

## ¿Es necesaria la insulina asociada a la glucosa hipertónica en el tratamiento de la hiperpotasemia de los pacientes en hemodiálisis?

Chothia MY, Halperin ML, Rensburg MA, Hassan MS, Davids MR. Bolus administration of intravenous glucose in the treatment of hyperkalemia: a randomized controlled trial. *Nephron Physiol* 2014;126:1-8.

Análisis crítico: **Roberto Alcázar-Arroyo, Mayra Ortega-Díaz, Elena Corchete-Prats, Marta Puerta-Carretero**  
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

NefroPlus 2015;7(1):62-6

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico controlado, aleatorizado, cruzado y doble ciego.

### ■ Asignación

- Aleatorizada mediante secuencia de números aleatorios por ordenador.

### ■ Enmascaramiento

- Doble ciego, controlado con placebo

### ■ Ámbito

- Unidad de Hemodiálisis del Hospital Tygerberg de Ciudad del Cabo, Sudáfrica.

### ■ Pacientes

- **Criterios de inclusión:** pacientes en programa de hemodiálisis crónica al menos durante tres meses y con tendencia a hiperpotasemia (K sérico > 5 mmol/l en tres determinaciones analíticas).

**Criterios de exclusión:** diabetes mellitus.

### ■ Intervenciones

Diseño cruzado (todos los pacientes recibieron las dos intervenciones, con una fase de lavado entre las dos de al menos una semana). La intervención se produjo en el paciente, no en ayunas, el día de diálisis tras el período interdialítico más largo.

- **Grupo GH + I:** 100 ml de glucosa al 50 % + 10 UI de insulina intravenosa en 4-5 minutos.

- **Grupo GH:** 100 ml de glucosa al 50 % + suero salino (idéntico volumen al de la insulina del grupo GH + I) intravenoso en 4-5 minutos.

### ■ Variables de resultado

- **Variable principal:** descenso absoluto del potasio sérico y diferencia en el potasio sérico a los 60 minutos entre los dos grupos.
- **Variables secundarias:** seguridad, episodios de hipoglucemia y anomalías en el electrocardiograma (ECG).

### ■ Tamaño muestral

- No se especifica el tamaño muestral necesario para detectar diferencias entre los dos grupos.

### ■ Análisis estadístico

Se comparan las medias de las variables principales entre los dos grupos, estableciéndose la significación estadística en  $p < 0,05$ .

### ■ Ética y registro

Protocolo aprobado por el comité de ética e investigación del centro participante. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito. Registrado en el Pan African Clinical Trials Registry con el número ATMR2009100001631792.

### ■ Promoción y conflictos de intereses

No se declaran fuentes externas de financiación o promoción. Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se seleccionaron once pacientes. Uno presentó edema pulmonar tras la administración de glucosa + insulina y salió del estudio. Los diez restantes finalizaron las dos intervenciones.

### Análisis basal de los grupos

Los dos grupos presentaron un potasio sérico y una glucemia basales similares.

### Variables principal y secundarias

Tabla.

	GH (n = 10)	GH+I (n = 10)	
<b>Variables principales</b>			
Descenso absoluto K sérico	0,50 ± 0,31 mmol/l*	0,83 ± 0,53 mmol/l	p < 0,001 frente a basal p = 0,01 GH + I frente a GH
K basal	6,23 ± 1,20 mmol/l	6,01 ± 0,87 mmol/l	p < 0,01 GH + I frente a GH (solo K 60 min)
K 60 min	5,73 ± 1,12 mmol/l	5,18 ± 0,76 mmol/l	
<b>Variables secundarias</b>			
Hipoglucemias	0	2 (20 %)	1 sintomática - 44 mg/dl a los 90 minutos 1 asintomática - 25 mg/dl a los 60 minutos Los dos recibían atenolol
Alteraciones ECG	6	5	
Glucosa basal	91,53 ± 13,15 mg/dl	100,36 ± 36,21 mg/dl	
Glucosa 60 min	94,77 mg/dl	138,38 mg/dl	p = 0,031

ECG: electrocardiograma; GH: glucosa hipertónica; I: insulina.

Las dos intervenciones disminuyeron el potasio sérico, en menor cuantía la estrategia sin insulina (0,5 frente a 0,83 mmol/l; p = 0,01), pero sin hipoglucemias (0 frente a 20 %).

En un paciente del grupo GH, el tratamiento no se asoció a menor kalemia a los 60 minutos. Hubo mejoría en el ECG a los 60 min en todos los casos del grupo GH+I (5) que tenían basalmente cambios en el ECG, pero solo en la mitad (3 de 6) en el grupo GH.

A los diez minutos en un paciente del grupo GH y en tres del grupo GH + I la kalemia fue superior a la basal (GH: 0,2 mmol/l; GH + I: 0,4 mmol/l).

No hubo otros efectos secundarios relevantes, salvo el edema pulmonar del paciente que salió del estudio.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes no diabéticos en hemodiálisis periódica, la glucosa hipertónica intravenosa disminuye el potasio sérico en 0,5 mmol/l y es una opción en el tratamiento de urgencia de la hiperpotasemia sin riesgo de inducir hipoglucemia.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Este estudio plantea una cuestión muy relevante en el tratamiento de la hiperpotasemia en el paciente en hemodiálisis, que es si se puede prescindir de la insulina, para evitar hipoglucemias, mediante la utilización de glucosa hipertónica aislada. La respuesta es que sí, pero con matizaciones:

- La n es muy pequeña (10 pacientes en un diseño cruzado) como para sacar conclusiones claras, aunque ya se sugiere que la respuesta hipokalemiante es inferior en el grupo sin insulina (0,5 frente a 0,83 mmol/l) y no es uniforme, ya que un paciente (10 %) no modificó sus cifras de potasio sérico y en la mitad de los casos con afectación en el ECG no hubo cambios en el ECG a los 60 minutos.
- El estudio se realiza en el seno de hiperpotasemia asintomática en pacientes estables en programa de hemodiálisis y la respuesta se basa en la liberación endógena de insulina tras una sobrecarga intravenosa de glucosa. Esta capacidad de liberar insulina puede estar muy alterada en una situación crítica o en el paciente muy sintomático, que es el que suele recibir medicación parenteral para la hiperpotasemia.
- El grupo GH presentó glucemias más elevadas que el grupo GH + I y, por tanto, mayor osmolalidad sanguínea, que es una causa descrita de hiperpotasemia paradójica en pacientes diabéticos o con hipoaldosteronismo que reciben glucosa o suero salino hipertónico. No puede descartarse, por tanto, que la menor respuesta hipokalemiante del grupo GH sea secundaria a la mayor osmolalidad sanguínea, que produce un arrastre de agua intracelular rica en potasio al espacio extracelular.
- A diferencia de lo que ocurre en la hiperpotasemia grave sintomática, no se utilizaron betaestimulantes, por lo que se desconoce si el efecto sinérgico de la terapia con betaestimulantes más insulina se mantiene en la terapia con betaestimulantes más glucosa hipertónica.
- Por último, el diseño del ensayo, que no incluye variables de resultado de gran impacto clínico (como mortalidad o alteraciones electrocardiográficas graves), no permite contestar la pregunta de si la disminución del riesgo de hipoglucemia (que puede minimizarse con una monitorización adecuada) compensa el asociado a una menor y menos homogénea respuesta hipokalemiante del tratamiento con bolos de glucosa sin insulina.
- Por tanto, y como admiten los autores en la discusión, la seguridad y eficacia de una estrategia terapéutica para la hiperpotasemia basada únicamente en glucosa hipertónica no puede generalizarse a pacientes críticos o sintomáticos, en los que deben seguir utilizándose tratamientos ya validados.

### ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este ensayo apoya la utilidad de la glucosa hipertónica intravenosa sin insulina en pacientes con el perfil clínico anteriormente expuesto (no diabéticos en hemodiálisis periódica, estables y no sintomáticos), con menor riesgo de hipoglucemias, principal complicación de la administración de insulina en el tratamiento de la hiperpotasemia. Sin embargo, hay que ser cautos antes de extrapolar estos resultados a la práctica clínica, dado que el grado de reducción del potasio sérico obtenido fue menor que con insulina y no uniforme en todos los pacientes.

### ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base

**Subtema:** Trastornos del potasio

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Ensayo clínico aleatorizado. Doble ciego. Hiperpotasemia. Glucosa. Insulina. Hipoglucemia

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderado

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Débil

(GRADE [[www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

### ■ NOTA CLÍNICA

**¿Cuál es la mejor opción terapéutica en la hiperpotasemia grave del paciente con enfermedad renal crónica avanzada?**

La hiperpotasemia grave sintomática es una de las situaciones más alarmantes en las urgencias médicas, dado el riesgo de arritmias ventriculares potencialmente mortales. La prevalencia de hiperpotasemia aumenta a medida que progresa la enfermedad renal crónica: es del 5-10 % en pacientes en diálisis y resulta responsable del 0,7 % de la mortalidad en la población de diálisis de los Estados Unidos<sup>1,2</sup>.

Ante toda hiperkalemia en un paciente con enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) o en diálisis debe de evaluarse su gravedad en función de la clínica (debilidad muscular, astenia intensa) y de las alteraciones electrocardiográficas, siendo esta última la mejor herramienta para valorar la gravedad de la hiperpotasemia, no existiendo clara correlación entre kalemia y alteraciones electrocardiográficas<sup>1,3</sup>.

En caso de síntomas o alteraciones en el electrocardiograma, el tratamiento consiste en extraer potasio mediante diálisis de urgencia, que no siempre está disponible de forma inmediata. Mientras se gestiona una sesión de diálisis, se utilizan medidas farmacológicas destinadas a estabilizar la membrana miocárdica mediante calcio intravenoso y redistribuir el potasio del espacio extracelular al intracelular mediante betamiméticos como el salbutamol e insulina, esta última junto a soluciones glucosadas hiperosmolares.

La evidencia disponible sobre la eficacia del tratamiento de la hiperpotasemia grave es pequeña, ya que la mayoría de los ensayos incluyen pocos pacientes. En 2009 una revisión de la Cochrane<sup>4</sup> concluía que no había datos sobre mortalidad o arritmias cardíacas, solo sobre niveles de potasio, y que las medidas más efectivas eran betaestimulantes inhalados o en nebulización, e insulina junto con glucosa intravenosa, y que la combinación de betaestimulantes e insulina era más eficaz que cualquiera de las medidas en solitario.

En los últimos años diversas publicaciones han mostrado que:

- El bicarbonato sódico solo es útil en caso de acidosis metabólica severa<sup>5</sup>.
- Las resinas de intercambio orales o en enemas no son útiles en casos agudos y pueden producir necrosis del colon ya se administren con o sin sorbitol<sup>6</sup>.
- Las dosis necesarias de betaestimulantes son superiores a las que se utilizan en las reagudizaciones asmáticas, lo que puede implicar riesgos adicionales en pacientes con cardiopatías graves.
- Por razones no claras, no todos los pacientes con ERCA responden a los betaestimulantes<sup>7</sup>.
- La infusión de glucosa hipertónica puede producir en algunos pacientes una hiperpotasemia paradójica por el aumento de la osmolalidad, que arrastra agua y potasio del espacio intracelular al extracelular. Esta hiperpotasemia aparece fundamentalmente en diabéticos y en situaciones de déficit de aldosterona<sup>8</sup>.
- La hemodiálisis es la medida más eficaz para extraer potasio en el paciente con ERCA y es más eficiente (en términos de extracción de potasio) cuanto menor sea la concentración del baño de potasio, sodio o glucosa<sup>9</sup>.

Por todo lo anterior, en el paciente con ERCA el tratamiento de la hiperpotasemia aguda grave se basa en calcio intravenoso y betaestimulantes junto con insulina más glucosa mientras pueda iniciarse una sesión de hemodiálisis. El principal riesgo de la utilización de la insulina es el de hipoglucemia, que aparece en el 10-75 % de los pacientes tratados, incluso varias horas después de su administración<sup>10</sup>. El riesgo de hipoglucemia es mayor cuanto menor sea el aporte de glucosa (las dosis comunicadas son muy variables tanto de insulina [10-20 UI] como de glucosa [20-60 g]). En un estudio observacional retrospectivo en 221 pacientes en diálisis con hiperpotasemia aguda, Apel et al.<sup>11</sup> mostraron que los factores de riesgo de hipoglucemia fueron: no ser diabético, un menor índice de masa corporal y una glucemia pretratamiento más baja. La hipoglucemia ocurrió a las dos horas de la administración de insulina y persistió durante una media de dos horas.

Resulta, por tanto, muy interesante el planteamiento de Chothia et al.<sup>12</sup> de administrar glucosa intravenosa sin insulina en pacientes en diálisis no diabéticos. Los resultados confirman la eficacia para disminuir el potasio (en menor cuantía que con insulina) y, sin embargo, plantean los interrogantes de si este tratamiento será igual de efectivo en pacientes muy sintomáticos. Son necesarios más estudios que confirmen estos hallazgos en otras situaciones clínicas.

Entretanto, y mientras se pone en marcha una sesión de hemodiálisis, el tratamiento farmacológico de la hiperpotasemia grave en el paciente con ERCA debe basarse en varios fármacos simultáneos, incluyendo calcio, beta-agonistas e insulina más glucosa. Solo en caso de hiperpotasemias moderadas sin repercusión clínica relevante podríamos plantearnos estrategias basadas en glucosa hipertónica como la propuesta por el trabajo que se analiza.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alcázar R. Alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base en la enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología* 2008;Suppl 3:87-93.

2. Choi HY, Ha SK. Potassium balances in maintenance hemodialysis. *Electrolyte Blood Press* 2013;11:9-16.
3. Álvarez de Lara MA, Martín Malo A, Aljama P. Trastornos del agua, de los electrolitos y del equilibrio ácido-base en la enfermedad renal crónica y la prediálisis. En: Ayus JC, Caramelo C, Tejedor A, eds. *Agua, electrolitos y equilibrio ácido-base. Aprendizaje mediante casos clínicos*. Madrid: Panamericana; 2007. pp. 449-63.
4. Mahoney BA, Smith WAD, Lo D, Tsoi K, Tonelli M, Clase C. Emergency interventions for hyperkalemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003235.
5. Allon M, Shanklin N. Effect of bicarbonate administration on plasma potassium in dialysis patients: interactions with insulin and albuterol. *Am J Kidney Dis* 1996;28:508-13.
6. Harel Z, Harel S, Shah PS, Wald R, Perl J, Bell CM. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. *Am J Med* 2013;126:264.e9-24.
7. Allon M. Hyperkalemia in end-stage renal disease: mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1134-42.
8. Goldfarb S, Cox M, Singer I, Goldberg M. Acute hyperkalemia induced by hyperglycemia: hormonal mechanisms. *Ann Intern Med* 1976;84:426-32.
9. Putcha N, Allon M. Management of hyperkalemia in dialysis patients. *Semin Dial* 2007;20:431-9.
10. Schafers S, Naunheim R, Vijayan A, Tobin G. Incidence of hypoglycemia following insulin-based acute stabilization of hyperkalemia treatment. *J Hosp Med* 2012;7:239-42.
11. Apel J, Reutrakul S, Baldwin D. Hypoglycemia in the treatment of hyperkalemia with insulin in patients with end-stage renal disease. *Clin Kidney J* 2014;7:248-50.
12. Chothia MY, Halperin ML, Rensburg MA, Hassan MS, Davids MR. Bolus administration of intravenous glucose in the treatment of hyperkalemia: a randomized controlled trial. *Nephron Physiol* 2014;126:1-8.