. Castillo E, Martin C, Ortiz A. Soluciones de diálisis peritoneal. 2017;
 152. Elliott AB, Soliman KMM, Ullian ME. Hyperkalemia in chronic peritoneal dialysis patients. *Ren Fail.* 2022 Dec;44(1):217–23.
 153. Eriguchi R, Obi Y, Soohoo M, Rhee CM, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, et al. Racial and Ethnic Differences in Mortality Associated with Serum Potassium in Incident Peritoneal Dialysis Patients. *Am J Nephrol.* 2019;50(5):361–9.
 154. Chuang Y-W, Shu K-H, Yu T-M, Cheng C-H, Chen C-H. Hypokalaemia: an independent risk factor of Enterobacteriaceae peritonitis in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(5):1603–8.
 155. Jung JY, Chang JH, Lee HH, Chung W, Kim S. De novo hypokalemia in incident peritoneal dialysis patients: a 1-year observational study. *Electrolytes Blood Press E BP.* 2009;7(2):73–8.
 156. Yu H-L, Lu X-H, Su C-Y, Tang W, Wang T. Potassium metabolism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Ren Fail.* 2014;36(5):748–54.
 157. Gil-Bona J, Sabaté A, Miguelaena Bovadilla JM, Adroer R, Koo M, Jaurrieta E. Valor de los índices de Charlson y la escala de riesgo quirúrgico en el análisis de la mortalidad operatoria. *Cir Esp.* 2010;88(3):174–9.

158. Sanchis J, Núñez J, Bodí V, Núñez E, García-Alvarez A, Bonanad C, et al. Influence of comorbid conditions on one-year outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2011 Apr;86(4):291–6.
159. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Sep 7 [cited 2022 Sep 14];42(34):3227–337. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458905/>
160. Defunciones según la Causa de Muerte – Año 2022. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. 2023 Jun 27;6. Available from: https://www.ine.es/prensa/edcm_2022.pdf
161. García Rosado J, Parra Rojas JA, Márquez Saucedo M, López Aguilar G. Diálisis peritoneal y riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Med Interna Mex.* 2011;27(2):107–12.
162. Neves M, Machado S, Rodrigues L, Borges A, Maia P, Campos M, et al. Cardiovascular risk in peritoneal dialysis-A Portuguese multicenter study. *Nefrologia.* 2014;34(2):205–11.
163. Lu X-H, Su C-Y, Sun L-H, Chen W, Wang T. Implementing continuous quality improvement process in potassium management in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr.* 2009;19(6):469–74.
164. Liu Y, Cheng B-C, Lee W-C, Li L-C, Lee C-H, Chang WX, et al. Serum potassium profile and associated factors in incident peritoneal dialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(5):545–51.
165. Kim H-W, Chang JH, Park SY, Moon SJ, Kim DK, Lee JE, et al. Factors associated with hypokalemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Electrolytes Blood Press E BP.* 2007;5(2):102–10.
166. Szeto C-C, Chow K-M, Kwan BC-H, Leung C-B, Chung K-Y, Law M-C, et al. Hypokalemia in Chinese peritoneal dialysis patients: prevalence and prognostic implication. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2005 Jul;46(1):128–35.
167. Kant AK, Graubard BI, Kumanyika SK. Trends in black–white differentials in dietary intakes of US adults, 1971–2002. *Am J Prev Med.* 2007;32(4):264–72.
168. González EP, Rodríguez FS, García EC. Homeostasis del magnesio. Etiopatogenia, clínica y tratamiento de la hipomagnesemia. A propósito de un caso. *Nefrologia.* 2009;29(6):518–24.
169. Boyd JC, Bruns DE, Wills MR. Frequency of hypomagnesemia in hypokalemic states. *Clin Chem* [Internet]. 1983 Jan 1;29(1):178–9. Available from: <https://doi.org/10.1093/clinchem/29.1.178>
170. Adamczak M, Chudek J, Zejda J, Bartmańska M, Grodzicki T, Zdrojewski T, et al. Prevalence of hypokalemia in older persons: results from the PolSenior national survey. *Eur Geriatr Med* [Internet]. 2021;12(5):981–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00484-6>
171. Helfant RH. Hypokalemia and arrhythmias. *Am J Med* [Internet]. 1986;80(4, Supplement 1):13–22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002934386903360>

172. Lázaro M, Marco J, Barba R, Ribera JM, Plaza S, Zapatero A. Nonagenarios en los servicios de Medicina Interna españoles. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012;47(5):193–7.
173. Palacios-Ceña D, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Valle-Martín B, Fernández-de-las-Peñas C, Carrasco-Garrido P. Has the prevalence of health care services use increased over the last decade (2001–2009) in elderly people? A Spanish population-based survey. *Maturitas*. 2013;76(4):326–33.
174. Vasilopoulos T, Kotwal A, Huisinigh-Scheetz MJ, Waite LJ, McClintock MK, Dale W. Comorbidity and chronic conditions in the national social life, health and aging project (NSHAP), wave 2. *Journals Gerontol Ser B Psychol Sci Soc Sci*. 2014;69(Suppl_2):S154–65.
175. New PW, Earnest A, Scroggie GD. A comparison of two comorbidity indices for predicting inpatient rehabilitation outcomes. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;53(4):493–500.
176. Martínez-Velilla N, Zekry D. Charlson comorbidity index in acutely hospitalized elderly adults. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(8):1614–5.
177. Pereira-Rodríguez JE, Boada-Morales L, Niño-Serrato DR, Caballero-Chavarro M, Rincón-Gonzales G, Jaimes-Martín T, et al. Síndrome cardiorrenal. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2017;24(6):602–13. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-sindrome-cardiorrenal-S0120563317301122>
178. Tanaka A, Inaguma D, Shinjo H, Murata M, Takeda A. Presence of Atrial Fibrillation at the Time of Dialysis Initiation Is Associated with Mortality and Cardiovascular Events. *Nephron*. 2016;132(2):86–92.
179. Wang AY-M, Wang M, Lam CW-K, Chan IH-S, Lui S-F, Sanderson JE. Heart failure in long-term peritoneal dialysis patients: a 4-year prospective analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Apr;6(4):805–12.
180. Skogestad J, Aronsen JM. Hypokalemia-Induced Arrhythmias and Heart Failure: New Insights and Implications for Therapy. *Front Physiol*. 2018;9:1500.
181. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DEJ, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013 Oct;128(16):1810–52.
182. Arnold JMO, Liu PP, Howlett JG, Ignaszewski AP, Leblanc MH, Kaan AM, et al. Ten year survival by NYHA functional class in heart failure outpatients referred to specialized multidisciplinary heart failure clinics 1999 to 2011. *Eur Heart J* [Internet]. 2013;34. Available from: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:74811950>
183. Tomaselli GF, Zipes DP. What Causes Sudden Death in Heart Failure? *Circ Res* [Internet]. 2004 Oct 15;95(8):754–63. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000145047.14691.db>
184. Núñez J, Bayés-Genís A, Zannad F, Rossignol P, Núñez E, Bodí V, et al. Long-Term Potassium Monitoring and Dynamics in Heart Failure and Risk of Mortality. *Circulation*. 2018;137(13):1320–30.

185. Aldahl M, Jensen A-SC, Davidsen L, Eriksen MA, Møller Hansen S, Nielsen BJ, et al. Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. *Eur Heart J*. 2017 Oct;38(38):2890–6.
186. Kjeldsen K. Hypokalemia and sudden cardiac death. *Exp Clin Cardiol*. 2010;15(4):e96-9.
187. Hoppe LK, Muhlack DC, Koenig W, Carr PR, Brenner H, Schöttker B. Association of Abnormal Serum Potassium Levels with Arrhythmias and Cardiovascular Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cardiovasc drugs Ther*. 2018 Apr;32(2):197–212.
188. Colombo MG, Kirchberger I, Amann U, Dinser L, Meisinger C. Association of serum potassium concentration with mortality and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018 Apr;25(6):576–95.
189. Bellet S, Nadler CS, Gazes PC, Lanning M. Effect of vomiting due to intestinal obstruction on the serum potassium: Chemical and electrocardiographic observations in fifteen cases preliminary report. *Am J Med [Internet]*. 1949;6(6):712–24. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002934349903071>
190. GETTES LS, SURAWICZ B, SHIUE JC. Effect of high K, and low K quinidine on QRS duration and ventricular action potential. *Am J Physiol*. 1962 Dec;203:1135–40.
191. SURAWICZ B, LEPESCHKIN E. The Electrocardiographic Pattern of Hypopotassemia with and without Hypocalcemia. *Circulation [Internet]*. 1953 Dec 1;8(6):801–28. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.8.6.801>
192. Fuentes Merlos Á, Garrido Navarro F, López-Bas Valero R. Abordaje de la hiperpotasemia: desde urgencias a la unidad de hospitalización domicilio. *Hosp a Domic*. 2021;5(2):125.
193. Fitch K, Woolley JM, Engel T, Blumen H. The clinical and economic burden of hyperkalemia on medicare and commercial payers. *Am Heal drug benefits*. 2017;10(4):202.
194. Betts KA, Woolley JM, Mu F, Wang Y, Wang Y, Dua A, et al. Postdischarge health care costs and readmission in patients with hyperkalemia-related hospitalizations. *Kidney Int reports*. 2020;5(8):1280–90.
195. Torlén K, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Vashistha T, Mehrotra R. Serum potassium and cause-specific mortality in a large peritoneal dialysis cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(8):1272–84.
196. Laymito-Quispe R del P, López-Vilella R, Sánchez-Lázaro I, Donoso-Trenado V, Lozano-Edo S, Martínez-Dolz L, et al. Implicaciones pronósticas de la hipo e hiperpotasemia en la insuficiencia cardíaca aguda con fracción de eyección reducida. Análisis de la mortalidad cardiovascular y reingresos hospitalarios. *Med Clin (Barc) [Internet]*. 2022;158(5):211–7. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-implicaciones-pronosticas-hipo-e-hiperpotasemia-S0025775321003274>
197. Nefrología SE de. La Enfermedad Renal Crónica en España 2022. Soc Española

Nefrol. 2022;

198. Puchades M, Górriz J. Epidemiología de la hiperpotasemia. Monogr Nefrol. 2019;1:3–9.
199. Hamad A, Hussain ME, Elsanousi S, Ahmed H, Navalta L, Lonappan V, et al. Prevalence and Management of Hypokalemia in Peritoneal Dialysis Patients in Qatar. Uribarri J, editor. Int J Nephrol [Internet]. 2019;2019:1875358. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/1875358>

