

Original

Manejo renal del potasio en la enfermedad renal crónica avanzada: diferencias entre pacientes con o sin hipercalemia

Fernando Caravaca-Fontán*, Julián Valladares, Rosa Díaz-Campillejo, Sergio Barroso, Enrique Luna y Francisco Caravaca

Servicio Nefrología, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de enero de 2019

Aceptado el 11 de abril de 2019

On-line el 25 de julio de 2019

Palabras clave:

Fracción excreción de potasio

Hipercalemia

Insuficiencia renal crónica

RESUMEN

Introducción: La hipercalemia (HK) es un hallazgo frecuente en la enfermedad renal crónica (ERC), sobre todo en sus estadios más avanzados. El mecanismo patogénico más común de esta alteración es la ingesta-absorción de potasio que sobrepasa la capacidad excretora renal. La investigación sobre el papel relativo de cada uno de los elementos patogénicos en el desarrollo de HK podría ayudar a su tratamiento.

Objetivo: Analizar el manejo renal de potasio en pacientes con ERC avanzada prediálisis, y establecer qué diferencias existen entre los que presentan o no HK.

Material y métodos: Estudio transversal de observación en pacientes adultos con ERC estadio 4-5 prediálisis. Entre los pacientes incidentes en la consulta ERCA se seleccionaron aquellos clínicamente estables con capacidad para recoger adecuadamente la orina de 24 horas. Se midieron parámetros bioquímicos en sangre y orina que incluyeron las concentraciones de sodio y potasio (K). Se calculó la fracción de excreción de K (FEK) y la carga de K relativa al filtrado glomerular (Ko/FG). Se definió la HK como una concentración de K sérico $\geq 5,5$ mmol/l.

Resultados: Se incluyeron 212 pacientes (edad 65 ± 14 años, 92 mujeres) con un FG $15,0 \pm 4,2$ ml/min/1,73 m². Sesenta y tres pacientes (30%) presentaban HK. Los pacientes con HK tenían un bicarbonato sérico más bajo ($20,3 \pm 3,1$ vs. $22,8 \pm 3,2$ mEq/l, $p < 0,0001$), y un menor filtrado glomerular ($14,1 \pm 3,3$ vs. $15,4 \pm 4,4$ ml/min/1,73 m², $p = 0,028$), pero no mostraban diferencias en la excreción urinaria total de sodio o K. La FEK era inferior en los pacientes con HK con respecto a los que presentaban normocaliemia ($32,1 \pm 12,1\%$ vs. $36,4 \pm 14,3\%$, $p = 0,038$), mientras que la Ko/FG fue mayor ($4,2 \pm 1,5$ vs. $3,7 \pm 1,4$ mmol por cada ml/min, $p = 0,049$). Existía una fuerte correlación lineal entre Ko/FG y FEK ($R^2 = 0,74$), y en regresiones parciales se observó que a igual carga de K, la FEK era inferior en los pacientes con HK. Mediante regresión lineal y regresión logística multivariable, tanto la FEK como la Ko/FG fueron los principales determinantes del K sérico y de la HK.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fcaravacaf@gmail.com (F. Caravaca-Fontán).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.04.011>

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusiones: Aunque la carga de K relativa a la función renal (Ko/FG) se asocia de forma relevante a la HK de la ERC, la principal característica asociada a esta alteración bioquímica es la incompleta excreción renal compensatoria de K, expresada como una menor FEK.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Renal potassium handling in chronic kidney disease: Differences between patients with or without hyperkalemia

A B S T R A C T

Keywords:

Chronic kidney disease
Hyperkalemia
Fractional excretion of potassium

Introduction: Hyperkalemia (HK) is a common electrolyte disorder in chronic kidney disease (CKD), mainly in the advanced stages. A positive potassium balance due to reduced renal excretory capacity is likely the main pathogenic mechanism of HK. Research into the relative role of each pathogenic element in the development of HK in CKD may help to implement more suitable therapies.

Objective: To investigate renal potassium handling in advanced CKD patients, and to determine the differences between patients with or without HK.

Material and methods: Cross-sectional observational study in adult patients with stage 4-5 CKD pre-dialysis. Selection criteria included clinically stable patients and the ability to collect a 24 hour urine sample correctly. Blood and urinary biochemical parameters were analysed including sodium and potassium (K). Fractional excretion of K (FEK) and K load relative to glomerular filtration (Ku/GFR) were calculated. HK was defined as a serum K concentration ≥ 5.5 mmol/l.

Results: The study group consisted of 212 patients (mean age 65 ± 14 years, 92 females) with a mean GFR of 15.0 ± 4.2 ml/min/1.73 m². 63 patients (30%) had HK. Patients with HK had lower mean bicarbonate levels with respect to patients with normal K levels (NK) (20.3 ± 3.1 vs. 22.8 ± 3.2 mEq/l, $P < .0001$), but no differences were noted in total urinary sodium and K excretion. While mean FEK values were lower in patients with HK ($32.1 \pm 12.1\%$ vs. $36.4 \pm 14.3\%$, $P = .038$), Ku/GFR values were significantly greater with respect to the NK subgroup (4.2 ± 1.5 vs. 3.7 ± 1.4 mmol/ml/min, $P = 0.049$). FEK showed a strong linear correlation with Ku/GFR ($R^2 = 0.74$), and partial linear regressions demonstrated that at a similar Ku/GFR level, the FEK of patients with HK was lower than that of NK patients. By multivariate linear and logistic regression analyses, both FEK and Ku/GFR were shown to be the main determinants of K serum levels and HK.

Conclusions: Although the K load relative to glomerular filtration (Ku/GFR) is an important determinant of HK in advanced CKD, the most noteworthy characteristic associated with HK in these patients was the limitation of compensatory urinary K excretion, as indicated by lower FEK.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La hipercalemia (HK) es una alteración electrolítica frecuente en la enfermedad renal crónica (ERC), sobre todo en sus estadios más avanzados¹⁻⁵.

Los principales mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo de HK en la ERC son⁶⁻¹²: una ingesta-absorción de K que sobrepasa la capacidad de excreción renal, que a su vez puede estar limitada por interferencia en los mecanismos de compensación tubular, especialmente los relacionados con la concentración y/o acción de la aldosterona en el túbulo distal. Además, se puede añadir un componente de redistribución del K intracelular debido a acidosis metabólica, sobre todo la forma mineral —no la causada por ácidos orgánicos—^{13,14}.

A pesar del cúmulo de factores predisponentes al desarrollo de HK, el riñón es capaz de mantener el balance de K hasta que el filtrado glomerular desciende por debajo de los 10-15 ml/min^{8,9,11}. Las adaptaciones para normalizar los niveles de K incluyen un aumento de la secreción tubular de K que eventualmente conduce a un nuevo estado de equilibrio de los niveles de K, que con frecuencia se mantienen más elevados de lo normal (HK crónica)⁶⁻¹². También el incremento de la excreción intestinal de K es otro mecanismo adaptativo que se desarrolla de forma gradual en pacientes con ERC^{6,15,16}.

La información sobre el manejo de K en la ERC procede principalmente de la traslación de los resultados de investigaciones experimentales⁶⁻¹², pero que hacen difícil contestar preguntas que con frecuencia se plantean los clínicos en la

práctica real, tales como: ¿la HK en la ERC es solo la consecuencia de una mayor carga (dietética) de K?, ¿cuánta es la carga diaria segura de K en relación con un determinado filtrado glomerular?, ¿qué niveles de compensación de excreción renal de K se pueden alcanzar en la ERC avanzada?, ¿cuáles son los principales factores determinantes de la HK crónica en estos pacientes? La investigación sobre estas cuestiones podría ser de utilidad en la estrategia de manejo de la HK en la ERC avanzada.

Con el objetivo de investigar el manejo del potasio en condiciones clínicas reales en pacientes con ERC avanzada se realizó este estudio de observación transversal, en el que además se analizan las principales diferencias entre aquellos que presentan o no HK.

Material y métodos

Estudio transversal de observación en una cohorte de pacientes adultos con ERC estadio 4-5 prediálisis. Entre los pacientes incidentes en la consulta ERCA durante el periodo comprendido entre septiembre 2009 a mayo 2015 se seleccionaron aquellos con edad mayor de 18 años, filtrado glomerular estimado $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, y tener capacidad para recoger correctamente la orina de 24 horas (ver más adelante la definición de este criterio).

Se excluyeron pacientes con inestabilidad clínica (insuficiencia cardiaca, hepática, respiratoria, oncológicos, infecciosos activos, estados hipercatabólicos o alteraciones digestivas graves), fracaso renal agudo reciente, tratamiento con diuréticos ahorradores de K (espironolactona o eplerenona), corticoides, fludrocortisona o resinas de intercambio catiónico.

Incluidos en la rutina clínica de esta consulta ERCA, además de los parámetros bioquímicos convencionales en sangre —urea, creatinina, albúmina, sodio, cloro, potasio y bicarbonato— también se determinó en todos los pacientes las concentraciones de creatinina, urea, sodio y potasio en orina recogida durante las 24 horas previas a la extracción de muestras de sangre.

Las determinaciones bioquímicas se realizaron por métodos de laboratorio convencionales (Advia Chemistry, Siemens Healthcare Diagnostics).

El filtrado glomerular fue estimado mediante la fórmula abreviada MDRD¹⁷.

La medición de la concentración de K fue en suero, no en plasma. Para detectar posibles interferencias y errores en la medición del K sérico se realizó revisión sistemática mediante índice hemolítico (IH), y todas las muestras con un valor considerado como de interferencia significativa ($\text{IH} > 40$) fueron descartadas.

Para comprobar la fiabilidad de la recogida de orina de 24 horas se comparó la excreción total de creatinina medida con la esperable según las características antropométricas de acuerdo a la fórmula de Ix et al.¹⁸. Como criterio de selección para la inclusión en el estudio, la creatinina total en orina no debía diferir de la creatinina estimada en $\pm 20\%$.

Mediante la excreción urinaria total de nitrógeno ureico se calculó la tasa de catabolismo proteico por la fórmula de Maroni et al.¹⁹.

La cantidad de K recogida en la orina de 24 horas fue tomada como carga total de K, haciendo referencia este parámetro al valor aproximado del K ingerido-absorbido, menos la cantidad excretada en el intestino, asumiendo como constantes en todos los pacientes tanto la cantidad excretada por el intestino como el balance endógeno.

Se calculó la fracción de excreción de K (FEK) según la fórmula:

$$\text{FEK} = (\text{K orina} \times \text{Cr sangre}) / (\text{K sangre} \times \text{Cr orina}) \times 100,$$

expresada en %, y la carga de K relativa al filtrado glomerular (Ko/FG):

$$\text{Ko/FG} = (\text{K orina 24 h}) / \text{filtrado glomerular},$$

donde el filtrado glomerular se midió por la fórmula Brochner-Mortensen²⁰:

$$\text{FG} = (\text{aclaramiento creatinina} + \text{aclaramiento urea}) / 2,$$

expresado en ml/min/1,73 m^2 .

También se calculó la generación endógena neta de ácidos según la fórmula de Frassetto et al.²¹.

Se definió la HK como una concentración de K sérico $\geq 5,5 \text{ mEq/l}$.

La inclusión de datos de los pacientes seleccionados se realizó en la primera visita a la consulta ERCA, previamente a que los pacientes estuvieran instruidos para realizar cualquier restricción en la dieta, aunque es reseñable la tendencia que tenían a restringir algunos alimentos ricos en K por conocimiento vulgar o por recomendaciones de sus médicos especialistas en nefrología o de atención primaria.

Diseño del estudio y análisis estadístico

Estudio de observación transversal en el que se analizaron los datos recogidos en los pacientes seleccionados, comparándose los parámetros de interés entre los que presentaban o no HK.

Para la comparación descriptiva de las variables continuas, y dependiendo de sus características, se emplearon pruebas paramétricas o no-paramétricas, y para las variables categóricas se utilizó la prueba Chi cuadrado. Para determinar si la distribución de una variable cuantitativa seguía un patrón normal se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

En el grupo total de estudio se analizaron los mejores determinantes de la existencia de HK mediante regresión logística multivariante. Para establecer la existencia de asociación entre variables continuas y representarla gráficamente se utilizó análisis de regresión lineal simple, y para investigar los mejores determinantes de la caliemia (como variable continua) se utilizó la regresión lineal múltiple. Para cuantificar la bondad de ajuste del modelo se calculó el coeficiente de determinación (R^2). Para evitar el sobreajuste en los modelos multivariantes se forzó la entrada de las variables con al menos una significación de $p \leq 0,01$, con selección automática condicional hacia atrás. Se realizó examen de multicolinealidad calculando el factor de inflación de la varianza (FIV). Se consideró que alguna de las variables incluidas en los modelos multivariantes tenía colinealidad significativa si el FIV era > 10 .

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar. Una $p < 0,05$ indicó significación estadística. El análisis estadístico y los gráficos se realizaron con el programa SPSS versión 24.0 (IBM Corp. Armonk, EE. UU.).

Tabla 1 – Características demográficas, clínicas y bioquímicas del grupo total de estudio, y según la presencia de hiperkalemia

Variable	Total	Con hiperkalemia	Sin hiperkalemia	p*
N, %	212	63 (30)	149 (70)	
Edad, años	65 ± 14	64 ± 14	65 ± 13	0,433
Sexo, hombre/mujer	120/92	39/24	81/68	0,311
Diabetes, %	80 (38)	21 (33)	59 (40)	0,390
Presión arterial sistólica, mm Hg	163 ± 28	161 ± 27	164 ± 28	0,449
Presión arterial diastólica, mm Hg	91 ± 14	93 ± 15	90 ± 14	0,185
IMC, kg/m ²	29,8 ± 5,5	30,6 ± 5,4	29,5 ± 5,5	0,167
FGe, ml/min/1,73 m ²	15,0 ± 4,2	14,1 ± 3,3	15,4 ± 4,4	0,028
FGm, ml/min/1,73 m ²	15,3 ± 3,9	14,6 ± 3,3	15,6 ± 4,1	0,071
Potasio sérico, mEq/l	5,1 ± 0,7	5,9 ± 0,4	4,8 ± 0,4	0,000
Sodio sérico, mEq/l	141 ± 3	141 ± 3	141 ± 3	0,989
Cloro sérico, mEq/l	107 ± 4	109 ± 3	106 ± 4	0,000
Bicarbonato sérico, mEq/l	22,1 ± 3,3	20,3 ± 3,1	22,8 ± 3,2	0,000
Generación neta ácidos, mEq/24 h	62,7 ± 23,9	61,9 ± 22,0	63,0 ± 24,7	0,427
Excreción urinaria sodio, mmol/24 h	149 ± 67	149 ± 61	149 ± 70	0,294
Excreción urinaria potasio, mmol/24 h	57 ± 20	59 ± 21	56 ± 19	0,995
Fracción excreción de potasio, %	35,1 ± 13,8	32,1 ± 12,1	36,4 ± 14,3	0,038
Carga de potasio ajustada función renal, mmol/ml/min/1,73 m ²	3,86 ± 1,44	4,16 ± 1,50	3,74 ± 1,41	0,049
Excreción total nitrógeno ureico, g/24 h	8,52 ± 2,59	8,87 ± 2,66	8,38 ± 2,56	0,203
Tasa catabolismo proteico, g/kg/24 h	0,91 ± 0,25	0,91 ± 0,25	0,92 ± 0,25	0,935
Albumina sérica, g/dl	4,15 ± 0,29	4,11 ± 0,26	4,17 ± 0,31	0,179
Diuréticos, %	121 (57)	31 (49)	90 (60)	0,132
IECA/ARA, %	186 (86)	59 (94)	124 (83)	0,043
Bloqueadores beta, %	81 (38)	23 (37)	58 (39)	0,741
Antagonistas canales calcio, %	104 (49)	34 (54)	70 (47)	0,352

FGe: filtrado glomerular estimado (MDRD); FGm: filtrado glomerular medido (ecuación Bröchner-Mortensen).

* Significación de comparación datos de pacientes con o sin hiperkalemia.

Resultados

Durante el periodo de inclusión fueron estudiados 608 pacientes incidentes en la consulta ERCA, de los que 54 fueron excluidos por presentar inestabilidad clínica o fracaso renal agudo reciente, 17 por muestras con alto índice hemolítico, 27 por tratamiento con resinas de intercambio catiónico, 10 por tratamiento con diuréticos ahorradores de K y 288 no fueron incluidos por incumplir los criterios de correcta recogida de la orina de 24 horas. Así, los pacientes finalmente incluidos en el estudio fueron 212 con las características demográficas, clínicas y bioquímicas que se muestran en la [tabla 1](#).

La caliemia media del grupo estudiado fue de $5,1 \pm 0,7$ mmol/l. Un 30% de ellos (63 pacientes) mostraba HK. La excreción media de K en orina de 24 horas fue de 57 ± 20 mmol, con un valor mínimo de 8 mmol y uno máximo de 123 mmol. La distribución de los valores de excreción de K en orina siguió una distribución normal ([fig. 1](#)).

Los pacientes del sexo masculino mostraron una significativa mayor excreción urinaria tanto de K (62 ± 20 vs. 49 ± 17 mmol/24 h, $p < 0,0001$) como de sodio (168 ± 71 vs. 123 ± 53 mmol/24 h, $p < 0,0001$) con respecto a las mujeres.

Las principales diferencias entre los que mostraban o no HK fueron: una función renal ligeramente más reducida, con más acidosis metabólica y más frecuentemente tratados con inhibidores del sistema renina-angiotensina (IECA/ARA 2).

No se observaron diferencias en la excreción urinaria absoluta de K y de sodio entre aquellos pacientes con o sin HK. Sin embargo, al ajustar la cantidad total de K que se recogía en

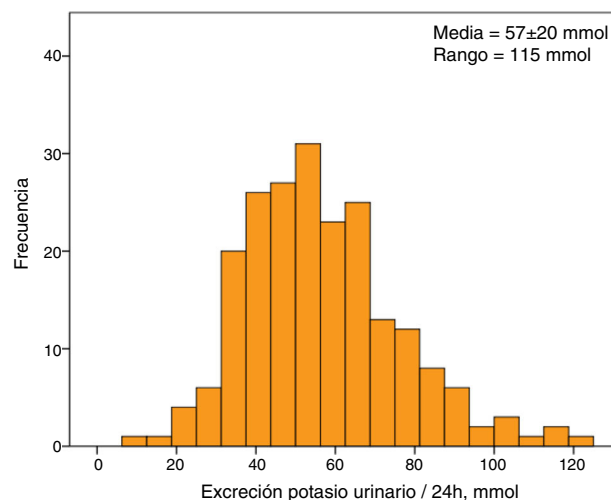


Figura 1 – Histograma de distribución de frecuencias del potasio urinario total medido en las muestras de orina de 24 horas.

orina al grado de insuficiencia renal, es decir, la carga de K por cada ml/min/1,73 m² de filtrado glomerular (Ko/FG), sí se observaban diferencias significativas, siendo la media de este parámetro más elevada en los pacientes con HK con respecto a los que presentaban cifras normales de K ([tabla 1](#)).

La fracción de excreción de K (FEK) mostró una gran amplitud en la distribución de sus cifras oscilantes entre un mínimo

Tabla 2 – Diferencias en los principales parámetros de estudio según la medicación prescrita a los pacientes

Tratamientos	K sangre mmol/l	Bicarbonato sangre meq/l	Filtrado glomerular, ml/min/1,73 m ²	K orina mmol / 24 h	K orina / filtrado glomerular mmol/ml/min/1,73 m ²	Fracción excreción potasio %
IECA-ARA	5,2 (0,6) vs.	21,9 (3,2) vs.	15,3 (3,8) vs.	58 (19) vs.	3,95 (1,45) vs.	35 (13) vs.
183 con vs. 29 sin	4,8 (0,7)*	23,1 (3,9)**	15,1 (4,7)**	47 (18)*	3,33 (1,32)**	35 (16)**
Diuréticos	5,1 (0,7) vs.	22,4 (3,4) vs.	15,2 (3,9) vs.	58 (20) vs.	3,98 (1,45) vs.	36 (13) vs.
121 con vs. 91 sin	5,2 (0,7)**	21,5 (3,2)**	15,5 (3,9)**	55 (19)**	3,70 (1,43)**	34 (14)**
Bloqueadores beta	5,1 (0,6) vs.	22,5 (3,1) vs.	14,9 (3,6) vs.	58 (19) vs.	4,00 (1,35) vs.	36 (12) vs.
81 con vs. 131 sin	5,2 (0,7)**	21,7 (3,5)**	15,5 (4,1)**	56 (20)**	3,78 (1,49)**	34 (15)**
Antagonista calcio	5,2 (0,7) vs.	21,9 (3,4) vs.	15,3 (3,7) vs.	60 (20) vs.	4,03 (1,37) vs.	36 (14) vs.
104 con vs. 108 sin	5,1 (0,7)**	22,2 (3,3)**	15,4 (4,2)**	54 (19)**	3,70 (1,51)**	34 (14)**

Con vs. sin: número pacientes en tratamiento con o sin el fármaco en estudio.

Niveles de significación estadística:

* p < 0,01.

** p > 0,05.

*** p < 0,05.

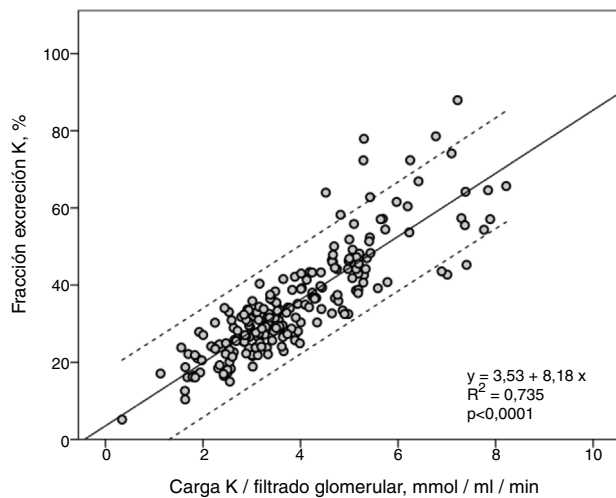


Figura 2 – Regresión lineal entre la fracción de excreción de potasio y la carga de potasio relativa a función renal.

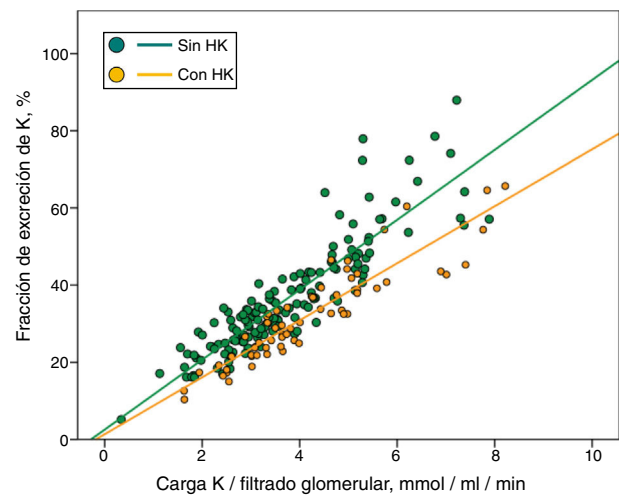


Figura 3 – Regresiones lineales parciales entre la fracción de excreción de potasio y la carga de potasio relativa a función renal en pacientes que presentaban o no hipercaliemia (HK).

del 5% y un máximo del 88%. La FEK media fue significativamente inferior en los pacientes con HK (tabla 1).

Las diferencias en los principales parámetros de estudio según la medicación prescrita se muestran en la tabla 2.

La FEK y la Ko/FG mostraron una fuerte correlación lineal ($R^2=0,74$) (fig. 2), de tal forma que, a mayor carga de K por unidad de función renal más elevada era la FEK.

Cuando en regresiones parciales se dividieron los pacientes con o sin HK (fig. 3), se observó que a igual carga de Ko/FG, la FEK era inferior en los que mostraba HK.

Por regresión logística multivariable los principales determinantes de la presencia de HK en este grupo de pacientes fueron (tabla 3): el sexo (los hombres mostrarían una menor probabilidad para el desarrollo de HK si se tienen en cuenta el resto de las variables), el bicarbonato sérico (relación inversa con el riesgo de HK), pero sobre todo la carga de K por unidad de función renal (Ko/FG) y la FEK.

Aunque los hombres mostraron un porcentaje más elevado, pero no significativo, de HK que las mujeres (33% vs. 26%), estos presentaban también una mayor carga

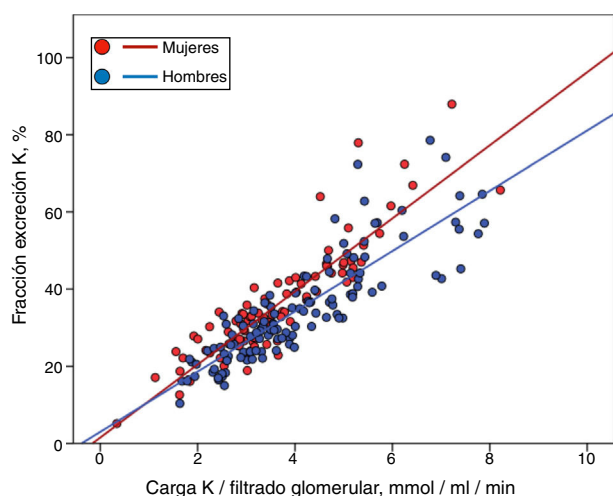
de K por unidad de función renal (Ko/FG $4,06 \pm 1,51$ vs. $3,61 \pm 1,33$ mmol/ml/min/1,73 m²; $p=0,027$), pero no una mayor FEK ($34,7 \pm 13,6\%$ vs. $35,7 \pm 14,1\%$, $p=0,581$). De este modo, cuando se representó de forma separada la relación entre la Ko/FG y la FEK según el sexo, se observó que los hombres tenían una menor pendiente de compensación ante una determinada carga de K (fig. 4) (para una más extensa explicación de este hallazgo ver apartado «Discusión»).

Mediante regresión lineal múltiple, los principales determinantes de las cifras de K sérico fueron (tabla 4): el bicarbonato sérico, la Ko/FG y la FEK.

A pesar de la fuerte correlación entre Ko/FG y FEK se descartó la multicolinealidad en este modelo de regresión lineal múltiple mediante análisis del factor de inflación de la varianza (tabla 4).

Tabla 3 – Regresión logística sobre los determinantes de la presencia de hipercalemia en el grupo de estudio

Variable	Univariable		Multivariable	
	Odds ratio (IC 95%)	p	Odds ratio (IC 95%)	p
Sexo, (1 = hombre)	0,079 (0,020- 0,316)	0,000	0,229 (0,085-0,614)	0,003
Edad, años	1,076 (1,026-1,128)	0,003		
Índice masa corporal, kg/m ²	0,872 (0,759- 1,002)	0,053		
Presión arterial sistólica, mm Hg	0,967 (0,943- 0,993)	0,013		
Presión arterial diastólica, mm Hg	1,055 (1,006- 1,106)	0,026		
Hemoglobina, g/dl	0,946 (0,648- 1,381)	0,774		
Bicarbonato sérico, mEq/l	0,721 (0,589- 0,884)	0,002	0,766 (0,663-0,884)	0,000
Albumina sérica, g/dl	0,421 (0,071-2,5089)	0,342		
Tasa catabolismo proteico, g/kg/día	2,698 (0,262-27,778)	0,404		
Filtrado glomerular, ml/min/1,73 m ²	0,763 (0,608-0,957)	0,763		
Excreción sodio orina 24 h, mmol	0,999 (0,989-1,008)	0,794		
Excreción Potasio orina 24 h, mmol	1,094 (1,016-1,177)	0,017		
Diabetes mellitus (0,1)	1,539 (0,480-4,935)	0,469		
Diuréticos, (0,1)	0,312 (0,103-0,948)	0,04		
IECA/ARA 2, (0,1)	1,979 (0,284-13,807)	0,491		
Bloqueadores beta, (0,1)	2,073 (0,683-6,298)	0,198		
Antagonista calcio, (0,1)	1,657 (0,633-4,340)	0,304		
Ko/FG, mmol/ml/min/1,73 m ²	34,720(7,152-168,541)	0,000	28,480(9,711-83,522)	0,000
FEK, %	0,572 (0,471-0,694)	0,000	0,680 (0,600-0,771)	0,000

**Figura 4 – Regresiones lineales parciales entre la fracción de excreción de potasio y la carga de potasio relativa a función renal en pacientes de sexo masculino y femenino.**

Discusión

En este estudio sobre el manejo renal de K en situaciones clínicas reales de pacientes con ERC avanzada prediálisis se demuestra que los principales determinantes del mantenimiento de los niveles séricos de K son: la carga de K (ingesta-absorción menos excreción extrarrenal) relativa a la función renal, y la FEK, esta última como expresión del grado de compensación adaptativa. Además, el bicarbonato sérico también se mostró como un determinante independiente de la HK y de los niveles séricos de K en los pacientes estudiados.

La cantidad total de K que se excreta por la orina durante un periodo de 24 horas refleja, en una situación clínica esta-

ble, la cantidad que se ingiere y absorbe por la dieta menos la cantidad excretada por vía extrarrenal, principalmente intestinal^{7-9,11}. Asumiendo un balance de K endógeno en equilibrio (i.e. K liberado por lisis celular igual al utilizado por nuevas células), y una excreción intestinal constante, el K urinario (Ko) podría tomarse como una aproximación del K ingerido en la dieta.

Este parámetro, aquí denominado como carga de K, presentó una distribución normal con un rango de distribución amplio. Teniendo en cuenta que la absorción del K ingerido es del 90%, y que la excreción intestinal en pacientes con ERC es de aproximadamente unos 15 mmol/día, se puede estimar que la ingesta media de K en este grupo de pacientes fue de unos 78 mEq/día (3,04 g).

Aunque las recomendaciones sobre el contenido de K que debe tener una dieta saludable son unos 4,7 g/día²², las mediciones de algunos estudios en población general señalan una ingesta media diaria de aproximadamente 3 g²³, similar a la estimada en nuestros pacientes. De este modo, la incidencia de HK, que fue del 30%, se observó asumiendo que en este grupo de pacientes con ERC avanzada no realizaban una restricción intencionada de K en la dieta ni tomaban ningún tipo de captor intestinal de K. Sin embargo, la HK no se relacionaba estrictamente con la carga absoluta de K, sino con la carga de K relativa a su filtrado glomerular (Ko/FG).

Los pacientes varones mostraron una significativa mayor carga tanto de K como de sodio con respecto a las mujeres. Este dato es consistente con lo observado en otros estudios en los que se atribuye la mayor incidencia de HK en varones a una ingesta dietética más elevada de este elemento²³⁻²⁵.

A pesar de esta mayor carga absoluta de K y de una significativa mayor carga de K relativa a la función renal (Ko/FG), la incidencia de HK fue ligeramente superior en los hombres al de las mujeres, aunque la diferencia no resultó significativa. Pero, lo que realmente resultó paradójico es que los hombres presentaban una FEK inferior a la esperable por su Ko/FG. Estos resultados podrían explicar la inclusión del sexo masculino

Tabla 4 – Regresión lineal múltiple: mejores determinantes de los valores de K sérico

Variable	Coefficiente B(IC 95%)	Coefficiente beta	p
Bicarbonato sérico, mEq/l	-0,046(-0,065; -0,027)	-0,228	0,000
FEK*, %	-0,059(-0,068; -0,050)	-1,211	0,000
Ko/FG**, mmol/ml/min/1,73 m ²	0,563 (0,478; 0,648)	1,217	0,000
Constante	6,049 (5,599; 6,499)		

Variables fuera de la mejor ecuación predicción: edad, IMC, TAS, TAD, hemoglobina, albúmina, tasa de catabolismo proteico, FG, excreción total de sodio en orina, excreción total de K en orina, diabetes, diuréticos, IECA/ARA, bloqueadores beta, antagonistas del calcio. R² modelo = 0,542. El factor de inflación de la varianza de la variable bicarbonato sérico en el modelo fue de 1,056; FEK de 3,987 y Ko/FG de 3,937. FEK: fracción excreción potasio; Ko/FG: carga de potasio por unidad de función renal.

como variable independiente y determinante significativa de la HK en el modelo de regresión logística, y desde un punto de vista de interpretación biológica podría indicar un manejo extrarrenal del potasio más eficaz en los hombres que en las mujeres.

La fuerte correlación lineal entre la carga de K relativa a la función renal (Ko/FG) y la FEK permitió descubrir una de las principales características de los pacientes que presentan HK, como fue la menor pendiente de esta recta que podría indicar la limitación del proceso fisiológico de compensación de excreción renal en este grupo caracterizado por sus niveles más elevados de K sérico. Aun así, en este grupo con HK la correlación de compensación de la FEK ante cargas elevadas de K se mantenía, apuntando este hallazgo a que los factores determinantes de una limitación en la excreción renal de K (e. g. inhibidores angiotensina, hipoaldosteronismo, etc.) actúan solo de forma incompleta promoviendo un umbral más elevado de la caliemia (HK crónica), por encima del cual todavía existe capacidad de incrementar la excreción renal de K y evitar niveles más extremos. Este hallazgo es consistente con los mecanismos fisiológicos de manejo tubular^{10,11,26}, que pueden mantener una excreción eficaz de K incluso en situaciones de bloqueo de la aldosterona, y que a pesar de promover el desarrollo de HK crónica, los niveles de K sérico rara vez alcanzan niveles extremos.

Los niveles de bicarbonato sérico fue otro de los principales determinantes de la HK. Esta estrecha asociación es, sin embargo, un tanto sorprendente debido a que el mecanismo fisiopatológico directo entre la HK y la acidosis metabólica es por redistribución de K intracelular^{13,14}. Tal situación ocurre en casos de retención de ácidos no orgánicos (acidosis mineral). Una posible explicación de este hallazgo podría ser la relación bidireccional entre HK y acidosis, es decir, la acidosis podría causar cierto grado de redistribución del K, pero al mismo tiempo la HK también podría condicionar una limitación en los mecanismos de acidificación renal (amoniogénesis)²⁷. Más aún, los inhibidores del sistema renina-angiotensina, o el hipoaldosteronismo hiporreninémico podrían también influir en la limitación de la excreción de K y en el desarrollo de acidosis tubular^{13,14}.

Este estudio tiene limitaciones. Debido al diseño transversal y retrospectivo no se pueden establecer relaciones causales firmes, y la interpretación de estos datos estáticos se extrapolan a teóricas respuestas dinámicas individuales. Los criterios de inclusión de pacientes se realizaron con el objetivo de obtener muestras fiables de orina. Es posible que debido a estos criterios se seleccionaran pacientes más cumplidores y riguro-

sos con las indicaciones y prescripciones, lo que podría causar un sesgo de selección. No obstante, la incidencia de HK fue semejante a la que observamos en nuestra población ERCA.

Las asunciones del balance de K endógeno y excreción intestinal de K constantes en cada uno de los participantes en este estudio podrían no ser reales, aunque la no inclusión de pacientes con factores que predisponen a un desequilibrio en estos procesos de manejo de K, hace más improbable que esta incertidumbre pudiera alterar los resultados y estimaciones finales del estudio.

En conclusión, aunque la carga de K relativa al filtrado glomerular (Ko/FG) es determinante de la probabilidad de desarrollo de HK en pacientes con ERC avanzada, la limitación de una excreción renal compensatoria de K expresada como una menor FEK caracteriza esta alteración electrolítica. No obstante, en estos pacientes podrían intervenir de forma eficaz mecanismos extraordinarios de excreción de K que impiden que se alcancen niveles séricos extremos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Betts KA, Woolley JM, Mu F, Xiang C, Tang W, Wu EQ. The cost of hyperkalemia in the United States. *Kidney Int Rep.* 2017;3:385-93.
3. Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, Brunskill NJ, Carrero JJ, Chodick G, et al. CKD Prognosis Consortium Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: A CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *Eur Heart J.* 2018;39:1535-42.
4. Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, Sanchez RG, Pedersen L, Adelborg K, et al. Elevated potassium levels in patients with chronic kidney disease: Occurrence, risk factors and clinical outcomes—a Danish population-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:1610-20.
5. Betts KA, Woolley JM, Mu F, McDonald E, Tang W, Wu EQ. The prevalence of hyperkalemia in the United States. *Curr Med Res Opin.* 2018;34:971-8.
6. Stanton BA. Renal potassium transport: Morphological and functional adaptations. *Am J Physiol.* 1989;257:989-97.
7. DuBose TD Jr. Regulation of potassium homeostasis in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24:305-14.

8. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv Physiol Educ.* 2016;40:480-90.
9. Palmer BF. Regulation of potassium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1050-60.
10. Welling PA. Regulation of renal potassium secretion: Molecular mechanisms. *Semin Nephrol.* 2013;33:215-28.
11. Kovesdy CP, Appel LJ, Grams ME, Gutekunst L, McCullough PA, Palmer BF, et al. Potassium homeostasis in health and disease: A scientific workshop cosponsored by the National Kidney Foundation and the American Society of Hypertension. *Am J Kidney Dis.* 2017;70:844-58.
12. Ellison DH, Terker AS, Gamba G. Potassium and its discontents: New insight new treatments. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:981-9.
13. Aronson PS, Giebisch G. Effects of pH on potassium: New explanations for old observations. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1981-9.
14. Lee Hamm L, Hering-Smith KS, Nakhoul NL. Acid-base and potassium homeostasis. *Semin Nephrol.* 2013;33:257-64.
15. Sandle GI, Gaiger E, Tapster S, Goodship TH. Enhanced rectal potassium secretion in chronic renal insufficiency: Evidence for large intestinal potassium adaptation in man. *Clin Sci (Lond).* 1986;71:393-401.
16. Epstein M, Lifschitz MD. The unappreciated role of extrarenal and gut sensors in modulating renal potassium handling: Implications for diagnosis of dyskalemias and interpreting clinical trials. *Kidney Int Rep.* 2016;1:43-56.
17. Modification of Diet in Renal Disease Study Group Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-70.
18. Ix JH, Wassel CL, Stevens LA, Beck GJ, Froissart M, Navis G, et al., Equations to estimate creatinine excretion rate: the CKD epidemiology collaboration. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:184-91.
19. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1985;27:58-65.
20. Brochner-Mortensen J, Freund LG. Reliability of routine clearance methods for assessment of glomerular filtration rate in advanced renal insufficiency. *Scand J Clin Lab Invest.* 1981;41:91-7.
21. Frassetto LA, Todd KM, Morris RC Jr, Sebastian A. Estimation of net endogenous noncarbonic acid production in humans from diet potassium and protein contents. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:576-83.
22. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1997;336:1117-24.
23. Bailey RL, Parker EA, Rhodes DG, Goldman JD, Clemens JC, Moshfegh AJ, et al. Estimating sodium and potassium intakes and their ratio in the American diet: Data from the 2011-2012 NHANES. *J Nutr.* 2016;146:745-50.
24. Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW, Kiser M, Eisele G, Finkelstein F, et al. Serum potassium and outcomes in CKD: Insights from the RRI-CKD cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:762-9.
25. Cogswell ME, Zhang Z, Carriquiry AL, Gunn JP, Kuklina EV, Saydah SH, et al. Sodium and potassium intakes among US adults: NHANES 2003-2008. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:647-57.
26. Todkar A, Picard N, Loffing-Cueni D, Sorensen MV, Mihailova M, Nesterov V, et al. Mechanisms of renal control of potassium homeostasis in complete aldosterone deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:425-38.
27. Harris AN, Grimm PR, Lee HW, Delpire E, Fang L, Verlander JW, et al. Mechanism of hyperkalemia-induced metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:1411-25.