



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Hiperkalemia en el departamento de urgencias, diferentes fenotipos.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

PRESENTA:

Dr. John Hernández Flores

TUTORA DE TESIS:

Dra. Olynka Vega Vega

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGIA

Dr. Ricardo Correa Rotter

Ciudad de México, agosto de 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Título de tesis

Hiperkalemia en el departamento de urgencias, diferentes fenotipos.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza INCMNSZ

Dr. Ricardo Correa Rotter
Profesor Titular del Curso de Nefrología / UNAM
Jefe del Departamento de Nefrología y Metabolismo mineral del INCMNSZ

Dra. Olynka Vega Vega
Médico Adscrito al departamento de Nefrología y metabolismo mineral
Tutora de tesis

Dr. John Hernández Flores
Residente de tercer año de Nefrología

AGRADECIMIENTOS

Dedico este proyecto a mi familia, pilar fundamental en mi vida, quienes han estado siempre presentes, pese a la distancia y me han apoyado durante toda mi formación.

A mis maestros y personal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en especial a mis profesores del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, quienes me han hecho sentir como en casa, me han enseñado y se han convertido en una fuente de inspiración y conocimiento.

A mi tutora la Dra. Olynka Vega Vega quien ha tenido la paciencia y sabiduría para culminar este trabajo conmigo.

ÍNDICE.

1. Resumen.....	5
2. Marco teórico.....	6
2.1.Generalidades del metabolismo del potasio....	6
2.2.Conceptos generales de la hiperkalemia.....	13
2.3.Epidemiología de la hiperkalemia.....	17
3. Justificación.....	18
4. Planteamiento del problema.....	18
4.1.Pregunta de investigación.....	18
5. Hipótesis de trabajo.....	19
6. Objetivos.....	19
6.1.Objetivo principal.....	19
7. Metodología.....	19
7.1.Diseño.....	19
7.2.VARIABLES Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	20
8. Resultados.....	21
9. Discusión.....	27
10. Conclusiones.....	29
11. Bibliografía.....	29

RESUMEN

Antecedentes: la hiperkalemia es un trastorno electrolítico frecuentemente observado en los servicios de urgencias; su presencia se asocia con un aumento de la morbi-mortalidad. Las principales causas reportadas están relacionadas con la disminución de la excreción de potasio, como en los pacientes con enfermedad renal crónica y en asociación a la ingesta de fármacos. Nuestros objetivos fueron conocer la prevalencia, etiología, manejo y evolución de los pacientes, con hiperkalemia en el servicio de urgencias y establecer los fenotipos más frecuentes.

Métodos: Se trata de un estudio retrospectivo y observacional. Se incluyeron todos los pacientes adultos ingresados en el servicio de urgencias con diagnóstico de hiperkalemia desde junio de 2018 hasta diciembre de 2019. Identificamos 4 fenotipos asociados al desarrollo de hiperkalemia: **Tipo 1:** Lesión Renal Aguda (LRA) o Enfermedad Renal Crónica Agudizada (ERCA), **Tipo 2:** asociada a fármacos, **Tipo 3:** infradiálisis, y **Tipo 4:** deshidratación y hemorragia digestiva. De estos pacientes se recopilaron datos demográficos, comorbilidades, medicamentos utilizados crónicamente antes del ingreso, hallazgos clínicos y de laboratorio al momento de la presentación, manejo y desenlaces. **Resultados:** Se incluyeron 175 pacientes; la prevalencia de hiperkalemia fue del 2,1%. En el 59% de los casos se atribuyó al fenotipo 1, en el 18% al fenotipo 2, en el 15% al fenotipo 3 y en el 8% restante al fenotipo 4. La mortalidad general de los pacientes ingresados al Servicio de Urgencias de nuestra institución en el mismo período de estudio fue del 7,5% y entre los pacientes incluidos en este estudio fue del 17%. Los pacientes con mayores niveles de K⁺ fueron los del fenotipo 1; el fenotipo 1 y 2 son los que pacientes que tienen mayor estancia en urgencias. **Conclusiones.** La mortalidad en pacientes ingresados en urgencias con hiperkalemia es mayor que la de la totalidad de la población que acude a dicho servicio, sin embargo, no parece existir una causalidad directa y es probable que una suma de comorbilidades agudas y crónicas contribuyan a este desenlace. Encontramos que aquellos con hiperkalemia asociada al fenotipo 1 y 2 (fármacos) tienen una estancia en urgencias mayor, pero estancia hospitalaria y mortalidad similar. Los pacientes que tienen mejor pronóstico son los fenotipos 3 y 4.

HIPERKALEMIA EN EL DEPARTAMENTO DE URGENCIAS, DIFERENTES FENOTIPOS.

1. MARCO TEÓRICO.

1.1. Generalidades del metabolismo del potasio

El potasio es el catión más abundante del líquido intracelular. Los requerimientos mínimos diarios de potasio son de aproximadamente 1.600 a 2.000 mg (40 a 50 mmol, 40 mg = 1 mmol).[1] Este electrolito se encuentra distribuido en diversos alimentos, los de mayor contenido (>25 mEq/100g) son los higos secos, en muy alto contenido (>12mEq/100g) están las frutas secas como ciruela pasa, nueces, aguacate, cereales, germen de trigo, habas y en alto contenido (>6.2mEq/100g) los vegetales como espinacas, tomate, brócoli, zanahoria, papa, coliflor, y las frutas frescas como el plátano, kiwi, naranja, mango, melón y carnes como cordero, ternera y res. [2, 3,4]

El potasio corporal total, se encuentra presente en todos los tejidos y en el líquido intracelular uniformemente en una concentración aproximado de 150 mEq/L. En proporción, es muy abundante en el tejido muscular (2600 mEq), hígado (250 mEq), líquido intersticial (35 mEq), eritrocitos (35mEq), plasma (15 mEq). En el líquido extracelular, en términos generales encontramos una concentración de 4mEq/L. [5] Figura 1.

Las reservas corporales de potasio pueden variar en función del peso, la edad, el sexo y la masa muscular, pero siempre es necesaria la existencia de un equilibrio, entre las pérdidas y ganancias de potasio para garantizar una adecuada transmisión nerviosa, contracción muscular, contractilidad cardíaca, tonicidad intracelular, secreción de aldosterona, función renal, metabolismo de hidratos de carbono y síntesis proteica.[5]

Las personas que consumen normalmente una dieta occidental típica, ingieren aproximadamente 70-100 mEq al día. El intestino absorbe prácticamente todo el potasio ingerido y lo entrega al hígado por medio de la circulación hepato-portal.

Su principal vía de eliminación es la renal, siendo este capaz de reducir su excreción a menos de 5 mEq/día en presencia de depleción. El 80% del potasio ingerido es excretado por los riñones, el 15 % por el tracto gastrointestinal y el 5 % restante por el sudor. [6, 7,8]

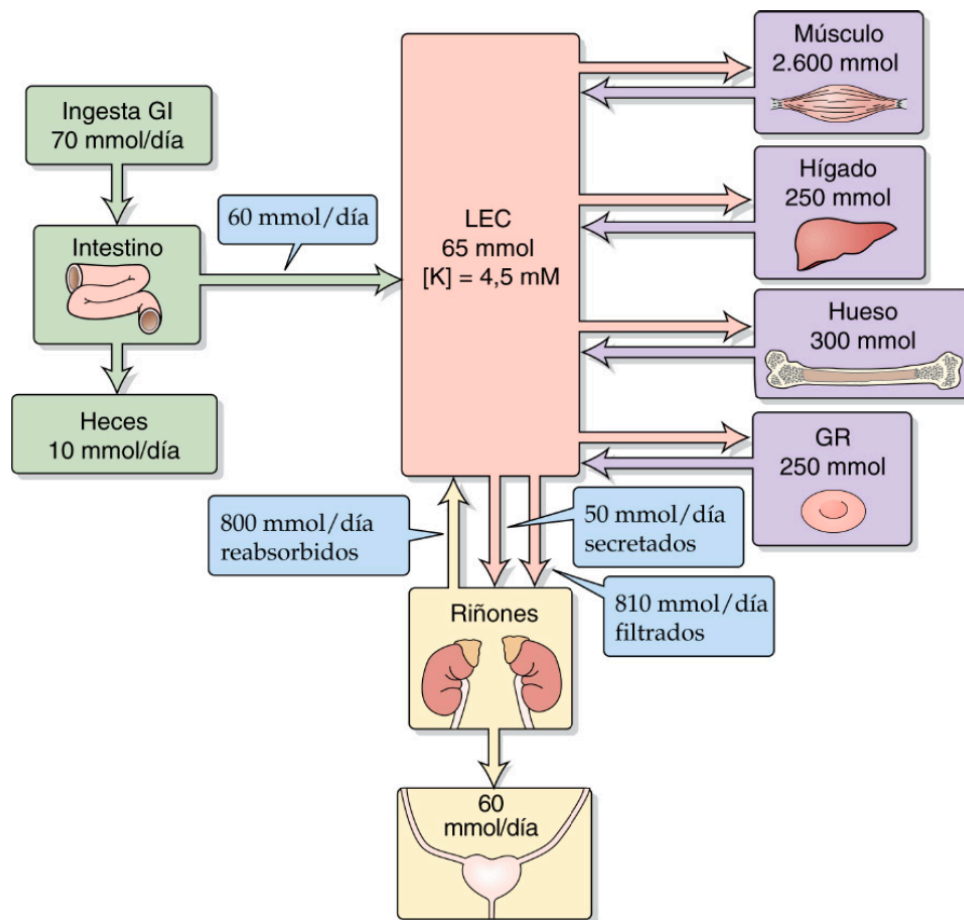


Figura 1. Distribución y balance corporal de K^+ . Las concentraciones intracelulares de K^+ son parecidas en todos los tejidos en los cuatro recuadros de color púrpura. Los valores de los cuadros son aproximaciones. GR, glóbulos rojos (eritrocitos). Adaptada de Boron, W.F, Fisiología Médica, 3ª edición. Editorial Elsevier España, 2017.

Filtración, secreción y excreción renal

La principal defensa contra los desequilibrios crónicos en niveles séricos del potasio es la excreción renal del mismo, que depende de la filtración libre en el glomérulo, la reabsorción tubular proximal y un proceso de secreción altamente regulado en el túbulo contorneado distal y segmentos del túbulo colector en la corteza y la médula.

El potasio se filtra libremente por el glomérulo. La mayor parte del potasio filtrado es reabsorbido en el túbulo contorneado proximal y asa de Henle, menos de 10% de la carga filtrada llega a la nefrona distal. [9,10] En el túbulo proximal, la absorción es principalmente pasiva y proporcional al Na⁺ y agua. En la rama ascendente gruesa de Henle se reabsorbe por mecanismos transcelulares y paracelulares. El componente transcelular está mediada por el co-transportador Na⁺/K⁺/2Cl. La secreción comienza en el túbulo contorneado distal y progresivamente aumenta a lo largo de la nefrona distal en el conducto colector cortical.[10]

Las zonas más importantes de regulación hormonal de la excreción de potasio son las células principales en la parte final de los túbulos distales y en los túbulos colectores corticales. En estos segmentos tubulares, el potasio puede reabsorberse a veces u otras secretarse, dependiendo de las necesidades del organismo.[7] Las células principales, que comprenden aproximadamente el 70% al 75% de las células del conducto colector, median la reabsorción de sodio y la secreción de potasio y son blancos para la angiotensina II, antagonistas del receptor de aldosterona y diuréticos ahorradores de potasio, la absorción se lleva a cabo por canales de sodio.[7]

Dos poblaciones de canales de potasio se han identificado en las células del conducto colector cortical. El canal de potasio medular exterior renal⁺ (ROMK), este canal se considera la vía secretora más importante y se caracteriza por tener baja

conductancia y una alta probabilidad de estar abierto en condiciones fisiológicas. El canal MAXI de potasio (también conocido como el de gran conductancia de K⁺) se caracteriza por una gran conductancia y su activación en condiciones de aumento de flujo. Además de una mayor entrega de Na⁺ y la dilución luminal de K⁺. [11,12,13]. Figura 2.

Células intercaladas

Estas reabsorben potasio y secretan hidrógeno, por medio de la ATPasa, las ATP/asas transportan iones hidrogeno solos o en intercambio por potasio. [14]

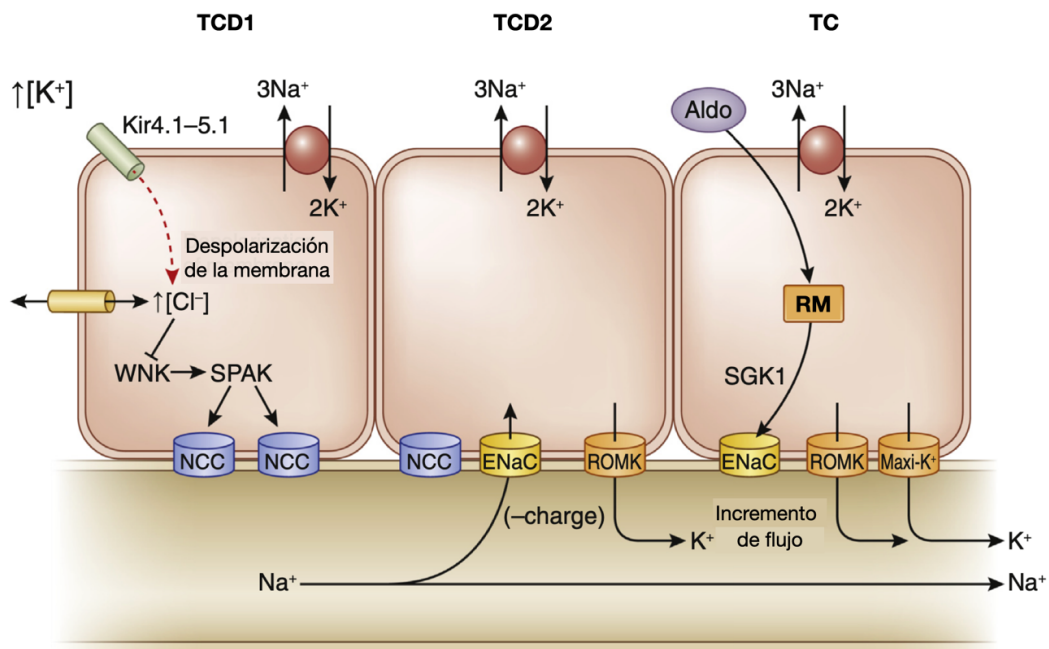


Figura 2. Mecanismos de secreción de potasio por la nefrona distal que muestra los subsegmentos 1 y 2 del túbulo contorneado distal (TCD) y el túbulo colector (TC). El sodio es reabsorbido por la TCD principalmente por el cotransportador Na⁺/Cl⁻ sensible a las tiazidas (NCC). Este proceso se estimula cuando la concentración plasmática de K⁺ es baja, a través de efectos dependientes del canal de K⁺ Kir4.1-5.1. Esto reduce el cloruro celular activando la quinasa rica en prolina/alanina relacionada con STE20 (SPAK), que activa la NCC. Cuando la concentración plasmática de K⁺ aumenta, ocurre lo contrario. Además, la aldosterona secretada activa los canales de sodio epiteliales (ENaC) en el TCD2 y TC. Ahí, el sodio se reabsorbe electrogénicamente, lo que impulsa la secreción de K⁺ a través del canal de potasio de la médula externa renal (ROMK) y los canales Maxi-K. **Abreviaturas:** Aldo, aldosterona; RM, receptor de mineralocorticoides; SGK1, quinasa 1 regulada por suero y glucocorticoides; WNK, quinasas “sin lisina”. Adaptado de American Journal of Kidney Diseases, Palmer BF, Clegg DJ. Fisiología y fisiopatología de la homeostasis del potasio., páginas 682–695. a 2019.

Sistema de retroalimentación de aldosterona

La aldosterona es el principal mineralocorticoide y aumenta la concentración intracelular de potasio mediante la estimulación de la actividad de la Na^+/K^+ ATPasa en la membrana basolateral. En segundo lugar, la aldosterona estimula la reabsorción de sodio través de la membrana luminal, lo que aumenta la electronegatividad del lumen, aumentando así el gradiente eléctrico y favoreciendo la secreción de potasio. Por último, la aldosterona tiene un efecto directo sobre la membrana luminal al aumentar la permeabilidad al potasio [14].

El ritmo circadiano de la secreción de K^+

Durante un período de 24 horas, la excreción urinaria de potasio varía en respuesta a cambios en la actividad y por las fluctuaciones de potasio asociadas a la cantidad ingerida de potasio en los alimentos y a los periodos de ayuno entre los mismos. Sin embargo, incluso cuando la ingesta de K^+ y la actividad se distribuyesen de manera uniforme sobre un período de 24 horas, sigue existiendo un ritmo circadiano con lo cual la excreción K^+ es más baja en la noche y en las horas tempranas de la mañana y después aumenta en la tarde. Este patrón circadiano es debido a cambios en la concentración de potasio intra-tubular y la concentración en el conducto colector en contraposición a las variaciones en la tasa de flujo de orina. [15] Figura 3.

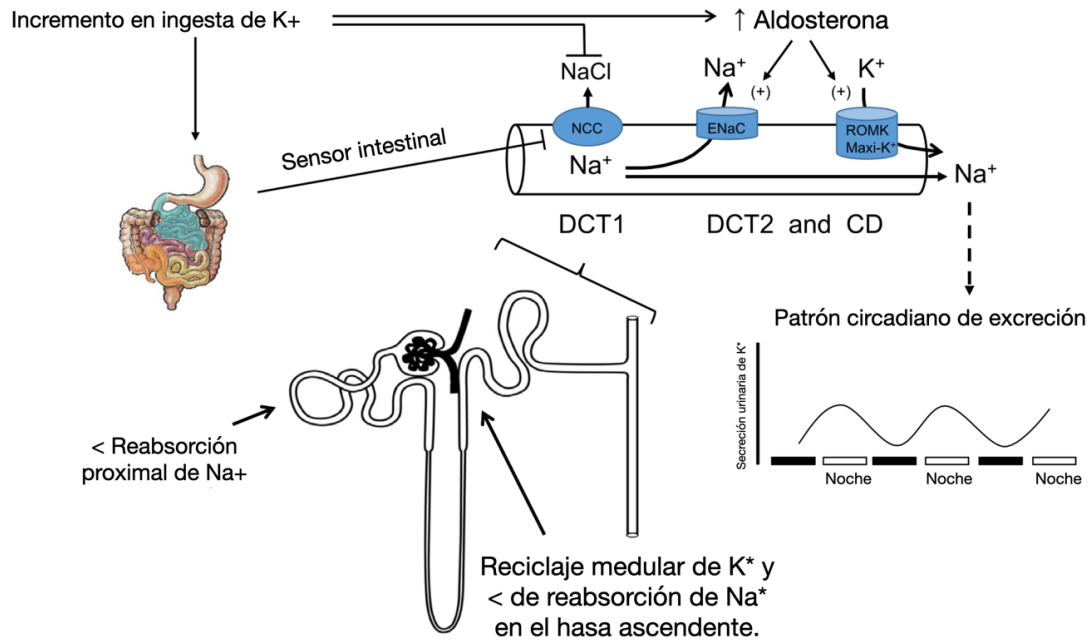


Figura 3. Mecanismo de excreción renal y ciclo circadiano. La secreción de K⁺ puede desencadenarse cuando el K⁺ ingresa al tracto gastrointestinal debido a que existe un mecanismo de detección de K⁺ entérico que resulta en la inhibición de la actividad del cotransportador de Na⁺/Cl⁻ (NCC) sin un cambio en la concentración plasmática de K⁺. La secreción urinaria de K⁺ y la expresión de los transportadores de K⁺ exhiben un patrón circadiano. Los niveles de expresión del gen del canal de potasio de la médula externa renal (ROMK) son más altos a la luz del día y durante los períodos de actividad (cuando la excreción renal de K⁺ es mayor), mientras que la expresión de H⁺/K⁺-adenosina trifosfatasa (H⁺/K⁺-ATPasa) sigue el patrón opuesto. **Abreviaturas:** CD, conducto colector; DCT1, porción proximal del túbulo contorneado distal; DCT2, porción distal del túbulo contorneado distal donde comienza la sensibilidad a la aldosterona; ENaC, canal de sodio epitelial. Adaptado de Palmer & Clegg (Adv Physiol Educ. 2016; 40:480-490).

Equilibrio interno del potasio

Los ajustes en la excreción renal de K⁺, ocurren durante varias horas, por lo tanto, la regulación entre el espacio intracelular y extracelular hace referencia a un equilibrio interno. Los factores más importantes que regulan este movimiento en condiciones normales son la insulina y las catecolaminas. Después de una comida, la liberación post-prandial de insulina contribuye no sólo para regular la concentración de glucosa en suero, sino también para intercambiar potasio en las células hasta que el riñón excreta la carga de potasio para re-establecer la

homeostasis. Estos efectos están mediados a través de la insulina, la cual se une a receptores de la superficie celular, que estimulan la captación de glucosa en los tejidos sensibles a la insulina a través de la inserción de la proteína transportadora de glucosa (GLUT4). Un aumento en la actividad de la Na⁺/K⁺/ATPasa media la absorción de potasio. En los pacientes con síndrome metabólico o enfermedad renal crónica, se deteriora la captación de glucosa mediada por la insulina, pero la captación de potasio permanece normal, demostrando la regulación diferencial de la glucosa mediada por la insulina y la captación de potasio (Figura 4). [16,17]

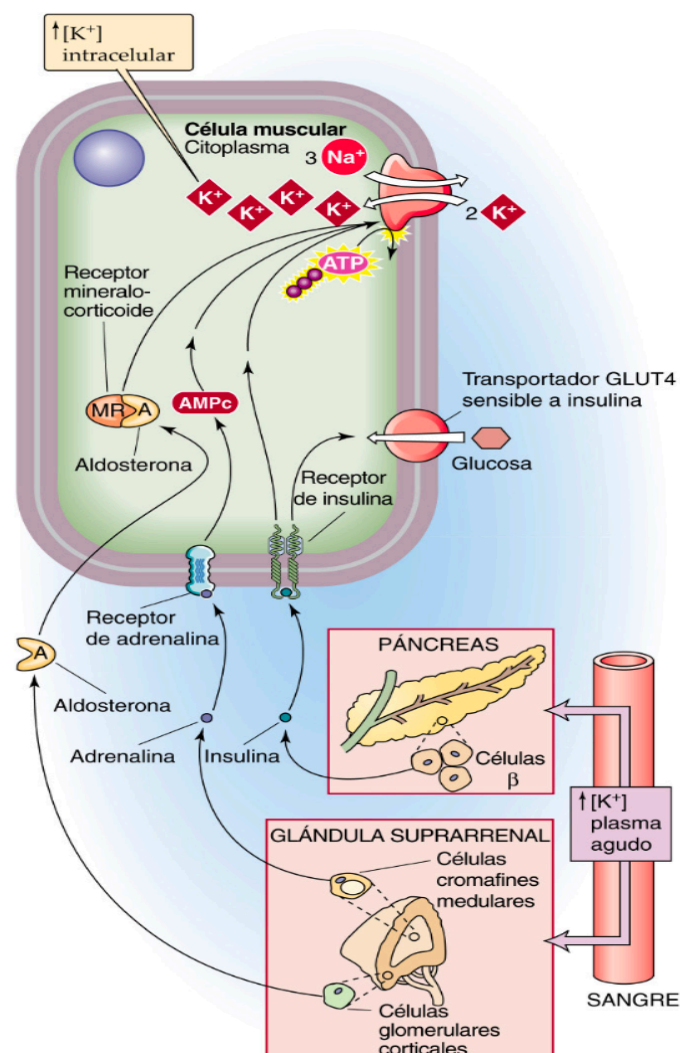


Figura 4. Captación de K⁺ al interior celular en respuesta a una [K⁺] plasmática alta. Adaptada de Boron, W.F, Fisiología Médica, 3^a edición. Editorial Elsevier España, 2017.

1.2. Conceptos generales de la hiperkalemia.

La hiperkalemia es uno de los desórdenes electrolíticos más frecuentes observados en los servicios de urgencias (URG); es además un trastorno grave que se asocia con arritmias cardíacas potencialmente mortales y paro cardiopulmonar, que aumentan significativamente la morbilidad y mortalidad por todas las causas [17]. El término hiperkalemia se refiere a una elevación en la concentración de potasio; aunque no existe un punto de corte universal para definir la hiperkalemia, el término se utiliza cuando la concentración de potasio sérico es \geq a 5.5 mmol/L [18,19]. La hiperkalemia se desarrolla debido a una mayor ingesta o administración de potasio exógena de potasio, a una disminución de su excreción por causas diversas o bien a un cambio de potasio del compartimiento intracelular al extracelular [19].

Es menos frecuente en pacientes con función renal normal y su incidencia aumenta progresivamente con el deterioro de la función renal [20]. Los principales factores de riesgo para su desarrollo son el empeoramiento de la función renal, la presencia de comorbilidades como diabetes mellitus (DM), insuficiencia cardíaca crónica (ICC), enfermedad arterial coronaria (EAC), entre otras [19,21]. Además, múltiples fármacos inducen hiperkalemia, siendo particularmente frecuentes los antagonistas de los mineralo-corticoides y los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y en menor grado los beta-bloqueadores, algunos antibióticos y antifúngicos [17,19].

Causas de hiperkalemia

Podemos resumir las causas en tres grupos principales; redistribución celular, disminución de la excreción y exceso de ingesta o administración externa.

- A) Redistribución celular:** La hiperkalemia aguda puede ser el resultado de la redistribución del potasio celular. Un cambio de tan solo el 2% del potasio del espacio intracelular al extracelular puede duplicar la concentración de potasio en el plasma, en este mecanismo destacan:

Lesión tisular: La hiperkalemia ocurre con frecuencia en enfermedades que causan lesión tisular, tales como la rhabdomiólisis, el politraumatismo y síndromes compartamentales, la hemólisis masiva y la lisis tumoral. [22]

Deficiencia de insulina: La insulina y las catecolaminas son los principales reguladores de la distribución de potasio en el organismo. Después de una comida, la liberación de insulina no solo regula la concentración de glucosa en plasma, sino que también hace que el potasio se mueva hacia el interior de las células hasta que los riñones hayan tenido suficiente tiempo para excretar la carga de potasio de la dieta y restablecer el contenido total de potasio en el cuerpo. En general la hiperkalemia asociada a esta condición es de leve a moderada y responde a la corrección de la deficiencia de insulina.

La acidosis metabólica: puede facilitar el desplazamiento del potasio de las células. La acidosis con brecha aniónica normal, hiperclorémica suele causar este efecto debido a la impermeabilidad relativa de la membrana celular al anión cloruro. [22]

B) Disminución de la excreción renal: La hiperkalemia sostenida se asocia más comúnmente con la disminución en la excreción renal de potasio. Se debe tener alguna de las siguientes consideraciones respecto al abordaje de la excreción renal de potasio en el paciente con hiperkalemia:

- Disminución del suministro distal de sodio
- Deficiencia de mineralocorticoides
- Función anormal del túbulo colector cortical.

La disminución de los niveles o la actividad de los mineralocorticoides debido a alteraciones en el sistema renina-angiotensina-aldosterona afecta la secreción renal de potasio. Tales alteraciones pueden ser el resultado de algunas enfermedades (LEG, DM2, amiloidosis) o medicamentos (heparina, bloqueadores de SRAA, AINEs, entre otros). (Figura 5).

El síndrome de hipoaldosteronismo hiporreninémico es una causa común de hiperkalemia en pacientes que tienen una TFGe entre 40 y 60 ml/min. La nefropatía diabética y la nefritis intersticial son las entidades clínicas más comunes asociadas con este síndrome. [22]

En la *lesión renal aguda*, la rápida disminución de la TFG3 y la reducción de la masa de nefronas funcionales conducen a una disminución de la secreción distal de potasio y por ende a hiperkalemia.

En la *enfermedad renal crónica*, la pérdida de nefronas y la reducción de túbulos colectores también provocan una disminución global de la secreción distal de potasio. Sin embargo, esto se contrarresta inicialmente con una mayor capacidad de las nefronas individuales restantes para la secreción de potasio. Esta compensación se pierde al avanzar la enfermedad renal crónica.

El nivel de potasio en plasma debe ser monitoreado cuando estos medicamentos se prescriben en pacientes que reciben suplementos de potasio, bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. [22]

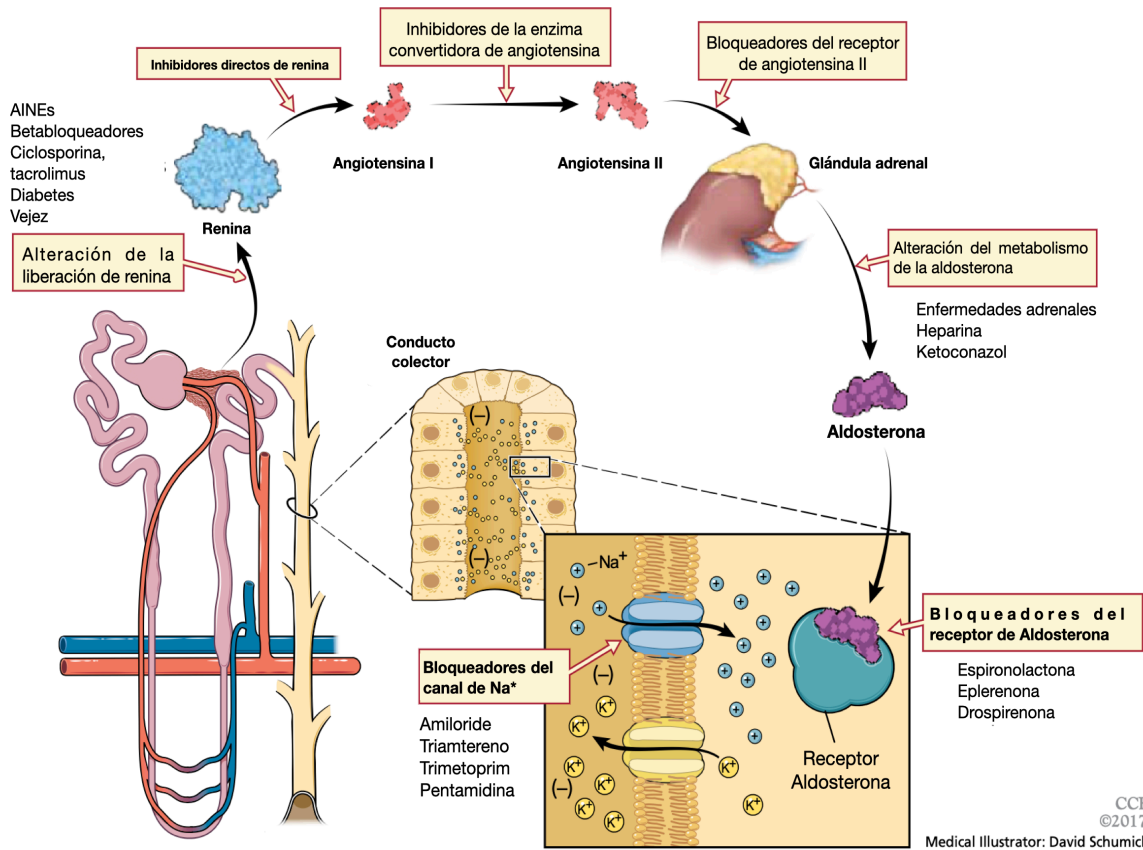


Figura 5. Varios agentes farmacológicos y condiciones pueden interferir con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, alterando la excreción renal de potasio. AINEs: antiinflamatorios no esteroideos. Adaptada de Palmer BF. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperkalemia. Am J Kidney Dis 2010; 56:387–393.

El aumento en la ingesta o administración de K^+ es una causa potencial de hiperkalemia en pacientes con función renal disminuida o enfermedad suprarrenal. Principalmente alimentos naturalmente ricos en potasio como mencionamos anteriormente. Las fuentes alimenticias menos obvias incluyen jugo de coco crudo (concentración de potasio 44.3 mmol/L) y jugo de noni (56 mmol/L). Los sustitutos de la sal, recomendados para pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica, pueden ser una fuente oculta de potasio en la dieta. Si bien no es una causa muy frecuente, no debe pasar desapercibida. En pacientes hospitalizados con hiperkalemia siempre debe descartarse la administración exógena de K^+ .

1.3. Epidemiología de la hiperkalemia

Los estudios que han examinado la hiperkalemia en muestras grandes y no seleccionadas sugieren que su incidencia y prevalencia son relativamente bajas. Sin embargo los principales factores predictores de los niveles más altos de potasio sérico en los estudios de cohortes son presencia de DM, mayor ingesta de proteínas, menor bicarbonato sérico, raza blanca y, lo más importante, menor tasa de filtración glomerular estimada (eTFG), siendo los pacientes de mayor riesgo son aquellos en los que hay agrupación de varios factores de riesgo. [23]

En concordancia con estos hallazgos, un estudio realizado en 245,808 veteranos estadounidenses hospitalizados identificó a la ERC como el factor de riesgo más importante de hiperkalemia, junto con el uso de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS). [24]

Hasta nuestro conocimiento, no existen estudios en nuestra población que hayan investigado la prevalencia y causas de la hiperkalemia en los departamentos de urgencias de nuestro país. Es por ello que este estudio tuvo como objetivo determinar la prevalencia, etiologías principales, manejo y evolución de los pacientes con hiperkalemia en el servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México.

3. JUSTIFICACIÓN

La hiperkalemia es un trastorno electrolítico frecuente en los servicios de urgencias y su presencia se asocia a un aumento de la morbimortalidad. Las principales causas de hiperkalemia informadas están relacionadas con la disminución de la excreción, tal como sucede en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica y en segundo lugar las asociadas a la ingesta de fármacos.

La identificación temprana de sus causas y por ende de los distintos fenotipos subyacentes en el desarrollo de la hiperkalemia son fundamentales para establecer estrategias preventivas y terapéuticas adecuadas, con el objetivo último de lograr mejores resultados clínicos para estos pacientes.

Finalmente, este estudio es viable, dado que contamos con un servicio de urgencias en el que se cuenta con el volumen necesario de pacientes para caracterizar diversos fenotipos de esta condición.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hiperkalemia que desarrollan los pacientes es ocasionada por una diversidad de factores de riesgo, cuando ésta se presenta, impacta negativamente en el pronóstico, además esta asociada con una alta mortalidad intra-hospitalaria.

Por lo anterior desarrollamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la prevalencia, etiologías principales, manejo y pronóstico de los pacientes con diagnóstico de ingreso de hiperkalemia en el servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México?

5. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Existen diferentes fenotipos en la presentación de la hiperkalemia que determinan el pronóstico y evolución de los pacientes que se presentan con ésta alteración en los servicios de urgencias.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo principal

Conocer la prevalencia, etiología, manejo y evolución en los pacientes que se presentan al servicio de urgencias con hiperkalemia en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México.

7. METODOLOGÍA

7.1 **Diseño de estudio:** se trata de un estudio unicéntrico, retrospectivo y observacional realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en la Ciudad de México. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación en Humanos del Instituto (referencia NMM-4000-21-22-1).

Criterios de inclusión: se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hiperkalemia al ingreso al Servicio de urgencias del Instituto desde junio de 2018 hasta diciembre de 2019.

Criterios de exclusión: se excluyeron los pacientes que fueron trasladados a otra unidad hospitalaria o que tuvieran la información incompleta en el expediente físico y/o electrónico. Se excluyeron también los pacientes con diagnóstico de hiperkalemia que al momento del abordaje se excluyó el diagnóstico bioquímico, potasio menor a 5 en sus estudios de laboratorio.

7.2 Variables: Todos los datos fueron obtenidos de la historia clínica electrónica de ingreso y seguidos hasta su alta hospitalaria o muerte. Las variables recopiladas incluyeron datos demográficos, comorbilidades, medicamentos de uso crónico, hallazgos clínicos y de laboratorio al ingreso, manejo y evolución de los pacientes. La hiperkalemia se definió como una concentración de $K \geq 5,0$ mmol/L. La lesión renal aguda (LRA) se definió y estadificó de acuerdo con los criterios Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) [25]. La creatinina sérica basal (Cr) se definió como la Cr media en los 6 meses previos a la hospitalización, o el valor mínimo de la misma durante la hospitalización, si los valores anteriores no estaban disponibles [26]. En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), ésta fue definida de acuerdo con la clasificación KDIGO en base a hallazgos previamente documentados o durante la evaluación en el servicio de urgencias mismo, considerando este diagnóstico a todo paciente que en su Cr basal tuvieran ERC estadio 3a o mayor, con excepción de la población que se encontraba ya en terapia dialítica, grupo que se consideró fenotípicamente por aparte [27]. La eTFG se calculó utilizando la ecuación CKD-EPI Chronic Kidney Disease Collaboration [28].

7.3 Análisis estadístico: para las variables continuas, su distribución se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las estadísticas descriptivas se expresan como número (porcentaje), mediana (rango intercuartil) o media (desviación estándar), según corresponda. Las características basales de los pacientes con LRA o ERC descompensada y asociada a medicamentos se analizaron mediante U-Mann-Whitney. Para las variables categóricas se utilizó la prueba de chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron con SPSS 24.0 (IBM, Armonk, NY, EUA.).

8. RESULTADOS

Del 1 de junio de 2018 al 31 de diciembre de 2019, ingresaron un total de 8.342 pacientes al servicio de urgencias de nuestra Institución, de ellos, 277 (3.3%) pacientes tuvieron diagnóstico de hiperkalemia en su historia clínica de ingreso al servicio de urgencias. Después de eliminar a los pacientes que fueron trasladados y/o con expediente incompleto, así como con diagnósticos excluidos que fueron aquellos en donde se descartó el diagnóstico por no tener potasio mayor a 5, quedaron para el presente análisis un total de 175 pacientes (2,1%) (Figura 6). Las características basales de todos los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 1. En un total de 103 pacientes (59%), la causa de la hiperkalemia se atribuyó a LRA o ERC agudizada (ERCA) o descompensada (fenotipo de hiperkalemia 1), en un 18% asociado a medicamentos (fenotipo de hiperkalemia 2), en un 15 % hemodiálisis (HD) inadecuada o infradiálisis (fenotipo de hiperkalemia 3) y el 8% restante se atribuyó a deshidratación y hemorragia digestiva (fenotipo de hiperkalemia 4).

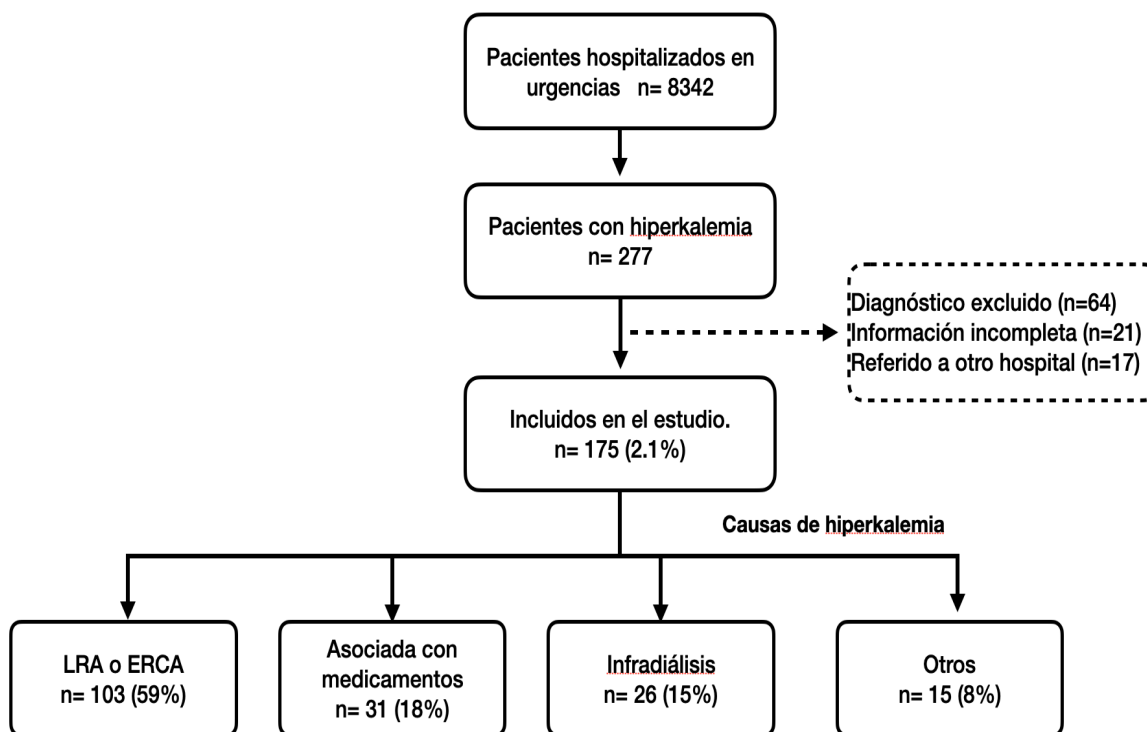


Figura 6: Diagrama de flujo de la población estudiada.

	n=175
Valores demográficos	
Edad, años	60 ±19
Hombres, n (%)	90 (51)
Comorbilidades	
> 3 Comorbilidades, n(%)	97 (55)
Diabetes Mellitus, n(%)	85 (48)
Hipertensión Arterial Sistémica, n(%)	107 (61)
Enfermedad renal crónica, n (%)	89 (51)
ERCT, n (%)	35 (20)
Cirrosis hepática, n (%)	31 (18)
Tratamiento al ingreso	
Inhibidores del SRAA, n (%)	56 (32)
Beta bloqueadores, n (%)	58 (33)
Espironolactona, n (%)	26 (15)
Acetaminofen, n (5%)	23 (13)
AINEs, n (%)	5 (3)
Otros, n (%)	46 (26)
Causas de hiperkalemia	
Fenotipo 1: LRA / ERCA, n (%)	103 (59)
Fenotipo 2: asociada con medicamentos, n (%)	31 (18)
Fenotipo 3: infradiálisis, n (%)	26 (15)
Fenotipo 4: deshidratación/STD, n (%)	15 (8)
Laboratorios al ingreso a URG	
Cr, mg/dL	3.5 (2.2-8.2)
K, mmol/L	6.1 (5.6-6.7)
Cambios en ECG, n (%)	48 (27)
Nota: Las variables continuas se expresan como mediana (rango intercuartíl) o media (desviación estándar) según su distribución.	
Abreviaturas: ERCT: enfermedad renal en etapa terminal; SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona; AINES: Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroideos; LRA: Lesión Renal Aguda; ERCA: Enfermedad Renal Crónica Agudizada; K: potasio sérico; Cr: creatinina sérica; ECG: Electrocardiograma; STD: sangrado de tubo digestivo	

Tabla 1: Características clínicas de los pacientes incluidos en este estudio.

Fenotipo de Hiperkalemia 1: secundaria a LRA o ERCA

Fenotipo más común, encontrado en 103 (59%) pacientes del total de la población estudiada. La mediana de edad en este grupo de pacientes fue de 65 (53-78) años y el 50% eran hombres. Las principales comorbilidades de estos pacientes fueron: DM en el 48%, HAS en el 62%, ICC en el 13%, cirrosis hepática en el 17%, ERC estadio KDIGO G3 o superior en el 38% y el 49% tenía 3 o más comorbilidades.

Al ingreso a urgencias la mediana de Cr fue de 3,4 mg/dL (2,4-5,8), los niveles de K de 6,2 mmol/L (5,8-6,7) y el 30% presentaba alguna alteración en el ECG. Este fue el grupo con los niveles más altos de K⁺ (p=<0,001).

Cuarenta y seis por ciento de estos pacientes estaban recibiendo diferentes medicamentos asociados con el desarrollo de hiperkalemia; sin embargo, predominó el deterioro de la función renal, por lo que fueron categorizados en este fenotipo (Tabla 2). Las causas de hospitalización de los pacientes con deterioro de la función renal fueron: infecciosas en 37%, deshidratación asociada a pérdidas gastrointestinales en 16%, hemorragia digestiva en 7 %, infarto agudo de miocardio en 4%, cetoacidosis diabética en 3% y el resto atribuido a progresión de enfermedad renal.

Los principales tratamientos utilizados en estos pacientes fueron: gluconato de calcio en un 45%, solución polarizante (glucosa más insulina) en un 41%, bicarbonato de sodio en un 21% y finalmente 7 pacientes (8%) requirieron inicio de hemodiálisis. Los pacientes que pertenecen a este fenotipo de hiperkalemia se presentó una mortalidad del 20%, desenlace relacionado fundamentalmente con complicaciones infecciosas y cardiovasculares durante su internamiento.

Fenotipo de Hiperkalemia 2: asociada a medicamentos

Del total de la población 31 pacientes (18%) pacientes presentaban hiperkalemia asociada a medicamentos. La mediana de edad en este grupo fue de 64 (53-75) años y el 45% eran hombres. Las principales comorbilidades de estos pacientes fueron: DM e HTA en el 65%, ICC en el 16%, cirrosis hepática en el 32%, trasplante renal en el 6% y el 52% tenía 3 o más comorbilidades. Al ingreso a urgencias, la mediana de Cr fue de 1,6 mg/dL (1,1-2,4), los niveles de K⁺ de 5,6 mmol/L (5,3-6,0) y solo el 13% presentaba alguna alteración en el ECG.

La principal causa de hospitalización fue la infección en el 55% de los casos. Cuatro de estos pacientes presentaron LRA estadio 1, sin embargo, se resolvió dentro de las 24 horas posteriores al ingreso. Los tratamientos utilizados en estos pacientes fueron: diuréticos de asa 23%, gluconato de calcio 19% y solución

polarizante 13%. Un paciente (3%) presentó hiperkalemia persistente y requirió inició de HD. La mortalidad de estos pacientes fue del 13%, en este grupo los pacientes fallecieron por complicaciones infecciosas relacionadas con la descompensación de sus comorbilidades (úlceras de pie diabético e infección de partes blandas, peritonitis bacteriana espontánea, entre otras).

Fenotipo de hiperkalemia 3: Infradiálisis

De los 26 pacientes con infradiálisis, el 69% recibió una sesión extra de hemodiálisis durante las primeras 24 horas en el servicio urgencias y fueron dados de alta con modificaciones en su programa de HD crónica, [mediana de hospitalización de 1 día (1 a 3)]. Los 8 pacientes que no se egresaron en las primeras 24 horas, la causa de permanencia hospitalaria fue por un proceso infeccioso y recibiendo su programa de HD crónica. Dos de éstos pacientes fallecieron por las complicaciones infecciosas mencionadas.

Fenotipo de hiperkalemia 4: secundaria a deshidratación o sangrado

De los 15 pacientes en el grupo de deshidratación y sangrado gastrointestinal, el 87% mejoraron rápidamente su condición y fueron dados de alta [duración media de la estancia hospitalaria 2 días (1 a 3 días)]. Todos estos pacientes recibieron tratamiento de hidratación y solo 3 pacientes requirieron la administración intravenosa de gluconato de calcio y solución polarizante para el manejo de la hiperkalemia. Dos pacientes de este grupo fallecieron (13%), ambos durante un procedimiento quirúrgico y no en relación a la hiperkalemia. Los niveles de K de este fenotipo fueron de 5.78 mmol/L (5.29-6.21).

Potasio sérico y electrocardiograma

El veintisiete por ciento de la población de nuestro estudio tenía anomalías en el ECG compatibles con hiperkalemia. Se buscó asociación en los pacientes según sus niveles de potasio sérico, para lo cual dividimos a la población en aquellos con potasio sérico <6 mmol/L y ≥ 6 mmol/L. En el primer grupo se encontraron 79 pacientes y solo el 6% de ellos presentaba alteraciones electrocardiográficas compatibles con hiperkalemia. En este grupo de pacientes, hubo una muerte que ocurrió 9 días después del ingreso hospitalario y se asoció con complicaciones infecciosas. Noventa y seis pacientes tenían potasio igual o superior a 6 mmol/L y el 45% tenía anomalías en el ECG. En este grupo hubo 4 muertes que ocurrieron en las primeras 48 horas de ingreso. Todos estos pacientes tenían niveles de potasio > 6.5 mmol/L.

Desenlaces

En la Tabla 2 se muestran los desenlaces de toda la población estudiada.

Desenlaces	
Días de hospitalización	6 (2-11)
Retiro de inhibidores del SRAA, n (%)	25 (14)
Egreso hospitalario (%)	146 (83)
Mortalidad (%)	29 (17)

Nota: Las variables continuas se expresan como mediana (rango intercuartíl) o media (desviación estándar) según su distribución.
Abreviaturas: SRAA: Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Tabla 2: Desenlaces globales.

Comparación entre fenotipo 1 y 2

Los fenotipos más comunes y parecidos en la evolución fueron el 1 y 2, en la tabla 3 se muestran las comparaciones de las características de ambos. Los días

de estancia hospitalaria en urgencias fueron diferentes entre los dos fenotipos comentados, los pacientes con hiperkalemia secundaria a deterioro de la función renal, tuvieron estancias más prolongadas que los secundarios a fármacos ($p=0,009$). Sin embargo, en los días de estancia hospitalaria total, alta o fallecimiento no se observaron diferencias significativas.

La supervivencia a los 7 días fue peor en aquellos que presentan deterioro de la función renal, aunque no se observa diferencia estadística. Al alta hospitalaria, un total de 25 pacientes (14%) realizaron un cambio de tratamiento, predominando la suspensión de fármacos relacionados con el SRAA (64%).

	LRA o ERC descompensada n=103	Asociado a medicamentos n=31	Valor <i>P</i>
Edad en años	65 (53-78)	64 (53-75)	0,62
Hombre, n (%)	52 (50)	14 (45)	0,68
Diabetes, n (%)	50 (48)	20 (65)	0,09
Potasio sérico, mmol/L	6.2 (5.8-6.7)	5.6 (5.3-6)	<0.001
Inhibidores del SRAA, n (%)	38 (37)	8 (26)	0,29
Betabloqueadores, n (%)	31 (30)	19 (61)	0,003
Espironolactona, n (%)	19 (18)	5 (16)	0,80
Duración de la estancia en urgencias, días	2 (1-3)	1 (1-2)	0,009
Duración de la estancia hospitalaria, días	7 (4-12)	5 (1-10)	0,56
Alta, n (%)	84 (82)	27 (87)	0,42
Mortalidad, n (%)	21 (20)	4 (13)	0,37
Nota: Las variables categóricas se expresan como número de pacientes (porcentaje). Las variables continuas se expresan como mediana (rango intercuartil).			

Tabla 3: Características de los pacientes de los grupos estudiados.

9. DISCUSIÓN

La prevalencia de hiperkalemia depende del valor de corte utilizado y de la población estudiada. En la población general se ha descrito un valor de corte superior a 5 mEq/L en el 1,5% e incluso llega a >6% entre aquellos pacientes con ICC y ERC [29]. En este estudio observamos una prevalencia del 3.3% de los casos y de los cuales se incluyeron para este análisis 2,1 % en el período analizado. En nuestro estudio, por tratarse de un centro de tercer nivel de atención, todos los pacientes presentaban al menos una comorbilidad, siendo las más frecuentes HAS, DM, ERC, ERCT y cirrosis hepática, todas ellas factores de riesgo independientes para el desarrollo de hiperkalemia [21, 30, 31]. Además, muchos de estos pacientes estaban recibiendo fármacos potencialmente asociados a la hiperkalemia, como inhibidores de mineralocorticoides, bloqueadores del SRAA, beta-bloqueadores, AINEs, antibióticos, entre otros.

Según los mecanismos asociados al desarrollo de la hiperkalemia, dividimos a la población en los siguientes grupos: LRA o ERC descompensada, HD inadecuada, asociada a medicamentos y otros. En este último grupo predominó la deshidratación como causa de la hiperkalemia. En ningún paciente se identificó como mecanismo de hiperkalemia la redistribución celular, esto debido al método de identificación de los casos.

La mayoría de los pacientes con HD inadecuada recibieron tratamiento con una sesión de HD extra en urgencias y fueron dados de alta sin complicaciones. Por otra parte, aquellos con deterioro de la función renal y que aún no estaban en tratamiento sustitutivo fueron los pacientes con mayor gravedad y duración de la estancia hospitalaria.

De los 31 pacientes en que la hiperkalemia se consideró asociada al uso de medicamentos, la misma se resolvió rápidamente con la suspensión del medicamento involucrado, solo 4 pacientes presentaron deterioro leve de la función renal con mejoría posterior e importantemente, tuvieron menor estancia en el servicio de urgencias ($p= 0,009$) y fueron dados de alta, aunque la duración de la

estancia hospitalaria no fue diferente en comparación con aquellos con función renal deteriorada, esto se atribuyó a que estos pacientes requirieron una estancia más prolongada debido a complicaciones infecciosas.

Al ingreso al servicio de urgencias se detectaron anomalías ECG relacionadas con la hiperkalemia en 48 pacientes (27%), en otras series, se han reportado alteraciones en el ECG en un mayor porcentaje, en alrededor del 50% [32]. Consideramos que nuestra baja detección de alteraciones puede deberse a la ausencia de reportes de alteraciones no clásicas o menores y además, se reconoce que los pacientes con ERC o ERCT muchas veces no presentan alteraciones electrocardiográficas aún con valores de potasio muy elevados.

Noventa y siete (55%) de nuestros pacientes, según los niveles de potasio sérico e independientemente de los hallazgos del ECG, recibieron al menos uno de los tratamientos ampliamente utilizados para hiperkalemia [18,19,33]. Es importante señalar que, en esta serie, 25 pacientes cambiaron de tratamiento por considerar que los medicamentos que recibían eran la causa de la hiperkalemia, siendo lo más frecuente la eliminación de inhibidores del SRAA.

La mortalidad de los pacientes ingresados en el servicio de urgencias de nuestra institución en el mismo periodo de estudio fue del 7,5% y entre los pacientes incluidos en este estudio fue del 17%. Sin embargo, dada la naturaleza del estudio, esta mortalidad no puede atribuirse a la hiperkalemia misma, consideramos que esta población probablemente presentaba condiciones generales de mayor gravedad que el promedio de toda la población atendida. De hecho, en ningún caso se establece a la hiperkalemia como causa de mortalidad en esta población.

Nuestra principal limitación es que se trata de un estudio retrospectivo, además, estos datos solo reflejan el tipo de pacientes atendidos en nuestra institución. Una segunda limitante que es importante es el hecho de que se excluyó a 37% de la población que llegó con hiperkalemia de acuerdo con nuestras definiciones, así como otros casos en los que en diagnósticos de ingreso no se

estableció que la hiperkalemia estuviese presente y fuera causal del ingreso. En el futuro, estos datos podrían ayudar a orientar las medidas preventivas, especialmente en aquellos pacientes con deterioro conocido de la función renal y aquellos en tratamiento crónico sustitutivo.

10. CONCLUSIONES

En esta cohorte retrospectiva encontramos peores resultados en los fenotipos de hiperkalemia asociada al uso de medicamentos y la atribuida a una alteración de la función renal, lo que podría reflejar un estado más grave de los pacientes. Los pacientes con HD inadecuada e hiperkalemia asociada a deshidratación por pérdidas gastrointestinales tuvieron estancias hospitalarias y egresos más cortos.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Singer GG, Brenner BM. Fluid and electrolyte disturbances. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, et al, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th edition. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 258– 63.
2. Koeppen BM, Stanton BA. Regulation of potassium balance. In: Renal physiology. 3rd edition. Saint Louis (MO): Mosby; 2001. p. 117–54.
3. Mount DB. Causes of hypokalemia. In: Basow DS, editor. UpToDate. Waltham (MA): UpToDate; 2016.
4. Mount DB. Clinical manifestations and treatment of hypokalemia. In: Basow DS, editor. UpToDate. Waltham (MA): UpToDate; 2016.

5. Weiner ID, Linas SL, Wingo CS. Disorders of Potassium Metabolism. In: Johnson R, Fluege J, Fee-hally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2010:118-129
6. Clausen T. Hormonal and pharmacological modification of plasma potassium homeostasis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24:595-605. [Pubmed]
7. Rose BD. Homeostasis del potasio. *Clinical Physiology of acid-base and electrolite disorders*. 5th ed, Mc Graw-Hill, New York, 2001. (Marbán S.L. 2005, edición en español) 372-404.
8. Sterns RH, Cox M, Feig PU, Singer I. Internal potassium balance and the control of the plasma potassium concentration. *Medicine (Baltimore)*. 1981;60:339-54.
9. Velázquez H, Ellison DH, Wright FS : Chloride- dependent potassium secretion in early and late renal distal tubules. *Am J Physiol* 1987; 253: F555– F562.
10. DuBose TD Jr., Codina J, Burges A, Pressley TA : Regulation of H(+)-K(+)-ATPase expression in kidney. *Am J Physiol* 1995. 269: F500–F507.
11. Hebert SC, Desir G, Giebisch G, Wang W : Molecular diversity and regulation of renal potassium channels. *Physiol Rev* , 2005 85: 319– 371, 2005
12. Wang WH: Regulation of ROMK (Kir1.1) channels: New mechanisms and aspects. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006: 290: F14–F19.
13. Grimm PR, Sansom SC: BK channels in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2007; 430–436.
14. Welling PA Regulación de la secreción renal de potasio: Mecanismos moleculares. *Semin Nephrol* 2013; 33 : 215 – 228.
15. Gumz ML, Rabinowitz : Role of circadian rhythms in potassium homeostasis. *Semin Nephrol*, 2013 33: 229–236.
16. Nguyen TQ, Maalouf NM, Sakhaee K, Moe OW: Comparison of insulin action on glucose versus potassium uptake in humans. *Clin J Am Soc Nephrol* ; 2011 6: 1533–1539.
17. Alrashidi TN, Alregaibah RA, Alshamrani KA, Alhammad AA, Alyami RHA, et al. (2020) Hyperkalemia Among Hospitalized Patients and Association Between Duration of Hyperkalemia and Outcomes. *Cureus* 12: e10401.
18. Palmer BF, Carrero JJ, Clegg DJ, Colbert GB, Emmett M, et al. (2021) Clinical Management of Hyperkalemia. *Mayo Clin Proc* 96: 744-762.

19. Lindner G, Burdmann EA, Clase CM, Hemmelgarn BR, Herzog CA, et al. (2020) Acute hyperkalemia in the emergency department: a summary from a kidney disease: Improving Global Outcomes conference. *Eur J Emerg Med* 27: 329-337.
20. DuBose TD Jr (2017) Regulation of Potassium Homeostasis in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 24: 305-314.
21. Turgutalp K, Bardak S, Helvacı I, İşgüzar G, Payas E, et al. (2016) Community-acquired hyperkalemia in elderly patients: risk factors and clinical outcomes. *Ren Fail* 38: 1405-1412.
22. Palmer, Biff F. Clegg, Deborah J. Diagnosis and treatment of hyperkalemia. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2017-12-01, 934-942.
23. Fleet JL, Shariff SZ, Gandhi S, et al. Validity of the International Classification of Diseases 10th revision code for hyperkalaemia in elderly patients at presentation to an emergency department and at hospital admission. *BMJ Open*. 2012; 2:002011.
24. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med*. 2009;169: 1156–1162.
25. Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2: 1-138.
26. Siew ED, Matheny ME (2015) Choice of Reference Serum Creatinine in Defining Acute Kidney Injury. *Nephron* 131: 107-112.
27. KDIGO (2013) Kidney disease improving global outcomes 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 3: 1.
28. Levey AS, Stevens LA (2010) Estimating GFR Using the CKD epidemiology collaboration (CKD- EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis* 55: 622-627.
29. Betts KA, Woolley JM, Mu F, McDonald E, Tang W, et al. (2018) The prevalence of hyperkalemia in the United States. *Curr Med Res Opin* 34: 971-978.
30. Jain N, Kotla S, Little BB, Weideman RA, Brilakis ES, et al. (2012) Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease. *Am J Cardiol* 109: 1510-1513.
31. Muzzarelli S, Maeder MT, Toggweiler S, Rickli H, Nietlispach F, et al. (2012) TIME-CHF Investigators. Frequency and predictors of hyperkalemia in patients ≥ 60

years of age with heart failure undergoing intense medical therapy. *Am J Cardiol* 109: 693-698.

32. Montague BT, Ouellette JR, Buller GK (2008) Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 324-330.

33. Rossignol P, Legrand M, Kosiborod M, Hollenberg SM, Peacock WF, et al. (2016) Emergency management of severe hyperkalemia: Guideline for best practice and opportunities for the future. *Pharmacol Res* 113: 585-591.

34. Aslam S, Friedman EA, Ifudu O (2002) Electrocardiography is unreliable in detecting potentially lethal hyperkalaemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1639-1642.

35. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lainscak M, Agewall S, et al. (2018) Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 4: 180- 188.

36. Trevisan M, de Deco P, Xu H, Evans M, Lindholm B, Bellocco R, et al. (2018) Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail* 20: 1217-1226.

37. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreicher N, et al. (2015) Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care* 21: S212-220.