

Repercusiones clínicas en pacientes con enfermedad renal crónica o patología cardíaca al suspender o disminuir dosis de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Marian Goicoechea Diezhandino¹,
Anna Oliveras Serrano²

¹ Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

² Servicio de Nefrología, Hospital Universitari del Mar, Barcelona

Monogr. Nefrol. 2019;1(1):21-32

Resumen

Los pacientes con enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca presentan mayor prevalencia de hiperpotasemia que la población general. Los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona han mostrado un beneficio a largo plazo en el riesgo renal y cardiovascular de estos 2 grupos poblacionales. A pesar de esta clara indicación terapéutica, el porcentaje de pacientes que suspenden estos fármacos o reciben dosis subóptimas por la aparición de hiperpotasemia es muy elevado. En esta revisión se analizan las evidencias disponibles para la indicación de estos fármacos, las recomendaciones actuales de las guías, la práctica clínica habitual y los cambios que pueden representar las diferentes alternativas en el tratamiento de la hiperpotasemia.

Palabras clave: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, riesgo cardiovascular, enfermedad renal crónica, hiperpotasemia.

Introducción

La prevalencia de hiperpotasemia difiere entre pacientes ambulatorios y pacientes hospitalizados. Está presente en el 2-4% de la población general y en el 10-55% de los pacientes hospitalizados por cualquier causa, y varía según el nivel de potasio utilizado para definir la hiperpotasemia^{1,2}. Tanto la prevalencia de hiperpotasemia como el riesgo de recidiva aumentan a medida que aumentan la gravedad y el número de comorbilidades. Dos enfermedades crónicas: la enfermedad renal crónica (ERC) y la insuficiencia cardíaca (IC) son responsables de una gran proporción de los episodios de hiperpotasemia. En personas con IC y ERC hay una disminución del flujo renal por reducción del filtrado glomerular o bajo gasto cardíaco; hay una disminución de la llegada de sodio a la altura del túbulo distal y, además, se utilizan fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Correspondencia: **Marian Goicoechea Diezhandino**
marian.goicoechea@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.
www.revistanefrologia.com

na (SRAA)³. Todas estas circunstancias disminuyen la excreción renal de potasio y aumentan el riesgo de desarrollar hiperpotasemia⁴. En la población con ERC se estima que la prevalencia de hiperpotasemia es de alrededor del 50%⁵. Además, los inhibidores del SRAA (iSRAA) son fármacos de primera elección en pacientes con enfermedades cardiovasculares ya que mejoran de forma considerable su pronóstico y en pacientes con nefropatías proteinúricas puesto que enlentecen la progresión de la enfermedad renal. En contraposición a este efecto beneficioso, son los principales condicionantes del desarrollo de hiperpotasemia en pacientes con diferentes comorbilidades. Lograr un equilibrio entre el beneficio y el riesgo que ofrecen estos fármacos es, muchas veces, complicado^{6,7}.

Se revisan las evidencias disponibles para la indicación de estos fármacos, las recomendaciones actuales de las guías, la práctica clínica habitual y los cambios que pueden representar las diferentes alternativas en el tratamiento de la hiperpotasemia.

Hiperpotasemia y pronóstico

La hiperpotasemia se produce con frecuencia en pacientes con enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial o enfermedad coronaria), en particular cuando se combina con deterioro de la función renal, diabetes y edad avanzada⁸. La hiperpotasemia puede ser responsable de arritmias cardíacas que conducen a paro cardíaco y muerte, con una tasa de mortalidad resultante que alcanza el 30%. En la práctica clínica, la hiperpotasemia llega a producirse en el 73% de los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada y en el 40% de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. La hiperpotasemia grave es un indicador independiente de mortalidad y hospitalización por cualquier causa. Lamentablemente, los iSRAA, a pesar de tener indicaciones terapéuticas específicas, rara vez se vuelven a instaurar después de un episodio de hiperpotasemia, incluso si se detecta y elimina una causa precipitante clara distinta de la hiperpotasemia. El escenario clínico más común es que las dosis de iSRAA se reduzcan o simplemente

se suspendan; esto es particularmente cierto en el caso de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM)⁹. Aunque la reducción de la dosis de iSRAA o la interrupción de estos puede reducir el riesgo de reaparición de la hiperpotasemia, la interrupción de los iSRAA se asocia con mayor riesgo de empeoramiento de la enfermedad cardiovascular subyacente y de mortalidad¹⁰.

Hiperpotasemia asociada con el tratamiento con iSRAA

Los pacientes que corren mayor riesgo de desarrollar hiperpotasemia, como los pacientes con ERC, diabetes y enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica, hipertrofia ventricular izquierda, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca congestiva) son tratados con iSRAA para mejorar el pronóstico renal y cardiovascular. Sin embargo, a las dosis que recomiendan las guías clínicas, los iSRAA pueden provocar o empeorar la hiperpotasemia, particularmente cuando se coadministran con β -bloqueantes o cuando 2 iSRAA se combinan. En pacientes hipertensos sin factores de riesgo de hiperpotasemia, la incidencia de hiperpotasemia con monoterapia de iSRAA es $\leq 2\%$ y aumenta al 5% con inhibición dual de SRAA, y al 5-10% cuando se administra terapia dual en pacientes con IC o ERC¹¹. Hasta una tercera parte de los pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases II-IV de la New York Heart Association (NYHA) que comienzan a tomar ARM desarrollan hiperpotasemia en los 2 primeros años. Los pacientes con enfermedad cardiovascular y ERC corren el riesgo de presentar hiperpotasemia y, aproximadamente, el 50% de estos pacientes tienen 2 recurrencias anuales o más⁹.

El filtrado glomerular (FG) es uno de los principales factores que indican el desarrollo de hiperpotasemia. Así, en un gran estudio de individuos que habían sido hospitalizados, el cociente de riesgos instantáneos (CRI) de desarrollo de hiperpotasemia a los 100 meses fue 7,67 en pacientes con FG estimado (FGe) inferior a 60 ml/min/1,73 m² y 2,3 para aquellos con FGe > 60 ml/min/1,73 m², independientemente de las comorbilidades asociadas¹². En el

ensayo clínico AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension), que incluía a pacientes no diabéticos tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y ERC (FGe = 20-65 ml/min/1,73 m²), la *hazard ratio* de hiperpotasemia en pacientes con un FGe entre 31 y 40 ml/min/1,73 m² fue 3,5 y, cuando el FGe era < 30 ml/min/1,73 m², la probabilidad aumentaba a 6,8¹³.

La diabetes es otra de las comorbilidades que aumenta de forma considerable la incidencia de hiperpotasemia. Los pacientes diabéticos presentan con mayor frecuencia hipoaldosteronismo hiporreninémico, redistribución del potasio a nivel extracelular por acidosis o deficiencia de insulina y, además, se les recomienda una dieta para controlar su diabetes, por lo general con alto contenido en potasio. En pacientes diabéticos que inician iSRAA, la hiperpotasemia grave tiene una incidencia de 10,2 por cada 1.000 personas/año¹⁴ y en pacientes con nefropatía diabética la combinación de IECA y antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) comparada con monoterapia se asoció con un riesgo de hiperpotasemia de 6,3 frente a 2,6¹⁵.

Se ha demostrado que las tasas de incidencia de hiperpotasemia son mucho más altas en la práctica clínica habitual que en los ensayos clínicos. En el ensayo clínico SOLVD¹⁶, los pacientes tratados con enalapril desarrollaron hiperpotasemia > 5,5 o > 6 mEq/l en el 6 y el 11%, respectivamente, y en el ensayo CHARM¹⁷ el candesartán aumentó la tasa de hiperpotasemia del 1,8 al 5,2%. Sin embargo, en la práctica clínica habitual los IECA/ARA-II llegan a producir hiperpotasemia en el 10% de los pacientes en consultas externas y en el 10-38% de los pacientes hospitalizados con factores de riesgo como ERC, diabetes o IC¹⁸. En el ensayo clínico RALES⁹, la incidencia de hiperpotasemia en pacientes con IC con fracción de eyección reducida (ICFER) tratados con 12,5, 25 o 50 mg/día de espironolactona alcanzó el 5, el 13,5 y el 40%, respectivamente, frente al 5% en el grupo placebo. Las dosis de 12,5 o 25 mg/día coadministradas con terapia convencional fueron, por tanto, relativamente seguras. La diferencia llegó a ser evidente tras la publicación del estudio RALES ya que la prescripción de espironolactona

en pacientes de edad avanzada con ICFER ya tratados con IECA aumentó la hospitalización por hiperpotasemia 3-5 veces y duplicó la mortalidad¹⁹. En el ensayo clínico EPHEsus²⁰, en que se reclutaron pacientes con IC tras infarto de miocardio con tratamiento estándar, la adición de eplerenona provocó un aumento del 4,4% de K⁺ > 5,5 mEq/l y del 1,6% de K⁺ > 6 mEq/l. La hiperpotasemia produce la suspensión de IECA en solo el 1,2-1,6% de los pacientes en ensayos clínicos de distribución aleatoria²¹, pero este número puede ser mucho mayor en la práctica clínica real cuando las medicaciones son administradas en pacientes de alto riesgo y pacientes no seleccionados. Incluso, la incidencia de hiperpotasemia en estudios reales claramente es mayor que la comunicada en ensayos clínicos²². La menor incidencia de hiperpotasemia en los ensayos clínicos se puede atribuir a la exclusión de pacientes de alto riesgo (es decir, ancianos con comorbilidades, diabéticos o ERC avanzada), diferencias en las comorbilidades, diferencias en los tratamientos concomitantes, diferencias en las dosis de iSRAA y más monitorización de niveles de potasio y función renal, por lo que la hiperpotasemia se diagnostica más precozmente y se puede tratar.

Se ha especulado a lo largo de los años que los IECA aumentan más el potasio que los ARA-II en pacientes con IC o ERC, probablemente debido al menor efecto de ARA-II en la aldosterona. Sin embargo, en un metaanálisis de pacientes con nefropatía no se encontraron diferencias entre IECA y ARA-II y la incidencia de hiperpotasemia, y este hecho no ha sido avalado a nivel científico²³.

Ensayos clínicos que ponen de manifiesto el beneficio de los iSRAA en pacientes con enfermedad cardiovascular

Los iSRAA son la piedra angular del tratamiento de pacientes con enfermedades cardiovasculares (ICFER, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, infarto de miocardio e hipertrofia del ventrículo izquierdo), con una recomendación de clase IA en las guías clínicas actuales ya que han demostrado reducción de la mortalidad y la morbilidad. En la

tabla 1 se resumen los principales estudios llevados a cabo con iSRAA en las distintas patologías. De acuerdo con las directrices actuales, en pacientes con ICFer la terapia con los ARM se debe implementar después de haber iniciado un IECA (o un ARA-II en pacientes con intolerancia). En el ensayo RALES¹⁷, el beneficio de la espironolactona se mantuvo en el contexto de hiperpotasemia moderada y los resultados clínicos con espironolactona fueron superiores al placebo cuando los niveles de K⁺ se mantuvieron por debajo de 6,0 mEq/l. En este ensayo, el 13,5 y el 40% de los participantes presentaron hiperpotase-

mia cuando fueron tratados con 25 y 50 mg diarios de espironolactona, respectivamente. Este hallazgo sugiere que limitar la dosis máxima a 25 mg diarios puede reducir el riesgo de hiperpotasemia y es un argumento contra la interrupción automática de los ARM cuando los niveles de K⁺ exceden de 5,0 mEq/l. En cualquier caso, es importante tener en cuenta que un estudio prospectivo europeo reciente (BIOSTAT-CHF) ha mostrado que en los pacientes con ICFer tratados con menos del 50% de las dosis de IECA/ARA-II y de β -bloqueante recomendadas tienen mayor riesgo de muerte u hospitalización por IC

Tabla 1. Resumen de los principales ensayos clínicos que evalúan los efectos de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA) en pacientes con enfermedad cardíaca

Ensayos clínicos: efectos de los iSRAA en pacientes con cardiopatía (básicamente, ICFer, ICFEp y pos-IM)

IECA	Enalapril:	Captopril:	Trandolapril:	Ramipril:	Perindopril:
	SOLVD ^a	SAVE ^c	TRACE ^e	AIRE ^f	PEP-CHF ^g
	CONSENSUS ^b	OPTIMAAL ^d			
ARA-II	Losartán:	Valsartán:	Candesartán:	Irbesartán:	
	LIFE ^h	VAL-HeFT ^k	CHARM ^m	I-PRESERVE ⁿ	
	ELITE-II ⁱ	VALIANT ^l	CHARM-preserved ^o		
	HEAAL ^j				
	OPTIMAAL ⁱ				
ARM	Espironolactona:	Eplerenona:			
	RALES ^o	EMPHASIS ^q			
	TOPCAT ^p	EPHESUS ^r			
IRAN	LCZ-696:				
	PARADIGM-HF ^s				

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; ICFEp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; ICFer: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IM: infarto de miocardio; IRAN: inhibidor del receptor angiotensina-neprilisina.

^ade Denus S et al. Am Heart J. 2006;152:705-12. ^bCONSENSUS trial study. N Engl J Med. 1987;316:1429-35. ^cPfeffer et al. N Engl J Med. 1992;327:669-77. ^dOnodera H et al. Am Heart J. 2005;150:689. ^eKober L et al. N Engl J Med. 1995;333:1670-76. ^fLancet. 1993;342:821-8. ^gCleland JG et al. Eur J Heart Fail. 1999;1:211-7. ^hDahlof B. Lancet. 2002;359:995-1003. ⁱPitt B et al. N Engl J Med. 2000;355:1582-87. ^jKonstam MA et al. Lancet. 2009;374:1840-8. ^kCohn JN et al. Eur J Heart Fail. 2000;2:439-46. ^lVelazquez EJ et al. Eur J Heart Fail. 2003;5:537-44. ^mMcMurray JJ et al. Lancet. 2003;362:767-71. ⁿYusuf et al. Lancet. 2003;362:777-81. ^oCleland et al. Eur J Heart. 2006;27:2338-45. ^pPitt B et al. N Engl J Med. 1999;341:709. ^qShah AM et al. Circ Heart Fail. 2014;7:104-15. ^rPitt B et al. N Engl J Med. 2003;348:1309-21. ^sZannad F et al. N Engl J Med. 2011;364:11-21. ^tVardeny O et al. Eur J Heart Fail. 2016;18:1228-34.

respecto a los pacientes que reciben el 100% de dosis²⁴. Además, en pacientes con ICFEr crónica, en clase funcional NYHA II y que cumplen los criterios de inclusión y exclusión específicos, que incluyen una tasa de filtrado glomerular estimado superior a 30 ml/min/1,73 m² y K⁺ < 5,0 mEq/l, la eplerenona es eficaz y segura cuando se controla cuidadosamente, incluso en subgrupos con alto riesgo de desarrollar hiperpotasemia o empeoramiento de la función renal. De hecho, el beneficio clínico de espironolactona y eplerenona se mantuvo incluso en aquellos que desarrollaron elevaciones modestas en el nivel de K⁺ en los ensayos RALES y EMPHASIS-HF²⁵. Un metaanálisis reciente de ensayos clínicos distribuidos aleatoriamente demuestra una reducción del 18% de los episodios cardiovasculares mayores en pacientes con ERC tratados con IECA o ARA-II respecto a los que recibían placebo²⁶.

Además, los iSRAA son la base del tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) y en pacientes con HTA resistente se debe añadir un ARM como cuarto fármaco, como se puso de manifiesto en el estudio PATHWAY-2²⁷.

Ensayos clínicos que ponen de manifiesto el beneficio de los iSRAA en pacientes con nefropatía

Las guías actuales de nefrología recomiendan iSRAA en pacientes con excreción de albúmina en la orina superior a 300 mg/24 h o proteinuria superior a 500 mg/24 h. Esta recomendación de «grado 1B» se basa en la eficacia nefroprotectora probada de estos agentes en pacientes proteinúricos. Esto es así dado que el tratamiento con iSRAA a las dosis máximas toleradas para reducir la proteinuria en pacientes con ERC tiene una base fisiopatológica sólida. Balamuthusamy et al.²⁸ mostraron en un metaanálisis que incluía a más de 45.000 pacientes con ERC y proteinuria, con nefropatía diabética o sin ella, que el bloqueo del SRAA producía una reducción de la mortalidad, insuficiencia cardíaca y episodios cardiovasculares, en comparación con el placebo. Otro metaanálisis de ensayos clínicos apoya estas guías y refleja que el bloqueo del SRAA disminuye la progre-

sión de ERC, incluso en pacientes con ERC avanzada. También un estudio de cohorte prospectivo que incluía a más de 28.000 pacientes con ERC en estadio 5 prediálisis mostró una reducción del 6% en el riesgo de diálisis crónica o muerte en los pacientes que recibían tratamiento con IECA o ARA-II²⁹. Así pues, puede comprobarse cómo, además, estos fármacos proporcionan un beneficio de supervivencia adicional al reducir la mortalidad el 19% en otra gran cohorte de pacientes mayores con ERC de estadio 3.

En la tabla 2 (traducida de Umanath et al.³⁰) se muestra el resumen de los principales ensayos clínicos donde se analizan los efectos de los iSRAA tanto sobre la progresión de la insuficiencia renal, evaluados según el FG y la proteinuria, así como la progresión a enfermedad renal crónica terminal, como sobre la mortalidad, en pacientes mayoritariamente diabéticos o con muy alto riesgo cardiovascular. De forma resumida, se podría afirmar que en aquellos en que el iSRAA se presentaba en monoterapia se observaba un beneficio claro, mientras que la combinación de 2 fármacos con acción iSRAA (un IECA y un ARA-II) daba resultados negativos mayoritariamente, lo que obligaba incluso a detener los ensayos, especialmente en relación con el desarrollo de hiperpotasemia.

Diferencias entre las recomendaciones de las guías y la prescripción en la práctica clínica

Las guías europeas de Cardiología (2016)³¹ recomiendan con un grado de evidencia 1A que los pacientes con ICFEr de las clases NYHA II-IV deben ser tratados como primera elección con un inhibidor del SRAA, β-bloqueante y diuréticos, y en segunda línea de tratamiento se añadiría un ARM o sacubitril/valsartán. Las guías KDIGO³² recomiendan el tratamiento con iSRAA en pacientes con nefropatía y proteinuria, aunque sería de primera elección en pacientes con nefropatía diabética. A pesar de estas recomendaciones, la mayoría de los pacientes con ERC de estadios 3 y 4, insuficiencia cardíaca o diabetes mellitus no están recibiendo dosis máximas/objetivo de iSRAA debido al riesgo

Tabla 2. Resumen de los principales ensayos clínicos que evalúan los efectos de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA) en relación con la enfermedad renal

Ensayo	Población	N	Intervención	Conclusiones	Comentarios
ROADMAP^a	DM-2 sin microalbuminuria	4.449	Olmesartán frente a placebo	Olmesartán retrasó la presentación de microalbuminuria	El grupo de olmesartán tuvo PA más bajas y más muertes CV
IRMA-2^b	DM-2 con microalbuminuria	590	Irbesartán 150 mg frente a irbesartán 300 mg frente a placebo	Irbesartán redujo el desarrollo de proteinuria franca	Los análisis de subgrupo sugirieron un efecto dosis-dependiente
Captopril Trial^c	DM-1 con proteinuria	409	Captopril 25 mg (× 3/día) frente a placebo	Captopril redujo el riesgo de doblar la Cr sérica (resultado primario) y la muerte, tratamiento con diálisis o trasplante (resultado secundario)	
IDNT^d	DM-2 con proteinuria y función renal reducida	1.715	Irbesartán frente a amlodipino frente a placebo	Irbesartán redujo el riesgo de doblar la Cr sérica, IRCT o muerte	
RENAAL^e	DM-2 con proteinuria y función renal reducida	1.513	Losartán frente a placebo	Losartán redujo el riesgo de doblar la Cr sérica, IRCT o muerte	
ONTARGET^f	Pacientes con riesgo CV	25.620	Ramipril frente a telmisartán frente a telmisartán + ramipril	Ningún beneficio CV entre las 3 ramas; reducción de proteinuria en el brazo de terapia combinada	Incremento en los episodios «DDT» en el brazo de terapia combinada
VA NEPHRON-D^g	DM-2 con proteinuria	1.448	Losartán + lisinopril frente a losartán + placebo	Ensayo terminado precozmente debido a episodios de insuficiencia renal aguda e hiperpotasemia en el brazo de terapia combinada	
ALTITUDE^h	DM-2, proteinuria y riesgo CV	8.561	IECA o ARA-II + aliskiren frente a IECA o ARA-II + placebo	Ensayo terminado precozmente debido a incremento de episodios adversos y ningún beneficio aparente en el brazo de terapia combinada	

ALTITUDE: Aliskiren Trial in T2DM Using Cardio-Renal Endpoints; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina; Cr: creatinina; CV: cardiovascular; DDT: *doubling of serum creatinine, dialysis, or transplantation*; DM: diabetes mellitus; IRCT: insuficiencia renal crónica terminal; IDNT: Ibersartan Diabetic Nephropathy Trial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IRMA-2: Effect of Irbesartan in the Development of Diabetic Nephropathy in Patients With T2DM; ONTARGET: Ongoing Termisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint; PA: presión arterial. RENAAL: Reduction in End-Points in Non-Insuline Dependent Diabetes Mellitus With the Angiotensin II Antagonist Losartan; ROADMAP: Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention; VA-NEPHRON-D: Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes.

^aHaller H et al. N Engl J Med. 2011;364:907-17. ^bParving HH et al. N Engl J Med. 2001;345:870-8. ^cLewis EJ et al. N Engl J Med. 1993;329:1456-62. ^dLewis EJ et al. N Engl J Med. 2001;345:851-60. ^eBrenner BM et al. N Engl J Med. 2001;345:861-9. ^fParving HH et al. N Engl J Med. 2012;367:2204-13. ^gFried LF et al. N Engl J Med. 2013;369:1892-903. ^hParving HH et al. N Engl J Med. 2012;367:2204-13.

potencial de hiperpotasemia. La hiperpotasemia, junto con la hipotensión sintomática y el empeoramiento de la función renal, son las principales razones que provocan la interrupción, la reducción de la dosis o, incluso, la no iniciación del tratamiento con iSRAA en pacientes con enfermedades renales y cardiovasculares. De hecho, los datos de un gran análisis retrospectivo de una base de datos de reclamaciones en Estados Unidos encontraron que el 62% de los pacientes con, al menos, una de estas comorbilidades recibieron una dosis más baja que la recomendada del iSRAA, mientras que solo el 22% recibía la dosis recomendada y en el 15% se había suspendido el medicamento³³. En el 38%, el medicamento se suspendía o se disminuían dosis cuando el K⁺ sérico era de 5,1-5,4 mEq/l y en el 47% cuando el K⁺ era igual o mayor que 5,5 mEq/l. Sin embargo, el número de efectos adversos cardiorrenales aumentaba cuando la dosis del iSRAA era reducida o cuando se suspendían estos fármacos.

Una proporción sustancial de pacientes con IC se enfrentan a un ajuste de la dosis de iSRAA incluso después de un solo caso de niveles elevados de K⁺ en suero. De acuerdo con el Registro de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología que incluye a 12.440 pacientes con ICFEr, se utilizaron iSRAA en el 92,2%³⁴. Menos de una tercera parte de los pacientes recibieron dosis diana recomendadas por la guía (el 29,3% de IECA, el 24,1% de ARA-II y el 30,5% de ARM). En aproximadamente una tercera parte de los pacientes que no alcanzaron las dosis objetivo, no se comunicó una razón clara (el 28,8% de IECA, el 29,3% de ARA-II y el 46,9% de ARM). La hiperpotasemia fue la razón por la cual no se utilizaron los IECA/ARA-II y los ARM en el 8,5 y el 35,1% de los pacientes, respectivamente. Entre los pacientes con ERC, se prescribieron iSRAA a la dosis recomendada en el 19-26% de los pacientes, a dosis submáxima en el 58-65% de los pacientes y se suspendieron durante el seguimiento en el 14-16% de los pacientes. Los efectos adversos cardiorrenales y la mortalidad se produjeron en el 34,3 y el 11,0% de los pacientes que interrumpieron los iSRAA, el 24,9 y el 8,2% de los pacientes en dosis submáximas, y el 24,9 y el 4,1% de los pacientes en dosis máximas, respectivamente³⁵. Recientemente, el BIostat-CHF (BIology Study to Tailored Treatment in Chronic

Heart Failure)³⁶ informó de que solo el 22% de los pacientes con ICFEr lograron la dosis de tratamiento recomendada de IECA/ARA-II. Alcanzar menos del 50% de la dosis recomendada de dosis de IECA/ARA-II se asoció con mayor riesgo de hospitalización por muerte o insuficiencia cardíaca en comparación con pacientes que alcanzaron $\geq 100\%$. La importancia de la adherencia a las recomendaciones de las guías para mejorar el pronóstico ha sido destacada recientemente por la encuesta global QUALIFY, realizada en 7.092 pacientes con ICFEr³⁷. En este registro, los médicos valoraron el seguimiento de las recomendaciones de las guías, que fue bueno en el 67%, moderado en el 25% y malo en el 8% de los pacientes y la proporción de pacientes que alcanzaron la dosis objetivo o $\geq 50\%$ de la dosis objetivo fue el 27,9 y el 63,3% de IECA y el 6,9 y el 39,5% de ARA-II, respectivamente. Los datos de los registros suelen proporcionar una imagen más precisa que los ensayos clínicos sobre situaciones de la «vida real». Sin embargo, incluso los registros pueden identificar poblaciones que reciben mejor atención en comparación con la población general. De hecho, una comparación reciente de pacientes inscritos y no inscritos en el Registro Sueco de Insuficiencia Cardíaca mostró que la supervivencia fue sustancialmente mayor en el registro³⁸ y esto probablemente se debió a un mejor uso de los fármacos iSRAA en los pacientes incluidos en el registro.

Epstein et al.³¹ analizaron la asociación entre iSRAA, patrones de prescripción, hiperpotasemia y resultados clínicos en 205.108 pacientes con comorbilidades cardiorrenales. Los iSRAA se prescribieron en dosis objetivo en el 19-26% y en dosis submáximas en el 58-65%, y se suspendieron en el 14-16% de los pacientes. Los efectos adversos cardiorrenales y la mortalidad se produjeron en el 34,3 y el 11% de los pacientes que suspendieron el tratamiento con iSRAA, el 24,9 y el 8,2% de los pacientes en dosis submáximas, y el 24,9 y el 4,1% de los pacientes en máxima dosis, respectivamente.

Debido a la frecuente asociación entre hiperpotasemia y mortalidad cardiovascular, las directrices recomiendan que el potasio sea controlado periódicamente en pacientes tratados con medicamentos que aumentan el riesgo de hiperpotasemia. Sin em-

bargo, en la práctica clínica habitual el potasio es medido menos de lo aconsejable. Solo el 34-39% de los pacientes ambulatorios que inician tratamiento con iSRAA y el 32-38% que ya inició el tratamiento con iSRAA, por lo menos, 1 año antes recibieron seguimiento de potasio y función renal³⁹. Entre 27.366 diabéticos que iniciaron tratamiento con iSRAA, al 29% no se le hizo seguimiento, pero aquellos en que el potasio fue controlado redujeron al 50% la probabilidad de desarrollar hiperpotasemia⁴⁰. En el mismo trabajo, tanto en pacientes con diabetes como con ERC, la probabilidad de experimentar hiperpotasemia fue el 71% inferior en aquellos que fueron controlados.

En conclusión, la hiperpotasemia representa una barrera clave para titular completamente la dosis de iSRAA y obtener sus efectos cardionefroprotectores en pacientes con ERC, ICFer, hipertensión o diabetes. Hasta ahora, la limitada utilidad de las opciones terapéuticas disponibles para tratar la hiperpotasemia ha condicionado a los especialistas clínicos a detener o suspender el tratamiento con iSRAA o a utilizar dosis subóptimas en pacientes de alto riesgo. Estos pacientes tratados con dosis más bajas o que suspenden su tratamiento tienen peor pronóstico que los pacientes que toleran dosis máximas.

¿Que sugieren las guías actuales respecto a la hiperpotasemia asociada con el bloqueo de SRAA?

Las guías clínicas actuales recomiendan que los pacientes con hiperpotasemia crónica se inicien con una dieta baja en K⁺, utilicen diuréticos no ahorradores de potasio, eviten fármacos que comprometan la función renal como antiinflamatorios no esteroideos y corrijan la acidosis metabólica con suplementos de potasio. En relación con el tratamiento con iSRAA, las distintas guías recomiendan la suspensión (sobre todo, los ARM) cuando los niveles de potasio sean superiores a 5,5 mEq/l. Las guías NICE⁴¹ recomiendan no iniciar iSRAA a pacientes con ERC si el K⁺ es > 5,0 mEq/l y retirar el tratamiento cuando el nivel de potasio alcance 6,0 mEq/l. Las Guías de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología²⁹

confirman las recomendaciones de las guías NICE aunque sugieren que los iSRAA se deben suspender a corto plazo y reintroducirse cuidadosamente tan pronto como sea posible siempre que se controlen los niveles de K⁺. Las guías K/DOQI⁴² recomiendan no iniciar tratamiento con iSRAA si los niveles de potasio son mayores de 5 mEq/l y suspender si son superiores a 5,5 mEq/l. Las guías KDIGO no ofrecen recomendaciones en relación con la hiperpotasemia y el tratamiento con iSRAA³⁰ (tabla 3).

Tabla 3. Recomendaciones para la toma de decisiones en función de los niveles plasmáticos de K⁺ según las diferentes guías

Niveles de K ⁺ (mEq/l)	Recomendaciones (guías)
> 6	Suspender iSRAA (ESC HF, NICE)
> 5,5	Reducir la dosis o suspender IECA/ARA-II (K/DOQI)
5,1-5,5	Adoptar medidas para reducir los niveles de K ⁺ al iniciar iSRAA (K/DOQI)
> 5	No iniciar iSRAA si se detectan niveles de K ⁺ > 5,0 mEq/l (K/DOQI, HFSA HF, NICE) Reducir la dosis o suspender iSRAA si K ⁺ > 5,0 mEq/l (ACCF/AHA HF, ESC HF, K/DOQI) ARM no recomendado si K ⁺ > 5,0 mEq/l (HFSA HF) Mantener ARM si K ⁺ = 4,0-5,0 mEq/l (ACA/AHA) No ofrecer de forma habitual iSRAA a pacientes con ERC si los niveles de K ⁺ pretratamiento son superiores a 5,0 mEq/l (ACA/AHA) Debería iniciarse un agente reductor de K ⁺
4,5-5	En pacientes sin dosis máximas de iSRAA recomendadas por las guías de acuerdo con el objetivo, se recomienda titular al alza/comenzar iSRAA y controlar estrechamente los niveles de K ⁺

ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina II;

ARM: antagonista de receptores mineralocorticoides;

iSRAA: inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona;

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

Recientemente se ha reunido un grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología para llegar a un consenso sobre la implementación de tratamientos con iSRAA en pacientes con hiperpotasemia crónica o recurrente⁴³. Este enfoque ya está implementado en otros campos de la medicina, como el cáncer, donde el tratamiento sintomático se utiliza para permitir el uso del tratamiento dirigido contra el cáncer (antieméticos y citostáticos). El uso de dicho enfoque en pacientes con enfermedad cardiovascular que desarrollan hiperpotasemia puede ser beneficioso para muchos pacientes. Por tanto, la reciente disponibilidad de 2 nuevos quelantes del potasio más efectivos y seguros: patiromer, aprobado para uso clínico en Europa y Estados Unidos, y ciclo-silicato de zirconio y sodio, también aprobado recientemente por la EMA y la FDA, que aumentan la excreción fecal de potasio, abre nuevas oportunidades para el tratamiento de la hiperpotasemia¹⁸. En ensayos clínicos se ha demostrado que ambos compuestos son efectivos para normalizar los niveles elevados de K⁺, mantener la normopotasemia a lo largo del tiempo y prevenir las recurrencias de hiperpotasemia en pacientes con hiperpotasemia persistente tratados con iSRAA. Por todo ello, se proponen una serie de recomendaciones para el tratamiento óptimo y seguro de la hiperpotasemia en estos pacientes (tabla 4).

Por tanto, para la mayoría de los pacientes con enfermedad cardiovascular e hiperpotasemia crónica o recurrente, el abordaje con iSRAA debe optimizarse siempre que sea posible y se puede iniciar el tratamiento con estos nuevos quelantes de potasio (previa aprobación por la Agencia Española del Medicamento), de forma crónica. En ausencia de guías clínicas y de ensayos clínicos aleatorios *ad hoc* con puntos finales duros, se propone un consenso basado en la evidencia disponible inferida, pero deberá ser confirmado mediante ensayos clínicos apropiados.

Asimismo, en la tabla 5 se muestran las recomendaciones para la toma de decisiones en función de los niveles plasmáticos de K⁺ basales o alcanzados.

Este documento de consenso se basa en la evidencia disponible y en la opinión de expertos sobre el efec-

Tabla 4. Consenso propuesto para el tratamiento de la hiperpotasemia relacionada con la utilización de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA)

En el paciente con hiperpotasemia recurrente se propone:

- Evaluación de la dieta del paciente
- Revisión del uso de suplementos, sustitutos de la sal y productos nutricionales que contienen potasio
- Evaluación del tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden favorecer la hiperpotasemia
- Control adecuado de los niveles de K⁺ ante la administración concomitante de fármacos que favorecen la hiperpotasemia
- Control frecuente de la función renal
- Implementación de una dieta baja en K⁺
- Utilización de diuréticos del asa o tiazidas que aumenten la excreción de K⁺
- En general, iniciar el tratamiento con iSRAA a dosis bajas, primero con un IECA (ARA-II si hay contraindicación o efectos adversos) y después un ARM

ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina II;
ARM: antagonista de los receptores mineralocorticoides;
IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

to beneficioso de los tratamientos iSRAA en pacientes con enfermedad cardiovascular. Sin embargo, el beneficio de los agentes reductores de K⁺ que permitan optimizar el tratamiento con iSRAA a dosis máximas deberá evaluarse en ensayos clínicos de distribución aleatoria con seguimiento a largo plazo. De momento, no existe ningún documento de consenso redactado por nefrólogos sobre el tratamiento de la hiperpotasemia crónica en pacientes tratados con iSRAA.

Conflicto de intereses

Las Dras. Marian Goicoechea Diezhandino y Anna Oliveras Serrano declaran que no tienen conflicto de intereses.

Información sobre el suplemento

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Hiperpotasemia crónica o persistente, una vieja

entidad con nuevos protagonistas», que ha sido patrocinado por el Grupo Vifor Pharma. Concretamente, el Grupo Vifor Pharma ha financiado la publicación y distribución del mismo.

Tabla 5. Recomendaciones para la toma de decisiones en función de los niveles plasmáticos de K^+ según el consenso de la Sociedad Europea de Cardiología

Pacientes	Recomendaciones
Hiperpotasemia crónica o recurrente en tratamiento con iSRAA	Iniciar un agente reductor de K^+ aprobado tan pronto se confirmen los niveles de $K^+ > 5,0$ mEq/l. Controlar estrechamente los niveles de K^+ . Mantener el tratamiento excepto si se identifica una etiología alternativa tratable
Hiperpotasemia crónica o recurrente no con dosis objetivo de iSRAA máximas toleradas recomendadas por las guías	Optimizar el iSRAA e iniciar un agente reductor de K^+ aprobado tan pronto se confirmen los niveles de $K^+ > 5,0$ mEq/l. Controlar estrechamente los niveles de K^+ . Mantener el tratamiento excepto si se identifica una etiología alternativa tratable
Niveles de K^+ de 4,5-5,0 mEq/l no con dosis objetivo de iSRAA máximas toleradas recomendadas por las guías	Iniciar/titular al alza el tratamiento con iSRAA y controlar estrechamente los niveles de K^+ . Si los niveles de K^+ superan los 5,0 mEq/l, iniciar un agente reductor de K^+ aprobado
Niveles de K^+ entre > 5 y $\leq 6,5$ mEq/l no con dosis objetivo de iSRAA máximas toleradas recomendadas por las guías	Iniciar un agente reductor de K^+ aprobado. Si se detectan niveles de $K^+ < 5,0$ mEq/l, titular al alza el iSRAA. Controlar estrechamente los niveles de K^+ . Mantener el tratamiento excepto si se identifica una etiología alternativa tratable
Niveles de K^+ entre > 5 y $\leq 6,5$ mEq/l con dosis objetivo de iSRAA máximas toleradas recomendadas por las guías	Puede iniciarse un agente reductor de K^+ aprobado. Controlar estrechamente los niveles de K^+ . Mantener el tratamiento excepto si se identifica una etiología alternativa tratable
Niveles de $K^+ > 6,5$ mEq/l con dosis objetivo de iSRAA máximas o submáximas toleradas recomendadas por las guías	Suspender/reducir el iSRAA. Puede iniciarse un agente reductor de K^+ aprobado tan pronto se alcancen niveles de $K^+ > 5,0$ mEq/l. Controlar estrechamente los niveles de K^+

iSRAA: inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

PUNTOS CLAVE

- Los fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona han demostrado su eficacia para reducir la morbimortalidad cardiovascular y renal en pacientes de riesgo.
- Con frecuencia, la elevación de los niveles plasmáticos de potasio secundaria a estos fármacos es una causa de suspensión de estos tratamientos, con la consiguiente desprotección del paciente.
- Es necesaria una estrategia global y completa, que incluya todos los recursos disponibles, para mantener el tratamiento con iSRAA y maximizar su seguridad.

Referencias bibliográficas

1. Phillips BM, Milner S, Zouwail S, Roberts G, Cowan M, Riley SG, et al. Severe hyperkalaemia: demographics and outcome. *Clin Kidney J.* 2014;7:127-33.
2. Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A. Hyperkalemia in hospitalized patients: Causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med.* 1998;158:917-24.
3. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv Physiol Educ.* 2016;40:480-90.
4. De Nicola L, Di Lullo L, Paoletti E, Cupisti A, Bianchi S. Chronic hyperkalemia in non-dialysis CKD: controversial issues in nephrology practice. *J Nephrol.* 2018;31:653-64.
5. Palmer BF, Clegg DJ. Hyperkalemia. *JAMA.* 2015;314:2405-6.
6. Palmer BF, Clegg DJ. Hyperkalemia across the continuum of kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:155-7.
7. Palmer BF, Clegg DJ. Diagnosis and treatment of hiperkalemia. *Cleve Clin J Med.* 2017;84:934-42.
8. Kovesdy CP. Epidemiology of hyperkalemia: an update. *Kidney Int Suppl.* 2016;6:3-6.
9. Vardeny O, Claggett B, Anand I, Rossignol P, Desai AS, Zannad F, et al. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Fail.* 2014;7:573-9.
10. Epstein M, Alvarez PJ, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Brenner MS, et al. Evaluation of clinical outcomes and costs base on prescribed dose level of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care.* 2016;22:S311-24.
11. Weir MR, Rolfe M. Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:531-8.
12. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2009;169:1156-62.
13. Weinberg JM, Appel LJ, Bakris G, Gassman JJ, Greene T, Kendrick CA, et al. Risk of hyperkalemia in nondiabetic patients with chronic kidney disease receiving antihypertensive therapy. *Arch Intern Med.* 2009;169:1587-94.
14. Raebel MA, Ross C, Xu S, Roblin DW, Cheetham C, Blanchette CM, et al. Diabetes and drug-associated hyperkalemia: effect of potassium monitoring. *J Gen Intern Med.* 2010;25:326-33.
15. Takahashi S, Katada J, Daida H, Kitamura F, Yokoyama K. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with hypertension and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens.* 2016;30:534-42.
16. de Denus S, Tardif J-C, White M, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, et al. Quantification of the risk and predictors of hyperkalemia in patients with left ventricular dysfunction: a retrospective analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Am Heart J.* 2006;152:705-12.
17. Desai AS, Swedberg K, McMurray JJV, Granger CB, Yusuf S, Young JB, et al. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM program. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1959-66.
18. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. New Therapeutic Approaches for the Treatment of Hyperkalemia in Patients Treated with Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018;32:99-119.
19. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
20. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM, DiCarlo L, Mukherjee R. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). *Circulation.* 2008;118:1643-50.
21. Mattu A, Brady WJ, Robinson DA. Electrocardiographic manifestations of hyperkalemia. *Am J Emerg Med.* 2000;18:721-9.
22. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:542-51.
23. Weinberg JM, Appel LJ, Bakris G, Gassman JJ, Greene T, Kendrick CA, et al. Risk of hyperkalemia in nondiabetic patients with chronic kidney disease receiving antihypertensive therapy. *Arch Intern Med.* 2009;169:1587-94.
24. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J.* 2017;38:1883-90.
25. Eschalier R, McMurray JJ, Swedberg K, van Veldhuisen DJ, Krum H, Pocock SJ, et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1585-93.
26. 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;67:728-41.
27. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al.; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015;386:2059-68.

28. Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M, Adigopula S, Jalandhara 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;155:791-805.
29. Hsu T-W, Liu J-S, Hung Ch-H, Kuo KL, Chang YK, Chen YC, et al. Renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension, and anemia. *JAMA Intern Med.* 2014;174:347-54.
30. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;71:884-95.
31. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al.; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891-975.
32. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013;3:S1-150.
33. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreicher N, Knispel J. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care.* 2015;21(11 suppl):S212-20.
34. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, et al.; Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:1173-84.
35. Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker use, and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:650-8.
36. Beusekamp JC, Tromp J, van der Wal HH, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, et al. Potassium and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: data from BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:923-30.
37. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, Filippatos GS, Mengelle B, Ponikowski P, et al.; QUALIFY Investigators. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:514-22.
38. Lund LH, Carrero JJ, Farahmand B, Henriksson KM, Jonsson Å, Jernberg T, et al. Association between enrolment in a heart failure quality registry and subsequent mortality - a nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1107-16.
39. Raebel MA, McClure DL, Simon SR, Chan KA, Feldstein A, Andrade SE, et al. Laboratory monitoring of potassium and creatinine in ambulatory patients receiving angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:55-64.
40. Raebel MA, Ross C, Xu S, Roblin DW, Cheetham C, Blanchette CM, et al. Diabetes and drug-associated hyperkalemia: effect of potassium monitoring. *J Gen Intern Med.* 2010;25:326-33.
41. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care [CG182]. National Institute for Health and Care Excellence. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg182>.
42. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(Suppl 1):S1-290.
43. 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 RAAS-inhibitors - Coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2018;4:180-8.