

Homeostasis y manejo de las alteraciones del potasio en enfermedades renales: Conclusiones de una conferencia de controversias KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome)

Catherine M. Clase^{1,2}, Juan-Jesus Carrero³, David H. Ellison⁴, Morgan E. Grams^{5,6}, Brenda R. Hemmelgarn^{7,8}, Meg J. Jardine^{9,10}, Csaba P. Kovesdy^{11,12}, Gregory A. Kline¹³, Gregor Lindner¹⁴, Gregorio T. Obrador¹⁵, Biff F. Palmer¹⁶, Michael Cheung¹⁷, David C. Wheeler¹⁸, Wolfgang C. Winkelmayer¹⁹ and Roberto Pecoits-Filho^{20,21}; for Conference Participants²²

¹Department of Medicine, McMaster University, Ontario, Canada; ²Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, Ontario, Canada; ³Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁴Division of Nephrology and Hypertension, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, USA; ⁵Department of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA; ⁶Department of Epidemiology, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA; ⁷Department of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; ⁸Department of Community Health Sciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; ⁹Innovation and Kidney Research Program, The George Institute for Global Health, University of New South Wales, New South Wales, Australia; ¹⁰Nephrology Unit, Concord Repatriation General Hospital, Sydney, New South Wales, Australia; ¹¹Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee, USA; ¹²Nephrology Section, Memphis VA Medical Center, Memphis, Tennessee, USA; ¹³Department of Endocrinology, Cummings School of Medicine, University of Calgary, Alberta, Canada; ¹⁴Department of Internal and Emergency Medicine, Buergerspital Solothurn, Solothurn, Switzerland; ¹⁵Universidad Panamericana School of Medicine, Mexico City, Mexico; ¹⁶Department of Medicine, Division of Nephrology, University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA; ¹⁷KDIGO, Brussels, Belgium; ¹⁸Centre for Nephrology, University College London, London, UK; ¹⁹Selzman Institute for Kidney Health, Section of Nephrology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA; ²⁰DOPPS Program Area, Arbor Research Collaborative for Health, Ann Arbor, Michigan, USA; and ²¹School of Medicine, Pontifical Catholic University of Paraná, Curitiba, Brazil

Correspondence: Catherine M. Clase, St. Joseph's Healthcare, Marian Wing, 3rd Floor, M333, 50 Charlton Avenue E, Hamilton, Ontario L8N 4A6, Canada. E-mail: clase@mcmaster.ca; or Roberto Pecoits-Filho, Arbor Research Collaborative for Health, 3700 Earhart Road, Ann Arbor, Michigan 48105, USA. E-mail: Roberto.Pecoits@arborresearch.org
²² The Conference Participants are listed in the Appendix.

Received 9 August 2019; revised 13 September 2019; accepted 30 September 2019; published online 10 October 2019

Kidney International (2020) 97, 42–61; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.018>

KEYWORDS: acute hyperkalemia; chronic hyper-

kalemia; dietary potassium; hypokalemia; plasma potassium; potassium homeostasis; serum potassium
 Copyright © 2019, International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Los trastornos de potasio son comunes en pacientes con enfermedad renal, particularmente en pacientes con trastornos tubulares y baja tasa de filtración glomerular. Un grupo multidisciplinario de investigadores y clínicos se reunieron en octubre de 2018 para identificar la evidencia y abordar controversias en el manejo del potasio. Los temas discutidos abarcaron nuestro más reciente conocimiento sobre la re-

gulación de la excreción tubular de potasio en salud y enfermedad; la relación entre la ingesta de potasio y la evolución cardiovascular y renal, con evidencia creciente que muestra asociaciones beneficiosas con dieta vegetal sin procesar y datos para sugerir un cambio de paradigma de la idea de restricción dietética para fomentar patrones de alimentación que están asociados con una mejoría de resultados; la escasez de datos sobre el efecto de la modificación en la dieta en la restauración de potasio sérico anormal a su rango normal; un nuevo algoritmo de diagnóstico para la hipocalcemia que tiene en cuenta la importancia del contexto clínico en la determinación de la causa, alineando una estrategia educativa con un enfoque práctico para el diagnóstico; y enfoques terapéuticos en el manejo de la hipercalcemia cuando es crónica y en la sala de emergencias de un hospital. En resumen, proporcionamos aquí nuestras deliberaciones de la conferencia sobre homeostasis del potasio en salud y enfermedad, orientación para evaluación y manejo de las discalcemias en el contexto de enfermedades renales y prioridades de investigación en cada una de las áreas anteriores.

Un grupo multidisciplinario de investigadores y clínicos se reunió en octubre de 2018 para identificar evidencia y abordar controversias en el manejo del potasio. Aquí proporcionamos nuestra visión general de la homeostasis del potasio en la salud y la enfermedad y una orientación para la evaluación y el manejo de las discalcemias en el contexto de las enfermedades renales e indicamos las prioridades de investigación.

Homeostasis del potasio

La homeostasis del potasio se logra ajustando la ingesta con la excreción y asegurando una distribución adecuada entre los compartimentos líquidos extra e intracelular. Aproximadamente el 2% del potasio corporal total se encuentra en el líquido extracelular mientras que el 98% del potasio intercambiable se encuentra en el compartimento intracelular, estableciendo el potencial de membrana plasmática en reposo de las células. El riñón es el principal responsable del manteniendo del contenido de po-

tasio corporal total, con intercambio del potasio entre compartimentos reduciendo la fluctuación (por ejemplo, la insulina posprandial desplaza el potasio de la dieta a las células aumentando la actividad de la Na⁺-K⁺-adenosina trifosfatasa [ATPasa] hasta que el riñón excreta la carga de potasio) [1] [2].

Manejo de potasio por el riñón. Aproximadamente el 90% del potasio filtrado se reabsorbe a lo largo del túbulo proximal y asa ascendente de Henle, independiente de la ingesta de potasio [3]. La excreción urinaria de potasio resulta principalmente de la secreción de potasio a lo largo de la nefrona distal sensible a la aldosterona [4]. La secreción tubular de potasio está mediada por 2 tipos de canales apicales de potasio (Figura 1) [5] [6]. El voltaje de la luz electronegativo se genera en gran medida por la reabsorción de sodio a través de los canales epiteliales de sodio localizados en la membrana apical. La aldosterona estimula actividad del canal epitelial de sodio a través de los receptores de mineralocorticoides, que aumentan tanto el número de canales como la probabilidad de apertura [7]. Los principales determinantes de la excreción de potasio son factores que regulan la secreción de potasio a lo largo de la nefrona distal sensible a la aldosterona e incluyen: suministro luminal de sodio y flujo, concentración de potasio en plasma, aldosterona circulante y arginina vasopresina, y estado ácido-base [8]. Una fracción de secreción cortical renal de potasio se reabsorbe, principalmente en la médula; la deficiencia de potasio aumenta la reabsorción de potasio. Las bombas responsables de la absorción de potasio (H, K-ATPasas) también son estimuladas por la aldosterona u otros mineralocorticoides. La elevación del potasio plasmático facilita la excreción de potasio incluso cuando la concentración de aldosterona se mantiene constante [9]. La aldosterona activa los canales de sodio epiteliales [10] y conduce a una retención de sodio y también a una reducción de la concentración plasmática de potasio, y al menos durante la infusión exógena, esto refleja predominantemente una entrada de potasio en las células [11]. Cuando la secreción de aldosterona es estimulada por depleción del volumen de líquido extracelular, típicamente mediado por angiotensina II, la disminución de la llegada de sodio al túbulo contor-

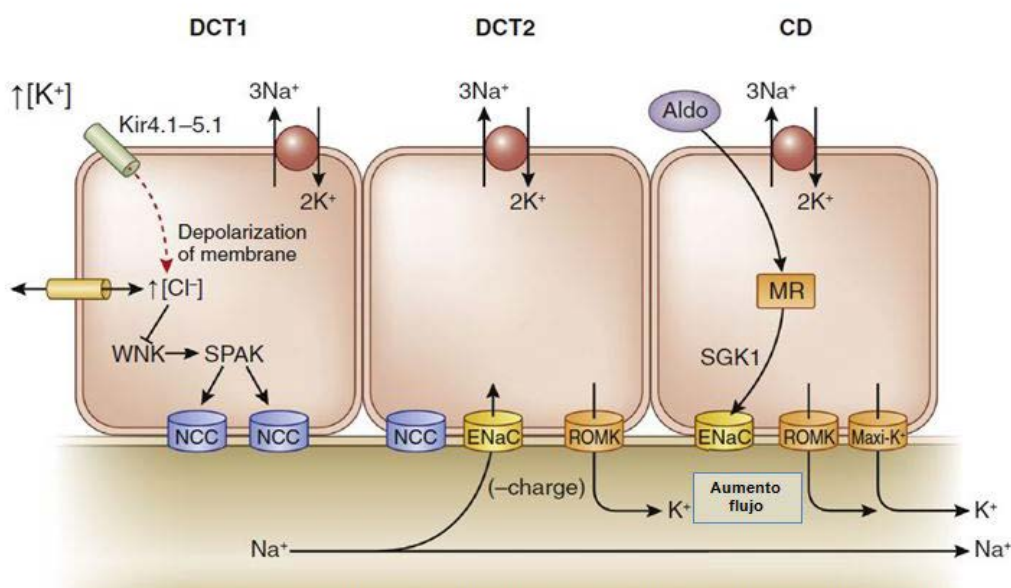


Figura 1: Mecanismos de secreción de potasio por la nefrona distal mostrando el tubo contorneado distal (DCT) subsegmentos 1 y 2 y el tubo conector/colector (CNT/CD). El Na es reabsorbido por el DCT primariamente por el cotrasportador Na/Cl sensible a la tiazida (NCC). Este proceso es estimulado cuando la concentración de K plasmática es baja, a través de un efecto dependiente sobre los canales de K Kir4.1-5.1. Esto reduce el Cl celular activando la Ste20 relacionada a la quinasa rica en prolina/alanina (SPAK), la cual activa el NCC. Cuando la concentración de K en el plasma aumenta, la conversión sucede. Adicionalmente, la aldosterona secretada activa los canales de sodio epiteliales (ENaC) en el DCT2 y CNT/CD. Allí, el Na es reabsorbido electrogénicamente, lo cual conduce la secreción de K a través de ambos los canales renales medulares exteriores (ROMK) y los canales Maxi-K. Aldo: aldosterona. MR: receptor mineralcorticoide. SGK1: regulador glucocorticoide de la quinasa 1 serica. WNK: quinasa “con-no-lisina”. Reproducido de Am J Kid Dis, Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and Pathophysiology of potassium homeostasis: core curriculum 2019, volumen 74, 682-695. 2019 con permiso de National Kidney Foundation, Inc⁶.

neado distal y al conducto colector previene la pérdida de potasio, a pesar de la secreción estimulada [12]. En contraste, cuando la secreción de aldosterona en plasma está mediada por aumento la concentración de potasio en plasma, juega un papel crítico en defensa contra la hipercalemia a través de los efectos renales y extrarrenales [9]. Trabajos recientes han descrito ritmos circadianos [13] [14] [15] [16] y dimorfismo sexual [17] [18] [19] (resumido en Palmer y Clegg6) afectando el manejo tubular y un canal BK colónico sensible a la aldosterona [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [28]; si estos hallazgos conducirán a mejores oportunidades para la individualización de la atención o posible nuevos objetivos farmacológicos aún no están definidos.

El interruptor de potasio. El síndrome de Gitelman y el Pseudohipoaldosteronismo tipo 2 ayudaron a identificar un papel previamente no reconocido para el túbulo contorneado distal modulando la excreción renal de potasio. En la primera, la

disfunción del cotransportador de NaCl sensible a tiazidas conduce a la pérdida masiva de potasio y la hipocalemia [29]. Y en la segunda, una mayor actividad de cotransportador de NaCl conduce a retención de potasio e hipercalemia [30] [31]. La concentración plasmática de potasio es un factor predominante que regula la actividad de cotransportador de NaCl sensible a tiazidas [32] y también controla la secreción de aldosterona [33]. Los efectos de la concentración plasmática de potasio en la secreción distal de potasio son amplificados por efectos a lo largo del túbulo proximal y el asa de Henle, modulando así la excreción de potasio. Juntas, estas ideas han resuelto en gran medida la “paradoja de la aldosterona” [34] [35], la observación de que una sola hormona, la aldosterona, puede mediar la retención de sodio en algunas situaciones y la excreción de potasio en otras. En otras palabras, la hipercalemia estimula la secreción de potasio sin retención de sodio, y en la depleción de volumen, el sodio es retenido pero el potasio no se pierde. La aldosterona también activa el transporte de so-

dio y el potasio a lo largo de la nefrona distal sensible a la aldosterona fosforilando los receptores de mineralocorticoides en las células intercaladas, lo que reduce su actividad. Bajo estas condiciones, la aldosterona estimula la reabsorción electrogénica de sodio y, por lo tanto, la secreción de potasio en las células principales [36]. En contraste, cuando se estimula la aldosterona en el contexto de depleción de volumen de líquido extracelular, la angiotensina II defosforila los receptores de mineralocorticoides en las células intercaladas, permitiendo que la aldosterona active las bombas protón apical (H-ATPase y H, K-ATPases) y el intercambiador de cloruro / bicarbonato, pendrin. Esto proporciona un camino para la absorción electroneutral de cloruro de sodio, previniendo la pérdida excesiva de potasio [37].

Efectos diuréticos Los diuréticos de asa y túbulo contorneado distal causan pérdida de potasio. Los diuréticos que actúan sobre el túbulo contorneado distal son más potentes, causando una kaliuresis inicial al aumentar el flujo distal y suministro de sodio. Este efecto disminuye con el uso crónico y la hipocalemia está estrechamente relacionada con la elevación en la concentración de aldosterona [38], con reducción típica de la concentración de potasio en plasma de solo 0.2 mmol / 1.39 La hipercalemia puede resultar de diuréticos ahorradores de potasio que inhiben la actividad del canal de sodio epitelial en la parte sensible a la aldosterona de la nefrona distal, especialmente con la edad avanzada, riñón con afectación renal o administración conjunta de otras drogas [40].

Homeostasis de potasio en la enfermedad renal crónica. La hipercalemia es poco frecuente cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) es mayor de 60 ml / min por 1.73 m² y aumenta la prevalencia con TFG inferior [41] [42] [43]. La hipercalemia en personas con TFG preservada es menos frecuente y se asocia más comúnmente con pseudohipercalemia, aumentos transitorios de potasio causado por el desplazamiento celular y el deterioro de la excreción de potasio inducido por fármacos [44]. La homeostasis en situaciones con baja población nefronal resulta de un aumento adaptativo en la secreción de potasio en las nefronas restantes, 45 que se cree que es similar a lo que ocurre en personas

sanas sometidas a alto consumo de potasio en la dieta. La carga crónica de potasio aumenta la capacidad secretora de la nefrona distal para que la excreción renal de potasio aumente significativamente para cualquier concentración plasmática de potasio. El aumento de la secreción de potasio bajo estas condiciones ocurre en asociación con cambios estructurales caracterizados por hipertrofia celular, aumento de la densidad mitocondrial y proliferación de la membrana basolateral en las células de la nefrona distal y las células principales del conducto colector [46]. El aumento del potasio sérico y los mineralocorticoides inician independientemente la amplificación proceso, que se acompaña de un aumento en la actividad de Na⁺-K⁺ATPase. La pérdida de masa renal también conduce a un aumento en el flujo y distribución de sodio y reabsorción de sodio en el tubo colector en las nefronas restantes [47]. El aumento de la entrada de sodio apical proporciona un efecto estimulante adicional sobre la actividad Na⁺-K⁺ATPase. A pesar de esta adaptación, la capacidad de aumentar la secreción de potasio en respuesta a una carga exógena es limitada y la hipercalemia puede resultar incluso con aumentos modestos en ingesta de potasio (*Figura complementaria S1*) [48] [49]. Cuando TFG es <15 ml / min por 1.73 m², pequeñas pérdidas de la función renal requieren aumentos progresivamente más pronunciados de la concentración de potasio en suero para mantener el equilibrio total de potasio en el cuerpo. Por encima de ese umbral, se desarrolla hipercalemia debido a la disminución del suministro distal de sodio (como en personas con insuficiencia cardíaca descompensada), reducciones en la actividad mineralocorticoide (como en el hipoaldosteronismo hiporeninémico en personas con diabetes), o función anormal del túbulo colector (como en personas con enfermedad renal tubulointersticial [44] [50] [51] (*Figura 2*).

Ingesta de potasio y resultados en salud y enfermedad

Fuentes dietéticas y medición de la ingesta de potasio. Frutas y verduras, la carne, las aves y el pescado son importantes fuentes de potasio (*Tabla complementaria S1*). Los patrones de alimentos

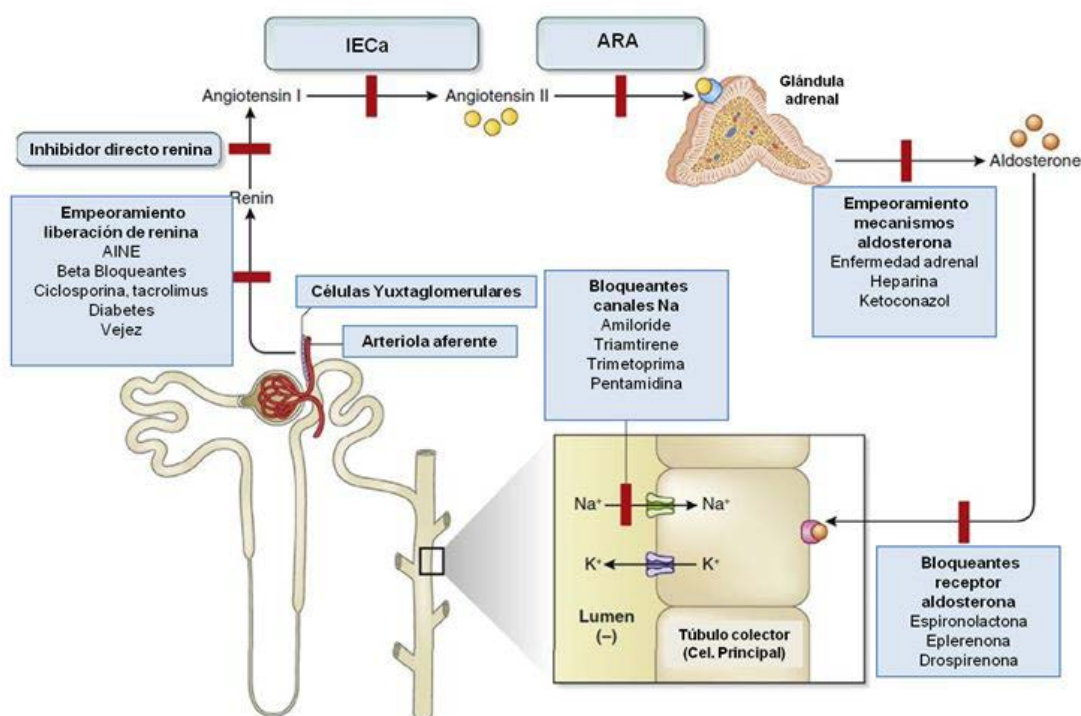


Figura 2: El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la regulación de la excreción renal de K. Estados de enfermedad o drogas que interfieren en cualquier punto, a lo largo de este sistema pueden empeorar la secreción renal de K e incrementar el riesgo de hiperK. En muchos pacientes este riesgo está magnificado como resultado de disturbios en muchos sitios a lo largo del sistema. NSAIDs: antiinflamatorios no esteroideos. IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. ARA: antagonistas del receptor de la angiotensina. Adaptado de N Eng J Med, Palmer BF. Manejando la hiperkalemia causada por inhibidores del SRAA, vol 351, pg 585-592. Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society. Reimpreso con permiso de Massachusetts Medical Society⁵¹

asociados con la ingesta de potasio y las fuentes de potasio en la dieta varían en todo el mundo [52] [53]; el estimado diario de la ingesta de potasio oscila entre aproximadamente 52 mmol (2,1 g) en China, 68 mmol (2.6 g) en los Estados Unidos, a 125 mmol (4.8 g) en España [53] [54] [55]. Las dietas ricas en potasio son generalmente consistentes con patrones dietéticos considerados saludables; una típica dieta mediterránea puede proporcionar hasta 155 mmol / d (6 g / d) de potasio, mientras que un enfoque dietético para control de hipertensión (DASH) contribuiría hasta 120 mmol/d (4,7 g / d) [56]

La biodisponibilidad del potasio en la dieta está influenciada por el consumo de otros nutrientes que afectan el metabolismo del potasio (la ingesta de carne conduce a la producción neta de ácido, pero la ingesta de frutas y verduras conduce a una producción neta de base) junto a otros nutrientes como vitaminas, antioxidantes, carbohidratos y fibra. En

comparación con carne con alto contenido de potasio, frutas y verduras con alto contenido de potasio, pueden promover la entrada intracelular de potasio y excreción de potasio en heces al aumentar el volumen fecal a través de la fibra dietética [57]. Los sustitutos de la sal, aditivos alimentarios y conservantes son importantes fuentes ocultas de potasio que contribuyen significativamente a la ingesta diaria total (p. ej., los conservantes de potasio en la carne preparada pueden agregar 300-575 mg de potasio por 100 g de ingesta) [58] [59] [60]. El uso de cloruro de potasio en la sustitución de sal está aumentando, en parte como resultado de las campañas de salud pública internacional para reducir el consumo de sodio. Típicamente el 20% de la sal se reemplaza por cloruro de potasio, agregando aproximadamente 12 mmol / d (0.45 g / d) a la ingesta habitual [61]. La seguridad de la sustitución, particularmente en etapas más avanzadas de enfermedad renal crónica (ERC), requiere mayor investigación.

La (*Tabla complementaria S2*) describe las ventajas y errores de los métodos disponibles para estimar el potasio en la dieta.

Potasio dietético en la población general. Un reciente metaanálisis de 22 ensayos clínicos y 11 estudios de cohortes en la población general concluyó que el aumento de potasio en la ingesta redujo la presión arterial sistólica en 3.5 mm Hg (95% intervalo de confianza [IC]: 1.8–5.2) y la presión diastólica 2.0 mm Hg (IC 95%: 0.9–3.1), 62 principalmente en pacientes adultos con hipertensión y sin una relación clara de dosis-respuesta [63] [64]. Los metanálisis de los ensayos de suplementación con potasio versus placebo informan un resultado consistente en reducción del riesgo de accidente cerebrovascular (cociente de riesgos, 0,76; IC del 95%: 0.66–0.89) [65] [66] pero no enfermedad cardiovascular o coronaria [62].

Potasio en la dieta en personas con ERC. Para prevenir la hipercalemia en pacientes con ERC avanzada y etapa final de enfermedad renal que se someten a hemodiálisis, las pautas basadas en opiniones recomiendan una dieta baja en potasio (*Tabla complementaria S3*). Esta práctica está muy extendida y los estudios que evalúan el cumplimiento de las recomendaciones dietéticas en los pacientes sometidos a hemodiálisis informan constantemente de la baja ingesta de potasio con la correspondiente baja ingesta de frutas, verduras y otros compuestos derivados de plantas (por ejemplo, fibra, vitamina C y carotenoides) [67] [68]. Sin embargo, estudios observacionales en personas con ERC o ERC en fase terminal informan asociaciones débiles entre la ingesta de potasio en la dieta y la concentración sérica de potasio [69] [70] [71] [72] desafiando la creencia de que la cantidad del potasio consumido influye fuertemente en la concentración de potasio. En un estudio de equilibrio en 1990 sobre personas sanas, la carga de potasio (400 mmol / d) aumentó la excreción de potasio en 3.7 veces en 24 horas (que rápidamente volvió a la línea de base cuando se interrumpió la suplementación) con 1.1 veces de aumento de potasio en plasma [73]. Se han observado efectos similares en metaanálisis de ensayos de suplementos de potasio en los que la diferencia de medias ponderada excreción de potasio en orina fue de 46 mmol / d (IC 95%: 38-54) pero el aumen-

to correspondiente en el potasio sérico fue de 0.14 mmol / l (IC 95%: 0.09–0.19) [74]. Los estudios comparables en pacientes con ERC son escasos. En la década de 1940, los estudios en 15 personas con ERC que consumieron de 2 a 5 g de sales de potasio mostraron alteración del aclaramiento renal de potasio y potasio circulante elevado [75] [76] que conduce a la precaución en el uso de diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueantes del receptor de angiotensina en pacientes con ERC avanzada. En otro estudio de pacientes sometidos a hemodiálisis, una ingesta oral de 0.25 mmol / kg de cloruro de potasio aumentó el potasio sérico en 0.4 mmol / l a las 3 horas [77]. En la ERC se producen múltiples mecanismos compensatorios para mantener la homeostasis del potasio, incluida la disposición intracelular del potasio de la dieta [78] (p. ej., amortiguación extrarrenal influenciada por el equilibrio ácido [79] secreción de insulina [80] [particularmente cuando está acompañado de carbohidratos y azúcar concomitantes [77] y aumento de la excreción en colon [20] (atribuido al aumento del número de canales de potasio de gran conductancia en células epiteliales del colon) [20] [81]. Todos los informes mencionados anteriormente utilizan dosis de suplementos de potasio que exceden las diferencias que generalmente se logran con la dieta. Múltiples informes observacionales en diferentes grados de ERC exploran la asociación entre la ingesta de potasio en la dieta y resultados que son importantes para los pacientes (*Tabla 1*) [69] [71] [82] [83] [84] [85] [86] [87] [88] [89]. En la mayoría de ellos, el alto consumo de potasio se asoció con un menor riesgo de muerte o progresión de la enfermedad renal. No está claro si las asociaciones observadas se explican por la ingesta de potasio o porque el potasio sea marcador del elevado consumo de vegetales [90] [91] [92] o patrones de alimentación específicos, [93] [94] [95] ya que ambos se han asociado con mejores resultados en personas con y sin enfermedad renal. Estudios observacionales en pacientes con ERC, [96] en receptores de trasplante renal, [97] y en pacientes sometidos a hemodiálisis [98] se ha asociado una ingesta de vegetales elevada con menor mortalidad cardiovascular. No fueron reportadas las concentracio-

Tabla 1: Estudios de asociación entre ingesta de K, eventos de ERC y mortalidad

Estudio	Población	Valoración ingesta K	Definición de eventos	Factores asociados con la mayor ingesta de K
Araki <i>et al.</i> , 2015 ⁸²	623 pacientes japoneses con diabetes y FGe ≥ 60 ml/min/1.73 m ² reclutados entre 1996-2003 y seguimiento hasta 2013	Recolección de orina 24 h basal	Reducción del FGe $\geq 50\%$ o progresión a ERC E4 o tasa anual de descenso de FGe	riesgo de ambos eventos: enlentecimiento de la tasa anual de la reducción de FGe
Smyth <i>et al.</i> , 2014 ⁷¹	Análisis <i>post hoc</i> de estudios ONTARGET y TRANSCEND; > 30.000 pacientes de 18 países con enfermedad vascular o diabetes con daño orgánico	Estimación de K urinario 24 h desde muestra simple de orina	eGFR $\downarrow \geq 30\%$ or CD, or FGe $\downarrow \geq 40\%$ or CD, or rápida progresión, o duplicación de la SCR o CD, o progresión de proteinuria	\downarrow riesgo de progresión de CKD
Kieneker <i>et al.</i> , 2016 ⁸⁵	5315 participantes holandeses entre 28-75 años en el estudio PREVEND y seguimiento por una media de 10,3 años	Recolección basal de 2 muestras de orina de 24 h y en el punto medio de seguimiento	Incidencia CKD	\downarrow riesgo de incidencia de CKD
Smyth <i>et al.</i> , 2016 ⁸⁸	544,635 participantes en the NIH-AARP Diet and Health Study, edad 51-70 años	FFQ para valorar ingesta de K sobre el año precedente	Muerte de causa renal o necesidad de diálisis	\downarrow riesgo de riesgo de ambos eventos renales
Leonberg-Yoo <i>et al.</i> , 2017 ⁸⁶	Análisis <i>post hoc</i> del estudio MDRD, 812 pacientes, 15-70 años con CKD G2-G4	Estimada de la recolección basal de orina 24 h y en múltiples períodos de tiempo	Inicio de diálisis crónica o trasplante renal; muerte de todas las causas.	No asociación con tratamiento de reemplazo renal, asociación con \downarrow del riesgo de muerte
Mirmiran <i>et al.</i> , 2018 ⁸⁷	1780 participantes del estudio Tehran Lipid and Glucose y seguimiento de 6,3 años.	168-item FFQ validados	Incidencia de CKD	No asociación
He <i>et al.</i> , 2016 ⁸⁴	3939 participantes de 21-74 años con CKD (FG 20-70 ml/min/1.73 m ²) del estudio CRIC	Estimada de la recolección de orina de 24 h, basal y a 1 y 2 años de seguimiento.	Caída de la mitad del FG o ESKD; muerte de todas las causas	\uparrow del riesgo de progresión de la CKD, no asociación con riesgo de muerte.
Noori <i>et al.</i> , 2010 ⁸⁹	224 pacientes en HD crónica del estudio NIED	K en orina de 24 hs estimado desde FFQ	Muerte de todas las causas	\uparrow riesgo de muerte cuando comparan ingestas extremas
Eisenga <i>et al.</i> , 2016 ⁸³	Cohorte prospectiva de 705 receptores de trasplante estables	Recolección simple orina de 24 hs y FFQ	Fallo del injerto y muerte de todas las causas	\downarrow riesgo de fallo del injerto y muerte
Kim <i>et al.</i> , 2019 ⁸⁹	1821 participants aged 20-75 yr with CKD G1-G5 (nondialysis) in the KNOW-CKD study	24 h urine collection at baseline; spot urine	Composite of GFR $\downarrow \geq 50\%$ or ESKD	\downarrow risk of CKD progression
Kim <i>et al.</i> , 2019 ⁸⁹	1821 participantes de 20-75 años con CKD G1-G5 (no en diálisis) del estudio KNOW-CKD	Recolección basal orina de 24 hs, muestra aislada	$\downarrow \geq 50\%$ del FG o ESKD	\downarrow riesgo de fallo del injerto y muerte

CKD, enfermedad renal crónica. CRIC, Chronic Renal Insufficiency Cohort; eGFR, tasa estimada de filtrado glomerular; ESKD, enfermedad renal terminal. FFQ, Encuesta dietética. HD, hemodiálisis. K: potasio. KNOW-CKD, Korean Cohort Study for Outcome in Patients with CKD; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; NIED, Nutritional and Inflammatory Evaluation in Dialysis; NIH-AARP, National Institutes of Health-American Association of Retired Persons
 ONTARGET, Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial; PREVEND, Prevention of renal and vascular end-stage disease; SCR, creatinina sérica. TRANSCEND: Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Inhibitors Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease

nes de potasio ni la incidencia de hipercaliemia. Pocos ensayos han evaluado el impacto de la modificación de potasio en la dieta en personas con ERC. Un reciente ensayo controlado aleatorio de 42 pacientes con ERC G3a – G4 comparó el consejo dietético centrado en la restricción de potasio (con poliestirenosulfonato de sodio si no se alcanzó el potasio en suero $\leq 4,5$ mmol / l) con asesoramiento nutricional general durante 24 meses; se observaron reducciones significativas en la puntuación de neuropatía con la restricción de potasio [99]. Otro ensayo controlado aleatorio de pacientes con ERC G4, hipertensión pero sin diabetes, comparó frutas y verduras ricas en alcalinos con bicarbonato de sodio durante 1 año, sin observar cambios en el potasio sérico o episodios de hiperpotasemia [100]. Finalmente, 2 estudios piloto que investigan la seguridad y la aceptabilidad de una dieta DASH en pacientes con ERC G3a–G3b no informaron cambios en el potasio plasmático y ningún evento adverso de hipercaliemia después de 2 semanas [101] y 5 semanas. Si la suplementación con potasio condiciona renoprotección está siendo examinado en el estudio “K en ERC” [72]. No hay una evidencia directa en apoyo de la recomendación actual para restringir el potasio en la dieta en pacientes con ERC; sin embargo, tampoco encontramos evidencia de que el aumento de la in-

gesta de potasio o la liberalización de las restricciones de potasio, en pacientes con ERC avanzada sea seguro. Mientras reconocemos que la restricción de potasio en la dieta es una estrategia válida para tratar la hipercaliemia aguda, planteamos la hipótesis de que la restricción de potasio como estrategia general para prevenir la hipercaliemia en personas con ERC puede privar a los pacientes de los efectos beneficiosos asociados con las dietas ricas en potasio. Recomendamos que se realicen ensayos intervencionistas para clarificar unos consejos óptimos de potasio en la dieta para pacientes con ERC (Tabla 2). En ausencia de este trabajo, sugerimos desarrollar material educativo que muestre el contenido de potasio en alimentos, que promuevan alimentos bajos en potasio a base de vegetales para usar cuando los médicos crean que cambiar los alimentos ricos en potasio está clínicamente indicado, con énfasis en un patrón dietético saludable general como la dieta mediterránea y el índice de alimentación saludable.

Hipopotasemia

La hipopotasemia, definida como una concentración de potasio $<3,5$ mmol/l, afecta aproximadamente del 1% al 3% de la población general y con ERC, y su prevalencia e importancia clínica son poco reconocidas (Tabla 3) [103] [104] [105] [106] [107] [108] [109] [110] [111] [112]

Tabla 2: Resumen de evidencias y recomendaciones de investigación para dietas de K en CKD

Qué sabemos	Qué pensamos	Investigaciones futuras
Las dietas ricas en K son consistentes con patrones dietéticos saludables ricos en frutas y verduras La suplementación de K, a nivel de población general, reduce la presión arterial y disminuye el riesgo de accidente cerebrovascular En personas con ERC, las estimaciones de K en la dieta se correlacionan mal con K circulante	La restricción dietética generalizada de K en personas con ERC puede privarlos de otros efectos beneficiosos y nutrientes de las dietas ricas en K	Investigar el efecto de la restricción dietética de K en la ERC sobre los niveles circulantes. Investigar el efecto de las dietas ricas en frutas y verduras en la ERC Desarrollar nuevos métodos y validar los métodos existentes para estimar la ingesta dietética de K + en personas con ERC Evaluar el impacto de K + en la dieta sobre la concentración sérica en personas con ERC Evaluar los efectos de la restricción dietética de K + en personas con ERC sobre los resultados clínicamente importantes, incluidos los daños Evaluar los efectos de la ingesta ilimitada de frutas / verduras en el riesgo de hipercalemia en personas con ERC avanzada o que se someten a diálisis

CKD, enfermedad renal crónica; K, potasio.

Tabla 3: Resumen de estudios que describen prevalencia y eventos asociados con hipokalemia

Tipo estudio	No CKD	CKD	HD	PD
Prevalencia				
Población General	1.9%–2.7% ^{103,108} Precolonoscopia: 4.2% ¹⁰⁹ Bypass Preelectivo: 1.4% ¹¹⁰ Urgencias: 5.5%–11% ^{111,112} Hospitalizaciones: 12% ¹¹³	2.0%; 1.6%; 3.0%; 3.2% ^{103,104,106,114}	1.4% ¹¹⁵	5.4%–27.9% ^{115, 116, 117, 118, 119}
Comorbilidades específicas	Hiperaldosteronismo Primario: 56% ¹²⁰ Hipertensión: 3.8% ¹²¹	CHF: 19% (K ⁺ < 4 mmol/l) ¹⁰⁵		
Eventos				
Mortalidad de todas las causas	HR: 1.5 (3 vs. 4.2 mmol/l K ⁺) ¹⁰³ ; 2.8 (2.9–3.4 vs. 4.1–4.4) ¹²¹ ; 1.0 (NS) (< 3.5 vs. ≥ 3.5 mmol/l) ¹⁰⁸ ; 1.2 (< 3.5 vs. 3.5–5.4 mmol/l) ¹²²	HR: 1.6 (3 vs. 4.2 mmol/l K ⁺) ¹⁰³ ; IRR: 3.1 (< 3.5 vs. 4.5–4.9 mmol/l) ¹⁰⁴ ; HR: 1.6 (< 4 vs. 4–4.9 mmol/l) ¹⁰⁵ ; 2.0 (< 3.5 vs. 4–4.9 mmol/l) ¹⁰⁶ ; 1.7 (< 3.8 vs. 3.8–5.5 mmol/l) ¹¹⁴	HR 1.14 (0.88–1.46) (< 4.5 vs. ≥ 4.5 mmol/l) ¹¹⁵ ; 1.03 (0.97–1.09) (< 4 vs. 4–5 mmol/l) ¹²³	HR: 1.4 (< 4.5 vs. ≥ 4.5 mmol/l) ¹¹⁵ ; 1.1 (NS) (< 3.5 vs. 4–4.5 mmol/l) ¹¹⁶ ; 1.8 (< 3.5 vs. ≥ 3.5 mmol/l) ¹¹⁸ ; 1.8 (3–3.5 vs. 4–4.5 mmol/l) ¹¹⁹
Mortalidad CVD	HR: 1.1 (3 vs. 4.2 mmol/l K ⁺) ¹⁰³	HR: 1.2 (3 vs. 4.2 mmol/l K ⁺) ¹⁰³ ; 1.7 (< 4 vs. 4–4.9 mmol/l) ¹⁰⁵		HR 1.1 (NS) (< 3.5 vs. 4–4.5 mmol/l) ¹¹⁶
MACE		IRR: 1.9 (< 3.5 vs. 4.5–4.9 mmol/l) ¹⁰⁴		
ESRD	HR: 1.4 (3 vs. 4.2 mmol/l K ⁺) ¹⁰³ ; 0.8 (NS) (< 3.5 vs. ≥ 3.5 mmol/l) ¹⁰⁸	HR: 1.2 (3 vs. 4.2 mmol/l K ⁺) ¹⁰³ ; 1.0 (NS) (< 3.5 vs. 4–4.9 mmol/l) ¹⁰⁶		

CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; CKD, enfermedad renal crónica; CVD, enfermedad cardiovascular; ESRD, enfermedad renal terminal; HD, hemodiálisis; HR, hazard ratio; IRR, tasa incidencia; MACE, mayor adverse cardiovascular events; NS, not statistically significant; PD, peritoneal dialysis.

[113] [114] [115] [116] [117] [118] [119] [120] [121] [122] [123]. Así, los pacientes en diálisis a los que generalmente se les atribuye un alto riesgo de hiperpotasemia, también pueden tener hipocalemia, con una prevalencia estimada del 1% al 2% entre los que reciben tratamiento con hemodiálisis y que puede llegar al 5%–22% entre los tratados con diálisis peritoneal, aunque esta tasa varía según el país [115] [116] [117] [124]. La pérdida renal de potasio como consecuencia del uso de fármacos es una causa común de hipopotasemia en adultos (Tabla complementaria S4) [125] [126] [127] [128] [129] [130] especialmente con tiazidas, que aumentan el riesgo de hipopotasemia 5 veces [131]. Otros diagnósticos comunes incluyen la hipertensión minerolocorticoide-dependien-

te, las tubulopatías y las pérdidas gastrointestinales [132] [133]. Casi una cuarta parte de los pacientes de alto riesgo presentan hipopotasemia después de la preparación intestinal para una colonoscopia [109]. En pacientes en diálisis, las causas más habituales son el uso de concentraciones bajas de potasio en el líquido de diálisis, la restricción dietética de potasio y la desnutrición [117] [118] [123]. En la hipopotasemia aguda grave, se estima que del 25% al 66% pueden presentar cambios en el electrocardiograma (ECG), como una onda U y arritmias ventriculares [111] [112] [134] [135]. El riesgo de mortalidad asociado con hipocalemia puede ser mayor que el asociado con hiperpotasemia, incluso en pacientes con ERC y en diálisis [103] [104] [114] [116] [119] [121]; sin embargo, los es-

tudios que relacionan hipocalcemia con resultados adversos son observacionales y con variables de confusión no-controlada [105] [108] [114] [136]. Sugerimos un enfoque novedoso y práctico para hipopotasemia, identificando las causas más comunes (Figura 3) [29] [133] [137] [138]. Mediante la historia clínica y la exploración física se puede diagnosticar la hipopotasemia provocada por medicamentos o la relacionada con pérdidas por el tracto gastrointestinal. La presencia de hipopotasemia con hipertensión y FG normal debería hacer sospechar un hiperaldosteronismo; en esos casos el cociente renina:aldosterona en sangre puede ser diagnóstico [139]. Para las pruebas bioquímicas iniciales, sugerimos que se suspendan solo los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides; sin embargo, en pacientes con un alta probabilidad de hiperaldosteronismo antes del test y los que tengan resultados dudosos del cociente renina:aldosterona, la prueba del cociente renina:aldosterona debe repetirse o hacerse después de suspender los diuréticos y inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) [140]. Esta estrategia puede conducir al diagnóstico de un adenoma suprarrenal tratable de forma quirúrgica [137] [138] [141]. Es importante, conocer que la interpretación del cociente renina:aldosterona depende de los métodos de cada laboratorio, incluido el límite inferior de detección de renina. En pacientes normotensos sin causa evidente de hipopotasemia, la medición en una muestra de orina de la concentración de sodio y cloro ayuda a diferenciar una tubulopatía de causas subrepticias [133] y las tubulopatías hereditarias pueden confirmarse con pruebas genéticas [142]. Cuando no se encuentra una explicación clínica, se ha sugerido medir potasio en orina, particularmente la proporción concentración de potasio y creatinina [143] [144] [145] aunque la evidencia reciente sugiere que esta medida tiene una alta variabilidad intraindividual y falta de especificidad [146] [147]. El gradiente de potasio transtubular, propuesto como herramienta diagnóstica, tiene demasiadas limitaciones para su recomendación [133] [145] [148] [149]. En la (Tabla complementaria S5), se resumen etiologías raras. El tratamiento de la hipopotasemia tiene como objetivo prevenir las complicaciones a corto y largo plazo sin precipitar hiperpotasemia [113] [150].

Múltiples estudios observacionales sugieren que el rango óptimo de potasio es de 4 a 5 mmol/l, [103] [105] [110] [115] [119] pero no se ha definido el umbral de concentración de potasio para iniciar el tratamiento, aplazar procedimientos electivos y derivar al servicio de urgencias. Si se trata de una forma aguda, las decisiones generalmente dependen de la gravedad de la hipocalcemia y de la presencia de síntomas o anomalías en el ECG [134]. En un paciente con hipopotasemia grave y parálisis, es importante distinguir una parálisis periódica hipopotasémica de otras causas de hipocalcemia, por el riesgo postterapéutico de hiperpotasemia y recaída en el primer caso [144]. Si la hipocalcemia es el reflejo de un déficit de potasio, cada bajada de 0,3 mmol/l de potasio sérico corresponde a un déficit corporal de aproximadamente 100 mmol de potasio [134]. Los suplementos orales son seguros y generalmente se prefieren al aporte intravenoso si la situación no es crítica [74]. Sin embargo, la mayoría de las presentaciones orales tienen un contenido de potasio relativamente bajo (Tabla suplementaria S6), y es necesaria una monitorización seriada [122] [151]. El cloruro potásico intravenoso a una velocidad de hasta 20 mmol/h puede ser una alternativa segura en personas con hipopotasemia severa y cuando la ingesta oral no sea posible; es necesario tener en cuenta que altas concentraciones de cloruro de potasio por vía periférica puede causar dolor o esclerosis [150] [152]. El tratamiento con potasio puede aumentar la concentración de sodio en el suero [153] y por lo tanto se requiere precaución en la corrección de la hipopotasemia en pacientes con hiponatremia concomitante grave. Las estrategias para tratar la hipopotasemia crónica deben ser adoptados según la causa subyacente (por ejemplo, la interrupción de los diuréticos si existen terapias alternativas). El aporte crónico de potasio puede ser caro, mal tolerado y precisar un alto número de comprimidos. La iniciación de los inhibidores de SRAA es una alternativa, ya que como antagonistas de los receptores de mineralocorticoides/diuréticos ahorradores de potasio, son en general más eficaces y posiblemente mejor tolerados que los suplementos de potasio [154] [155] [156] [157] [158] [159]. La hipomagnesemia concomitante probablemente no se diagnostica lo suficiente, pero es importante para corregir la hipocalcemia [160] [161].

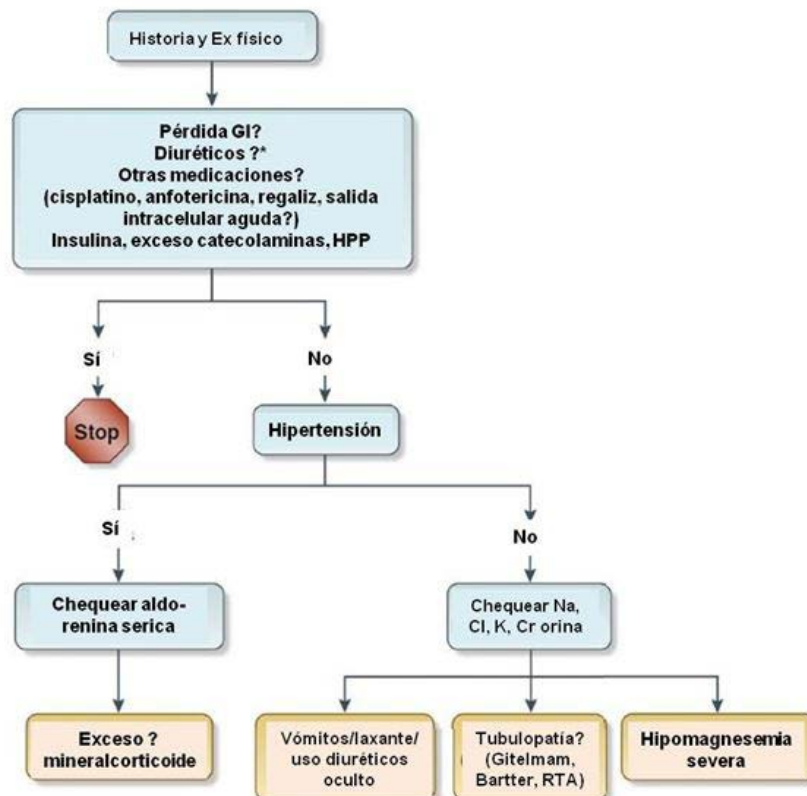


Figura 3: Algoritmo diagnóstico pragmático de Hiperkalemia. * Si la hipoK parece desproporcionadamente severa para la dosis de diuréticos, también se puede considerar exceso de aldosterona. ** Idealmente, después de corregir los niveles de K serico, en pacientes sin ingesta de antagonistas del receptor mineralcorticoide. Otras medicaciones incluyendo los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o los bloqueantes del receptor de angiotensina, pueden continuar en la mayoría de los casos; interpretación dependiente de la metodología del laboratorio local ^{137, 138}. *** Presentación típica: vómitos, Na/Cl urinario > 1,6, bajo Cloro urinario; laxante: Na/Cl urinario < 0,7, Cloro urinario alto; uso activo de diuréticos: similar a tubulopatía; tubulopatía: K/Creatinina urinaria > 2,5 mmol/mmol, con Ba/Cl urinario \cong 1. La tubulopatía puede ser confirmada por test genético ^{291, 133}. HPP: hipoK periódica familiar; RTA: acidosis tubular renal.

La localización y eliminación de un adenoma productor de aldosterona, en pacientes con hiperaldosteronismo primario, corregirá la hipocalcemia y puede mejorar los resultados cardiovasculares [120]. El manejo de las tubulopatías puede ser complejo y la hipocalcemia puede no ser completamente corregible [162]. En pacientes en hemodiálisis con hipocalcemia, la espironolactona se ha mostrado eficaz [163] [164] En cambio, la inhibición del SRAA en pacientes que reciben diálisis peritoneal puede tener poco efecto sobre la concentración de potasio [165]. También debe considerarse aumentar el potasio en la dieta [151] [166]. Debido a limitaciones de tiempo, el manejo de la hipopotasemia en urgencias no se abordó en la conferencia. Sin embargo, la evidencia actual y las futuras prioridades de investigación en esta área están incluidas en la (Tabla 4).

Hiperpotasemia aguda

Definimos la hiperpotasemia como aguda cuando

el potasio está por encima del límite superior de la normalidad, sin que sepamos que pudiera ser crónico La hiperpotasemia aguda es un hallazgo relativamente frecuente en el servicio de urgencias. En los Estados Unidos, la prevalencia de potasio > 5 mmol/l fue 3,6% [112], mientras que en Suiza la prevalencia de potasio > 4,5 mmol/l, el límite superior de normalidad, fue 8,8% [167].

Factores de riesgo. Los factores asociados con una mayor probabilidad de desarrollo de la hipercalemia se resumen en la (Tabla complementaria S7). La ERC, ya en los estadios G3a y G3b, está entre los predictores más importantes de hiperpotasemia [103] [126] [168] [169] [170] [171]. Los diuréticos ahorradores de potasio y los inhibidores del SRAA son los fármacos más frecuentemente asociados con hipercalemia.

Diagnóstico. La medición en suero o plasma es válida; los artículos de investigación deben indi-

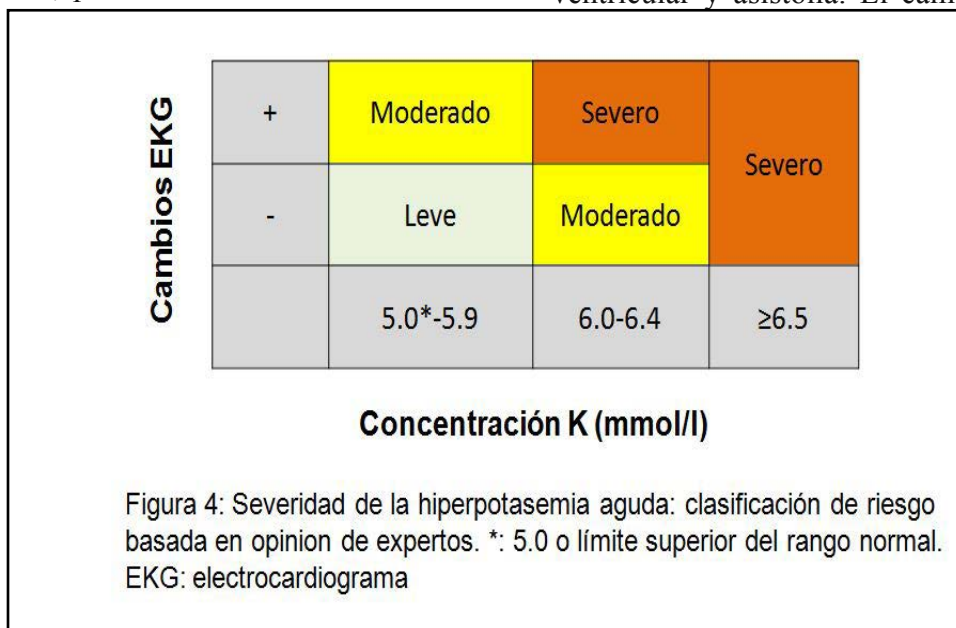
Tabla 4 | Resumen de evidencias y recomendaciones para futuras investigaciones de hipopotasemia

Qué sabemos	Qué pensamos	Investigaciones futuras
<p>La hipocalcemia es común, especialmente con el uso de diuréticos y la periclonoscopia.</p> <p>La hipocalcemia es mórbida: la mortalidad es igual o superior a la hipercalemia y se asocia con arritmias, accidente cerebrovascular, infección y ESKD.</p> <p>La mayor parte de las hipocalcemias se deben a algunas etiologías comunes; el K urinario tiene alta variabilidad individual y no distingue de manera confiable entre las causas.</p> <p>El tratamiento difiere según la causa: la hipocalcemia debida a los diuréticos puede tratarse con suplementos de K+, diuréticos ahorradores de K+ (MRAs son más efectivos) o ACEi / ARB; la hipocalcemia debida a tubulopatías puede no ser completamente corregible; La hipocalcemia debida a la parálisis periódica hipopotasémica debe corregirse con mucha precaución porque tiene un alto riesgo de sobrecorrección.</p> <p>El reemplazo de potasio es relativamente seguro.</p>	<p>La hipocalcemia inexplicable debe ser investigada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La hipomagnesemia concomitante es importante. • El hiperaldosteronismo está subdiagnosticado • La hipocalcemia en pacientes con PD a menudo se ve exacerbada por un bajo K+ en la dieta y la desnutrición. <p>Los algoritmos pragmáticos deben incorporar la prevalencia de etiologías subyacentes.</p> <p>Deben implementarse protocolos de gestión (preferiblemente en formato electrónico):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se debe verificar el ECG y el magnesio. Intervenir cuando el potasio <3.5 mmol / l • Abordar la hipomagnesemia concomitante (esto puede ser más difícil con el uso de PPI) • Para la hipocalcemia inducida por diuréticos, primero considere suspender el tratamiento con diuréticos. • La dieta siempre debe considerarse dada la evidencia de una baja ingesta de K+ en la EP, ERC y la población general en general 	<ul style="list-style-type: none"> • Definición consensuada de hipocalcemia • Frecuencia e implicaciones de la hipomagnesemia concomitante. • Métodos para promover el conocimiento de la hipocalcemia, particularmente entre los usuarios de diuréticos y la periclonoscopia. • Validez del algoritmo de diagnóstico pragmático. • Estandarización de la medición de laboratorio clínico y el informe de biomarcadores de diagnóstico • Enfoque basado en el riesgo para guiar el tratamiento de la hipocalcemia, el aplazamiento de los procedimientos electivos, la derivación al servicio de urgencias y el monitoreo en pacientes de alto riesgo (por ejemplo, usuarios de diuréticos y periclonoscopia) • Efectividad de los protocolos de reposición de potasio e intervenciones dietéticas en ensayos pragmáticos. • Frecuencia de hipercalemia de rebote. • Evidencia basada en resultados para el tratamiento de la hipocalcemia crónica.

ACEi, Inhibidores enzima conversión angiotensina; ARB, bloqueantes receptor angiotensinógeno; CKD, Enfermedad renal crónica; ECG, electrocardiograma; ED, Servicio Urgencias; ESKD, enfermedad renal terminal; K+, potasio; MRA, antagonistas receptor mineralcorticoide; PD, diálisis peritoneal; PPI, inhibidor bomba protones.

car claramente qué método se utilizó (en suero el potasio es 0,1-0,7 mmol/l más alto) [172] [173] [174]. Los dispositivos que trabajan en el punto de atención (*point of care*) tienen precisión y exactitud limitadas, [175] [176] [177] [178] lo que debería limitar su uso generalizado; sin embargo, algunos dispositivos han demostrado ser lo suficientemente precisos, con diferencias medias de 0,1 a 0,5 mmol/l en comparación con las medidas de laboratorio, pudiendo ser útiles en situaciones

apretado, traumatismo mecánico, uso de torniquete >1 minuto, coagulación de la sangre, aumento de glóbulos blancos o de plaquetas [181] [182] [183]. Se han descrito manifestaciones electrocardiográficas de hipercalemia aguda relacionadas con la concentración de potasio [188] [189]. Se considera que la secuencia es: ondas T picudas, prolongación del intervalo PR, ensanchamiento progresivo del complejo QRS, ondas sinusoidales, fibrilación ventricular y asistolia. El cambio más común es



agudas [177] [180]. Se puede encontrar una concentración de potasio falsamente elevada por: extracción de la muestra con el puño excesivamente

la presencia de las ondas T picudas, seguido de prolongación del QRS [187] [190] (Figura com-

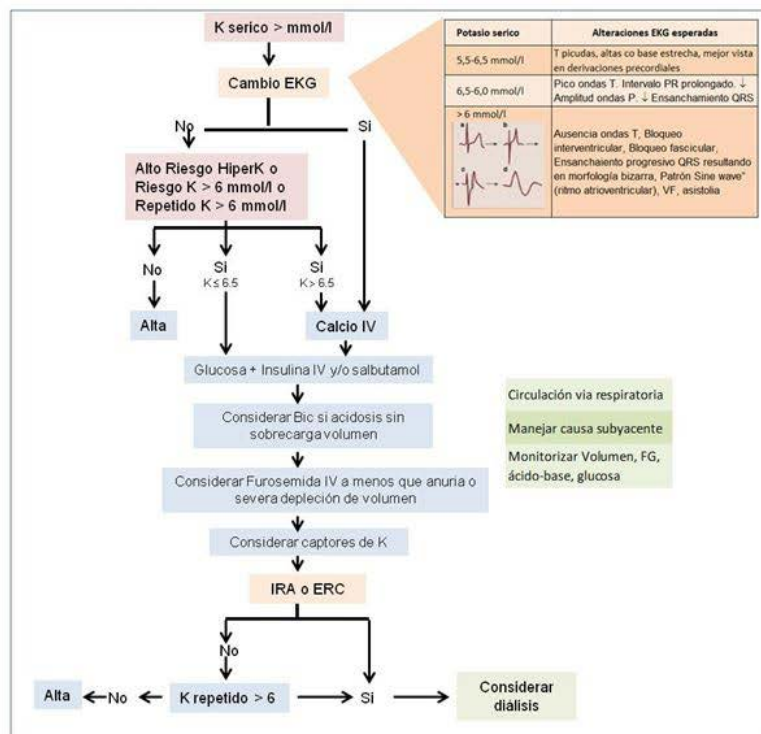


Figura 5: Manejo de la hiperkalemia aguda en adultos. Los umbrales para las acciones se basan en la opinión. Las dosis sugeridas del medicamento se basan en una revisión sistemática de 2010 [193] y un estudio observacional posterior [194]. Cambios en el electrocardiograma (ECG) informados como concentraciones crecientes de potasio han sido reportados en la literatura [184–189]. * IV 1 g de gluconato de calcio (3x10 ml de solución al 10%, cada una que contiene 93 mg de Ca elemento, 2,3 mmol) o cloruro de calcio (10 ml de solución al 10%, 273 mg de calcio elemento, 6,8 mmol). † insulina regular IV 5 unidades más 25 g de glucosa (50 ml de 50%) es tan efectiva como el albuterol (salbutamol) 10 mg nebulizado; la insulina y el albuterol pueden tener un efecto adictivo. Cuidado con la hipoglucemia. § IV bicarbonato (1 amp de 50 ml de solución al 8.4%. Na 50 mmol, HCO3 50 mmol) durante 15 minutos. ** Ligantes de potasio: sulfonato de poliestireno sódico 15–60 g p.o./p.r. (no administrar con sorbitol) o ciclosilicato de circonio 10 g 3x/d (Patiromer no es aconsejable ya que el inicio de acción es de 7 horas). Esta guía es sugestiva ya que hay datos limitados sobre el inicio de la acción en estudios controlados estudios entre ligantes de potasio. ‡ La hemodiálisis es la modalidad de preferencia. AKI, lesión renal aguda; ERC, enfermedad renal crónica; ESKD, enfermedad renal en etapa terminal; TFG, tasa de filtración glomerular; IV, intravenosa; K: potasio; FV: fibrilación ventricular. Adaptado de Reanimación, volumen 95, Truhlár A, Deakin CD, Soar J, et al. Directrices del Consejo Europeo de Reanimación para la Reanimación 2015: Sección 4. Paro cardíaco en circunstancias especiales, páginas 148–201, © 2015, con permiso del Consejo Europeo de Reanimación.

plementaria S2). También se describen bloqueos de conducción. Un estudio retrospectivo con 188 pacientes encontró que la bradicardia (riesgo relativo: 12,3), los ritmos de la unión (riesgo relativo: 7,5) y el ensanchamiento del QRS (riesgo relativo: 4,7), se asociaban con resultados adversos, aunque no fue así con las ondas T picudas [191]. Por esta razón, sugerimos clasificar la hipercalemia como leve, moderada o grave basado en la concentración de potasio y la presencia o ausencia de cambios en el ECG (Figura 4). Sin embargo, se han descrito ECG normales en pacientes con hipercalemia crónica grave [192] y no se sabe si los cambios del ECG son lo suficientemente sensibles para predecir o no una arritmia potencialmente letal.

Manejo. Sugerimos que los pacientes ambulatorios con hiperpotasemia aguda que tengan una concentración de potasio > 6,0 mmol/l, o cualquier cambio nuevo en el ECG, deben remitirse a un centro don-

de pueda realizarse monitorización cardíaca, generalmente un servicio de urgencias [184]. Basamos nuestras sugerencias (Figura 5) [184] [185] [186] [187] [188] [189] [193] [194] [195] en la evidencia disponible, pero hay que tener en cuenta que la mayor parte de la misma se generó con muestras de rutina de pacientes estables con hipercalemia previa a la diálisis y que nuestro algoritmo de síntesis no ha sido aún aceptado. Recomendamos monitorizar los signos vitales, monitorización cardíaca continua y realizar un ECG de 12 derivaciones [184]. Sugerimos repetir la medición de potasio para descartar pseudohiperpotasemia, o si hay hemólisis, basarse en el juicio clínico y la presencia de cambios en el ECG, sopesando la importancia de la verificación frente a la posibilidad de retrasar el tratamiento. En pacientes hiperpotasémicos con cambios en el ECG, sugerimos la administración de sales de calcio (1000–3000 mg de gluconato de calcio o 1000 mg de cloruro de calcio) [195]. Se puede repetir

Tabla 5: Preguntas futuras para la investigación en hiperpotasemia	
Hiperpotasemia Aguda	
Entendiendo la carga de enfermedad	Determinar la prevalencia de hiperpotasemia en pacientes con daño renal agudo
Testar la eficacia de manejo agudo	Comparar la eficacia del cloruro de Ca y gluconato de Ca en el manejo de la hiperK aguda con los cambios EKG
	Evaluar la eficacia de los diuréticos de asa para el tratamiento de la hiperpotasemia aguda
Entender cambios ECG en la predicción de eventos clínicos	Determinar los cambios del EKG que indiquen la administración de sales de Ca IV
Testar la eficacia del screening no invasivo para la hiperK	Evaluar el uso de inteligencia artificial y teléfonos inteligentes para la monitorización no invasiva con objeto de detectar hiperpotasemia en pacientes ambulatorios
Hiperpotasemia Crónica	
Testar la eficacia y riesgos de la dieta	Incluir PROs y eventos cardiorrenales clínicamente importantes, así como concentración sérica de K
Testar la eficacia de nuevos agentes reductores de K en poblaciones no bien representadas en ensayos clínicos	En pacientes en hemodiálisis
	En pacientes trasplantados, testar eficacia y riesgos y el impacto de los niveles de inmunosupresión
	En poblaciones diversas (agregando por contexto clínico, etnicidad o dieta)
	En poblaciones con RTA tipo 4 y FGe normal o reducido
Evaluar el riesgo-beneficio de mantener y optimizar el bloqueo RAAS a pesar de la hiperK	En pacientes con insuficiencia cardíaca y eventos cardiovasculares
	En pacientes con riesgo para prevenir la progresión de la CKD
Prevenir los eventos clínicos inducidos por la hiperK	En pacientes con hiperK (diabetes con RTA tipo 4, CKD avanzada, ESKD en hemodiálisis) para supervivencia y prevención de arritmias
Prevenir la utilización de servicios de salud causados por hiperK	Reducción de hospitalizaciones, frecuentación Urgencias, manejo derivado como respuesta a la hiperK
Testar impacto de nuevos agentes basádonos en eventos reportados	PROs para cuidados estándar vs nuevas estrategias
	Síntomas intestinales, carga pastillas, enfermedades inclusivas (dosificación separada de captadores, monitorización, posible liberación dieta, neuropatía periférica (99))
	Importante para comparar con placebo y con SPS (menor costo, amplia experiencia)
Testar el rol relativo de los nuevos agentes	Estudio comparativo poblacional amplio, incluyendo comparaciones con SPS (menor coste; amplia experiencia).
	Asesoramiento directo y modelamiento del impacto de la capacidad para continuar el bloqueo RAAS
Comprensión de la dinámica del potasio	Frecuencia de monitorización, nuevas herramientas de monitorización continua pueden dar información para diseñar estudios que definan frecuencias de monitorización óptimas
<small>CKD: enfermedad renal crónica. ECG: electrocardiograma. eGFR: filtrado glomerular estimado. ESKD: enfermedad renal terminal. PROs: eventos reportados por los pacientes. RTA: acidosis tubular renal. RAAS: sistema renina angiotensina aldosterona. SPS: sulfonato de poliestireno sódico</small>	

la dosis si el ECG no se ha modificado 5 minutos más tarde o si los cambios reaparecen. Preferimos el uso de gluconato a cloruro de calcio porque este último puede provocar necrosis de la piel [196]. Sugerimos la administración intravenosa de insulina y glucosa para llevar el potasio dentro de la célula [195]. La administración de 5 unidades de la insulina regular parece ser tan efectiva para reducir la concentración de potasio concentración como la administración de 10 unidades, aunque la evidencia es limitada; la aparición de hipoglucemia es una complicación potencial [197] [198] Además, o como alternativa a la insulina-glucosa, sugerimos la administración de β-agonistas [195] Usar 10 mg de salbutamol nebulizado reduce significativamente el potasio con un efecto máximo 120 minutos después de su administración (90

minutos con 20 mg) [197] Como efectos adversos están descritos el aumento de la frecuencia cardíaca, temblores, palpitaciones y ansiedad leve [193] El uso concomitante de insulina-glucosa y salbutamol es factible, aditivo y recomendado internacionalmente [199] [200]. En pacientes con acidosis metabólica concomitante, se puede considerar el bicarbonato sódico, aunque los datos sobre su eficacia son contradictorios [201] [202]. Posteriormente, se pueden usar resinas de intercambio de potasio y diuréticos de asa, sobre cuya efectividad no hay evidencia en el contexto agudo. Durante el tratamiento de la hiperpotasemia aguda, se sugiere realizar reevaluaciones frecuentes de potasio, glucosa (en casos de administración de insulina) y ECG. Se debe buscar la causa subyacente de la hiperpotasemia aguda. Sugerimos

Tabla 6: Aproximaciones al manejo de la Hiperkalemia crónica

Estrategia	Comentarios
Restricción de potasio en la dieta	<ul style="list-style-type: none"> Impulsando cambios de estilo de vida Incertidumbre sobre el grado y la fiabilidad de la respuesta. Base de evidencia deficiente para apoyar la práctica. Costo financiero de dietas especiales. Problemas prácticos en la implementación Posible riesgo en la ingesta de otros nutrientes beneficiosos, patrón dietético saludable Posible pérdida del disfrute alimentos apetitosos e impacto en las actividades sociales.
Enfoque permisivo (sin adiciones o cambios en el manejo a pesar de la conciencia de hipercalemia)	<ul style="list-style-type: none"> El grado de práctica mal documentado Potencialmente podría probarse en ensayos aleatorios dada la incertidumbre sobre los beneficios y riesgos de las actuaciones, basados en la tolerancia a diferentes umbrales de potasio
Discontinuar de medicamentos que elevan el potasio (p. Ej., Inhibidores de	<ul style="list-style-type: none"> Estrategia común Efecto sobre resultados desconocidos (168, 204)
Uso de diuréticos perdedores de potasio	<ul style="list-style-type: none"> Dependiendo de la función renal; RCT no evidencian impacto en las concentraciones de potasio en personas con DP con función renal residual (213); pequeños estudios sugieren que la metolazona, pero no las tiazidas, puede ser kaliurética en pacientes con TFG <20 ml/min por 1.73 m² (214,215) Grado y previsibilidad de respuesta incierto El papel más claro cuando la diuresis o un agente antihipertensivo adicional también es un efecto deseado. En comparaciones entre estudios, la dosis alta de furosemida fue más kaliurética que la metolazona en pacientes con TFG <20 ml/min (214, 216)
Agonistas de mineralocorticoides	<ul style="list-style-type: none"> Depende de la función renal Datos débiles (pequeños estudios observacionales y ensayos clínicos) e inconsistentes sobre la eficacia 217,218 Posiblemente dañino, dada la hipótesis de que el antagonismo de mineralocorticoides puede reducir los resultados CV en ESKD
Pérdidas de potasio gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> Opción de manejo potencial Escasa evidencia Un pequeño estudio encontró que aumentar deposiciones de 1 a 2-4/día con laxantes redujo el K de 5.9(0.2) a 5.5(0.2) mmol/l sin inducir diarrea
Corrección de acidosis coexistente	No evidencia
Uso de diálisis bajo en K	Existen evidencias observacionales de incremento de riesgo de mortalidad, arritmias, y mayor frecuentación de Urgencias empleando concentraciones de K <2 mmol/L y con elevado gradiente sangre-dializado de K (ver texto)
Captore antiguos de K: SPS	<ul style="list-style-type: none"> Problemas -infrecuentes- de efectos gastrointestinales adversos en estudios poscomercialización. Alerta FDA en 2009 contra el uso de sorbitol 220 Utilizar solo en pacientes con función intestinal normal Evidencias limitadas de eficacia en estudios aleatorizados Ligazón a otros medicamentos; otros fármacos orales pueden tomados por lo menos 3 hs separados de SPS, y 6 h en pacientes con gastroparesia
Nuevos captore de K: patiromer, ciclosilicato de zirconium	<ul style="list-style-type: none"> Evidencias de eficacia en reducir la incidencia de hiperK de hasta 12 meses Evidencias de efectos adversos de hasta 12 meses Falta de estudios a gran escala poscomercialización Patiromer se liga con otros medicamentos; otros medicamentos orales deben separarse 3 h del patiromer (222) Ciclosilicato de zirconium afecta la absorción de drogas cuya biodisponibilidad es dependiente del pH gástrico; estas medicaciones orales deberían ingerirse separadas en 2 h del ciclosilicato de zirconium (223)

CV, cardiovascular; ESKD, enfermedad renal terminal; FDA, US Food and Drug Administration; GFR, tasa de filtrado glomerular; PD, diálisis peritoneal; RAAS, sistema renina-angiotensina-aldosterona; RCT, ensayos clínicos randomizados; SPS, sulfonato poliestireno sódico.

Los participantes de la conferencia no pudieron proporcionar recomendaciones basadas en evidencia o sugerencias sobre estrategias preferenciales debido a la falta de evidencia para la mayoría de las estrategias. La ausencia de evidencia sobre la eficacia comparativa de estrategias alternativas y el potencial de daño con al menos algunas de ellas.

aZirconium ciclosilicato interfiere con la absorción de drogas que tienen biodisponibilidad dependiente de pH, e.g., atorvastatina, ketoconazol, itraconazol, and posaconazol; dabigatran; furosemida; algunas drogas para el HIV (atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltegravir, ledipasvir, and rilpivirine); e inhibidores de la tirosin-kinasa (erlotinib, dasatinib, and nilotinib).

considerar tratamiento con diálisis en los casos que exista una elevación persistente de la concentración de potasio por encima de 6 mmol/l o los cambios ECG que no respondan al manejo médico. La (Tabla 5 muestra las áreas de investigación recomendadas [99].

Hiperpotasemia crónica

La definición de hipercalemia generalmente se basa en la distribución de los valores de potasio en la población general. A pesar de la validez de este enfoque, una definición basada en el pronóstico [203] reflejaría mejor la asociación entre concentración y eventos adversos: el riesgo au-

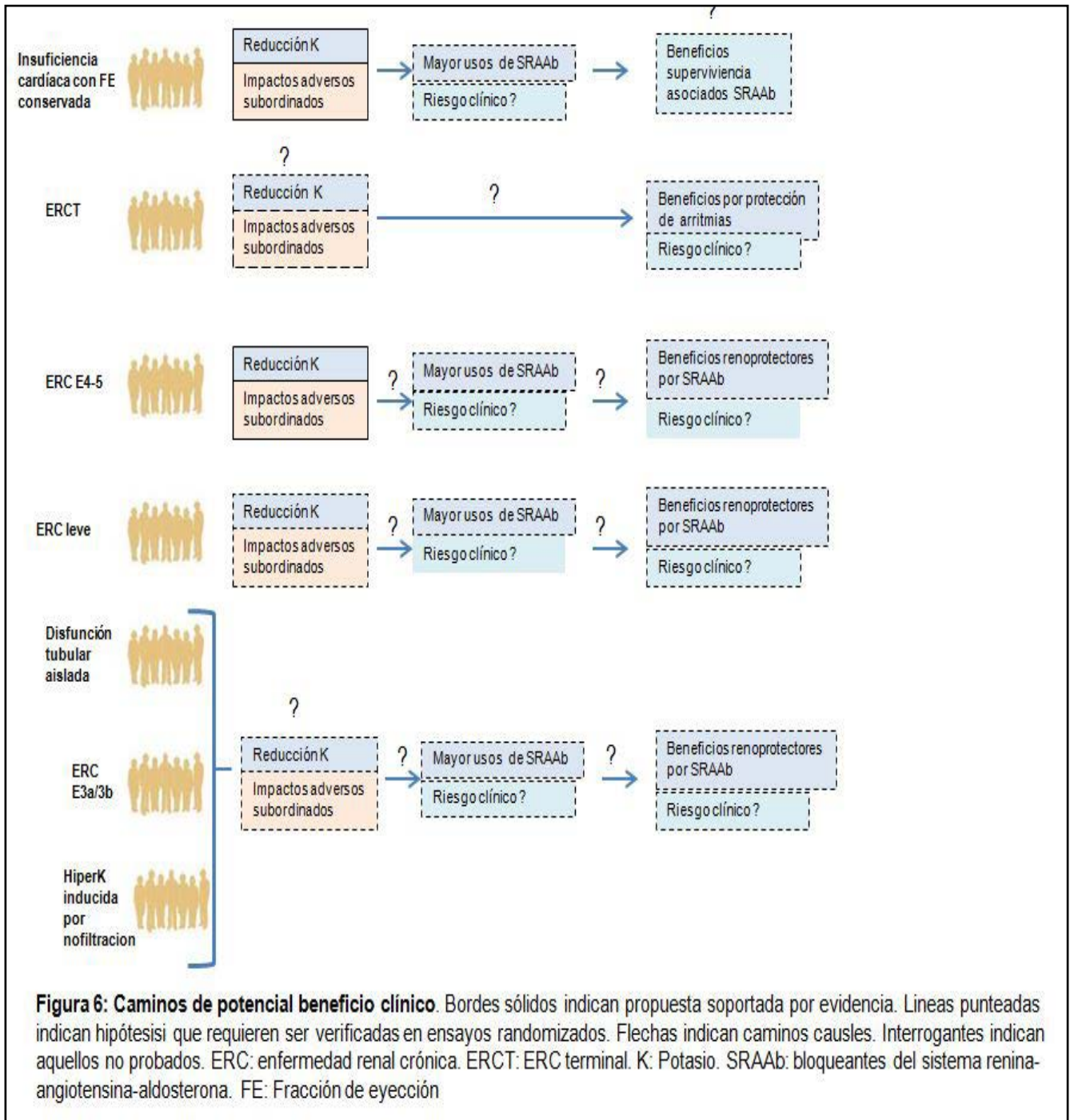
menta de forma continua en relación a la mayor concentración de potasio, y la ERC modifica tanto la distribución de la concentración de potasio [103] como el riesgo asociado [169] [204] [205] [206] [207]. La incorporación de factores de riesgo [103] [126] [204] en los modelos de predicción podrían ayudar a una mejor estratificación del riesgo individual [168] [208]. No hay consenso sobre la magnitud, duración y frecuencia de valores elevados de potasio que definen la cronicidad.

Estrategias de monitorización y métodos de medición. La hiperpotasemia crónica suele ser asintomática y es más probable que se detecte en pacientes que se realizan determinaciones más frecuentes [126], lo que puede representar un sesgo de confusión por indicación. Basándose en la opinión de expertos, en pacientes con riesgo de hipercalemia, varias guías recomiendan medir la concentración de potasio antes y de 1 a 2 semanas después del inicio fármacos inhibidores del SRAA [209] [210]. Sin embargo, los datos poblacionales muestran que el cumplimiento de estas pautas es limitado [168] [211].

Importancia clínica de la hiperpotasemia crónica. El desarrollo de hipercalemia se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos. Esta asociación se ha descrito en numerosos estudios observacionales, que muestran consistentemente una relación en forma de U entre el potasio sérico y la mortalidad [103] [169] [205]. La plausibilidad de que la asociación sea causal se fundamenta en el papel electrofisiológico del potasio y las conocidas alteraciones cardíacas que provocan las concentraciones altas y bajas de potasio; sin embargo, la confusión no-controlada también puede jugar un papel importante, de modo que trastornos fisiológicos graves producirían también cambios muy importantes en el potasio. Debido a la posibilidad de que la hiperpotasemia cause arritmias mortales, su detección de antes de realizar un procedimiento puede provocar retrasos y cancelaciones de estos. Uno estudio observó una tendencia no significativa hacia el aumento de reanimaciones cardiopulmonares y muerte en (los muy pocos) pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas con un concentración sérica de potasio preoperatoria $> 5,3$ mmol/l [110] y en pacientes en diálisis, una concentra-

ción sérica preoperatoria de potasio $> 5,5$ mmol/l se asoció con mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores [212]. No fuimos capaces de encontrar ningún estudio que examinara el impacto de corregir la hiperpotasemia preoperatoria.

Riesgos y beneficios de las terapias antihiperpotasemia. Las opciones terapéuticas se resumen en la (Tabla 6) [168] [204] [213] [214] [215] [216] [217] [218] [219] [220] [221] [222] [223] [224]. A las personas con ERC avanzada y terminal que presentan concentraciones elevadas de potasio habitualmente se les recomienda seguir dietas bajas en potasio. Sin embargo, la evidencia aleatorizada sobre si este abordaje es efectivo es insuficiente y por tanto necesaria. Una consecuencia no deseada de este consejo puede ser una dieta de peor calidad, lo que debería ser específicamente estudiado en un ensayo de intervención dietética, junto con la satisfacción con dicha dieta, la experiencia del paciente, los costos, la interferencia en la enfermedad, y los efectos secundarios abdominales. El concepto de que la hiperpotasemia crónica puede mejorarse en personas con FG normal o reducido está avalado por estudios randomizados, de hasta 1 año de duración para los agentes más nuevos, patiomer y ciclosilicato de sodio y circonio, con menos evidencia en estudios a corto plazo (hasta una semana) para poliestireno sulfonato de sodio (PSS) [225] [226] [227] [228] [229] [230]. La evidencia sobre la eficacia y seguridad de estos agentes en personas con enfermedad renal en fase terminal es limitada [227] [229]. Los eventos adversos comunicados que son relativamente comunes y potencialmente relevantes desde el punto de vista clínico con patiomer son estreñimiento e hipomagnesemia, y mientras que el ciclosilicato de sodio y circonio puede inducir edema [231]. Los eventos adversos del PSS están menos claros, aunque existe preocupación sobre su asociación con patologías poco frecuentes pero graves como la necrosis intestinal cuando se administra con sorbitol, lo que provocó una alerta de la Food and Drugs Administration en 2009 y la retirada de presentaciones que incluyeran sorbitol al 70% [220] [231]. Un estudio posterior, retrospectivo realizado en un único centro con alrededor de 125.000 pacientes encontró una baja tasa de incidencia de necrosis colóni-



ca que no fue diferente, de forma estadísticamente significativa, en las personas que habían recibido o no PSS (0,14% en pacientes que habían recibido PSS y 0,07% en pacientes que no lo habían recibido; RR 2,1; IC 95%: 0,7–6,5) [232]. En un estudio de cohorte PSM (pareamiento por puntaje de propensión o Propensity score matching) con 28000 usuarios de PSS entre 2003 y 2015, la prescripción ambulatoria de PSS se asoció con una mayor hospitalización por eventos adversos gastrointestina-

les (19 por 10000 en los 30 días posteriores a la prescripción, en comparación con 9 por 10000 en controles) [233], esto fue confirmado en una cohorte de un registro nacional similar [234]. Después de la publicación de estos trabajos, algunos han recomendado no utilizar PSS [235]. Aunque estos estudios no son aleatorizados y no se puede excluir factores de confusión residual, las bajas tasas absolutas (7-10 por 10000) significan que es poco probable que exista evidencia aleatorizada que

pueda excluir o confirmar estos datos; igualmente, datos a gran escala de estudios post-comercialización de los fármacos nuevos no estarán disponibles por algún tiempo. Sugerimos que es prioritario poder evidenciar definitivamente mediante estudios aleatorizados si el control del potasio mejora los eventos clínicamente significativos para estimar la tolerancia al riesgo de eventos raros aunque graves. Los datos también son limitados en cuanto a los indicadores de seguridad, incluyendo la frecuencia de bajas concentraciones de potasio y magnesio, edema y eventos clínicos potencialmente asociados. Las interacciones farmacológicas son comunes, debido a la unión directa (patiromer y PSS) y la alteración del pH gástrico (ciclosilicato de sodio y circonio), lo que resulta en una recomendación del fabricante de tomar todos los otros medicamentos orales al menos 3 horas antes o después de patiromer [222] y PSS [236] y al menos 2 horas antes o después del ciclosilicato de sodio y circonio para fármacos cuya absorción depende del pH gástrico (p. ej., atorvastatina, antifúngicos azólicos, dabigatrán, furosemida, inhibidores de la proteasa e inhibidores de la tirosina quinasa) [223] [237]. Esto plantea un desafío práctico, particularmente para aquellos que toman medicamentos esenciales como las drogas inmunosupresoras. La mejoría en el control de potasio podría conducir a un aumento uso de inhibidores de SRAA en pacientes con una indicación basada en la evidencia. En las cohortes observacionales, la hiperpotasemia se asocia con la reducción o el cese de los inhibidores del SRAA [43] [168] [204] [238] [239], mientras que un pequeño análisis exploratorio de 107 personas con ERC que recibían inhibidores de SRAA e hiperpotasemia controlada con patiromer, encontró que solo el 44% de los asignados aleatoriamente a suspender patiromer continuaron con los inhibidores de SRAA en comparación con el 94% de los asignados al azar a continuar con patiromer [240]. En un estudio no controlado sobre el uso de ciclosilicato de sodio y circonio en 746 pacientes con hiperpotasemia, el 38% de los participantes suspendieron el medicamento por razones del paciente o protocolo. De los que completaron 12 meses, el potasio final fue $<5,1$ mmol/l en el 87%; 87% de los que tomaban inhibidores de SRAA continuaron con la terapia o aumentaron su dosis [241]. Los

resultados del ensayo AMBER mostraron que en pacientes con hipertensión resistente y ERC avanzada (25 a ≤ 45 ml/min por $1,73$ m²), el uso concomitante de patiromer, en comparación con placebo, resultó en una mayor proporción de pacientes usando espironolactona a las 12 semanas [242]. La inhibición de SRAA mejora claramente los resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida [238] y en pacientes con enfermedad renal proteinúrica, incluyendo la diabetes [243], aunque su papel en la ERC avanzada está menos aclarado y basado en la evidencia de un solo ensayo de 224 participantes con CKD proteinúrica G4 [244]. Consideramos que es esencial probar si las estrategias para reducir el riesgo de hiperpotasemia (por ejemplo, examinar si las indicaciones clínicas para la inhibición de SRAA existentes o ampliadas) mejoran los resultados importantes para el paciente (Figura 6). Más información sobre el papel de la inhibición de SRAA en la ERC avanzada vendrá del estudio STOP-ACEi que se está realizando en el Reino Unido, y que estudiará 410 participantes con ERC G4 – G5 en tratamiento con inhibidores de SRAA, aleatorizándolos a continuar o detener la inhibición de SRAA [245]. Entre las personas con enfermedad renal crónica en fase terminal, en estudios observacionales el uso de líquido de diálisis bajo en potasio (1 – $1,5$ mmol/l) se asocia con mortalidad [246] y arritmias [123]; el mayor gradiente de potasio entre el suero y el líquido de diálisis se asocia con la mortalidad y atención en urgencias [247]; y postdiálisis, la hipocalemia se asocia con mortalidad [248]. Las áreas de investigación adicional sobre la hiperpotasemia crónica se muestran en la (Tabla 5).

Conclusión

Resumimos aquí las evidencias y las controversias en la fisiología, identificación y manejo de los trastornos del potasio en el contexto de enfermedades renales y esperamos que este informe sirva como referencia útil y describa las prioridades de investigación que fortalecerán aún más la base de evidencia en esta área.

APÉNDICE

Otros participantes de la conferencia Gloria E. Ashuntantang, Cameroon; Stephan J.L. Bakker, The Netherlands; George L. Bakris, USA; Sunil Bhandari, UK; Emmanuel A. Burdmann, Brazil; Katrina L. Campbell, Australia; David M. Charytan, USA; Deborah J. Clegg, USA; Lilian Cuppari, Brazil; David Goldsmith, UK; Stein I. Hallan, Norway; Jiang He, USA; Charles A. Herzog, USA; Melanie P. Hoenig, USA; Ewout J. Hoorn, The Netherlands; Jens Georg Leipziger, Denmark; Amanda K. Leonberg-Yoo, USA; Edgar V. Lerma, USA; Jose Ernesto Lopez-Almaraz, Mexico; Jolanta Małyszko, Poland; Johannes F.E. Mann, Germany; Matti Marklund, Australia; Alicia A. McDonough, USA; Masahiko Nagahama, Japan; Sankar D. Navaneethan, USA; Bertram Pitt, USA; Oleh M. Pochynyuk, USA; Thyago Proença de Moraes, Brazil; Zubaid Rafique, USA; Bruce M. Robinson, USA; Simon D. Roger, Australia; Patrick Rossignol, France; Adam J. Singer, USA; Andrew Smyth, Ireland; Manish M. Sood, Canada; Michael Walsh, Canada; Matthew R. Weir, USA; and Charles S. Wingo, USA.

AGRADECIMIENTOS

La conferencia fue patrocinada por KDIGO y patrocinada en parte por subenciones educacionales no restrictivas de AstraZeneca, Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim, Fresenius Medical Care, Relypsa, and Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Archivo Suplementario (Word)

Figura S1. Los experimentales estudios en animales muestran un cambio mínimo en la concentración plasmática de K después de la reducción en la masa renal debido a un aumento adaptativo en la secreción de K por las nefronas restantes.

Figura S2. Frecuencia de anomalías electrocardiográficas la hiperpotasemia aguda.

Tabla S1. Composición de nutrientes de alimentos seleccionados.

Tabla S2. Ventajas y dificultades de los métodos actuales para estimar ingesta de potasio en la dieta.

Tabla S3. Recomendaciones de ingesta de potasio en la dieta para adultos en la población general y en

personas con ERC.

Tabla S4. Diuréticos potasiúricos comunes, sus dosis y duración de acción.

Tabla S5. Causas adicionales de alteraciones del potasio través de una variedad de mecanismos: ejemplos interesantes en la literatura.

Tabla S6. Suplementos orales comunes de potasio y sus formulaciones

Tabla S7. Factores de riesgo de hipercalemia.

BIBLIOGRAFIA

1. Foley K, Boguslavsky S, Klip A. Endocytosis, recycling, and regulated exocytosis of glucose transporter 4. *Biochemistry*. 2011;50:3048–3061.
2. Ho K. A critically swift response: insulin-stimulated potassium and glucose transport in skeletal muscle. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1513–1516.
3. Peterson LN, Wright FS. Effect of sodium intake on renal potassium excretion. *Am J Physiol*. 1977;233:F225–F234.
4. Meneton P, Loffing J, Warnock DG. Sodium and potassium handling by the aldosterone-sensitive distal nephron: the pivotal role of the distal and connecting tubule. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;287:F593–F601.
5. Sansom SC, Welling PA. Two channels for one job. *Kidney Int*. 2007;72: 529–530.
6. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis: core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74:682–695.
7. Rossier BC, Baker ME, Studer RA. Epithelial sodium transport and its control by aldosterone: the story of our internal environment revisited. *Physiol Rev*. 2015;95:297–340.
8. Giebisch GH, Wang WH. Potassium transport—an update. *J Nephrol*. 2010;23(suppl 16):S97–S104.
9. Young DB. Analysis of long-term potassium regulation. *Endocr Rev*. 1985;6:24–44.
10. Pearce D, Kleyman TR. Salt, sodium channels, and SGK1. *J Clin Invest*. 2007;117:592–595.
11. Gumz ML, Rabinowitz L, Wingo CS. An integrated view of potassium homeostasis. *N Engl J Med*. 2015;373:60–72.
12. Castaneda-Bueno M, Cervantes-Perez LG, Vazquez N, et al. Activation of the renal Na⁺:Cl⁻ cotransporter by angiotensin II is a WNK4-de-

- pendent process. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:7929–7934.
13. Gumz ML, Rabinowitz L. Role of circadian rhythms in potassium homeostasis. *Semin Nephrol*. 2013;33:229–236.
 14. Gumz ML, Stow LR, Lynch IJ, et al. The circadian clock protein Period 1 regulates expression of the renal epithelial sodium channel in mice. *J Clin Invest*. 2009;119:2423–2434.
 15. Salhi A, Centeno G, Firsov D, et al. Circadian expression of H,K-ATPase type 2 contributes to the stability of plasma K(p) levels. *FASEB J*. 2012;26:2859–2867.
 16. Zuber AM, Centeno G, Pradervand S, et al. Molecular clock is involved in predictive circadian adjustment of renal function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:16523–16528.
 17. Chen Z, Vaughn DA, Fanestil DD. Influence of gender on renal thiazide diuretic receptor density and response. *J Am Soc Nephrol*. 1994;5: 1112–1119.
 18. Rojas-Vega L, Reyes-Castro LA, Ramirez V, et al. Ovarian hormones and prolactin increase renal NaCl cotransporter phosphorylation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;308:F799–F808.
 19. Veiras LC, Girardi ACC, Curry J, et al. Sexual dimorphic pattern of renal transporters and electrolyte homeostasis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28: 3504–3517.
 20. Hayes CP Jr, McLeod ME, Robinson RR. An extrarenal mechanism for the maintenance of potassium balance in severe chronic renal failure. *Trans Assoc Am Physicians*. 1967;80:207–216.
 21. Hayes CP Jr, Robinson RR. Fecal potassium excretion in patients on chronic intermittent hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1965;11:242–246.
 22. Knoll GA, Sahgal A, Nair RC, et al. Renin-angiotensin system blockade and the risk of hyperkalemia in chronic hemodialysis patients. *Am J Med*. 2002;112:110–114.
 23. Martin RS, Panese S, Virginillo M, et al. Increased secretion of potassium in the rectum of humans with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1986;8:105–110.
 24. Movilli E, Camerini C, Gaggia P, et al. Use of renin-angiotensin system blockers increases serum potassium in anuric hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2018;48:79–86.
 25. Sandle GI, Gaiger E, Tapster S, et al. Enhanced rectal potassium secretion in chronic renal insufficiency: evidence for large intestinal potassium adaptation in man. *Clin Sci (Lond)*. 1986;71:393–401.
 26. Sausbier M, Matos JE, Sausbier U, et al. Distal colonic K(p) secretion occurs via BK channels. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1275–1282.
 27. Sorensen MV, Matos JE, Praetorius HA, et al. Colonic potassium handling. *Pflugers Arch*. 2010;459:645–656.
 28. Sorensen MV, Sausbier M, Ruth P, et al. Adrenaline-induced colonic Kp secretion is mediated by KCa1.1 (BK) channels. *J Physiol*. 2010;588: 1763–1777.
 29. Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91: 24–33.
 30. Lalioti MD, Zhang J, Volkman HM, et al. Wnk4 controls blood pressure and potassium homeostasis via regulation of mass and activity of the distal convoluted tubule. *Nat Genet*. 2006;38:1124–1132.
 31. Yang SS, Morimoto T, Rai T, et al. Molecular pathogenesis of pseudohypoaldosteronism type II: generation and analysis of a Wnk4(D561A/p) knockin mouse model. *Cell Metab*. 2007;5:331–344.
 32. Terker AS, Zhang C, McCormick JA, et al. Potassium modulates electrolyte balance and blood pressure through effects on distal cell voltage and chloride. *Cell Metab*. 2015;21:39–50.
 33. Bollag WB. Regulation of aldosterone synthesis and secretion. *Compr Physiol*. 2014;4:1017–1055.
 34. Arroyo JP, Ronzaud C, Lagnaz D, et al. Aldosterone paradox: differential regulation of ion transport in distal nephron. *Physiology (Bethesda)*. 2011;26:115–123.
 35. Weinstein AM. Potassium excretion during antinatriuresis: perspective from a distal nephron model. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;302:F658–F673.
 36. Shibata S, Rinehart J, Zhang J, et al. Mineralocorticoid receptor phosphorylation regulates ligand binding and renal response to volume depletion and hyperkalemia. *Cell Metab*. 2013;18:660–671.

37. Greenlee MM, Lynch IJ, Gumz ML, et al. Mineralocorticoids stimulate the activity and expression of renal H₂O,K⁺-ATPases. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:49–58.
38. Wilcox CS, Mitch WE, Kelly RA, et al. Factors affecting potassium balance during frusemide administration. *Clin Sci (Lond)*. 1984;67:195–203.
39. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA*. 2000;283:1967–1975.
40. Palmer BF, Clegg DJ. Hyperkalemia. *JAMA*. 2015;314:2405–2406.
41. Foley RN, Wang C, Ishani A, et al. Creatinine-based glomerular filtration rates and microalbuminuria for detecting metabolic abnormalities in US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *Am J Nephrol*. 2008;28:431–437.
42. Drawz PE, Babineau DC, Rahman M. Metabolic complications in elderly adults with chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60: 310–315.
43. Pecoits-Filho R, Fliser D, Tu C, et al. Prescription of renin-angiotensinaldosterone system inhibitors (RAASi) and its determinants in patients with advanced CKD under nephrologist care. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21:991–1001.
44. Palmer BF. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hypokalemia. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:1184–1190.
45. van Ypersele de Strihou C. Potassium homeostasis in renal failure. *Kidney Int*. 1977;11:491–504.
46. Stanton BA. Renal potassium transport: morphological and functional adaptations. *Am J Physiol*. 1989;257:R989–R997.
47. Vehaskari VM, Hering-Smith KS, Klahr S, et al. Increased sodium transport by cortical collecting tubules from remnant kidneys. *Kidney Int*. 1989;36:89–95.
48. Schultze RG, Taggart DD, Shapiro H, et al. On the adaptation in potassium excretion associated with nephron reduction in the dog. *J Clin Invest*. 1971;50:1061–1068.
49. Bourgoignie JJ, Kaplan M, Pincus J, et al. Renal handling of potassium in dogs with chronic renal insufficiency. *Kidney Int*. 1981;20:482–490.
50. Frindt G, Palmer LG. Acute effects of aldosterone on the epithelial Na channel in rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;308:F572–F578.
51. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the reninangiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med*. 2004;351:585–592.
52. St-Jules DE, Goldfarb DS, Pompeii ML, et al. Assessment and misassessment of potassium, phosphorus, and protein in the hemodialysis diet. *Semin Dial*. 2018;31:479–486.
53. Welch AA, Fransen H, Jenab M, et al. Variation in intakes of calcium, phosphorus, magnesium, iron and potassium in 10 countries in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(suppl 4):S101–S121.
54. Yin L, Deng G, Mente A, et al. Association patterns of urinary sodium, potassium, and their ratio with blood pressure across various levels of salt-diet regions in China. *Sci Rep*. 2018;8:6727.
55. Cogswell ME, Zhang Z, Carriquiry AL, et al. Sodium and potassium intakes among US adults: NHANES 2003–2008. *Am J Clin Nutr*. 2012;96: 647–657.
56. Tyson CC, Nwankwo C, Lin PH, et al. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating pattern in special populations. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14:388–396.
57. St-Jules DE, Goldfarb DS, Sevick MA. Nutrient non-equivalence: does restricting high-potassium plant foods help to prevent hyperkalemia in hemodialysis patients? *J Ren Nutr*. 2016;26:282–287.
58. Sherman RA, Mehta O. Phosphorus and potassium content of enhanced meat and poultry products: implications for patients who receive dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1370–1373.
59. Parpia AS, L’Abbe M, Goldstein M, et al. The impact of additives on the phosphorus, potassium, and sodium content of commonly consumed meat, poultry, and fish products among patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2018;28:83–90.
60. Parpia AS, Goldstein MB, Arcand J, et al. Sodium-reduced meat and poultry products contain a significant amount of potassium from food additives. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118:878–885.
61. van Buren L, Dotsch-Klerk M, Seewi G, et al. Dietary impact of adding potassium chloride to

- foods as a sodium reduction technique. *Nutrients*. 2016;8:235.
62. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, et al. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346:f1378.
63. Filippini T, Violi F, D'Amico R, et al. The effect of potassium supplementation on blood pressure in hypertensive subjects: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;230:127–135.
64. Binia A, Jaeger J, Hu Y, et al. Daily potassium intake and sodium-topotassium ratio in the reduction of blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2015;33:1509–1520.
65. Vinceti M, Filippini T, Crippa A, et al. Meta-analysis of potassium intake and the risk of stroke. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(10). pii: e004210.
66. Seth A, Mossavar-Rahmani Y, Kamensky V, et al. Potassium intake and risk of stroke in women with hypertension and nonhypertension in the Women's Health Initiative. *Stroke*. 2014;45:2874–2880.
67. Therrien M, Byham-Gray L, Denmark R, et al. Comparison of dietary intake among women on maintenance dialysis to a Women's Health Initiative cohort: results from the NKF-CRN Second National Research Question Collaborative Study. *J Ren Nutr*. 2014;24:72–80.
68. Luis D, Zlatkis K, Comenge B, et al. Dietary quality and adherence to dietary recommendations in patients undergoing hemodialysis. *J Ren Nutr*. 2016;26:190–195. CM Clase et al.: Potassium homeostasis and disorders: a KDIGO conference report
69. Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, et al. Dietary potassium intake and mortality in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:338–347.
70. St-Jules DE, Woolf K, Pompeii ML, et al. Exploring problems in following the hemodialysis diet and their relation to energy and nutrient intakes: the BalanceWise Study. *J Ren Nutr*. 2016;26:118–124.
71. Smyth A, Dunkler D, Gao P, et al. The relationship between estimated sodium and potassium excretion and subsequent renal outcomes. *Kidney Int*. 2014;86:1205–1212.
72. Gritter M, Vogt L, Yeung SMH, et al. Rationale and design of a randomized placebo-controlled clinical trial assessing the renoprotective effects of potassium supplementation in chronic kidney disease. *Nephron*. 2018;140:48–57.
73. Rabelink TJ, Koomans HA, Hene RJ, et al. Early and late adjustment to potassium loading in humans. *Kidney Int*. 1990;38:942–947.
74. Cappuccio FP, Buchanan LA, Ji C, et al. Systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials on the effects of potassium supplements on serum potassium and creatinine. *BMJ Open*. 2016;6(8): e011716.
75. Winkler AW, Hoff HE, Smith PK. The toxicity of orally administered potassium salts in renal insufficiency. *J Clin Invest*. 1941;20:119–126.
76. Keith NM, Osterberg AE. The tolerance for potassium in severe renal insufficiency; a study of 10 cases. *J Clin Invest*. 1947;26:773–783.
77. Allon M, Dansby L, Shanklin N. Glucose modulation of the disposal of an acute potassium load in patients with end-stage renal disease. *Am J Med*. 1993;94:475–482.
78. Sterns RH, Feig PU, Pring M, et al. Disposition of intravenous potassium in anuric man: a kinetic analysis. *Kidney Int*. 1979;15:651–660.
79. Blumberg A, Weidmann P, Ferrari P. Effect of prolonged bicarbonate administration on plasma potassium in terminal renal failure. *Kidney Int*. 1992;41:369–374.
80. Alvestrand A, Wahren J, Smith D, et al. Insulin-mediated potassium uptake is normal in uremic and healthy subjects. *Am J Physiol*. 1984;246: E174–E180.
81. Mathialahan T, Maclennan KA, Sandle LN, et al. Enhanced large intestinal potassium permeability in end-stage renal disease. *J Pathol*. 2005;206:46–51.
82. Araki S, Haneda M, Koya D, et al. Urinary potassium excretion and renal and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes and normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10: 2152–2158.
83. Eisenga MF, Kieneker LM, Soedamah-Muthu SS, et al. Urinary potassium excretion, renal ammoniogenesis, and risk of graft failure and mortality in renal transplant recipients. *Am J Clin Nutr*. 2016;104:1703–1711.
84. He J, Mills KT, Appel LJ, et al. Urinary sodium

- and potassium excretion and CKD progression. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:1202–1212.
85. Kieneker LM, Bakker SJ, de Boer RA, et al. Low potassium excretion but not high sodium excretion is associated with increased risk of developing chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016;90:888–896.
86. Leonberg-Yoo AK, Tighiouart H, Levey AS, et al. Urine potassium excretion, kidney failure, and mortality in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017;69:341–349.
87. Mirmiran P, Nazeri P, Bahadoran Z, et al. Dietary sodium to potassium ratio and the incidence of chronic kidney disease in adults: a longitudinal follow-up study. *Prev Nutr Food Sci*. 2018;23:87–93.
88. Smyth A, Griffin M, Yusuf S, et al. Diet and major renal outcomes: a prospective cohort study. The NIH-AARP Diet and Health Study. *J Ren Nutr*. 2016;26:288–298.
89. Kim HW, Park JT, Yoo TH, et al. Urinary potassium excretion and progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:330–340.
90. Seidemann SB, Claggett B, Cheng S, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2018;3:e419–e428.
91. Tharrey M, Mariotti F, Mashchak A, et al. Patterns of plant and animal protein intake are strongly associated with cardiovascular mortality: the Adventist Health Study-2 cohort. *Int J Epidemiol*. 2018;47:1603–1612.
92. Song M, Fung TT, Hu FB, et al. Association of animal and plant protein intake with all-cause and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1453–1463.
93. Dunkler D, Kohl M, Teo KK, et al. Dietary risk factors for incidence or progression of chronic kidney disease in individuals with type 2 diabetes in the European Union. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(suppl 4):76–85.
94. Kelly JT, Palmer SC, Wai SN, et al. Healthy dietary patterns and risk of mortality and ESRD in CKD: A meta-analysis of cohort studies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:272–279.
95. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 2018;378:e34.
96. Chen X, Wei G, Jalili T, et al. The associations of plant protein intake with all-cause mortality in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:423–430.
97. Sotomayor CG, Gomes-Neto AW, Eisenga MF, et al. Consumption of fruits and vegetables and cardiovascular mortality in renal transplant recipients: a prospective cohort study [e-pub ahead of print]. *Nephrol Dial Transplant*. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy248>. Accessed October 8, 2019.
98. Saglimbene VM, Wong G, Ruospo M, et al. Fruit and vegetable intake and mortality in adults undergoing maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:250–260.
99. Arnold R, Pianta TJ, Pussell BA, et al. Randomized, controlled trial of the effect of dietary potassium restriction on nerve function in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1569–1577.
100. Goraya N, Simoni J, Jo CH, et al. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:371–381.
101. Tyson CC, Lin PH, Corsino L, et al. Short-term effects of the DASH diet in adults with moderate chronic kidney disease: a pilot feeding study. *Clin Kidney J*. 2016;9:592–598.
102. Hannah J, Wells LM, Jones CH. The feasibility of using the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet in people with chronic kidney disease and hypertension. *J Clin Nephrol Kidney Dis*. 2018;3:1015.
103. Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018;39:1535–1542.
104. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, et al. Association between serum potassium and outcomes in patients with reduced kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:90–100.
105. Bowling CB, Pitt B, Ahmed MI, et al. Hypokalemia and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease: findings from propensity-matched studies. *Circ Heart Fail*. 2010;3:253–260.
106. Nakhoul GN, Huang H, Arrigain S, et al. Serum potassium, end-stage renal disease and mor-

- tality in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2015;41:456–463.
107. Paltiel O, Salakhov E, Ronen I, et al. Management of severe hypokalemia in hospitalized patients: a study of quality of care based on computerized databases. *Arch Intern Med*. 2001;161:1089–1095.
108. Chen Y, Chang AR, McAdams DeMarco MA, et al. Serum potassium, mortality, and kidney outcomes in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:1403–1412.
109. Reumkens A, Masclee AA, Winkens B, et al. Prevalence of hypokalemia before and after bowel preparation for colonoscopy in high-risk patients. *Gastrointest Endosc*. 2017;86:673–679.
110. Wahr JA, Parks R, Boisvert D, et al. Preoperative serum potassium levels and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA*. 1999;281:2203–2210.
111. Marti G, Schwarz C, Leichtle AB, et al. Etiology and symptoms of severe hypokalemia in emergency department patients. *Eur J Emerg Med*. 2014;21:46–51.
112. Singer AJ, Thode HC Jr, Peacock WF. A retrospective study of emergency department potassium disturbances: severity, treatment, and outcomes. *Clin Exp Emerg Med*. 2017;4:73–79.
113. Crop MJ, Hoorn EJ, Lindemans J, et al. Hypokalaemia and subsequent hyperkalaemia in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:3471–3477.
114. Hayes J, Kalantar-Zadeh K, Lu JL, et al. Association of hypo- and hyperkalemia with disease progression and mortality in males with chronic kidney disease: the role of race. *Nephron Clin Pract*. 2012;120: c8–c16.
115. Lee S, Kang E, Yoo KD, et al. Lower serum potassium associated with increased mortality in dialysis patients: a nationwide prospective observational cohort study in Korea. *PLoS One*. 2017;12:e0171842.
116. Torlen K, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, et al. Serum potassium and cause-specific mortality in a large peritoneal dialysis cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1272–1284.
117. Jung JY, Chang JH, Lee HH, et al. De novo hypokalemia in incident peritoneal dialysis patients: a 1-year observational study. *Electrolyte Blood Press*. 2009;7:73–78.
118. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, et al. Hypokalemia in Chinese peritoneal dialysis patients: prevalence and prognostic implication. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:128–135.
119. Xu Q, Xu F, Fan L, et al. Serum potassium levels and its variability in incident peritoneal dialysis patients: associations with mortality. *PLoS One*. 2014;9:e86750.
120. Born-Frontsberg E, Reincke M, Rump LC, et al. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1125–1130.
121. Krogager ML, Torp-Pedersen C, Mortensen RN, et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in hypertension: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Eur Heart J*. 2017;38:104–112.
122. Alderman MH, Piller LB, Ford CE, et al. Clinical significance of incident hypokalemia and hyperkalemia in treated hypertensive patients in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension*. 2012;59:926–933.
123. Karaboyas A, Zee J, Brunelli SM, et al. Dialysate potassium, serum potassium, mortality, and arrhythmia events in hemodialysis: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2017;69:266–277.
124. Zanger R. Hyponatremia and hypokalemia in patients on peritoneal dialysis. *Semin Dial*. 2010;23:575–580.
125. Mukete BN, Rosendorff C. Effects of low-dose thiazide diuretics on fasting plasma glucose and serum potassium—a meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7:454–466.
126. Nilsson E, Gasparini A, Arnlov J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol*. 2017;245:277–284.
127. Roush GC, Sica DA. Diuretics for hypertension: a review and update. *Am J Hypertens*. 2016;29:1130–1137.
128. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, anti-hypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid,

- and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med.* 1998;158:741–751.
129. Tannen RL. Diuretic-induced hypokalemia. *Kidney Int.* 1985;28:988–1000.
130. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension.* 2015;65:1041–1046.
131. Rodenburg EM, Visser LE, Hoorn EJ, et al. Thiazides and the risk of hypokalemia in the general population. *J Hypertens.* 2014;32:2092–2097.
132. Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med.* 1998;339:451–458.
133. Wu KL, Cheng CJ, Sung CC, et al. Identification of the causes for chronic hypokalemia: importance of urinary sodium and chloride excretion. *Am J Med.* 2017;130:846–855.
134. Asmar A, Mohandas R, Wingo CS. A physiologic-based approach to the treatment of a patient with hypokalemia. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:492–497.
135. Siegel D, Hulley SB, Black DM, et al. Diuretics, serum and intracellular electrolyte levels, and ventricular arrhythmias in hypertensive men. *JAMA.* 1992;267:1083–1089.
136. Helfant RH. Hypokalemia and arrhythmias. *Am J Med.* 1986;80:13–22.
137. Kline GA, Prebtani APH, Leung AA, et al. Primary aldosteronism: a common cause of resistant hypertension. *CMAJ.* 2017;189:E773–E778.
138. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1889–1916.
139. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2293–2300.
140. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2002;40:897–902.
141. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1045–1050.
142. Lin SH, Halperin ML. Hypokalemia: a practical approach to diagnosis and its genetic basis. *Curr Med Chem.* 2007;14:1551–1565.
143. Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:75–84.
144. Lin SH, Lin YF, Chen DT, et al. Laboratory tests to determine the cause of hypokalemia and paralysis. *Arch Intern Med.* 2004;164:1561–1566.
145. Halperin ML. Assessing the renal response in patients with potassium disorders: a shift in emphasis from the TTKG to the urine Kp/creatinine ratio. *Afr J Nephrol.* 2017;20:22–24.
146. Hooft van Huysduynen EJ, Hulshof PJ, van Lee L, et al. Evaluation of using spot urine to replace 24 h urine sodium and potassium excretions. *Public Health Nutr.* 2014;17:2505–2511.
147. Polonia J, Lobo MF, Martins L, et al. Estimation of populational 24-h urinary sodium and potassium excretion from spot urine samples: evaluation of four formulas in a large national representative population. *J Hypertens.* 2017;35:477–486.
148. Musso C, Liakopoulos V, De Miguel R, et al. Transtubular potassium concentration gradient: comparison between healthy old people and chronic renal failure patients. *Int Urol Nephrol.* 2006;38:387–390.
149. Kamel KS, Halperin ML. Intrarenal urea recycling leads to a higher rate of renal excretion of potassium: an hypothesis with clinical implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20:547–554.
150. Kruse JA, Carlson RW. Rapid correction of hypokalemia using concentrated intravenous potassium chloride infusions. *Arch Intern Med.* 1990;150:613–617.
151. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, et al. New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med.* 2000;160:2429–2436.
152. Kruse JA, Clark VL, Carlson RW, et al. Concentrated potassium chloride infusions in critically ill patients with hypokalemia. *J Clin Pharmacol.* 1994;34:1077–1082.

153. Pham PC, Chen PV, Pham PT. Overcorrection of hyponatremia: where do we go wrong? *Am J Kidney Dis.* 2000;36:E12.
154. Griffing GT, Sindler BH, Aurecchia SA, et al. Reversal of diuretic-induced secondary hyperaldosteronism and hypokalemia by enalapril (MK-421): a new angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Metabolism.* 1983;32: 711–716.
155. Maronde RF, Milgrom M, Vlachakis ND, et al. Response of thiazide-induced hypokalemia to amiloride. *JAMA.* 1983;249:237–241.
156. Schnaper HW, Freis ED, Friedman RG, et al. Potassium restoration in hypertensive patients made hypokalemic by hydrochlorothiazide. *Arch Intern Med.* 1989;149:2677–2681.
157. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, et al. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2010;4:42–50.
158. Kohvakka A. Maintenance of potassium balance during long-term diuretic therapy in chronic heart failure patients with thiazide-induced hypokalemia: comparison of potassium supplementation with potassium chloride and potassium-sparing agents, amiloride and triamterene. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1988;26:273–277.
159. Jackson PR, Ramsay LE, Wakefield V. Relative potency of spironolactone, triamterene and potassium chloride in thiazide-induced hypokalaemia. *Br J Clin Pharmacol.* 1982;14:257–263.
160. Robinson CM, Karet Frankl FE. Magnesium lactate in the treatment of Gitelman syndrome: patient-reported outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:508–512.
161. Whang R, Whang DD, Ryan MP. Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. *Arch Intern Med.* 1992;152:40–45.
162. Blanchard A, Vargas-Poussou R, Vallet M, et al. Indomethacin, amiloride, or eplerenone for treating hypokalemia in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:468–475.
163. Ito Y, Mizuno M, Suzuki Y, et al. Long-term effects of spironolactone in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:1094–1102.
164. Langote A, Hiremath S, Ruzicka M, et al. Spironolactone is effective in treating hypokalemia among peritoneal dialysis patients. *PLoS One.* 2017;12:e0187269.
165. Ribeiro SC, Figueiredo AE, Barretti P, et al. Impact of renin-angiotensin aldosterone system inhibition on serum potassium levels among peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol.* 2017;46:150–155.
166. Yu HL, Lu XH, Su CY, et al. Potassium metabolism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Ren Fail.* 2014;36:748–754.
167. Pfortmuller CA, Leichtle AB, Fiedler GM, et al. Hyperkalemia in the emergency department: etiology, symptoms and outcome of a life threatening electrolyte disorder. *Eur J Intern Med.* 2013;24:e59–e60.
168. Bandak G, Sang Y, Gasparini A, et al. Hyperkalemia after initiating renin-angiotensin system blockade: the Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM) Project. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7). pii: e005428.
169. Gasparini A, Evans M, Barany P, et al. Plasma potassium ranges associated with mortality across stages of chronic kidney disease: the Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) project. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:1534–1541.
170. Trevisan M, de Deco P, Xu H, et al. Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1217–1226.
171. Xu H, Faxen J, Szummer K, et al. Dyskalemias and adverse events associated with discharge potassium in acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2018;205:53–62.
172. Cooper LB, Savarese G, Carrero JJ, et al. Clinical and research implications of serum versus plasma potassium measurements. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:536–537.
173. Hartland AJ, Neary RH. Serum potassium is unreliable as an estimate of in vivo plasma potassium. *Clin Chem.* 1999;45:1091–1092.
174. Association for Clinical Biochemistry. Potassium (serum, plasma, blood). <http://www.acb.org.uk/Nat%20Lab%20Med%20Hbk/Potassium.pdf>. Published 2013. Accessed October 9, 2019.
175. Luukkonen AA, Lehto TM, Hedberg PS, et al. Evaluation of a hand-held blood gas analyzer for rapid determination of blood gases, electrolytes and metabolites in intensive care setting. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54: 585–594.
176. Gavala A, Myrianthefs P. Comparison of point-of-care versus central laboratory measure-

- ment of hematocrit, hemoglobin, and electrolyte concentrations. *Heart Lung*. 2017;46:246–250.
177. Allardet-Servent J, Lebsir M, Dubroca C, et al. Point-of-care versus central laboratory measurements of hemoglobin, hematocrit, glucose, bicarbonate and electrolytes: a prospective observational study in critically ill patients. *PLoS One*. 2017;12:e0169593.
178. Friedman PA, Scott CG, Bailey K, et al. Errors of classification with potassium blood testing: the variability and repeatability of critical clinical tests. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:566–572.
179. Bloom BM, Connor H, Benton S, et al. A comparison of measurements of sodium, potassium, haemoglobin and creatinine between an emergency department-based point-of-care machine and the hospital laboratory. *Eur J Emerg Med*. 2014;21:310–313.
180. Dashevsky M, Bernstein SL, Barsky CL, et al. Agreement between serum assays performed in ED point-of-care and hospital central laboratories. *West J Emerg Med*. 2017;18:403–409.
181. Alhaj Moustafa M, Malkovska V, Elmahdy S, et al. A challenging case of pseudohyperkalemia in chronic lymphocytic leukemia. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017;5:2324709617746194.
182. Salek T. Pseudohyperkalemia - potassium released from cells due to clotting and centrifugation - a case report. *Biochem Med (Zagreb)*. 2018;28:011002.
183. Seimiya M, Yoshida T, Sawabe Y, et al. Reducing the incidence of pseudohyperkalemia by avoiding making a fist during phlebotomy: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:686–692.
184. Mattu A, Brady WJ, Robinson DA. Electrocardiographic manifestations of hyperkalemia. *Am J Emerg Med*. 2000;18:721–729.
185. Campese VM, Adenuga G. Electrophysiological and clinical consequences of hyperkalemia. *Kidney Int Suppl*. 2016;6:16–19.
186. Dendramis G, Petrina SM, Baranchuk A. Not all ST-segment elevations are myocardial infarction: hyperkalemia and Brugada phenocopy. *Am J Emerg Med*. 2017;35:662.e1–662.e2.
187. Littmann L, Gibbs MA. Electrocardiographic manifestations of severe hyperkalemia. *J Electrocardiol*. 2018;51:814–817.
188. Pastor JA, Castellanos A, Moleiro F, et al. Patterns of acute inferior wall myocardial infarction caused by hyperkalemia. *J Electrocardiol*. 2001;34:53–58.
189. Peerbhai S, Masha L, DaSilva-DeAbreu A, et al. Hyperkalemia masked by pseudo-stemi infarct pattern and cardiac arrest. *Int J Emerg Med*. 2017;10:3.
190. Montague BT, Ouellette JR, Buller GK. Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalemia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:324–330.
191. Durfey N, Lehnhof B, Bergeson A, et al. Severe hyperkalemia: can the electrocardiogram risk stratify for short-term adverse events? *West J Emerg Med*. 2017;18:963–971.
192. Ryuge A, Nomura A, Shimizu H, et al. Warning: the ECG may be normal in severe hyperkalemia. *Intern Med*. 2017;56:2243–2244.
193. Elliott MJ, Ronksley PE, Clase CM, et al. Management of patients with acute hyperkalemia. *CMAJ*. 2010;182:1631–1635.
194. Kessler C, Ng J, Valdez K, et al. The use of sodium polystyrene sulfonate in the inpatient management of hyperkalemia. *J Hosp Med*. 2011;6:136–140.
195. Truhlár A, Deakin CD, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*. 2015;95:148–201.
196. Lin CY, Hsieh KC, Yeh MC, et al. Skin necrosis after intravenous calcium chloride administration as a complication of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism: report of four cases. *Surg Today*. 2007;37:778–781.
197. Batterink J, Cessford TA, Taylor RAI. Pharmacological interventions for the acute management of hyperkalaemia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10:CD010344.
198. McNicholas BA, Pham MH, Carli K, et al. Treatment of hyperkalemia with a low-dose insulin protocol is effective and results in reduced hypoglycemia. *Kidney Int Rep*. 2018;3:328–336.
199. Alfonzo A, Soar J, MacTier R, et al. Clinical practice guidelines: treatment of acute hyperkalaemia in adults. Bristol, UK: UK Renal Association; 2014. <https://renal.org/wp-content/uploads/2017/06/hyperkalaemiaguideline-1.pdf>.

Accessed October 9, 2019.

200. Mahoney BA, Smith WA, Lo DS, et al. Emergency interventions for hyperkalemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2:CD003235.
201. Kaplan JL, Braitman LE, Dalsey WC, et al. Alkalinization is ineffective for severe hyperkalemia in nonnephrectomized dogs. Hyperkalemia Research Group. *Acad Emerg Med.* 1997;4:93–99.
202. Kim HJ. Acute therapy for hyperkalemia with the combined regimen of bicarbonate and beta(2)-adrenergic agonist (salbutamol) in chronic renal failure patients. *J Korean Med Sci.* 1997;12:111–116.
203. Coggon D, Rose G, Barker DJP. Quantifying disease in populations. In: *Epidemiology for the Uninitiated.* 5th ed. London, UK: BMJ Press; 2003:6–13.
204. Lazich I, Bakris GL. Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2014;34:333–339.
205. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, et al. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes. *Am J Nephrol.* 2017;46:213–221.
206. Garlo KG, Bates DW, Seger DL, et al. Association of changes in creatinine and potassium levels after initiation of renin angiotensin aldosterone system inhibitors with emergency department visits, hospitalizations, and mortality in individuals with chronic kidney disease. *JAMA Netw Open.* 2018;1:e183874.
207. Furuland H, McEwan P, Evans M, et al. Serum potassium as a predictor of adverse clinical outcomes in patients with chronic kidney disease: new risk equations using the UK clinical practice research datalink. *BMC Nephrol.* 2018;19:211.
208. Johnson ES, Weinstein JR, Thorp ML, et al. Predicting the risk of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease starting lisinopril. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19:266–272.
209. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129–2200.
210. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62: e147–e239.
211. Nilsson E, De Deco P, Trevisan M, et al. A real-world cohort study on the quality of potassium and creatinine monitoring during initiation of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with heart failure. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2018;4:267–273.
212. Arora P, Pourafkari L, Visnjevac O, et al. Preoperative serum potassium predicts the clinical outcome after non-cardiac surgery. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55:145–153.
213. Medcalf JF, Harris KP, Walls J. Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2001;59:1128–1133.
214. Dargie HJ, Allison ME, Kennedy AC, et al. High dosage metolazone in chronic renal failure. *Br Med J.* 1972;4:196–198.
215. Reubi FC, Cottier PT. Effects of reduced glomerular filtration rate on responsiveness to chlorothiazide and mercurial diuretics. *Circulation.* 1961;23:200–210.
216. Allison ME, Kennedy AC. Diuretics in chronic renal disease: a study of high dosage frusemide. *Clin Sci.* 1971;41:171–187.
217. Kaisar MO, Wiggins KJ, Sturtevant JM, et al. A randomized controlled trial of fludrocortisone for the treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:809–814.
218. Dick TB, Raines AA, Stinson JB, et al. Fludrocortisone is effective in the management of tacrolimus-induced hyperkalemia in liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2011;43:2664–2668.
219. Mathialahan T, Sandle GI. Dietary potassium and laxatives as regulators of colonic potassium secretion in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:341–347.
220. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, et al. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:733–735.

221. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA recommends separating dosing of potassium-lowering drug sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) from all other oral drugs. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm572484.htm>. Updated September 11, 2017. Accessed October 9, 2019.
222. Relypsa, Inc. Prescribing information. <https://www.veltassa.com/pi.pdf>. Published May 2018. Accessed October 9, 2019.
223. AstraZeneca Pharmaceuticals. Prescribing information. <https://www.azpicentral.com/lokelma/lokelma.pdf#page%41>. Revised July 2018. Accessed October 9, 2019.
224. US Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Framework for assessing pH-dependent drug-drug interactions. *Fed Regist*. 2018;83:23688–23689. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2018-05-22/pdf/2018-10927.pdf>. Published May 22, 2018. Accessed October 9, 2019.
225. Pitt B, Bakris GL. New potassium binders for the treatment of hyperkalemia: current data and opportunities for the future. *Hypertension*. 2015;66:731–738.
226. Beccari MV, Meaney CJ. Clinical utility of patiromer, sodium zirconium cyclosilicate, and sodium polystyrene sulfonate for the treatment of hyperkalemia: an evidence-based review. *Core Evid*. 2017;12:11–24.
227. Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, et al. A phase 3b, randomized, double-blind, placebo-controlled study of sodium zirconium cyclosilicate for reducing the incidence of predialysis hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:1723–1733.
228. Lepage L, Dufour AC, Doiron J, et al. Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:2136–2142.
229. Kovesdy CP, Rowan CG, Conrad A, et al. Real-world evaluation of patiromer for the treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients. *Kidney Int Rep*. 2019;4:301–309.
230. Hunt TV, DeMott JM, Ackerbauer KA, et al. Single-dose sodium polystyrene sulfonate for hyperkalemia in chronic kidney disease or end-stage renal disease. *Clin Kidney J*. 2019;12:408–413.
231. Georgianos PI, Agarwal R. Revisiting RAAS blockade in CKD with newer potassium-binding drugs. *Kidney Int*. 2018;93:325–334.
232. Watson MA, Baker TP, Nguyen A, et al. Association of prescription of oral sodium polystyrene sulfonate with sorbitol in an inpatient setting with colonic necrosis: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:409–416.
233. Noel JA, Bota SE, Petreich W, et al. Risk of hospitalizations for serious adverse gastrointestinal events associated with sodium polystyrene sulfonate use in patients with advanced age [e-pub ahead of print]. *JAMA Intern Med*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0631>. Accessed October 9, 2019.
234. Laureati P, Xu Y, Trevisan M, et al. Initiation of sodium polystyrene sulphonate and the risk of gastrointestinal adverse events in advanced chronic kidney disease: a nationwide study [e-pub ahead of print]. *Nephrol Dial Transplant*. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz150>. Accessed October 9, 2019.
235. Parks M, Grady D. Sodium polystyrene sulfonate for hyperkalemia. *JAMA Intern Med*. 2019;179:1023–1024.
236. Sanofi-Aventis Canada Inc. Kayexalate prescribing information. <http://products.sanofi.ca/en/kayexalate.pdf>. Updated September 19, 2018. Accessed October 9, 2019.
237. Therapeutic Goods Administration, Australian Government Department of Health. Extract from the clinical evaluation report for sodium zirconium cyclosilicate hydrate. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-sodium-zirconium-cyclosilicatehydrate-180129-cer.pdf>. Revised September 2016. Accessed October 27, 2019.
238. Savarese G, Vasko P, Jonsson A, et al. The Swedish Heart Failure Registry: a living, ongoing quality assurance and research in heart failure. *Ups J Med Sci*. 2019;124:65–69.
239. Jun M, Jardine MJ, Perkovic V, et al. Hyperkalemia and renin-angiotensin aldosterone system inhibitor therapy in chronic kidney disease: a general practice-based, observational study. *PLoS One*. 2019;14:e0213192.
240. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med*. 2015;372:211–221.

241. Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, et al. Sodium zirconium cyclosilicate among individuals with hyperkalemia: a 12-month phase 3 study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:798–809.
242. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:1540–1550.
243. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861–869.
244. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*. 2006;354: 131–140.
245. Bhandari S, Ives N, Brettell EA, et al. Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:255–261.
246. Ferrey A, You AS, Kovesdy CP, et al. Dialysate potassium and mortality in a prospective hemodialysis cohort. *Am J Nephrol*. 2018;47:415–423.
247. Brunelli SM, Spiegel DM, Du Mond C, et al. Serum-to-dialysate potassium gradient and its association with short-term outcomes in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1207–1214
248. Ohnishi T, Kimachi M, Fukuma S, et al. Post-dialysis hypokalemia and all-cause mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:873–881.