

bg

Hiperpotassèmia per bloquejadors del sistema renina-angiotensina

La hiperpotassèmia (xifres de potassi en sang de més de 5,5 mmol/L), amb o sense alteració de la funció renal, és freqüent i pot donar lloc a complicacions greus, com paràlisi, arítmies i aturada cardíaca. S'ha descrit en un 1 a 10% dels pacients ingressats i és un dels principals efectes adversos a medicaments entre pacients hospitalitzats. A més, la hiperpotassèmia pot passar desapercebuda i pot ocasionar aturada cardíaca sense símptomes previs.¹

En els darrers anys el nombre de casos d'hiperpotassèmia a serveis d'urgències o altres ha augmentat molt, com a conseqüència de l'increment de l'ús de fàrmacs que la poden ocasionar.

En els anys noranta nombrosos assaigs clínics van mostrar l'eficàcia dels fàrmacs inhibidors del sistema de la renina-angiotensina-aldosterona [IECA, antagonistes de l'angiotensina II (ARA II) i diürètics antagonistes de l'aldosterona], i dels bloquejadors β -adrenèrgics, sols o combinats, en el tractament de la insuficiència cardíaca. Aquests avenços han motivat un fort augment de la prescripció dels fàrmacs esmentats.² En els assaigs clínics la incidència d'hiperpotassèmia causada per aquests fàrmacs ha estat en general relativament baixa. No obstant, en la pràctica clínica real, en la qual els pacients tractats són més heterogenis i el seguiment clínic acostuma a ser menys rigorós, s'hi ha documentat un risc important d'hiperpotassèmia greu.

mostrar que, en pacients amb insuficiència cardíaca moderada a greu tractats amb IECA, l'addició d'**espironolactona** a dosis baixes (25 mg al dia) redueix la mortalitat i la freqüència d'ingressos per empitjorament de la malaltia; a més, en millora els símptomes.³ Després de la seva publicació, ara fa 10 anys, la prescripció d'espironolactona va augmentar considerablement i de manera paral·lela han augmentat els casos d'hiperpotassèmia atesos a serveis d'urgències.⁴ Aquestes dades van posar de manifest les diferències entre els pacients inclosos en els assaigs clínics i els de la pràctica habitual.⁵ De fet, en diferents cohorts de pacients amb insuficiència cardíaca tractats amb espironolactona, s'hi ha vist que la incidència d'hiperpotassèmia i d'insuficiència renal és més elevada del que s'havia observat a l'assaig.⁶ Comparats amb els dels assaigs clínics, els pacients de la pràctica clínica són més grans, molts reben IECA, o bé tenen un grau de deteriorament de la funció renal que desaconsella l'ús d'espironolactona.⁷ Aquests fets ressalten la necessitat de seleccionar acuradament els pacients als quals es prescriu l'espironolactona.

En pacients amb disfunció ventricular secundària a infart de miocardi, l'**eplerenona**, un altre diürètic antagonista de l'aldosterona similar a l'espironolactona, hi redueix la morbidimortalitat.⁸ Tot i que s'ha suggerit que produiria menys efectes adversos que l'espironolactona, també pot ser causa d'insuficiència renal i hiperpotassèmia greu. A més, és més cara.

En diversos assaigs clínics s'hi ha vist que el bloqueig del sistema renina-angiotensina amb un **IECA** o un **ARA II** redueix la morbiditat cardiovascular en pacients amb hipertensió arterial,⁹ insuficiència cardíaca,¹⁰ després d'un infart de miocardi¹¹ i en pacients amb risc

Eficàcia

Els resultats de l'assaig clínic RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) van

cardiovascular elevat sense insuficiència cardíaca.¹² També pot retardar la progressió de la nefropatia diabètica¹³ i per altres causes.¹⁴ Les dades referents als IECA són més sòlides que les referents als ARA II, els quals no s'han mostrat més eficaços que els IECA. Els resultats d'estudis recents no justifiquen la substitució d'un IECA per un ARA II, ni tampoc afegir aquest darrer a un IECA si l'IECA és ben tolerat. Per als pacients que no toleren l'IECA, els ARA II poden ser una alternativa, però potser menys eficaç. En pacients amb risc cardiovascular elevat (malaltia cardiovascular o diabetis avançada) que no toleren els IECA, el tractament amb un ARA II (telmisartan) redueix la pressió arterial, fet que ocasiona símptomes més freqüents d'hipotensió però això no s'acompanya d'una reducció significativa de la morbiditat cardiovascular.¹⁵ No s'ha demostrat que els ARA II siguin eficaços per a la prevenció secundària de l'ictus.¹⁶

La combinació d'un IECA i un ARA II s'associa a una incidència més alta d'efectes adversos.^{17,18} En pacients amb malaltia renal crònica, la combinació d'un IECA i un ARA II redueix més la proteinúria que cadascun dels fàrmacs per separat,¹⁹ però es pot associar a més hiperpotassèmia. L'assaig clínic ONTARGET va estudiar més de 25.000 pacients de risc cardiovascular (amb malaltia cardiovascular o diabetis i afectació d'òrgans diana) sense insuficiència cardíaca; el tractament combinat amb un IECA i un ARA II, comparat amb un IECA o bé un ARA II sols, s'hi va associar a un empitjorament de la funció renal.²⁰

Recentment s'ha comercialitzat l'**aliskirèn**, el primer inhibidor de la renina, d'administració per via oral. En assaigs clínics, la combinació d'aliskirèn i valsartan s'ha associat amb hiperpotassèmia en un 4% dels pacients tractats, en comparació d'un 2% dels tractats amb cada fàrmac per separat.²¹

Incidència i factors de risc d'hiperpotassèmia

La hiperpotassèmia per fàrmacs inhibidors del sistema renina-angiotensina-aldosterona és més freqüent i greu del que s'havia estimat inicialment. En una sèrie de pacients ingressats amb hiperpotassèmia, el tractament farmacològic es va considerar responsable d'un 63% dels casos. S'ha descrit que en atenció primària un 10% dels pacients presenta hiperpotassèmia durant l'any següent a l'inici del tractament amb un IECA o un ARA II. A més, aquests fàrmacs serien responsables d'un 10 a un 38% dels ingressos hospitalaris per hiperpotassèmia.^{22,23}

En diferents estudis s'hi han identificat diversos factors de risc d'hiperpotassèmia en pacients tractats amb inhibidors del sistema renina-angiotensina-aldosterona (vegeu la taula 1). El risc és especialment elevat en pacients amb **insuficiència renal**, la **gent gran** i els **diabètics**. No obstant, en pacients no diabètics amb nefropatia hipertensiva tractats amb IECA, el risc d'hiperpotassèmia és baix, sobretot si la taxa de filtrat glomerular inicial i durant el seguiment

Taula 1. Factors de risc d'hiperpotassèmia en pacients tractats amb inhibidors del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

- Edat avançada (>75 anys).
- Insuficiència renal crònica (creatinina ≥ 2 mg/dL).
- Diabetis *mellitus*.
- Descompensació d'una insuficiència cardíaca congestiva.
- Hipovolèmia.
- Malaltia tubulointersticial renal aguda o crònica (nefropatia diabètica, trasplantament renal, lupus eritematos sistèmic, amiloïdosi, anèmia drepanocítica, obstrucció de vies urinàries).
- Potassi ≥ 5 mmol/L.
- Fàrmacs:
 - Dosis altes d'IECA o ARA II, o la combinació d'ambdós tipus de fàrmacs.
 - Espironolactona junt amb els anteriors en pacients amb insuficiència cardíaca.
 - AINE (inclosos els inhibidors selectius de la COX-2), bloquejadors β -adrenèrgics, digoxina, immunosuppressors (ciclosporina, tacròlim), heparina, antifúngics imidazòlics, diürètics estalviadors de potassi (espironolactona, eplerenona, amilorida, triamterè), trimetoprim, pentamidina.
- Suplements de potassi:
 - Substituts de la sal (els quals contenen potassi).
 - Herbes: alfals (*Medicago sativa*), cua de cavall (*Equisetum arvense*), dent de lleó (*Taraxacum officinalis*), ortiga verda (*Urtica dioica*), suc de noni (*Morinda citrifolia*), herbes que contenen glucòsids digitàlics i anàlegs (lliri de la vall, ginseng de Sibèria, espí blanc (*Crataegus oxyacantha*)).
 - Fruita: taronja, meló, plàtan, kiwi, tomàquet, fruita seca.

és >40 mL/min.²⁴ També augmenta el risc en cas de descompensació d'una insuficiència cardíaca, en situacions d'hipovolèmia, i en els pacients tractats amb altres fàrmacs que poden augmentar les concentracions de potassi, com els bloquejadors β -adrenèrgics o els AINE, entre d'altres. El quadre es desenvolupa amb més rapidesa en pacients amb dos o més factors, i depèn en gran part del nivell preexistent de potassi sèric.²⁵

Els resultats de nombrosos estudis en pacients ingressats confirmen l'elevada freqüència d'hiperpotassèmia greu de causa farmacològica.²⁶⁻²⁸ En la majoria dels casos es van identificar factors contributius que havien afavorit l'aparició del quadre, com insuficiència renal crònica (IRC), diabetis o deshidratació. Gairebé en la meitat dels casos la hiperpotassèmia havia estat provocada o agreujada per la presa d'almenys un fàrmac. Els fàrmacs implicats amb més freqüència van ser un IECA o un ARA II (en més d'un 60% dels casos), l'espironolactona (40%) o la combinació dels dos; més d'un 20% dels pacients rebia un suplement de potassi.

Els resultats d'un estudi retrospectiu recent confirmen que la IRC incrementa el risc d'hiperpotassèmia, i que aquesta augmenta la mortalitat en el dia següent.²⁹ En un estudi en més de 245.000 persones d'edat avançada, els principals predictors d'hiperpotassèmia van ser la presència d'IRC i el tractament amb IECA o amb ARA II. Tant en els pacients amb IRC com en els que no en tenien, la hiperpotassèmia es va associar a més mortalitat. La vigilància

estreta dels nivells sèrics de potassi en els pacients amb factors de risc d'hiperpotassèmia pot reduir-ne la incidència, així com les seves complicacions (vegeu la taula 2).^{22,30}

Conclusions

En els darrers anys l'augment de l'ús de fàrmacs inhibidors del sistema renina-angiotensina-aldosterona ha determinat un increment de la incidència d'hiperpotassèmia. El risc d'hiperpotassèmia és especialment elevat en els pacients d'edat avançada, els que tenen deteriorament de la funció renal o diabetis, i els que prenen combinacions de fàrmacs que poden causar hiperpotassèmia. En aquests pacients cal vigilar-hi amb freqüència la funció renal i les concentracions sèriques de potassi, a fi d'evitar els ingressos a l'hospital i les alteracions cardíques o musculars greus. Per tal de prevenir la hiperpotassèmia en pacients tractats amb fàrmacs inhibidors del sistema renina-angiotensina-aldosterona, cal utilitzar dosis baixes d'aquests fàrmacs, evitar els suplementes de potassi i identificar els factors de risc d'hiperpotassèmia.

Malauradament, però, al nostre medi no disposem de dades sobre el risc d'hiperpotassèmia per fàrmacs, i en particular per inhibidors del sistema renina-angiotensina-aldosterona, en pacients que són atesos a urgències o són ingressats a l'hospital. La realització d'un estudi per avaluar la incidència, la gravetat i els factors de risc associats a la hiperpotassèmia per

Taula 2. Recomanacions per als pacients amb risc d'hiperpotassèmia associada a l'ús d'inhibidors del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

- Cal examinar regularment el **ionograma** i la **funció renal**, i calcular el filtrat glomerular. El risc augmenta substancialment si el filtrat és <30 mL/min o quan la creatinina és >2,5 mg/dL.
- Es recomana suspendre, si és possible, l'administració de **fàrmacs** que interfereixen amb la secreció de potassi (ciclosporina, tacròlim, bloquejadors β -adrenèrgics, heparina, antifúngics imidazòlics), i d'AINE (inclosos els inhibidors selectius de la COX-2). Cal preguntar per la ingesta d'**herbes** (com alfals, dent de lleó, i les que contenen glucòsids cardiotònics) (vegeu la taula 1).
- S'aconsella una **dieta baixa en potassi**, i evitar els suplementes de potassi i els substituïts de la sal amb potassi.
- Es recomana un **diürètic tiazídic** (o un diürètic de nansa si el filtrat glomerular és <30 mL/min).
- Cal prescriure **bicarbonat sòdic** als pacients amb insuficiència renal crònica per corregir l'acidosi metabòlica.
- Cal iniciar el tractament amb IECA o ARA II a **dosis baixes**. Es recomana mesurar els nivells de potassi una setmana després i en cas que s'incrementin les dosis d'aquests fàrmacs.
- No s'han de superar les dosis recomanades d'espironolactona i eplerenona (25-50 mg al dia). Si s'opta per un tractament combinat amb un IECA o un ARA II, la dosi d'espironolactona ha de ser de fins a 25 mg al dia; aquestes combinacions no s'han d'utilitzar si el filtrat glomerular és de <30 mL/min.
- Si el nivell sèric de potassi arriba a 5,5 mmol/L, cal reduir la dosi del fàrmac; si el pacient pren alguna combinació d'un IECA, ARA II i un diürètic com l'espironolactona, cal suspendre el tractament amb un d'ells i tornar a determinar el potassi sèric.
- Si malgrat totes les mesures descrites anteriorment el potassi és $\geq 5,5$ mmol/L, s'ha de suspendre el tractament amb aquests fàrmacs.

aquests fàrmacs permetria quantificar el problema al nostre medi amb més exactitud i poder fer recomanacions precises per tal d'evitar-lo.

Bibliografia

1. Nyirenda MJ, Tang JI, Padfield PL, Seckl JR. BMJ 2009; 339:1019-24.
2. Montero Corominas D, García del Pozo J, de Abajo FJ. AGEMED 2009.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=86455>
3. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999;341:709-17.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=46747>
4. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. N Engl J Med 2004;351:543-51.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=71064>
5. McMurray JJV, O'Meara E. N Engl J Med 2004;351:526-28.
6. Bozkurt B, Agoston I, Knowlton AA. J Am Coll Cardiol 2003;41:211-14.
7. Ko DT, Juurlink DN, Mamdani MM, et al. J Cardiac Failure 2006;12 :205-10.
8. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. N Engl J Med 2003;348:1309-21.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=65614>
9. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. BMJ 2008;336:1121-23.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=82935>
10. Krum H, Abraham WT. Lancet 2009;373:941-55.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=85474>
11. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Arch Intern Med 2006;166:787-96.
12. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000;342:145-53.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=48902>
13. Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M, et al. Am Heart J 2008;155:791-805.
14. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Lancet 2005; 366:2026-33.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75645>
15. The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Lancet 2008;372:1174-83.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=84043>
16. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al, for the PROFESS Study Group. N Engl J Med 2008;359:1225-37.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=83982>
17. Phillips CO, Kashani A, Ko DK, Francis G, Krumholz HM. Arch Intern Med 2007;167:1930-36.
18. Baker WL, Coleman CI, Kluger J, et al. Ann Intern Med 2009;151:861-71.
19. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE. Ann Intern Med 2008;148:30-48.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=81944>
20. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, et al, on behalf of the ONTARGET Investigators. Lancet 2008;372:547-53.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=83789>
21. Birkenhäger W, Staessen JA. Lancet 2007;370:195-96.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80610>
22. Palmer BF. N Engl J Med 2004;351:585-92.
23. Amir O, Hassan Y, Sarriaf A, Awaisu A, Aziz NA, Ismail O. Pharm World Sci 2009;31:387-93.
24. Weinberg JM, Appel LJ, Bakris G, et al, for the African American Study of Hypertension and Kidney Disease Collaborative Research Group. Arch Intern Med 2009;169:1587-94.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=86844>
25. Indermitte J, Burkolter S, Drewe J, Krähenbühl S, Hersberger KE. Drug Safety 2007;30:71-80.
26. Anònim. Rev Prescrire 2007;27(289):827.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=81444>
27. Onno C, Rémignon H, Lagarde L, et al. Thérapie 2007; 62:55-60.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=81193>
28. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Q J Med 2007;100: 591-96.
29. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. Arch Intern Med 2009;169:1156-62.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=86121>
30. Galve E. Med Clin (Barc) 2008;130:30-34.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.cat. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús saludable dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butlletí Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Subscripcions. Espanya, 18€; estranger 25,36\$. Les peticions de subscripció d'estudiants que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).



Centre Col·laborador de l'OMS
per a la Recerca i la Formació
en Farmacoepidemiologia



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.