

Revista Nefrología Argentina

Año 2024 | Volumen 22 | Nro. 4

ISSN 2591-278X



Revista Nefrología Argentina

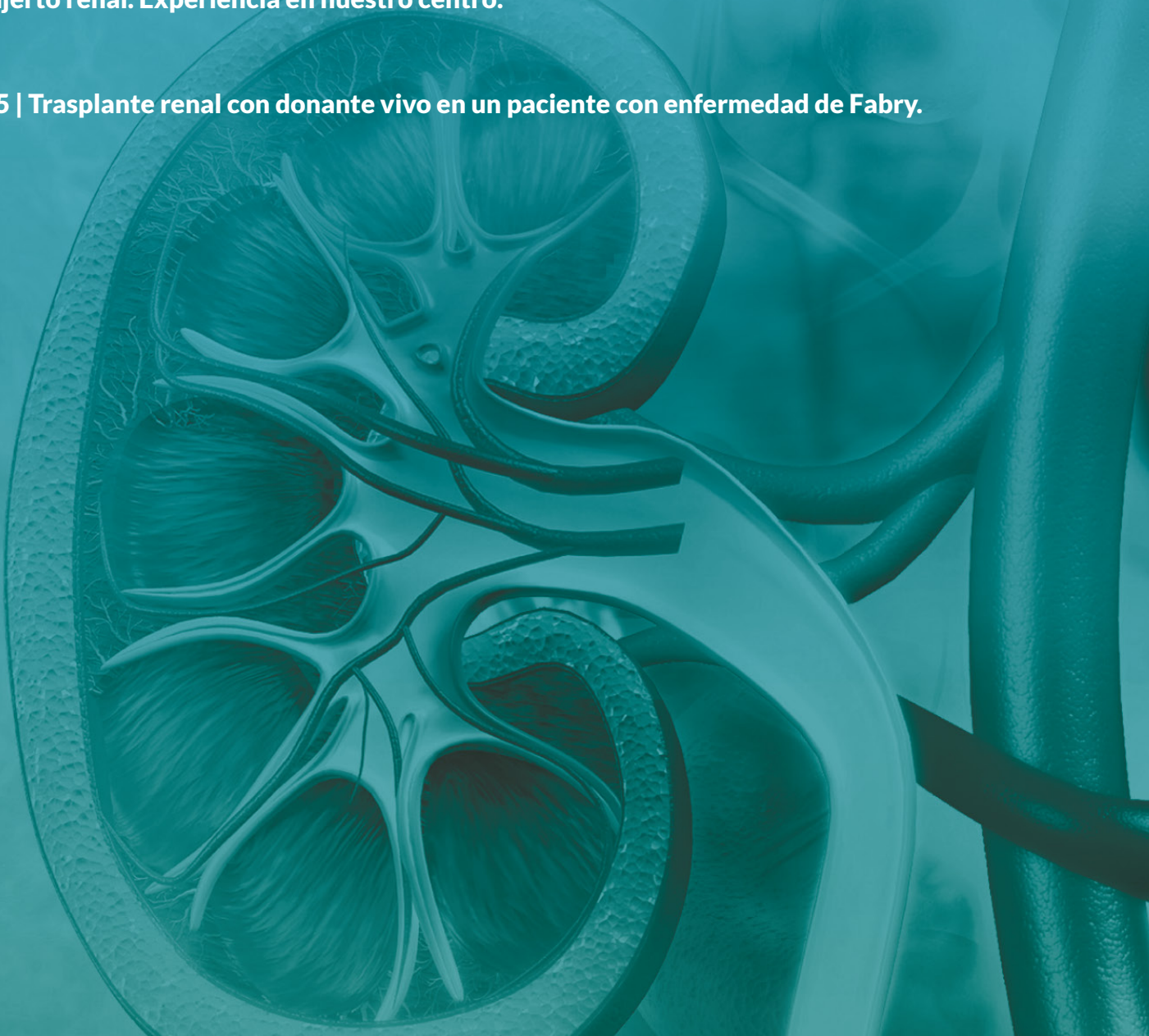
Año 2024 | Volumen 22 | Nro. 4
ISSN 2591-278X



03 | Revisión sobre Diskalemias: fisiología, diskalemias en distintas situaciones clínicas y tratamiento.

46 | El índice de perfil del donante renal (KDPI) como predictor de la sobrevida del injerto renal. Experiencia en nuestro centro.

65 | Trasplante renal con donante vivo en un paciente con enfermedad de Fabry.



Revista Nefrología Argentina



Año 2024 | Volumen 22 | Nro. 4
ISSN 2591-278X

Revisión sobre Diskalemias: fisiología, diskalemias en distintas situaciones clínicas y tratamiento.

Anexo algoritmos.

Grupo de Trabajo de Fisiología Renal de la Sociedad Argentina de Nefrología: Coordinadora de Grupo: Dra. Andrea Sammartino, Secretaria: Dra. Sonia Butto, Integrantes: Dr. Facundo Daminato, Dr. Matías Ferrari, Dr. Guillermo Ibañez, Dr. Gustavo Lavenia, Dra. Maria Eugenia Nicolini.



REVISIÓN SOBRE DISKALEMIAS: FISIOLÓGÍA, DISKALEMIAS EN DISTINTAS SITUACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO.

ANEXO ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS.

Autor: Grupo de Trabajo de Fisiología Renal de la Sociedad Argentina de Nefrología: Coordinadora de Grupo: Dra. Andrea Sammartino, Secretaria: Dra. Sonia Butto, Integrantes: Dr. Facundo Daminato, Dr. Matías Ferrari, Dr. Guillermo Ibañez, Dr. Gustavo Lavenia, Dra. Maria Eugenia Nicolini.

HOMEOSTASIS DEL POTASIO:

INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS FISIOLÓGICOS:

El potasio es un electrolito esencial para el funcionamiento adecuado de nuestro cuerpo. Juega un papel crucial en la transmisión de impulsos nerviosos, contracción muscular y equilibrio hidroelectrolítico.

Es importante mantener sus niveles adecuados ya que su desequilibrio puede causar alteraciones graves como debilidad muscular, fatiga y arritmias cardíacas que pueden conducir a la muerte.

Es el catión más abundante del organismo luego del calcio y es el principal ion del líquido intracelular (LIC), en donde se encuentra aproximadamente el 98% del mismo.

La concentración intracelular de potasio es de 140 a 150 mEq/l, mientras que la extracelular se encuentra entre 3,5 a 5 mEq/l, equivalente a una carga total entre 50 y 70 mEq correspondiente a 0,7 a 1 mEq de potasio/Kg. La relación de concentraciones de potasio intracelular:extracelular es 30-40:1.

En la Tabla 1 se muestra la distribución compartimental del potasio.

La alta permeabilidad del potasio entre los compartimentos intra y extracelulares generan el potencial de membrana de reposo que es mantenido por la bomba Na⁺-K⁺ ATPasa. El potasio tiene mecanismos homeostáticos complejos representados por dos balances: interno y externo.

Potasio corporal total	
LEC 2% (70 mEq)	LIC 98% (4200 mEq)
Plasma: 0,4% (15mEq)	Músculo: 82% (3514mEq)
Intersticio: 1,6% (55mEq)	Hígado: 8% (343mEq)
	Eritrocitos: 8% (343mEq)
[K⁺]_{LEC} = 5 mEq/L	[K⁺]_{LIC} = 150 mEq/L

Tabla 1. Distribución compartimental del Potasio.

BALANCE INTERNO DE POTASIO:

El balance interno del potasio se refiere a los mecanismos destinados a regular el intercambio de potasio entre el LEC y el LIC. Estos mecanismos regulatorios deben ser rápidos y sensibles a pequeñas variaciones en el ingreso y egreso de dicho ión. La dieta es el condicionante del aporte de potasio al organismo, siendo en una dieta occidental normal de alrededor de 100 mEq/día. Luego de la ingesta la distribución de potasio es controlada por la existencia de variables que regulan su balance interno (Tabla 2) y externo.

Factores reguladores del Balance Interno del Potasio	
Tendientes a la Hipocalemia	Tendientes a la Hipercalemia
Insulina	Acidosis
Alcalosis	Hiperosmolaridad celular
Estimulación β adrenérgica	Estimulación α adrenérgica
Anabolismo	Lisis y catabolismo celular
Hiperpolarización de la MP	Hipopolarización de la MP
	Ejercicio

Tabla 2. Variables que intervienen en el balance interno del Potasio.

Algunos de los factores más importantes que influyen en este equilibrio son:

- **Ingesta dietética:** La cantidad de potasio que se consume a través de la dieta es determinante en el balance interno de este mineral. Una dieta rica en frutas, verduras, legumbres y lácteos puede ayudar a mantener niveles adecuados de potasio en el organismo.
- **Absorción intestinal:** La capacidad del intestino para absorber el potasio presente en los alimentos también es un factor importante. Problemas gastrointestinales como la enfermedad celíaca o la enfermedad inflamatoria intestinal pueden afectar su absorción.
- **Distribución intracelular:** El potasio se encuentra principalmente dentro de las células, por lo que su distribución intracelular es fundamental para mantener un equilibrio adecuado. Alteraciones en los canales iónicos o enzimas que regulan el transporte de potasio pueden afectar este equilibrio.
- **Insulina:** El efecto que la insulina ejerce en el balance interno del potasio lo realiza de manera indirecta activando al contratransportador Na^+/H^+ estimulando el ingreso de Na^+ a la célula de forma electroneutra lo cual estimula la bomba Na^+-K^+ ATPasa permitiendo la salida de sodio y el ingreso de potasio dando como resultado la disminución del potasio extracelular (EC). Para que dicho efecto sea posible se requiere dosis suprafisiológicas de insulina.
- **Catecolaminas:** Es importante diferenciar la acción de las catecolaminas respecto al balance interno de

potasio ya que la estimulación β induce hipopotasemia y la estimulación α hiperpotasemia.

- **pH:** Los cambios de la potasemia dependen de que tipo de trastorno ácido-básico se establezca y qué tipo de ácido interviene en el caso de las acidosis. Sólo la acidosis metabólica producida por ganancia de ácidos inorgánicos genera hiperpotasemia, manifestación del intercambio H^+/K^+ a nivel de la membrana celular. Se estima que por cada 0,1 unidad de disminución del pH, el potasio sérico se incrementa entre 0,4 a 1,5 mEq/l. En forma contraria, las acidosis ocasionadas por la ganancia de ácidos orgánicos no causan hiperkalemia dado que estimulan la liberación de aldosterona y el incremento de su excreción renal excepto en pacientes con alteraciones graves de la función renal. La alcalosis metabólica ocasiona cambios en la concentración mucho menos importante, así como los trastornos respiratorios.
- **Osmolaridad:** La hiperosmolaridad puede ser debida a múltiples causas, como la diabetes mal controlada y deshidratación. Esto puede producir el incremento de la concentración IC de potasio inducida por la pérdida de agua favorece la salida celular de potasio a través de los canales de potasio y además por arrastre por solvente.
- **Tasa de recambio celular:** Tanto los procesos anabólicos como catabólicos generan alteraciones en la concentración de potasio, siendo una entidad muy bien conocida el síndrome de lisis tumoral como causante de hiperkalemia.

BALANCE EXTERNO DEL POTASIO:

- El balance externo de potasio considera los mecanismos que equilibran finalmente la ingesta y la excreción de potasio. El riñón es el órgano encargado de regular la excreción. La ingesta de potasio se encuentra alrededor de 100 mmol/día en pacientes que consumen una dieta occidental, por lo cual la excreción urinaria debe igualar a la ingesta.
- En condiciones normales, alrededor del 90% de la eliminación de potasio se produce a través del riñón, el 10% restante se pierde mediante el sudor y las heces.
- El filtrado glomerular normal es aproximadamente en 180 l/ día (125 ml/min), para una concentración plasmática de potasio promedio de 4 mEq/l, el potasio filtrado es de 720 mmol/día. A nivel del túbulo contorneado proximal (TCP) el potasio experimenta una reabsorción del 60-65% sobre todo vía paracelular acoplada a la reabsorción de sodio impulsada por el cloro. Involucra la bomba Na^+-K^+ ATPasa, un cotransporte electroneutro $Cl^- - K^+$ y canales de K^+ ROMK. El 35% restante ingresa al asa descendente de Henle donde se adiciona el potasio que viene de la reabsorción producida en el Túbulo colector cortical (TCC), aumentando transitoriamente su concentración hasta llegar a la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Aquí se reabsorbe un 25% de la carga recibida principalmente a través del transportador $Na^+/K^+/2Cl^-$. El porcentaje que sale del asa de Henle e ingresa al túbulo contorneado distal (TCD) es del 10% aproximadamente. En el TCC se produce la regulación urinaria final.

A nivel del TCD y, principalmente en el TCC, el potasio se secreta por regulación del flujo tubular distal y por la aldosterona.

A nivel del TCC los mecanismos involucrados son los canales epiteliales específicos de K^+ ROMK y BK en la membrana luminal y basolateral, la bomba Na^+-K^+ ATPasa de la membrana basolateral, cotransportador K^+-H^+ y cotransporte K^+-Cl^- .

FACTORES REGULADORES DE LA SECRECIÓN DE POTASIO:

Las variables más importantes que controlan la secreción de potasio a nivel del TCC: la reabsorción de sodio, la presencia aniónica en el lumen, la aldosterona y el flujo tubular distal.

Reabsorción de sodio: La secreción de potasio en la célula principal del TCC necesita que exista reabsorción de sodio mediante los canales epiteliales de sodio (ENaC) presentes en la membrana luminal de la célula principal, activados por la acción de la aldosterona e inhibidos por los diuréticos ahorradores de potasio.

La reabsorción electrogénica se produce cuando se reabsorbe más sodio que cloro. El ingreso de sodio al LIC de la célula principal del TCC genera una diferencia de potencial con el exterior más negativo y un estímulo de la bomba Na^+-K^+ ATPasa en la membrana basolateral que aumenta la concentración IC de potasio. Esto genera un movimiento de potasio hacia el lumen tubular.

Presencia aniónica en el lumen del TCC: principalmente el bicarbonato ejerce modificaciones en la secreción de potasio por negativización intraluminal potenciando la secreción de potasio por gradiente eléctrico.

Aldosterona: Su acción, mas allá de su influencia en el volumen plasmático por reabsorción de sodio y agua, interviene en el manejo renal de potasio e hidrógeno. Su liberación se produce por la presencia de hiperkalemia y por la angiotensina II y es inhibida por el factor natriurético atrial.

La acción de la aldosterona no se limita únicamente al TCD y TCC (células principales) sino que se extiende a otros tejidos como el epitelio del colon distal, epitelios pulmonares, canales excretores de las glándulas salivares y sudoríparas, queratinocitos, células del sistema nervioso central, cardiomiocitos, células endoteliales, musculares lisas y adipocitos. El mecanismo de acción más importante de la aldosterona es tras su unión a sus receptores provocando la activación de bombas de Na^+-K^+ ATPasa, lo cual resulta en reabsorción de Na^+ , Cl^- y agua en aquellas regiones con aquaporinas; y la salida de K^+ hacia la zona luminal del túbulo a través de los canales ROMK que será excretado en la orina.

Flujo tubular distal: La excreción de potasio por este factor es K^+ -dependiente; dietas con alta ingesta de potasio promueve mayor excreción urinaria de dicho ión, en tanto la depleción de potasio puede conducir a una reabsorción tubular neta en el nefrón distal.

La secreción de potasio asociada al flujo tubular distal permite que la aldosterona regule el balance de sodio y potasio en forma independiente.

La expansión del LEC disminuye la liberación de aldosterona permitiendo que se excrete el exceso de sodio

y se reabsorba potasio (ocasionando hiperkalemia), compatible con hipoadosteronismo.

Sin embargo en condiciones normales el potasio no se modifica debido al efecto del flujo tubular distal.

La expansión del LEC ocasiona una disminución de la liberación de aldosterona por menor liberación de renina. Esto disminuye la reabsorción de sodio, evitando la sobrecarga de volumen y la hiperpotasemia. La misma expansión del LEC ejerce otro mecanismo que contrarresta la tendencia a la hiperkalemia, vía aumento del filtrado glomerular. Este incremento, entrega mas sodio a los segmentos proximales induciendo menor reabsorción del mismo y por ende una mayor entrega distal. Esta mayor entrega distal de sodio negativiza la luz y estimula la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa de la célula tubular, lo cual favorece la secreción de potasio. Así, la tendencia a la hipopotasemia originada por incremento del flujo tubular distal es contrarrestada por la tendencia a la hiperpotasemia originada por una disminución de la secreción de aldosterona, manteniendo al potasio dentro de límites fisiológicos.

Estas observaciones explican el por que pacientes con insuficiencia cardíaca o cirrosis, ambos con disminución del volumen circulante efectivo, no tienen hipopotasemia a pesar del hiperaldosteronismo importante que presentan.

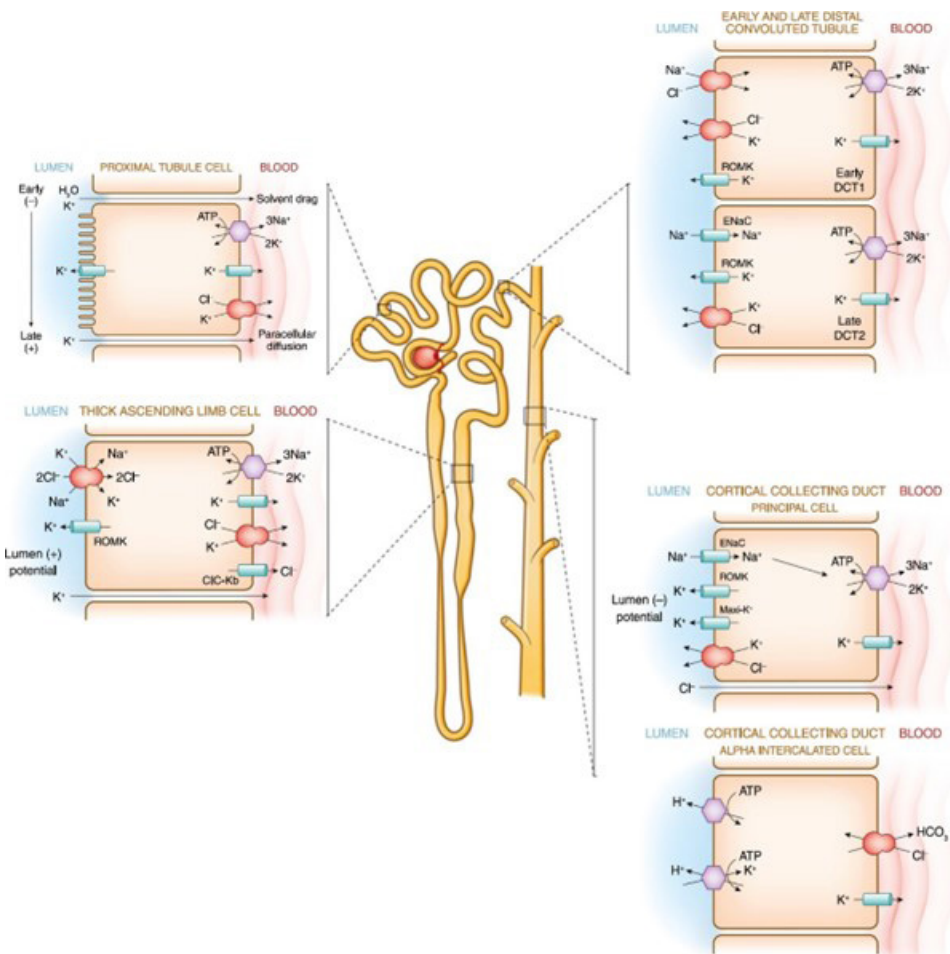


Figura. Fisiología renal a lo largo de los distintos segmentos de la nefrona (7).

EFECTOS FISIOLÓGICOS DEL POTASIO:

El potasio posee numerosas funciones más allá de su papel desempeñado en el potencial transmembrana de reposo.

1. Determinante principal del potencial de membrana en reposo.
2. Regulación de procesos celulares tales como síntesis de glucógeno y proteínas.
3. **Disminución de la presión sanguínea tanto en el paciente hipertenso como en el paciente normotenso:**
La asociación del incremento en la ingesta de potasio y su efecto sobre la disminución de la presión arterial se encuentra ampliamente demostrada, fundamentalmente mediante la dieta DASH (diet approach to stop hypertension). Los mecanismos mediante los cuales el potasio ocasiona tal efecto son muchos, entre los que se encuentran un efecto natriurético directo, aumento de la producción renal de calicreína y eicosanoides, aumento de la síntesis de óxido nítrico (aumento de la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina), atenuación de la actividad simpática, disminución del efecto de la actividad de renina plasmática, efectos arteriales indirectos e incremento de la compliance vascular.
4. Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV): Un incremento en la ingesta de potasio diaria de 10 mEq, se asoció a una reducción del riesgo relativo del 40% en la mortalidad por ACV.
5. Prevención del desarrollo de daño tubular, glomerular y vascular renal.
6. Disminución de la excreción urinaria de calcio y litogénesis urinaria.
7. Reducción de la desmineralización sea (disminución de incidencia de osteoporosis).

RESUMEN MANEJO RENAL DE POTASIO

	T. PROXIMAL	RGA DE HENLE	T. DISTAL 1º segmento	T. DISTAL 2º segmento	TC CORTICAL C. principales	TC CORTICAL C. α intercalares
ABSORCION	70%	20%	20%			
SECRECIÓN			±	+	+	+
MECANISMO	Paracelular	Paracelular (Mg ⁺⁺ - Ca ⁺⁺)	∅ Na ⁺ - 2Cl ⁻ (inhiben Tiazidas)		∅ K ⁺ - Cl ⁻	∅ K ⁺ - H ⁺
CANALES DE K⁺	ROMK (A)	ROMK (A)		ROMK (S)	ROMK - BK	BK
OTROS CONTR.		∅ Na ⁺ K ⁺ - 2Cl ⁻		Canales de Na ⁺	Canales de Na ⁺	

POTASIO Y ENFERMEDAD RENAL CRONICA

INTRODUCCIÓN:

En los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) que requieren algún tipo de Terapia Renal Sustitutiva (TRS), pero sobre todo en aquellos pacientes en Hemodiálisis (HD), los trastornos Hidro- Electrolíticos (THE) son muy frecuentes y en muchas ocasiones generan alteraciones en el medio interno del paciente, que pueden conducir a la muerte. Para algunos iones, como es el caso del Potasio (K^+), mínimas variaciones en su concentración plasmática pueden ocasionar arritmias cardíacas graves y potencialmente mortales. Si bien el rango de variabilidad de la concentración de Calcio (Ca^{++}) plasmático es un poco mayor que el del K^+ , cuando sus valores se encuentran por fuera de los límites normales, suele ser inductor de arritmias graves igual que el Potasio.

En el caso de otros iones como el Sodio (Na^+), Cloro (Cl^-) y Bicarbonato (HCO_3^-), al tener una mayor concentración plasmática, de algún modo, permiten variaciones de mayor rango, sin presentar manifestaciones clínicas severas, excepto que el desvío sea muy marcado. En el caso de Fósforo (P) y el Magnesio (Mg^{++}) las variaciones que comprometan la vida del paciente son menos frecuentes.

En pacientes con función renal normal todos estos iones, presentan metabolismo renal, filtran libremente y a lo largo de todo el nefrón sufren secreción y reabsorción, eliminando cantidades variables, generalmente relacionadas con la ingesta para mantener un balance neutro.

En cambio en los pacientes con ERC, dependiendo del estadio, de la causa subyacente de ERC y de la medicación concomitante que recibe el paciente, sobre todo si se encuentra en tratamiento con diuréticos y/o Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) o Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAII), las alteraciones hidroelectrolíticas son muy frecuentes y en ocasiones conllevan un desafío clínico importante para mitigar las consecuencias clínicas de las mismas. En los pacientes en TRS, y sobre todo en aquellos en Hemodiálisis, que suplen la función renal solamente 12 horas semanales (3 veces por semana 4 horas) es muy útil conocer la cinética de los electrolitos plasmáticos, antes del inicio de la terapia dialítica durante toda la semana. La tendencia generalizada es tomar muestras de laboratorio siempre a mitad de semana, porque se considera un promedio de los otros dos días, pero de esta manera estamos subestimando los valores que puede presentar el paciente luego del intervalo interdialítico largo, que tal vez puedan poner en riesgo su vida. Ankur A. Dashputre y colaboradores, realizaron un trabajo sobre Variabilidad del potasio antes de la diálisis y mortalidad posdiálisis en pacientes con enfermedad renal avanzada en 34.167 veteranos estadounidenses con CKD con al menos 1 medición K^+ cada año durante un período de 3 años. Los principales resultados fueron la mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular después del inicio de la diálisis por 6 meses. Se evaluó demografía, tabaquismo, comorbilidades, duración de las hospitalizaciones, índice de masa corporal, tipo de acceso vascular, medicamentos, tasa de filtración glomerular estimada promedio y número de mediciones de K^+ durante los 3 años. Una vez finalizado el mismo concluyeron que una mayor variabilidad de K^+ antes del inicio de diálisis

(especialmente la variabilidad de K⁺ medida en el último año) se asocia con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes incidentes. ⁽¹⁾

Soshiro Ogata y col realizaron un estudio sobre la disminución de la función renal durante 4 años y se relacionó con el promedio de 7 mediciones, en orina de 24 horas, de excreción de sodio y potasio (UNaV, UKV), relación UNaV/UKV y su combinación en pacientes ambulatorios con (ERC). Este estudio de cohortes, retrospectivo, en 240 pacientes ambulatorios con ERC estadios 3-5, edad inicial de 20 años o más, con una mediana de seguimiento de 2,9 años. El resultado fue el cambio porcentual en la pendiente anual de la filtración glomerular estimada (delta eGFR por año). Al final del estudio concluyeron que hay una asociación entre el aumento de la excreción urinaria de sodio y la disminución de la excreción de potasio con disminución de la TFG, así como un aumento de la relación de la excreción de ambos. ⁽²⁾

HIPOKALEMIA:

Las alteraciones de potasio se asocian muy frecuentemente a la Enfermedad Renal Crónica en sus distintos estadios. Los pacientes en diálisis a los que generalmente se les atribuye un alto riesgo de hiperpotasemia, también pueden tener hipokalemia, con una prevalencia estimada del 1% al 2% entre los que realizan hemodiálisis y puede llegar al 5% entre los pacientes tratados con diálisis peritoneal.

La causa más común es el uso de determinados fármacos sobre todo con tiacidas. Otros diagnósticos comunes incluyen la hipertensión mineralocorticoide - dependiente, las tubulopatías y las pérdidas gastrointestinales. En pacientes en diálisis, las causas más habituales son el uso de concentraciones bajas de potasio en el líquido de diálisis, la cual se ha corregido actualmente con la elevación de concentración del mismo; la restricción dietética y la desnutrición.

HIPERKALEMIA:

La hiperkalemia (HK) es un hallazgo frecuente en la enfermedad renal crónica (ERC), sobre todo en sus estadios más avanzados. El mecanismo patogénico más común de esta alteración es la ingesta-absorción de potasio que sobrepasa la capacidad excretora renal.

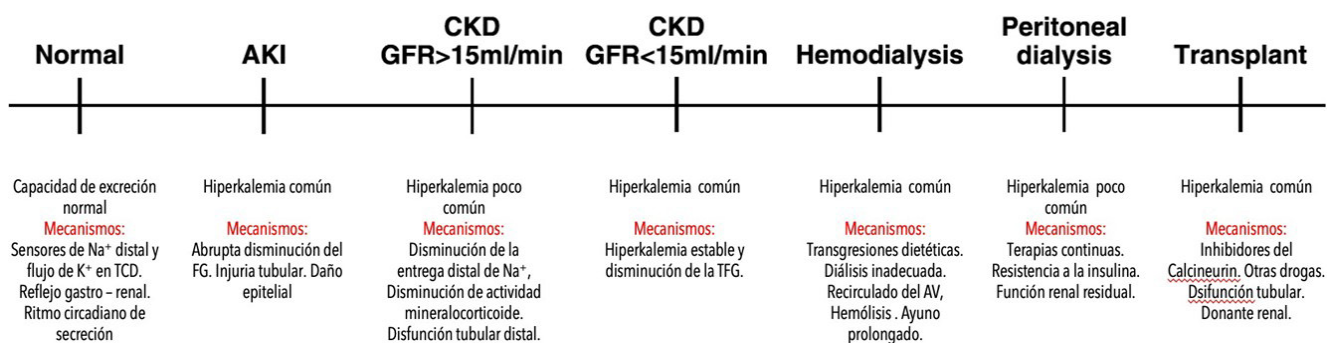


Figura. Mecanismos involucrados en el desarrollo de hiperkalemia según situación renal (4). L

a hiperkalemia es poco frecuente cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) es mayor de 60 ml/min por 1.73 m² y aumenta a medida que desciende la misma. La homeostasis en pacientes con ERC depende de un aumento adaptativo en la secreción de potasio en las nefronas restantes. El aumento de la secreción de potasio bajo estas condiciones ocurre en junto con cambios en la estructura 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. El aumento del potasio sérico y los mineralocorticoides inician la amplificación del proceso, que se acompaña de un aumento en la actividad de Na⁺-K⁺ ATPasa. 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. El aumento de la entrada de sodio apical proporciona un efecto estimulante adicional sobre la actividad Na⁺- K⁺ ATPasa. 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. Cuando TFG es < 15 ml/min manifiesta, pudiendo si no se corrige, generar complicaciones cardiovasculares al paciente.

En estos pacientes suelen tener otros factores responsables de la hiperkalemia junto con el descenso de la TFG. Algunos de ellos son:

- La ingesta de determinados medicamentos (iSRAA, antagonistas de la aldosterona, etc).
- La presencia de Diabetes Mellitus como causa de ERC.
- Dieta rica en potasio y/o uso de sales de potasio en reemplazo de sales sódicas.
- Patologías concomitantes que generen hiperkalemia.

Debido a la frecuencia de presentación de estos trastornos se recomienda el dosaje de Potasio en forma rutinaria acompañando a los controles de Función Renal según la frecuencia recomendada por las guías KDIGO de ERC. En pacientes en tratamiento sustitutivo se recomienda realizarlo 1 vez al mes.

BIBLIOGRAFIA:

1. Ankur A. Dashputre, Praveen K. Potukuchi, Keiichi Sumida, Suryatapa Kar, Yoshitsugu Obi, Fridtjof Thomas, Miklos Z. Molnar, Elani Streja, Kamyar Kalantar-Zadeh and Csaba P. Kovesdy. "Predialysis Potassium Variability and Postdialysis Mortality in patients With Advanced CKD" *Kidney Int Rep* (2021) 6, 366–380.
2. Soshiro Ogata, Yuumi Akashi, Takaya Sakusabe, Shigehito Yoshizaki, Yuko Maeda, Kunihiro Nishimura, Kenji Maeda and Shigeru Nakai. A multiple 24-hour urine collection study indicates that kidney function decline is related to urinary sodium and potassium excretion in patients with chronic kidney disease. *Kidney International* (2022) 101, 164–173.
3. Lyanne M. Kieneker, Stephan J.L. Bakker, Rudolf A. de Boer, Gerjan J. Navis, Ron T. Gansevoort¹ and Michel M. Joosten. Low potassium excretion but not high sodium excretion is associated with increased risk of developing chronic kidney disease. *Kidney International* (2016) 90, 888–896.
4. Biff F. Palmer¹ and Deborah J. Clegg² Hyperkalemia across the Continuum of Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol* 13: 155–157, 2018. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.09340817>.
5. Cuevas CA, Su XT, Wang MX, Terker AS, Lin DH, McCormick JA, Yang CL, Ellison DH, Wang WH: Potassium sensing by renal distal tubules requires Kir4.1. *J Am Soc Nephrol* 28: 1814–1825, 2017.
6. Palmer BF, Clegg DJ: Achieving the benefits of a high potassium, Paleolithic diet, without the toxicity. *Mayo Clin Proc* 91:496–508, 2016.
7. Biff F. Palmer. Regulation of Potassium Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 10: 1050–1060, 2015. doi: 10.2215/CJN.08580813.
8. Murray Epstein¹ and Meyer D. Lifschitz. Potassium homeostasis and dyskalemias: the respective roles of renal, extrarenal, and gut sensors in potassium handling. *Kidney International Supplements* (2016) 6, 7–15.
9. Epstein M. Hyperkalemia as a constraint to therapy with combination renin-angiotensin system blockade: the elephant in the room. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11:55–60.
10. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, et al. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebocontrolled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J*. 2011;32:820–828.

POTASIO Y SU ROL EN LA DIABETES

La diabetes mellitus es un problema de salud pública que afecta a millones de personas en todo el mundo independientemente de su edad, sexo y origen étnico. Pueden producirse alteraciones electrolíticas como consecuencia de la progresión de la enfermedad o de su tratamiento, en particular alteraciones del potasio. La prevalencia de hipopotasemia en personas diabéticas mayores de 55 años es de hasta el 1,2%. En pacientes con complicaciones agudas de la diabetes, como la cetoacidosis diabética, esta prevalencia es aún mayor. Los trastornos del potasio, ya sea hipopotasemia o hiperpotasemia, se han asociado con un aumento de la mortalidad por todas las causas en personas diabéticas, especialmente en aquellos con comorbilidades asociadas, como insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica. ⁽³⁾

La captación intracelular de glucosa y potasio estimulada por la insulina es independiente entre sí. En la diabetes tipo 2, la absorción de potasio se conserva a pesar de la alteración de la eliminación de glucosa. Se demostró que la insulina es un importante regulador de la homeostasis del potasio poco después de su descubrimiento ⁽⁴⁾. La insulina basal mantiene la [K⁺] plasmática en ayunas dentro del rango normal. La insulina es un defensor clave contra la carga de potasio exógeno al utilizar un amortiguador intracelular para minimizar la hiperpotasemia antes de la excreción renal.

Cuando se suprimen los niveles de insulina, la [K⁺] plasmática aumenta y se desarrolla una hiperpotasemia pronunciada después de una carga de potasio ⁽⁵⁾.

1- HIPOPOKALEMIA Y DM:

La hipopotasemia se define como una concentración plasmática de potasio [K⁺] < 3,5 mEq/L. La prevalencia de hipopotasemia en personas mayores de 55 años y con DM, varía entre 1,0 y 1,2%. Esta prevalencia es aún mayor en personas con ERC asociada y aumenta con la edad. Uno de los principales factores de riesgo asociados con la hipopotasemia es el uso de diuréticos: entre el 10 y el 50% de los pacientes tratados con este tipo de medicación pueden desarrollar hipopotasemia. Otros medicamentos que contribuyen a la hipopotasemia en personas con diabetes son la insulina y los agonistas beta-2 (mediante la activación de la bomba de sodio-potasio ATPasa [Na⁺- K⁺ ATPasa]).

La evidencia epidemiológica acumulada, especialmente durante la última década, relaciona la ingesta baja de potasio en la dieta o los niveles séricos de potasio con un mayor riesgo de resistencia a la insulina o diabetes.

Ranee Chatterjee, MD, y cols, ⁽⁶⁾ realizaron un estudio donde se analizaron datos de 12.209 participantes del Estudio de Riesgo de Aterosclerosis en las Comunidades (ARIC), un estudio de cohorte prospectivo en curso, que comenzó en 1986, con 9 años de seguimiento en persona y 17 años de seguimiento telefónico. Estimaron el índice de riesgo (HR) de DM incidente asociado con los niveles basales de potasio sérico.

Durante 9 años de seguimiento presencial, 1.475 participantes desarrollaron DM incidente. En análisis

multivariados, encontraron una asociación inversa entre el potasio sérico y el riesgo de DM incidente. En comparación con aquellos con un nivel de potasio sérico normal alto (5,0-5,5 mEq/L), los adultos con niveles de potasio sérico inferiores a 4,0 mEq/L, de 4,0 a menos de 4,5 mEq/L y de 4,5 a menos de 5,0 mEq/L tuvo un HR ajustado (intervalo de confianza [IC] del 95%) de DM incidente de 1,64 (IC del 95%, 1,29-2,08), 1,64 (IC del 95%, 1,34-2,01) y 1,39 (IC del 95%, 1,14-1,71) , respectivamente. Un mayor riesgo persistió durante 8 años adicionales de seguimiento telefónico basado en autoinforme con HR de 1,2 a 1,3 para aquellos con un nivel de potasio sérico inferior a 5,0 mEq/L. La ingesta dietética de potasio se asoció significativamente con el riesgo de DM incidente en modelos no ajustados, pero no en modelos multivariados.

Varias líneas de evidencia apuntan a la hipopotasemia como un posible factor de riesgo para la diabetes mellitus (DM) tipo 2. En primer lugar, en los análisis de los datos recopilados de ensayos controlados aleatorios de diuréticos tiazídicos, el potasio sérico estaba inversamente relacionado con la glucosa, un efecto que se mitiga con la suplementación oral de potasio.⁽⁷⁾ En segundo lugar, los estudios experimentales mostraron que la hipopotasemia inducida por tiazidas conduce a una disminución de la secreción de insulina.⁽⁸⁾ En tercer lugar, en algunos ensayos controlados aleatorios, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), que aumentan el potasio sérico y tienen varios otros efectos junto con sus efectos sobre la presión arterial, se asociaron con un menor riesgo de DM.⁽⁹⁾

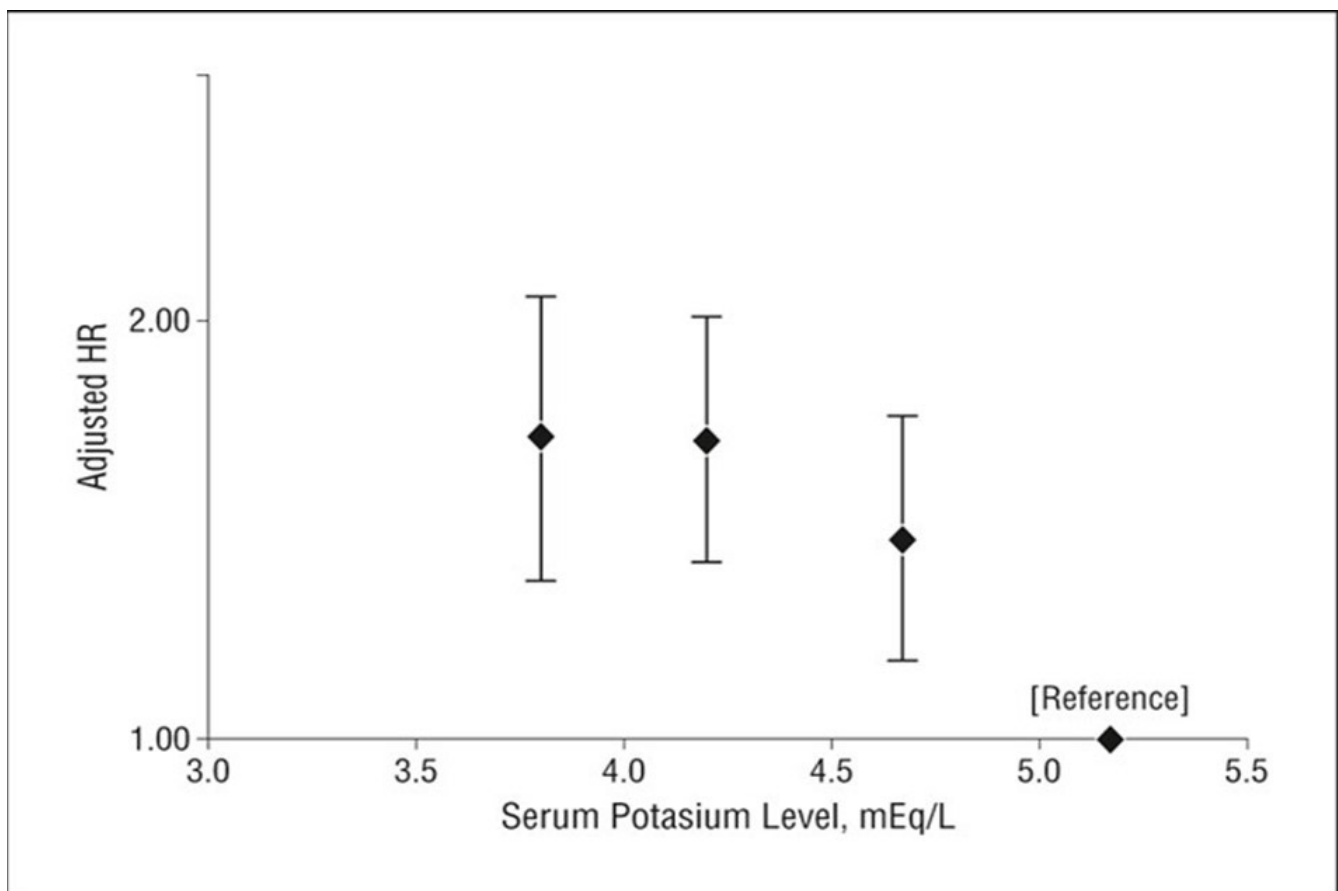


Figura 2

Cocientes de riesgos relativos (HR) ajustados para la incidencia de diabetes mellitus (DM) por potasio sérico al inicio del estudio. Los HR relativos se ajustan por edad; sexo; carrera; centro; índice de masa corporal; circunferencia de la cintura; niveles séricos de magnesio, calcio y creatinina; niveles de actividad física; antecedentes parentales de DM; presencia de hipertensión; presión arterial sistólica (media de la segunda y tercera medición); niveles de glucosa en ayunas y de insulina en ayunas; ingreso; y uso de betabloqueantes, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Las barras de error indican intervalos de confianza del 95%. Los resultados se representan en las medianas de las categorías de potasio (3,8, 4,2, 4,7 y 5,2 mEq/L). Para convertir potasio a milimoles por litro, multiplique por 1,0.

El Estudio de Riesgo de Aterosclerosis en las Comunidades (ARIC) realizó un estudio para probar la hipótesis de que los adultos con niveles séricos de potasio más bajos dentro del "rango normal" tienen un mayor riesgo de sufrir DM, incluso sin el uso de diuréticos.⁽¹⁰⁾

La evidencia ha sugerido que las concentraciones bajas de potasio sérico disminuyen la secreción de insulina, lo que lleva a intolerancia a la glucosa, y que la hipopotasemia inducida por diuréticos aumenta el riesgo de diabetes en personas hipertensas.

La relación entre hipopotasemia e hiperglucemia se basa en la función del canal de potasio sensible a ATP (KATP) en las células de los islotes⁽¹¹⁾. Por lo tanto, cuando la glucosa ingresa a las células β a través del transportador GLUT2, se metaboliza a glucosa-6-fosfato. El aumento de los nucleótidos de adenina intracelulares inhibe el K ATP y conduce a su cierre. La posterior despolarización de la membrana activa los canales de calcio (Ca^{2+}) dependientes de voltaje, lo que desencadena la exocitosis de insulina después del aumento de Ca^{2+} intracelular. Por tanto, la hipopotasemia se asocia con el desarrollo de hiperglucemia a través del deterioro de la liberación de insulina dependiente de potasio en respuesta a la sobrecarga de glucosa.⁽¹²⁾

Y. Heianza, y cols, realizaron un estudio con el objetivo de investigar si los niveles bajos de potasio sérico se asociaban con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 en hombres japoneses aparentemente sanos. (13) Realizaron un seguimiento de 4409 hombres japoneses sin antecedentes de diabetes, uso de antihipertensivos, disfunción renal o disfunción hepática.

Durante un seguimiento de 5 años, 250 personas desarrollaron diabetes tipo 2. El tercil más bajo de potasio sérico (2,8–3,9 mmol/l) se asoció de forma independiente con el desarrollo de diabetes en comparación con el tercil más alto (4,2–5,4 mmol/l). Cada incremento inferior de 0,5 mmol/l en el nivel basal de potasio sérico se asoció con un aumento del 45% (12-87%) en el riesgo de diabetes.

La hipopotasemia es una de las alteraciones electrolíticas más comunes en la práctica clínica y suele ser secundaria a un control deficiente de la glucemia asociado con polidipsia/poliuria, en particular cetoacidosis diabética (CAD) y estado hiperosmolar hiperglucémico (HHS), pérdida gastrointestinal combinada con

hipomagnesemia y Uso de diuréticos para controlar el edema en la enfermedad renal crónica (ERC) o insuficiencia cardíaca (IC) debido al síndrome cardio-renal.

1-A. PRINCIPALES CAUSAS DE HIPOPOTASEMIA EN PERSONAS CON DMA

En individuos con DM, la hipopotasemia resulta de tres grupos diferentes de eventos: cambios transcelulares (particularmente debido a altas dosis de insulina o como resultado de acidosis metabólica), pérdidas anormales (pérdidas gastrointestinales, pérdidas renales, diálisis o hipomagnesemia) o inapropiadas.

La principal causa de hipopotasemia en individuos con DM es el uso de altas dosis de insulina, ya sea durante el tratamiento de la DM tipo 1 (DM1) y estadios avanzados de la DM tipo 2 (DM2) o al intentar corregir eventos agudos como CAD y EHH. Otro factor de riesgo que está fuertemente asociado con la hipopotasemia en individuos diabéticos es el uso de diuréticos, especialmente tiazidas y diuréticos de asa.

ANTIDIABÉTICOS ORALES Y POTASIO

En personas con sobrepeso y DM2, la linagliptina (un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa tipo 4) aumentó la excreción renal de Na⁺ y K⁺ en comparación con la sulfonilurea glimepirida [15]. El uso de agentes glucosúricos (inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa), especialmente empagliflozina y dapagliflozina, es cada vez más común en pacientes diabéticos con ERC e IC. Estos fármacos promueven una excelente mejora del volumen mediante el aumento de la diuresis y la natriuresis, aunque no han mostrado efectos significativos sobre el desperdicio de K⁺.

En el caso de **hipopotasemia por pérdidas** en pacientes con DM, los escenarios diarreicos, en los que hay una pérdida masiva de agua y electrolitos a través del tracto gastrointestinal, pueden provocar hipopotasemia sintomática. En personas diabéticas, cualquier condición que aumente la predisposición a la diarrea puede provocar pérdidas de potasio, como complicaciones agudas y crónicas de la DM, insuficiencia pancreática exocrina, infecciones, neoplasias, enfermedades inflamatorias intestinales, síndromes de malabsorción y otras [15]. Otra causa común de alcalosis metabólica en individuos con DM es la reabsorción excesiva de Na⁺ en la nefrona distal, asociada con la espoliación de K⁺, que puede ser secundaria a la actividad mineralocorticoide o a anomalías en el transporte renal. La prevalencia de aldosteronismo primario en personas con DM2 de nueva aparición e hipertensión es de al menos el 20%. Entre las personas con hiperaldosteronismo primario, hay evidencia de que la prevalencia de DM es cercana al 21%, superior a una prevalencia estimada del 12% de DM en la población general^[15].

Existen **Causas genéticas** que inciden en la homeostasis del Potasio en el contexto de Diabetes. Los pacientes con síndrome de Gitelman pueden tener un mayor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y DM tipo 2^[16], ya que la hipopotasemia y la hipomagnesemia crónicas alteran la secreción y la sensibilidad de la insulina, mientras que el hiperaldosteronismo aumenta la resistencia a la insulina. Desde un punto de vista molecular y celular, cuando la glucosa ingresa a la célula β pancreática a través del transportador GLUT2, se metaboliza a glucosa-6-fosfato, lo que provoca cambios en la concentración intracelular de nucleótidos de adenina que inhiben el canal K ATP y provocan su cierre.

Además, la hipomagnesemia encontrada en pacientes con síndrome de Gitelman está implicada en una actividad reducida de la tirosina quinasa a nivel del receptor de insulina y desregula los canales de K^+ -ATP y Ca^{++} tipo L en las células β , lo que altera la actividad y secreción de insulina. El hiperaldosteronismo puede aumentar las especies reactivas de oxígeno, acelerar la remodelación endotelial, lo que puede reducir la liberación de insulina para el metabolismo de la glucosa y promover la resistencia a la insulina al reducir la expresión del sustrato 1 del receptor de insulina y al bloquear la señalización de la proteína quinasa B en los músculos lisos vasculares.⁽¹⁷⁾

COMPLICACIONES AGUDAS RELACIONADAS CON LA DM: CETOACIDOSIS DIABÉTICA (CAD), ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO (HHS) Y CETOACIDOSIS DIABÉTICA EUGLUCÉMICA (EDKA)

La CAD es más frecuente en individuos con DM1, siendo una afección potencialmente grave y común en las urgencias hospitalarias, especialmente en el grupo de edad pediátrica, causada por una deficiencia importante en la secreción de insulina. Por el contrario, el HHS está presente con mayor frecuencia en la DM2 y se caracteriza por hiperglucemia, hiperosmolaridad y deshidratación en ausencia de cetoacidosis.

En resumen, los pacientes diabéticos son muy vulnerables a desarrollar hipopotasemia, los mecanismos detrás de ella y los métodos actuales de tratamiento y manejo de esta condición potencialmente letal, hacen que la identificación rápida pueda prevenir la aparición de complicaciones graves y potencialmente mortales, como arritmias cardíacas y deterioro de los músculos respiratorios. Por lo tanto, las indicaciones de tratamiento urgente incluyen cambios graves o sintomáticos en los niveles de K^+ , cambios electrocardiográficos o la presencia de ciertas condiciones comórbidas.

2- HIPERPKALEMIA Y DM

La DM se identifica como un predictor independiente de hiperpotasemia. Muchos mecanismos contribuyen a un mayor riesgo de desarrollar hiperpotasemia en un entorno de DM, incluida la excreción alterada de potasio (K^+), la función tubular renal alterada y una capacidad reducida para transferir K^+ a las células. De acuerdo con estos hallazgos, los factores de riesgo adicionales de hiperpotasemia incluyen la enfermedad renal crónica avanzada (ERC), la enfermedad cardiovascular, la edad y el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que con frecuencia están presentes en individuos diabéticos.⁽²⁰⁾

En una gran cohorte poblacional de pacientes hospitalizados con IC seguidos durante un promedio de 2,2 años, se encontraron valores séricos de $K^+ > 5,0$ mEq/L en el 39% de los pacientes y fueron predichos principalmente por el uso de ERC, DM y ARM.⁽²¹⁾

Por lo tanto, los niveles de $K^+ > 5,0$ mEq/L o mayores se asociaron con estos resultados adversos, aunque los niveles de K^+ inferiores a 3,5 mEq/L fueron igualmente potencialmente mortales.

Como hacíamos referencia más arriba, los pacientes con DM son más susceptibles a la hiperpotasemia debido a una serie de alteraciones en el ambiente diabético como el hipoaldosteronismo hiporreninémico, la hiperosmolalidad, la deficiencia de insulina y el uso de medicamentos para tratar comorbilidades como

los ahorradores de K⁺.

El **hipoaldosteronismo hiporreninémico** es un síndrome causado por una reducción en la síntesis y secreción de renina por las células yuxtaglomerulares de los riñones. Esto lleva a la liberación de renina que conduce a una disfunción en el SRAA, lo que lleva a una reducción en la secreción de aldosterona por parte de las glándulas suprarrenales. La aldosterona actúa promoviendo la reabsorción de Na⁺ y la secreción de K⁺ en la luz del conducto colector cortical, desempeñando así un papel importante en la regulación de K⁺ en el organismo. El factor de riesgo más común para desarrollar hipoaldosteronismo hiporreninémico es la DM y existe una serie de factores en el individuo diabético que contribuyen a esta reducción en la liberación de renina en el sistema: Lesión del aparato yuxtaglomerular (responsable de la síntesis y liberación de renina), deterioro de la conversión de prorenina en renina activa (los mecanismos moleculares aún no se han dilucidado, pero probablemente se correlacionan con una disfunción simpática); Disfunciones autonómicas causadas por la neuropatía diabética autonómica; Retención renal crónica de sal, que conduce a una expansión de volumen, lo que provoca un aumento en la liberación del péptido natriurético auricular, favoreciendo la supresión de la secreción de renina y la inhibición del SRAA.⁽²²⁾

Hiperosmolalidad: Los pacientes con DM no controlada también tienen un aumento de la osmolalidad plasmática debido a la hiperglucemia. El gradiente de concentración establecido por esta condición promueve una salida de agua desde el interior de las células hacia el intersticio, y el agua transporta K⁺ fuera de las células, elevando su concentración sérica.

Algunas de las condiciones principales y potencialmente fatales que pueden conducir a este estado de hiperosmolalidad en pacientes diabéticos son el estado hiperosmolar hiperglucémico (HHS) y la cetoacidosis diabética (CAD).

Variaciones de las concentraciones de insulina y glucagón sobre la regulación del potasio: Los pacientes con DM1 y algunos con DM2 tienen una secreción de insulina insuficiente o insignificante.

El glucagón también desempeña un papel importante en la regulación del K⁺ junto con la insulina, promoviendo la excreción urinaria de K⁺ en la nefrona distal y el conducto colector.⁽²³⁾

Medicamentos: Los medicamentos para la HTA (comorbilidad muy frecuente en DM) pueden provocar hiperpotasemia. El medicamento más destacado en esta categoría es la espironolactona, un bloqueador del receptor de aldosterona que reduce la excreción urinaria de K⁺ al bloquear la acción de la aldosterona, lo que luego puede provocar hiperpotasemia. La incidencia de hiperpotasemia inducida por el uso de espironolactona es significativamente mayor en pacientes con ERC (relativamente común en pacientes diabéticos debido a cambios microvasculares y DKD) y cuando se usa en combinación con IECA (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) o BRA (bloqueador del receptor de angiotensina II).

Los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, en particular la finerenona, son eficaces para reducir la albuminuria en pacientes con DKD tratados con un bloqueador del RAS, aunque tienen efectos menores sobre los niveles séricos de K⁺ que la espironolactona^[24].

Si bien los niveles de potasio sérico en los estudios FIGARO y FIDELIO demostraron un porcentaje mayor de hiperkalemia en el grupo Finerenona vs placebo, el riesgo es muy bajo (1.2 vs 0.4).

A pesar del aumento del K⁺ sérico, a los 4 meses, después de la monitorización rutinaria de K⁺ y las estrategias de manejo de K⁺, el impacto del aumento del riesgo de hiperpotasemia por cualquier cambio desde el inicio fue menor con finerenona en comparación con el grupo de placebo ^[25].

BIBLIOGRAFÍA

1. Eaton DC, Pooler JP Regulación del equilibrio de potasio. En: Eaton DC, Pooler JP, editores. Fisiología renal de Vander. 8ª ed. The McGraw-Hill Global Education Holdings; Nueva York, NY, EE. UU.: 2013. págs. 131-145.
2. Rossetti L, Klein-Robbenhaar G, Giebisch G, Smith D, DeFronzo R. Effect of insulin on renal potassium metabolism. *Am J Physiol.* 1987;252: F60-4.
3. Lucas Coregliano-Ring, et al, *Medicina (Kaunas)*. 2022 Mar; 58(3): 431. Published online 2022 Mar 16. doi: 10.3390/medicina58030431 Hypokalemia in Diabetes Mellitus Setting.
4. Briggs AP, Koechig I, Doisy EA, Weber CJ: Some changes in the composition of blood due to the injection of insulin. *J Biochem* 58: 1924.
5. DeFronzo RA, Sherwin RS, Dillingham M, Hendler R, Tamborlane WV, Felig P: Influence of basal insulin and glucagon secretion on potassium and sodium metabolism. Studies with somatostatin in normal dogs and in normal and diabetic human beings. *J Clin Invest* 61: 472-479, 1978.
6. Chatterjee R, Yeh HC, Shafi T, Selvin E, Anderson C, Pankow JS, Miller E, Brancati F (2010) Serum and dietary potassium and risk of incident type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med* 170:1745-1751.
7. Zillich AJ, Garg JB, Basu SB, Bakris GL, Carter BL Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006;48 (2) 219- 224.
8. Helderman JH, Elahi D, Andersen DK y cols. Prevención de la intolerancia a la glucosa de los diuréticos tiazídicos mediante el mantenimiento del potasio corporal. *Diabetes* 1983;32 (2) 106-111.
9. Thornley-Brown D, Wang X, Wright JT Jr et al. Diferentes efectos de los fármacos antihipertensivos sobre la incidencia de diabetes mellitus entre pacientes con enfermedad renal hipertensiva. *Arch Intern Med* 2006;166 (7) 797- 805.
10. Gloyn AL, Pearson E., Antcliff JF, Proks P., Bruining GJ, Slingerland AS, Howard N., Srinivasan S., Silva JMCL, Molnes J., et al. Activación de mutaciones en el gen que codifica la subunidad Kir6.2 del canal de potasio sensible al ATP y diabetes neonatal permanente. N. inglés. *J. Med.* 2014; 350 : 1838-1849. doi: 10.1056/NEJMoa032922.
11. Y. Heianza, S. Hara, Y. Arase, K. Saito, K. Totsuka, H. Tsuji, S. Kodama, S. D. Hsieh, N. Yamada, K. Kosaka y H. Sone Low serum potassium levels and risk of type 2 diabetes: the Toranomon Hospital Health Management

Center Study 1 (TOPICS 1) Published: 07 January 2011. Volume 54, pages 762–766, (2011)

12. Muneer M., Akbar I. Emergencias metabólicas agudas en la diabetes: CAD, HHS y EDKA. *Exp. Medicina. Biol.* 2021; 1307 : 85–114.

13. Muskiet, MH; Tonneijck, L.; Smith, MM; Kramer, MH; Ouwens, DM; Hartmann, B.; Holst, JJ; Tow, DJ; Bailarín, AJ; Joles, JA; et al. Efectos del inhibidor de DPP-4 linagliptina frente a la sulfonilurea glimepirida como complemento de la metformina sobre la fisiología renal en pacientes con sobrepeso y diabetes tipo 2 (RENALIS): un ensayo aleatorizado, doble ciego. *Cuidado de la diabetes* 2020 , 43 , 2889–2893.

14. Weiner, I.D.; Wingo, C.S. Hypokalemia-Consequences Causes, and correction. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997, 8, 1179– 1188.

15. Akehi, Y.; Yanase, T.; Motonaga, R.; Umakoshi, H.; Tsuiki, M.; Takeda, Y.; Yoneda, T.; Kurihara, I.; Itoh, H.; Katabami, T.; et al. TJapan Primary Aldosteronism Study Group. High Prevalence of Diabetes in Patients with Primary Aldosteronism (PA) Associated With Subclinical Hypercortisolism and Prediabetes More Prevalent in Bilateral Than Unilateral PA: A Large, Multicenter Cohort Study in Japan. *Diabetes Care* 2019,

16. He, G.; Gang, X.; Sun, Z.; Wang, P.; Wang, G.; Guo, W. Type 2 diabetes mellitus caused by Gitelman syndrome-related hypokalemia A case report. *Medicine* 2020, 99, e21123.

17. Hitomi, H.; Kiyomoto, H.; Nishiyama, A.; Hara, T.; Moriwaki, K.; Kaifu, K.; Ihara, G.; Fujita, Y.; Ugawa, T.; Kohno, M. Aldosterone suppresses insulin signaling via the downregulation of insulin receptor substrate-1 in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 2007, 50, 750–755.

18. Muneer, M.; Akbar, I. Emergencias metabólicas agudas en la diabetes: CAD, HHS y EDKA. *Exp. Medicina. Biol.* 2021 , 1307 , 85-114.

19. Unwin, RJ; Luft, FC; Shirley, DG Fisiopatología y tratamiento de la hipopotasemia: una perspectiva clínica. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011 , 7 , 75–84.

20. Gilligan S., Raphael KL Hiperpotasemia e hipopotasemia en la ERC: prevalencia, factores de riesgo y resultados clínicos. *Adv. Enfermedad renal crónica.* 2017; 24 : 315–318. doi: 10.1053/j.ackd.2017.06.004.

21. Goyal A., Spertus J., Gosch K., Venkitachalam L., Jones PG, Van den Berghe G., Kosiborod M. Niveles séricos de potasio y mortalidad en el infarto agudo de miocardio. *JAMA.* 2012; 307 : 157–164. doi: 10.1001/jama.2011.1967.

22. Sousa AG, Cabral JV, El-Feghaly WB, de Sousa LS, Nunes AB Hipoaldosteronismo hiporreninémico y diabetes mellitus: supuestos de fisiopatología, aspectos clínicos e implicaciones para el tratamiento. *Mundo J. Diabetes.* 2016; 7 :101–111. doi: 10.4239/wjd.v7.i5.101.

23. Bankir L., Bouby N., Blondeau B., Crambert G. Revisión de las acciones del glucagón en el riñón: posible papel en la homeostasis del potasio. *Soy. J. Physiol. Ren. Fisiol.* 2016; 311 : F469–F486. doi: 10.1152/ajprenal.00560.2015.

24. Bakris G.L., Agarwal R., Chan J.C., Cooper M.E., Gansevoort R.T., Haller H., Remuzzi G., Rossing P., Schmieder R.E., Nowack C., et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314:884–894. doi: 10.1001/jama.2015.10081.

25. Agarwal R., Joseph A., Anker S.D., Filippatos G., Rossing P., Ruilope L.M., Pitt B., Kolkhof P., Scott C., Lawatscheck R., et al. Hyperkalemia risk with finerenone: Results from the FIDELIO-DKD trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2022;33:225–237. doi: 10.1681/ASN.2021070942.

26. McNicholas B., Pham M.H., Carli K., Chen C.H., Colobong-Smith N., Anderson A.E., Pham H. Treatment of Hyperkalemia with a Low-Dose Insulin Protocol Is Effective and Results in Reduced Hypoglycemia. *Kidney Int. Rep.* 2017;3:328–336. doi: 10.1016/j.ekir.2017.10.009

La trimetoprima inhibe la actividad de ENaC en el túbulo contorneado distal tardío y en el conducto colector cortical, lo que disminuye el gradiente eléctrico de los canales.⁽²⁾ El tacrolimus y la ciclosporina se unen al FKBP y a la ciclofilina, formando respectivamente complejos. Estos complejos inhiben la calcineurina, que es una fosfatasa. En condiciones normales, la calcineurina recupera grupos fosfato de diferentes proteínas, incluidas SPAK y WNK. La inhibición de la calcineurina permite la fosforilación de estas quinasas que activan la NCC aumentando la reabsorción de cloruro de sodio en el túbulo contorneado distal. El aumento de la reabsorción de sodio en este segmento de nefrona disminuye el suministro de sodio a segmentos más distales, lo que a su vez disminuye el gradiente eléctrico para la secreción de potasio a través de los canales ROMK.⁽³⁾ La activación de la RM por la aldosterona aumenta la actividad de las proteínas asociadas con la excreción de potasio en la nefrona distal, incluidas ENaC, ROMK, BK y la bomba de Na⁺-K⁺-ATPasa. Además, la calcineurina aumenta la expresión del receptor mineralocorticoide. Por el contrario, el tacrolimus y la ciclosporina, al inhibir la calcineurina, disminuyen la disminución de la expresión del receptor mineralocorticoides con la consiguiente reducción de la enzima convertidora de angiotensina potásica y los bloqueadores de los receptores de angiotensina inhiben la aldosterona con la consiguiente reducción de la excreción de potasio. ENaC: canal epitelial de sodio; ROMK: canal medular de potasio externo renal; FKBP: proteína de unión a FK; SPAK, quinasa rica en prolina y alanina relacionada con STE20/SPS1; WNKs, con quinasas sin lisina; NCC: cotransportador de cloruro de sodio; RM: receptor de mineralocorticoides; BK: canal grande de potasio. (A) Célula tubular contorneada distal. B) Célula principal de tubulo conducto.

Como se mencionará anteriormente la principal causa de hipercalemia en postrasplante renal son los medicamentos. El uso de trimetoprima (TMP/SMX) contribuye a la hiperpotasemia por bloqueo ENaC, pero su incidencia es baja. Con el uso de bloqueadores del sistema renina angiotensina si bien aumenta la supervivencia de estos pacientes y de su injerto, el riesgo de hipercalemia potencialmente mortal también es dos veces mayor.

Deppe y Heering demostraron que los CNI inhiben la actividad transcripcional de los receptores de mineralocorticoides, lo que provoca una regulación negativa de la expresión de los mineralocorticoides que conduce a un deterioro de la función de los mineralocorticoides y a la resistencia a la aldosterona, pudiendo mostrar signos de hipoaldosteronismo a pesar de los niveles normales de aldosterona plasmática⁵.

Un trabajo de Hoorn EJ et al. postula una nueva vía mecanicista de hiperpotasemia en receptores de trasplante, al demostrar que el tacrolimus activa el cotransportador de cloruro de sodio (NCC) sensible a tiazídicos en el túbulo contorneado distal (DCT), lo que conduce a hiperpotasemia e hipertensión similares a las que ocurren en el síndrome de Gordon. Es más, parece que el tacrolimus causa este efecto predominantemente al inhibir directamente la calcineurina en las células DCT, siendo los diuréticos tiazídicos una opción terapéutica para estos pacientes⁶.

Un estudio publicado 2021 de Bram de Vries identificó como factor de riesgo independiente el potasio plasmático pretrasplante, para una intervención hipocalemianta (sea diálisis o drogas) dentro de las 48 hs postrasplante, si bien fue un estudio retrospectivo, en el cual también influía el DGF, si era trasplante de donante cadavérico entre otras causas, sería interesante evaluar con mayor profundidad su valor predictivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Einollahi B, Nemati E, Rostami Z, Teimoori M, Ghadian AR. Alteración de electrolitos y niveles de ciclosporina en sangre entre los receptores de trasplante de riñón. *Int J Trasplante de Órganos Med.* (2012) 3:166-75.
2. Jones JW, Gruessner RW, Gores PF, Matas AJ. Hiperpotasemia hiporeninémica hipoaldosteronémica después de un trasplante renal. *Trasplante* (1993) 56:1013-5.
3. Rosenbaum R, Hoffsten PE, Cryer P, Klahr S. Hiperpotasemia después del trasplante renal. Aparición en un paciente con diabetes insulino dependiente. *Arch Intern Med.* (1978) 138:1270-2.
4. Heering PJ, Kurschat C, Vo DT, Klein-Vehne N, Fehsel K, Ivens K. La resistencia a la aldosterona en el trasplante renal es en parte inducida por una regulación negativa de la expresión de receptores de mineralocorticoides. *Trasplante de Clin.* (2004) 18:186-92.
5. Deppe CE, Heering PJ, Viengchareun S, Grabensee B, Farman N, Lombes M. La ciclosporina a y FK506 inhiben la actividad transcripcional del receptor mineralocorticoides humano: un modelo basado en células para investigar la resistencia parcial a la aldosterona en el trasplante de riñón. *Endocrinología* (2002) 143:1932-41.
6. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Furstenberg A, Yang CL, Roeschel T, et al. El inhibidor de la calcineurina tacrolimus activa el cotransportador renal de cloruro de sodio para causar hipertensión. *Nat Med.* (2011) 17:1304-9.
7. Investigaciones sobre los mecanismos de la hiperpotasemia tras el trasplante renal R A DeFronzo, M Goldberg, C R Cooke, C Barker, R A Grossman, Z S Agus.
8. Ayach T, Nappo RW, Paugh-Miller JL, Ross EA. Hiperpotasemia postoperatoria. *Eur J Pasante Med.* Marzo de 2015; 26((2)):106-11.

HIPERTENSION ARTERIAL Y POTASIO:

Siendo la hipertensión arterial (HTA) el factor de riesgo modificable más importante de morbi-mortalidad por todas las causas en el mundo, es vital evaluar además de la terapia farmacológica, el impacto de los cambios del estilo de vida, entre ellos la dieta. ⁽¹⁾

Existe un importante impacto del balance positivo de Sodio y negativo de Potasio y este está asociado con cambios de la presión arterial (PA). Este impacto es histórico pues la adición de cloruro de sodio a los alimentos se remonta a la prehistoria, en la misma línea ya existían especulaciones de que no era necesario su adición extra, pues podía ser perjudicial. En un estudio experimental realizado en el año 1958 para evaluar el impacto en ratas de la dieta rica en cloruro de sodio, claramente hubo un aumento de la PA además de otras alteraciones metabólicas pero lo interesante es que en el mismo estudio se evaluó el impacto de adicionar potasio. Existió un sorprendente aumento de la supervivencia en el grupo con potasio adicionado además de disminuir la PA en forma lineal con el grupo de mayor aporte de potasio en la dieta. Fueron los primeros estudios que introdujeron el índice K/Na urinario, observando el papel en la aparición de HTA con la acumulación del sodio extra corporal, que podría prevenirse por el aumento de la ingesta de potasio en la dieta. ⁽²⁾

La dieta juega un papel esencial y de mucha utilidad para mejorar el control de la PA. Los enfoques dietéticos para abordar la HTA (dieta DASH) baja en sodio y la dieta mediterránea son las más ampliamente reconocidas por sus beneficios para reducir la PA y mejorar la salud cardiovascular. En términos generales, ambos recomiendan niveles bajos de grasas saturadas, bajo contenido de sal, alto contenido de fibra, frutas y verduras ricas en potasio, además de proteínas magras adecuadas. ⁽³⁾

En la literatura el aumento del consumo de potasio reduce la PA de forma directa por su efecto sobre el tono vascular y estimulación de la natriuresis. ⁽⁴⁾ En algunos estudios realizados con sustitutos del sodio, es decir reemplazar cloruro de sodio al 25% por cloruro de potasio han mostrado estos beneficios.

Un reciente estudio aleatorizado y controlado sobre sustitución de sal y accidentes cerebrovasculares halló que aumentar la ingesta de potasio como sustituto del sodio, reduce el riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedades cardiovasculares y muerte en pacientes con mayor riesgo cardiovascular, que presentaban ingesta baja de potasio y alta ingesta de sodio al inicio del estudio. ⁽⁵⁾

Las fuentes claves de potasio incluyen frutas, verduras, frutos secos y legumbres. La dieta DASH recomienda 4,7 g de potasio por día, lo que posiblemente explica la reducción de la PA. El potasio en la dieta, los suplementos de potasio y la implementación de sustitutos de la sal reducen la PA con poco efecto sobre el riesgo de hiperpotasemia en una persona sana.

La elevación del potasio sérico (hiperpotasemia), asociado con una mayor ingesta de potasio es una preocupación en ciertos grupos como las personas con diagnóstico de enfermedad renal crónica.

Esto presenta mayor riesgo de sufrir resultados cardiovasculares adversos, pero es llamativo que incluso en

esta población, un estudio demostró que todavía podría existir un beneficio neto con el consumo de una sal enriquecida en potasio en este escenario. ⁽⁶⁾

Existen marcadas variaciones del consumo de potasio entre países que van desde 1,7 a 3,7 g al día, existiendo un mayor consumo en Europa e ingestas más bajas en China, pero debe destacarse que la mayoría de las poblaciones pueden beneficiarse del aumento diario de su ingesta. ⁽⁷⁾ La reducción de la PA puede depender de la situación basal de la población, sobre el consumo de potasio y sodio basal. Por lo tanto, las recomendaciones de utilizar sustitutos de sodio deben ser alentados. La OMS recomienda una ingesta de potasio superior a 3,5 g por día para adultos, mientras que una ingesta de más de 4,7 g por día para adultos es recomendada por la Academia nacional de ciencias y medicina. ⁽⁸⁾

En la literatura desafortunadamente, existen muy pocos ensayos controlados aleatorizados (ECA) sobre potasio y PA. Muy pocos presentan un poder estadístico suficiente para determinar criterios de valoración clínicos concretos con excepción de los ECA con sustitutos de la sal. Una revisión sistemática de la OMS sobre el efecto del potasio, incluyó 11 estudios de cohortes (127.038 participantes) que informo sobre mortalidad por todas las causas, enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares o enfermedad arterial coronaria. ⁽⁹⁾ En este se halló una asociación inversa entre la ingesta de potasio y riesgo de accidente cerebrovascular (RR 0,76; IC del 95 %: 0,66 a 0,89), en el caso de incidencia de enfermedad cardiovascular (RR 0,88; IC del 95 %: 0,70 a 1,11) o enfermedad coronaria (RR 0,96, IC del 95%: 0,78 a 1,19) estos últimos no tuvieron significancia estadística. En otro estudio escoces sobre la salud cardíaca que comparo el poder de predicción de 27 factores diferentes en hombres y mujeres, para eventos de enfermedad coronaria, muerte por enfermedad coronaria y mortalidad por todas las causas mediante muestreo aleatorio de población entre 40 y 59 años. Incluyeron 11.629 entre hombres y mujeres, en un periodo comprendido entre los años 1984-1987. ⁽¹⁰⁾ El estudio informó un resultado no esperado, “una poderosa relación protectora del potasio de la dieta sobre todas las causas de mortalidad”. El riesgo relativo de mortalidad por todas las causas en aquellos que tenían una ingesta dietética de potasio en el percentil 80 (en comparación con la referencia del percentil 20) fue de 0,58 en los hombres y de 0,48 en las mujeres (ambos) $P < 0,001$.

La preocupación que al aumentar la ingesta de potasio en la dieta provocará efectos adversos, principalmente hiperpotasemia, es especialmente importante en personas con una capacidad disminuida para excretar potasio, como aquellos con enfermedad renal crónica. Pero debemos tener en cuenta que la dieta rica en potasio generalmente contiene frutas frescas, verduras, cereales integrales y proteínas de origen vegetal que aportan una gran cantidad de fibra y álcalis que son favorables para la población con ERC, que puede sufrir constipación y acidosis metabólica (grandes contribuyentes a la hiperpotasemia).

⁽¹¹⁾ Este riesgo será mayor en personas en hemodiálisis, que tienen prácticamente poca o ninguna capacidad para excretar potasio a través de sus riñones. Sin embargo, estudios observacionales apoyan

que un mayor consumo de frutas y verduras, está asociado con menor mortalidad en poblaciones en hemodiálisis. ⁽¹²⁾

Es interesante la adaptación en la evolución de la humanidad, hace muchos años estábamos preparados para conservar Sodio y eliminar potasio debido a que los humanos prehistóricos consumían una dieta rica en potasio y pobre en sodio. La actual dieta occidental moderna contiene alimentos predominantemente procesados ricos en sodio, este déficit de potasio induce acidosis intracelular, que activa el intercambiador sodio-hidrógeno tipo 3 en el túbulo proximal y en la rama ascendente del asa de Henle donde se concentra la mayor parte del sodio que se reabsorbe. El agotamiento de potasio a largo plazo estimula la bomba de sodio (intercambiador de $\text{Na}^+\text{-K}^+$) en el túbulo colector renal y aumenta la proporción intracelular de sodio a potasio. ⁽¹³⁾ En las células del músculo liso vascular (VSMC), esto aumenta el calcio intracelular a través del intercambiador sodio-calcio tipo 1 (por el alto contenido de sodio) y vía canales de calcio dependientes de voltaje en la membrana y el retículo sarcoplásmico (por el bajo nivel de potasio que causa la despolarización de la membrana). ⁽¹⁴⁾ Una dieta alta en potasio provocará la hiperpolarización de la membrana de las VSMC, que conducirá a efectos opuestos y promoverá la vasodilatación. ⁽¹⁵⁾ El efecto antihipertensivo de diuréticos como los tiazídicos a largo plazo implican vasodilatación debido al agotamiento de las reservas celulares de sodio y a la redistribución de potasio en las células. ⁽¹⁶⁾ Es muy interesante también, el efecto de la ingesta del potasio sobre el sistema nervioso central alterando el flujo simpático y de esta manera disminuye la PA. ⁽¹⁷⁾

Reducir el consumo de potasio es una medida prácticamente universal en el tratamiento de la hiperpotasemia, aunque la mayoría de las recomendaciones de las guías de práctica clínica para el tratamiento dietético de la hiperpotasemia se basan en opinión de expertos, dada la evidencia limitada y los sesgos de los estudios disponibles. El objetivo de reducir la potasemia presenta evidencia de muy baja calidad y no se puede concluir que disminuya el riesgo de muerte o ralentice la progresión de la ERC. ⁽¹⁸⁾ A pesar de todo lo volcado en esta revisión, siguen existiendo lagunas importantes en este terreno. Aunque especulamos que aumentar el potasio en la dieta podría ser más fácil que reducir el sodio, esto aún está por demostrarse. EL potencial de los suplementos de potasio presenta informes contradictorios sobre el efecto reductor de la presión arterial, por ejemplo, de diferentes sales de potasio (ej: citrato de potasio o citrato de potasio y magnesio). Algunos estudios parecen sugerir que el uso generalizado de sustitutos de la sal enriquecido con potasio tendría un beneficio neto, incluso en pacientes con ERC. Esto es tema de preocupación, y requiere estudios de seguimiento en lugares donde el consumo de estos sustitutos se generaliza. En resumen, el potasio es un ion hasta ahora descuidado en la dieta. Investigación epidemiológica, experimental y mecanicista respaldarían su papel como importante, para el control de PA. Quizás la implementación de una estrategia dietética centrada en el potasio podría tener más éxito que las últimas décadas inútiles que se centraban únicamente en el sodio.

BIBLIOGRAFIA:

1. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020; 75:1334–1357.
2. George R. Meneely; Con O.T. Ball (1958). Experimental epidemiology of chronic sodium chloride toxicity and the protective effect of potassium chloride. *The American Journal of Medicine* Volume 25, Issue 5, November 1958, Pages 713-72.
3. Fadi J. Charchara, Priscilla R. Prestesa, Charlotte Millsd, Siew Mooi Chinge, Dinesh Neupaneg, Francine Z. Marquesh and et al. Lifestyle management of hypertension: International Society of Hypertension position paper endorsed by the World Hypertension League and European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension* 2024, 42:23–49.
4. Welling PA. WNKs on the Fly. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29:1347–1349.
5. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med* 2021; 385:1067–107.
6. Marklund M, Singh G, Greer R, Cudhea F, Matsushita K, Micha R, et al. Estimated population wide benefits and risks in China of lowering sodium through potassium enriched salt substitution: modelling study. *BMJ* 2020; 369:m824.
7. Van Mierlo LA, Greyling A, Zock PL, Kok FJ, Geleijnse JM. Suboptimal potassium intake and potential impact on population blood pressure. *Arch Intern Med* 2010; 170:1501–1502.
8. Campbell NRC, Whelton PK, Orias M, Wainford RD, Cappuccio FP, Ide N, et al. 2022 World Hypertension League, Resolve To Save Lives and International Society of Hypertension dietary sodium (salt) global call to action. *J Hum Hypertens* 2022; 37:428–437.
9. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013; 346: f1378–f1378.
10. Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Tavendale R, A'Brook R, McCluskey MK. Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish Heart Health Study: cohort study. *BMJ* 1997; 315:7229.
11. De Nicola L, Garofalo C, Borrelli S, Minutolo R. Recommendations on nutritional intake of potassium in CKD: it's now time to be more flexible! *Kidney Int* 2022; 102:700–703.
12. Saglimbene VM, Wong G, Ruospo M, Palmer SC, Garcia-Larsen V, Natale P and et al. GFM. Fruit and vegetable intake and mortality in adults undergoing maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14:250–260.
13. Morris RC Jr, Sebastian A, Forman A, Tanaka M, Schmidlin O. Normotensive salt sensitivity: effects of

- race and dietary potassium. *Hypertension* 1999; 33:18–23.
14. Iwamoto T. Vascular $\text{Na}^{\pm}/\text{Ca}^{2\pm}$ exchanger: implications for the pathogenesis and therapy of salt-dependent hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290:R536–R545.
 15. Haddy FJ, Vanhoutte PM, Feletou M. Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290:R546–52.
 16. Pickkers P, Hughes AD, Russel FG, Thien T, Smits P. Thiazide-induced vasodilation in humans is mediated by potassium channel activation. *Hypertension* 1998; 32:1071–1076.
 17. Pamnani MB, Chen X, Haddy FJ, Schooley JF, Mo Z. Mechanism of antihypertensive effect of dietary potassium in experimental volume expanded hypertension in rats. *Clin Exp Hypertens* 2000; 22:555–569.
 18. Morris A, Krishnan N, Kimani PK, Lycett D. CORRECTED ARTICLE: effect of dietary potassium restriction on serum potassium, disease progression, and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Ren Nutr.* 2022;32: e1–10.

TRATAMIENTO DE LAS DISKALEMIAS:

HIPERKALEMIA:

Se define a la hiperkalemia (HK) como la concentración plasmática de potasio [K⁺] mayor a 5 o 5.5 mEq/Lt, variando el límite superior según diferentes guías y publicaciones^{1,2}. Si bien es infrecuente en pacientes que presentan función renal preservada, su incidencia en aquellos con enfermedad renal crónica (ERC) va desde el 5 al 50%³, lo que constituye una de las alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico más frecuente en este grupo de pacientes.

La principal causa de HK es el deterioro de la función renal; sin embargo, en la práctica clínica resulta de una combinación de factores que limitan la excreción de K⁺ a través del riñón, independientemente de la presencia de daño renal (como ocurre en la diabetes mellitus, en el uso de fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, etc.).

La severidad de la HK depende principalmente de la causa de esta, además de la velocidad con la cual se instaura. Podemos dividir entonces a aquellas HK en agudas y crónicas. La HK aguda se caracteriza por una rápida elevación de la [K⁺] plasmática, con una mayor incidencia de aparición de síntomas potencialmente mortales, secundarios a dicha elevación brusca (debilidad y parálisis muscular, palpitations y arritmias cardíacas). Las causas más frecuentes de HK aguda son la rápida salida de potasio desde la célula (rabdomiólisis, trauma, quemaduras), injuria renal aguda o excesivo aporte de K⁺ cuando su excreción se encuentra disminuida (por ejemplo, en aquellos pacientes que reciben tratamiento de diuréticos ahorradores de K⁺). En estos casos, debe instaurarse tratamiento rápido de la HK.

En la HK crónica, donde el aumento de la [K⁺] puede persistir durante días, semanas e incluso meses, las manifestaciones clínicas suelen estar ausentes, y cuando se presentan, lo hacen con menor severidad comparado con la HK aguda. Aun así, concentraciones elevadas de K⁺ a lo largo del tiempo, puede generar arritmias cardíacas y debilidad muscular⁴. Existe un aumento en el riesgo de morbimortalidad cardiovascular, progresión de la enfermedad renal crónica (ERC), y hospitalizaciones en aquellos pacientes con HK crónica no controlada, sobre todos en aquellos con ERC, diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca congestiva^{5,6}.

TRATAMIENTO DE LA HIPERKALEMIA AGUDA

En primer lugar, se debe determinar que pacientes necesitan tratamiento urgente de la HK. En general, todos aquellos que presentan manifestaciones en el electrocardiograma (ECG) características de HK (Ondas T picudas, ensanchamiento del QRS, prolongación del intervalo PR) y una [K⁺] > 6 meq/Lt, independientemente de la presencia de sintomatología o de cambios electrocardiográficos, deben recibir tratamiento urgente. El mismo tiene por objetivo estabilizar la conducción a través de la membrana, reinstaurando nuevamente el potencial de reposo habitual.

Estabilización de la membrana cardíaca: La administración de calcio endovenoso es el tratamiento inicial

en aquellos pacientes con HK severa, independientemente que presenten cambios en el ECG o debilidad muscular. Esta medida no generara una reducción de la $[K^+]$, sino que tiene por objetivo la estabilización de la membrana cardiaca. Se describen dos mecanismos por lo cual se genera dicha estabilización^{7,8}. En primer lugar, al ser el calcio un catión divalente, genera una repolarización parcial de la membrana cardiaca, estabilizando así los canales voltaje dependientes que se despolarizaron anteriormente. En segundo lugar, el calcio tiene la capacidad de unirse a los canales de Na^+ voltaje dependientes, causando así su cierre y favoreciendo la repolarización de la membrana.

La presentación farmacéutica corresponde a gluconato de calcio, en ampollas de 10 ml, como solución al 10 %. Cada ampolla contiene 89 mg de calcio elemental. Una vez administrado, a los pocos minutos es habitual evidenciar la normalización del trazado del ECG. Sin embargo, si esto no ocurre, puede volver a administrarse dicha solución luego de 5 - 10 minutos. Los efectos de esta terapéutica se mantienen durante 30 a 60 minutos; debido a ello, en ese lapso deben instaurarse las medidas necesarias para disminuir $[K^+]$

Insulina: Luego de estabilizar la membrana cardiaca, el siguiente paso del tratamiento de la HK se basa en disminuir su concentración plasmática. Para ello, tenemos dos opciones: aumentar la captación de K^+ por medio de la célula y aumentar la eliminación del ion. La primera de ellas actúa rápidamente, mientras que la segunda llevara un poco mas de tiempo. La insulina estimula la actividad de la Na^+/K^+ ATPasa, facilitando el ingreso del K^+ al intracelular. Administrada de forma endovenosa, se observa un comienzo de su acción a los 15 minutos, con un pico a los 30-60 minutos y una duración del efecto de por lo menos 3-4 hs.

Se recomienda una infusión de 10 UI de insulina en una solución de dextrosa al 10%, para evitar el desarrollo de hipoglucemia en pacientes no diabéticos. Se estima que la $[K^+]$ disminuye entre 0.65 y 1.10 mEq/l⁹.

Agonistas beta adrenérgicos: Al igual que la insulina, este grupo de fármacos aumentara la captación de K^+ por parte de la célula al estimular la actividad de la Na^+/K^+ ATPasa. En nuestro país, suele utilizarse salbutamol, debido a su fácil disponibilidad en cualquier centro de salud.

La dosis recomendada es de 10-20 mg en 4 ml de solución fisiológica para nebulizar. Se observa un comienzo de acción a los 30 minutos, con un pico a los 90-120 min. Se calcula una reducción plasmática de K^+ entre 0.6 y 1 mEq/l¹⁰.

Bicarbonato de sodio: La administración de bicarbonato de sodio endovenoso en pacientes con HK solo se recomienda si dicha alteración se acompaña de acidosis metabólica severa, debido a los potenciales efectos adversos que puede traer la infusión del mismo (sobrecarga hídrica, desarrollo de hipernatremia, disminución de la concentración de calcio libre y retención de dióxido de carbono).

Las medidas anteriormente descriptas tienen por objetivo movilizar el K^+ hacia el intracelular, pero no aumentan la eliminación de este por parte del organismo. Esto implica que, una vez finalizado el estímulo, el K^+ nuevamente se movilizara hacia el extracelular, lo que generara nuevamente HK. Por ello, la segunda estrategia del tratamiento de la HK será aumentar la eliminación del K^+ corporal total.

Diuréticos: El uso de diuréticos de asa, en combinación o no con diuréticos tiazídicos, será efectivo a la hora de aumentar la excreción urinaria de K⁺. Esto se debe al aumento del flujo en la nefrona distal, permitiendo un aumento significativo de la secreción de K⁺ por parte del túbulo colector. Sin embargo, en situaciones de injuria renal, la efectividad del tratamiento puede verse comprometida, debido a la disminución de nefronas funcionantes. En los episodios de HK aguda, se debe tener presente el estado de hidratación del paciente, ya que, si se encuentra en hipovolemia, la administración de diuréticos de asa endovenosos debe acompañarse con un adecuado plan de hidratación parenteral de solución fisiológica. Pueden utilizarse dosis altas en situaciones de HK e hipervolemia.

Fijadores gastrointestinales: Si bien la mayor parte del K⁺ (90%) se elimina por excreción renal, un 10% lo hace a través de la vía gastrointestinal. Existe un grupo de fármacos que utilizan dicha vía para aumentar la eliminación del K⁺ corporal, y que por lo tanto se utilizan para el tratamiento de la HK.

Estos fármacos son conocidos como resinas de intercambio. El poliestiren sulfonato de sodio fue, por muchos años, el tratamiento de elección para eliminar el K⁺ por vía gastrointestinal. Su mecanismo de acción se basa en realizar el intercambio de Na⁺ por K⁺ a nivel colónico. Se estima que una dosis oral de 30 gr puede remover hasta 36 mEq de K⁺. Debido a los efectos adversos que generaba por el alto contenido de sodio, fue reemplazado por el poliestiren sulfonato de calcio, quien posee el mismo mecanismo de acción, a diferencia de que el intercambio colónico se realiza con calcio y no con sodio. Su efecto hipokalemizante inicia a las 2 hs de administrado el fármaco, con un pico de acción a las 4-6 hs, continuando su efecto por 24 hs⁴. Deben administrarse con catárticos. Las resinas de intercambio catiónico tienen marcados efectos secundarios a nivel intestinal (en especial diarrea y malestar abdominal), lo cual lleva muchas veces al abandono del tratamiento por parte del paciente. Actualmente se dispone de nuevos fármacos con mecanismos de acción similares, pero con menor tasa de eventos secundarios, lo cual ha llevado a disminuir considerablemente la utilización de las resinas de intercambio clásicas.

Patiromer: El Patiromer es un polímero no absorbible a nivel gastrointestinal. Se administra por vía oral y su mecanismo de acción consiste en el intercambio de calcio y K⁺ a nivel colónico (similar a las resinas de intercambio catiónico clásicas). A diferencia de estas últimas, se observó que los eventos adversos a nivel gastrointestinal eran marcadamente menores (los más frecuentes: diarrea y constipación), aunque si se observó el aumento de incidencia de hipomagnesemia, ya que el magnesio se une a esta droga a nivel colónico, causando la disminución en su concentración. Varios ensayos clínicos han demostrado la eficacia de patiromer para disminuir la incidencia de HK, tanto en HK agudas (junto con el resto de los tratamientos descriptos), como para las crónicas, sobre todo en pacientes con ERC.

La dosis inicial recomendada es de 8.4 gr/día, la cual puede aumentarse hasta un máximo de 25.2 gr/día, teniendo en cuenta la efectividad en el descenso de la [K⁺] y la aparición de eventos adversos. El patiromer debe ser administrados al menos 3 hs antes o después de otros fármacos por vía oral, debido a las posibles interacciones que pueden llevarse a cabo. Se estima que 8.4 gr de patiromer reducen la kalemia en 0.23 mEq/lit aproximadamente dentro de las 7 horas de administrado¹¹.

Ciclosilicato de Sodio y Zirconio (SZC): El SZC es un silicato no absorbible a nivel gastrointestinal. Se administra por vía oral y su mecanismo de acción consiste en el intercambio de K^+ y ion amonio, por sodio y protón. A nivel molecular, el SZC presenta uniones covalentes entre el oxígeno, zirconio y el silicato, lo que permite una selectiva mayor hacia cationes monovalentes (como el K^+ y el NH_4^+) que a los divalentes [Figura 1] (como el Ca^{2+} y Mg^{2+})¹². Esto se pone de manifiesto al observar que, luego de su administración, no se modifica la concentración de magnesio en plasma, a diferencia de lo ocurre con el Patiromer.

Con relación al tratamiento de la HK aguda, el estudio de fase II ENERGIZE demostró que, la administración de 10 gr de SZC junto a insulina y dextrosa endovenosa, generaba una

reducción de la $[K^+]$ aproximadamente de 0.72 mmol/lit a las 2 hs posteriores a su administración, en comparación con aquellos que solo recibían insulina y dextrosa, donde la $[K^+]$ descendía aproximadamente 0.36 mmol/lit. Es por ello que se recomienda su administración en la HK siempre y cuando sea en conjunto con aquellas medidas de reducción rápida de la $[K^+]$ ¹³.

El estudio de fase III HARMONIZE mostro una reducción de 1.1 mmol/lit en las $[K^+]$ en aquellos que recibieron SZC en dosis de 5, 10 y 15 gr en comparación con aquellos que recibían placebo, observando que la disminución de la kalemia se ponía de manifiesto una hora después de administrado el mismo¹⁴.

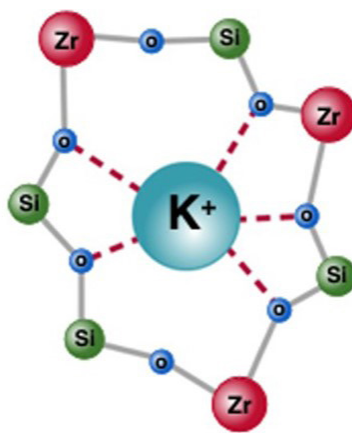


Figura 1. Estructura del Ciclosilicato de Sodio y Zirconio. Sheridan M. Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Review in Hyperkalemia

Además, SZC demostró una menor incidencia de efectos adversos a nivel gastrointestinal, siendo la diarrea el más común de ellos, así como el edema a nivel sistémico.

La dosis actualmente utilizada para la HK es de 10 gr en tres tomas diarias durante las primeras 48 hs y luego una dosis de mantenimiento de 10 gr al día, pudiendo disminuir a 5 gr según las mediciones del K^+ sérico, hasta evaluar su suspensión si se alcanza el objetivo deseado $[K^+] < 5$ mEq/lit¹⁴.

En la siguiente tabla se resumen las principales características farmacológicas de los fijadores de potasio.

	sulfonato Ca o Na	Patermer®	Lokelma®
Tipo de sustancia	Polímero	Polímero	Cristal
Lugar de acción	Colon distal	Colon distal	Todo el TGI
Inicio de acción	> 2 horas	7 horas	1 hora
Mecanismo de acción	No específico, intercambia Ca por cationes	No específico, intercambia K por Ca	Intercambio específico de K por sodio
Dosis	15 – 60 g/día VO 1 a 4 tomas	8,4 a 25,2 g/día 1 toma (aumentar dosis a intervalos ≥ 1 sem)	5g/48 horas a 15 g/día 1 a 3 tomas
Efectos secundarios	< 10% Náuseas Estreñimiento Hipercalcemia: < 1% Necrosis colónica 0,14%	< 10% Estreñimiento 7% HipoMg: 5-9% Diarrea: 5% Náuseas: 2% Flatulencia: 2%	Edema_ 4-16% dosis dependiente Hipopotasemia: 4% HTA: 7% GI: 2,4-8%
Interacciones	Administrar otros fármacos ≥ 3 h antes o después	Administrar fármacos ≥ 3 h antes o después	Medicación oral con solubilidad dependiente de pH administrar ≥ 2 h antes o después
Aprobado / Comercializado	1958 Kayexalate® 2007 Sorbisterit®	FDA octubre 2015 EMA julio 2017	FDA mayo 2018 EMA marzo 2018

Palmer BF, Clegg DJ. Hyperkalemia treatment standard. Nephrol Dial Trasplant, 2024, 39, 1097 - 1104

Hemodiálisis (HD): La HD de urgencia se encuentra indicada en aquellos pacientes en los que la HK no alcanza los niveles adecuados luego de realizadas las medidas terapéuticas descriptas, persisten cambios en ECG o $[K^+] > a 6 mEq/Lt$. En aquellos casos de injuria renal, cobra mayor relevancia. Se estima una reducción de 2 mEq/Lt de K+ en las primeras 2 horas de tratamiento (para una sesión estándar de 4 hs)¹⁵.

TRATAMIENTO DE LA HK CRÓNICA:

El tratamiento de la HK crónica esta enfocado a disminuir los niveles de K+ plasmáticos, independientemente de la causa originaria.

Enfermedad Renal Crónica (ERC): La HK crónica es infrecuente en estadios tempranos de la ERC, aumentando su incidencia cuando el filtrado glomerular se encuentra por debajo de 20 ml/min. En estadios tempranos de ERC, las causas de HK suelen ser multifactoriales, no explicándose exclusivamente por la disminución de las nefronas funcionantes en estadios tardíos. Estos pacientes reciben números fármacos

que interfieren con la excreción de K⁺ a nivel renal, lo que puede ocasionar aumentos crónicos en la [K⁺]. Podemos citar entre ellos a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), antagonistas del receptor de mineralocorticoides (espironolactona, eplerenona, firenenona), entre otros. Estos fármacos se utilizan para evitar la progresión de la ERC, por lo cual es sumamente importante adecuar los niveles de K⁺ plasmáticos sin tener que suspender la administración de los mismos.

Se sugiere evitar el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINEs), ya que interfieren con la síntesis de prostaglandinas y por lo tanto la producción de renina en las células yuxtaglomerulares, lo que causa una disminución del estímulo adrenal para la producción de aldosterona. Además, incrementan la reabsorción de sodio a nivel del asa gruesa de Henle, ocasionando una disminución del flujo distal del mismo y, por lo tanto, una menor secreción de K⁺ a dicho nivel. Lo mismo ocurre con fármacos bloqueantes beta, las cuales interfieren con el estímulo para la liberación de renina a nivel de las células del aparato yuxtaglomerular.

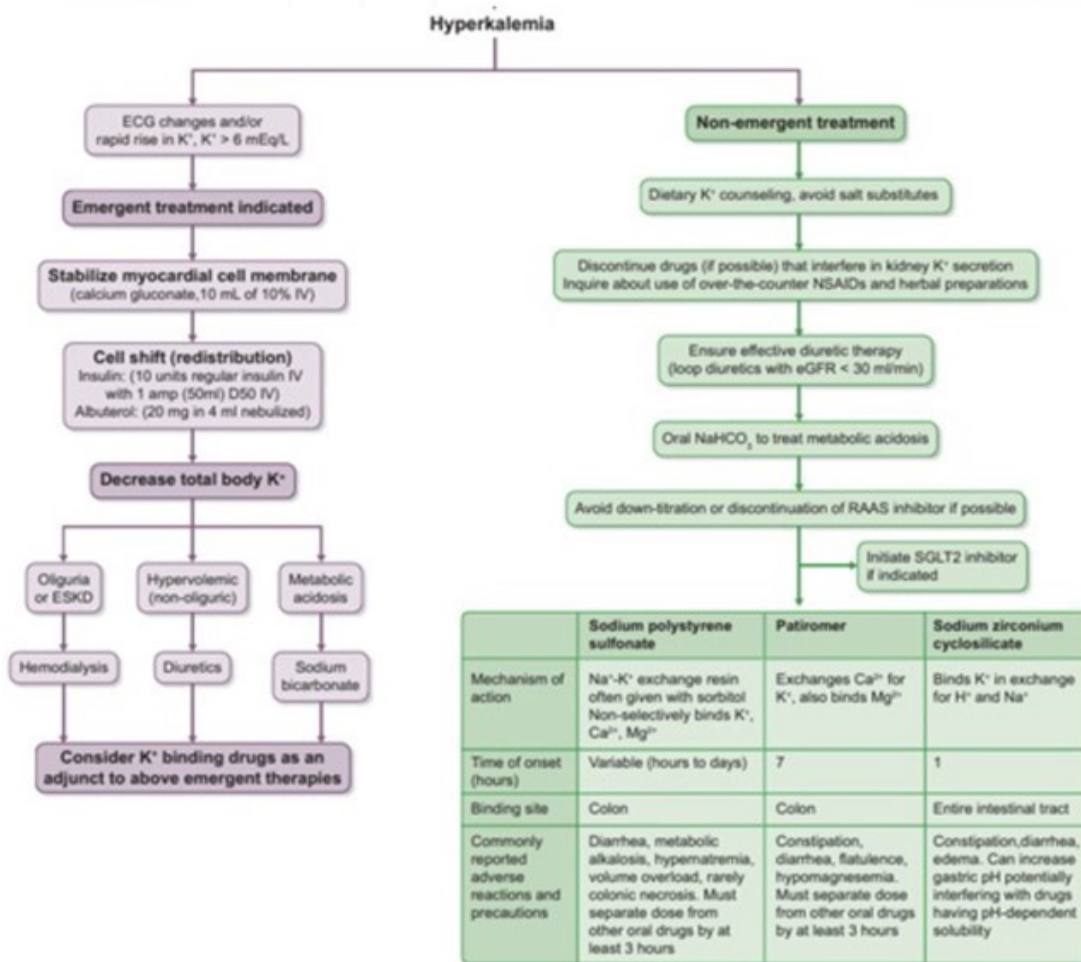
Dieta: El consumo de sal de mesa reducida en sodio, el cual en general es reemplazado por potasio, aumenta considerablemente el riesgo de HK, por ello se contraindica su uso, en especial en pacientes con ERC. Relacionado al consumo de frutas y verduras, son alimentos saludables con contenido variable de K⁺, pero también ricos en fibras, por lo tanto, actualmente diversos estudios recomiendan no restringirlos en la dieta, sino adecuarlos al perfil de cada paciente, ya que se demostró que el K⁺ en dichos alimentos posee una menor absorción a nivel intestinal en relación a las sales modificadas o productos industrializados, y por ello no modificarían sustancialmente los niveles de K⁺ plasmáticos. Además, este tipo de alimentos, contribuyen a disminuir la ganancia de ácidos por esta vía, mejorando la acidosis de estos pacientes¹⁶.

Uso de diuréticos: El uso de diuréticos de asa y tiazídicos es una estrategia válida para mantener los niveles plasmáticos de K⁺ adecuados, sobre todo en pacientes portadores de ERC. Sin embargo, cuando la tasa de filtrado glomerular desciende por debajo de 30 ml/min, las tiazidas disminuyen considerablemente su efectividad, motivando el uso de furosemida en dichos estadios de ERC.

IECA y ARA II: Este grupo de drogas constituyen el pilar de la nefroprotección en la ERC y son parte del tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca crónica, entre otras propiedades benéficas. Uno de los efectos adversos más frecuentes es la HK, que puede volverse crónica en aquellos pacientes que deben realizar tratamiento a largo plazo con dichos fármacos. Cuando la HK crónica se vuelve de difícil control con las medidas descritas (adecuación de la dieta, uso de diuréticos), la alternativa es la suspensión de dichos fármacos, mejorando rápidamente los niveles de K⁺ plasmáticos. Sin embargo, esto trae como consecuencia un aumento en la mortalidad, sobre todo por eventos cardiovasculares, de los pacientes mencionados anteriormente¹⁷. Por lo tanto, se deben maximizar las medidas terapéuticas para evitar la suspensión de dichos fármacos.

Fijadores gastrointestinales: Las resinas de intercambios clásicas, Patiromer y SZC constituyen una alternativa para el tratamiento de la HK crónica. En particular, SZC demostró ser especialmente efectivo en la disminución de los niveles de K⁺ plasmático en estos pacientes, y sobre todo, sin presentar eventos

adversos que llevarán a su discontinuación (a diferencia de las resinas clásicas de intercambio, que generan con mucha frecuencia malestar abdominal, diarrea, náuseas y vómitos). Es por ello que se recomienda, en pacientes con tendencia a la HK crónica, el consumo en dosis variables de Patiromer o de SZC. Uso de inhibidores del transportador SGLT2 (iSGLT2): Actualmente, este tipo de fármacos son utilizados ampliamente en el tratamiento de la ERC y la insuficiencia cardíaca. Con relación a la generación de la HK, tendrían un comportamiento dual. Por un lado, al aumentar la oferta distal de sodio, aumentan la excreción de K⁺ tubular, lo que contribuiría a mantener la [K⁺] estable. Sin embargo, dicho efecto también genera una disminución en los niveles de aldosterona plasmática, y por lo tanto, se limita la excreción de K⁺ tubular. De esta forma, aun se necesitan más estudios para determinar si estas drogas tendrían o no un impacto al momento de la generación de HK crónica, o si podrían ser útiles para aumentar su excreción¹⁸.



HIPOKALEMIA:

La hipokalemia se define como una concentración plasmática de potasio inferior a 3,5 mEq/l. Se suele encontrar en el 20 % de los pacientes internados y en el 10-40% de los pacientes tratados con diuréticos tiazídicos. Se clasifica en: Leve 3 a 3.5 mEq/l (déficit de 150-300 mEq); Moderado 2.5 a 3 mEq/l (déficit de 300- 500 mEq) y Severo < 2.5 mEq/l (déficit > 500 mEq).

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en la administración de sales de potasio. Siempre que sea posible, se debe utilizar la vía oral (sales de gluconato o citrato). Si la situación no permite esta vía, se utilizará la vía intravenosa (cloruro de potasio), teniendo cuidado con la concentración y la velocidad de administración. Muy importante es buscar el trastorno responsable de la hipokalemia para la corrección definitiva.

En el manejo de este trastorno, como en cualquier trastorno hidroelectrolítico lo más importante es hacer el diagnóstico etiológico. Si el potasio sérico desciende de 4-3 mEq/l, implica una pérdida de entre 200-400 mEq/L. Lo ideal es corregir el déficit por vía oral, teniendo en cuenta que la dieta normal en potasio es de 1 mEq/Kg/día. En los casos de parálisis periódica familiar el suministro de 60 a 120 mEq de KCl por vía oral suele ser suficiente para corregir el problema en un término de tiempo inferior a 30 minutos.

Puede reponerse por vía oral: Las sales de potasio (jarabe), por cada 5 ml tienen 5 g. y cada 5 g aportan 7 mEq. Debe considerarse como prioritaria la vía intravenosa cuando existe Intolerancia a la vía oral, sospecha de íleo paralítico o en Hipokalemia severa ($[K^+] < 2.5$ mEq/l), con o sin la existencia de arritmia cardíaca, infarto agudo de miocardio o digitalización.

Las pérdidas inducidas por el uso de diuréticos, gastrointestinales o urinarias, se reemplazan con el suministro de potasio intravenoso (cloruro de potasio) por vena periférica entre 2-5 mEq/hora. En caso de requerirse dosis mayores, a una razón máxima que no supere los 20 mEq/hora, se debe aplica por catéter central y bajo monitorización cardíaca en una unidad de cuidados intermedios.

En la hipokalemia inducida por trastornos endocrinos, la corrección definitiva se logra con el control de la enfermedad de base. En los pacientes que cursan con hiperaldosteronismo primario la droga de elección es la espironolactona.

El Objetivos terapéutico:

- Prevenir las complicaciones potencialmente fatales (arritmias cardíacas, insuficiencia respiratoria y encefalopatía hepática).
- Corregir el déficit de potasio.
- Minimizar las pérdidas.
- Tratar la etología de base

Una fórmula que puede utilizarse para calcular el déficit de potasio es el siguiente:

Déficit de potasio = K^+ normal - K^+ actual x 0,4 x kg peso corporal

La anterior fórmula permite valorar el grado de depleción y la urgencia en la reposición. Para la reposición se puede emplear la siguiente fórmula:

Tratamiento de la hipokalemia = K^+ ideal - K^+ real X 0.4 X kg. + Requerimiento basal / 24 horas

Durante el tratamiento de la hipokalemia se deben tener en cuenta, las pérdidas que se pueden producir durante la reposición, así como las necesidades diarias.

- Si se encuentra una causa tratable de pérdidas de K^+ , se aplica el tratamiento necesario y se administra complementando el potasio. En caso de hipokalemia con síntomas mínimos se prefiere la vía oral: hipokalemia leve (3 a 3,5 mEq/l). Un esquema inicial adecuado suele consistir en la administración de 40 a 80 mEq de fosfato potásico (contiene 4,5 mEq de K^+ y mmol de fosfato/ml) al día en dosis divididas.

Si no se puede utilizar la vía oral y la hipokalemia es moderada (2,5 a 3 mEq/l) o la pérdida concurrente es alta, se puede utilizar la vía intravenosa.

- Para la hipokalemia grave (concentración $<2,5$ mEq/l o síntomas que ponen en riesgo la vida) se administra potasio intravenoso. Debe utilizarse cloruro de potasio diluido en solución salina isotónica. El cloruro de potasio no debe infundirse con soluciones glucosadas. Por vía periférica, la concentración de la solución no debe superar los 60 mEq/l, y un ritmo de infusión adecuado es de 40-60 mEq/hora, con controles cada 2 a 4 horas.

El método estándar consiste en diluir 20 mEq de K^+ en 100 ml de solución salina isotónica y perfundir en 1 hora. La tasa máxima de reposición suele fijarse en 20 mEq/hora, pero a veces puede ser necesario administrarlo al doble o más, por ej. cuando el K^+ sérico es menor a 1,5 mEq/l o hay arritmias graves. Hay que utilizar una vena gruesa central para la infusión por lo irritativo de las soluciones.

Se debe evitar el uso concomitante de bicarbonato, beta 2 agonistas o insulina. Si la acidosis acompaña a la hipokalemia el déficit de K^+ debería ser corregido, si es posible, antes de corregir la acidosis.

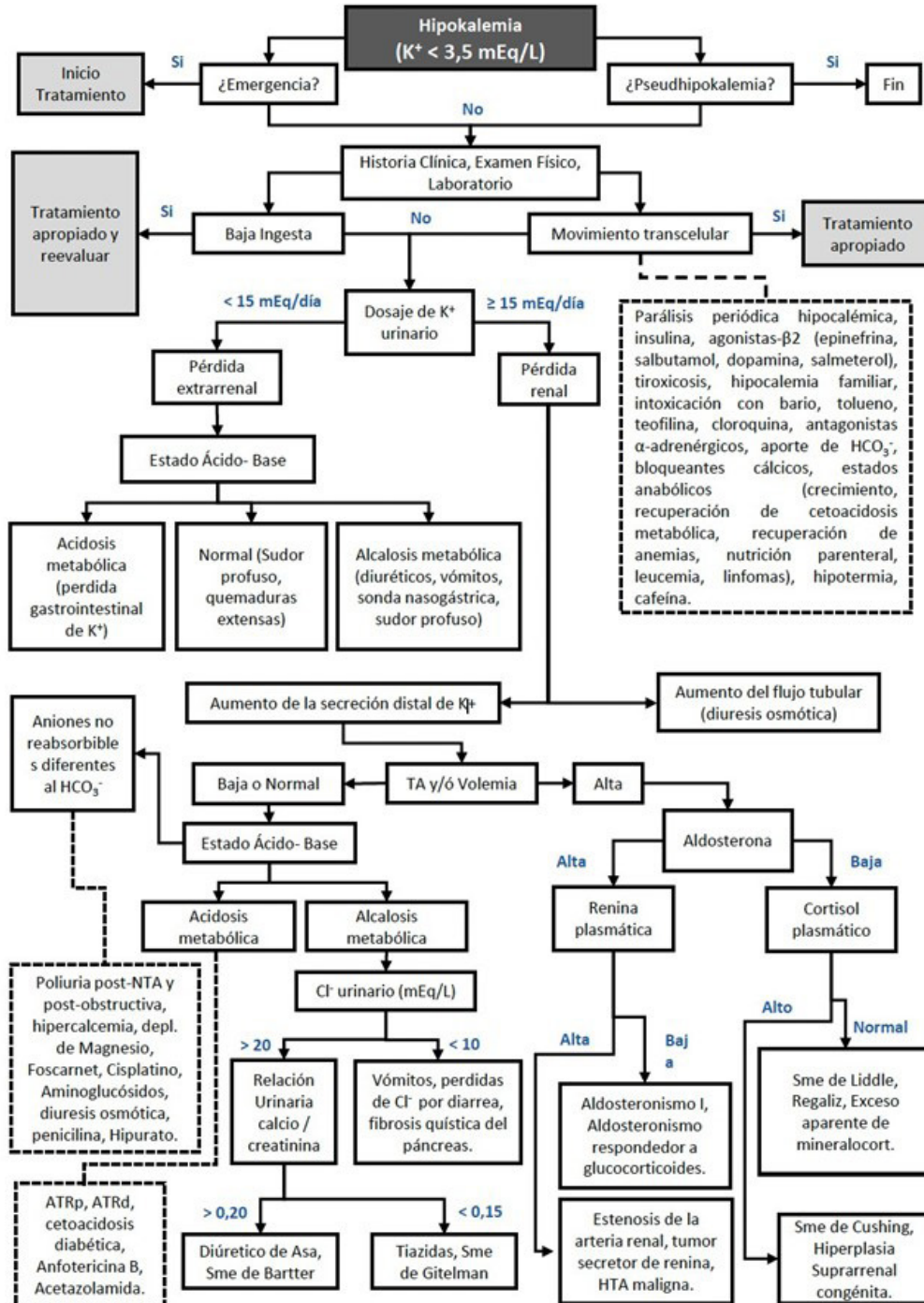
Es muy importante tener cuidado con el paciente que presenta enfermedad renal o alteración en los mecanismos de captación celular (ej. pacientes que reciben bloqueantes beta adrenérgicos) y las mediciones más frecuentes del nivel de K^+ sérico son obligatorias.

BIBLIOGRAFIA

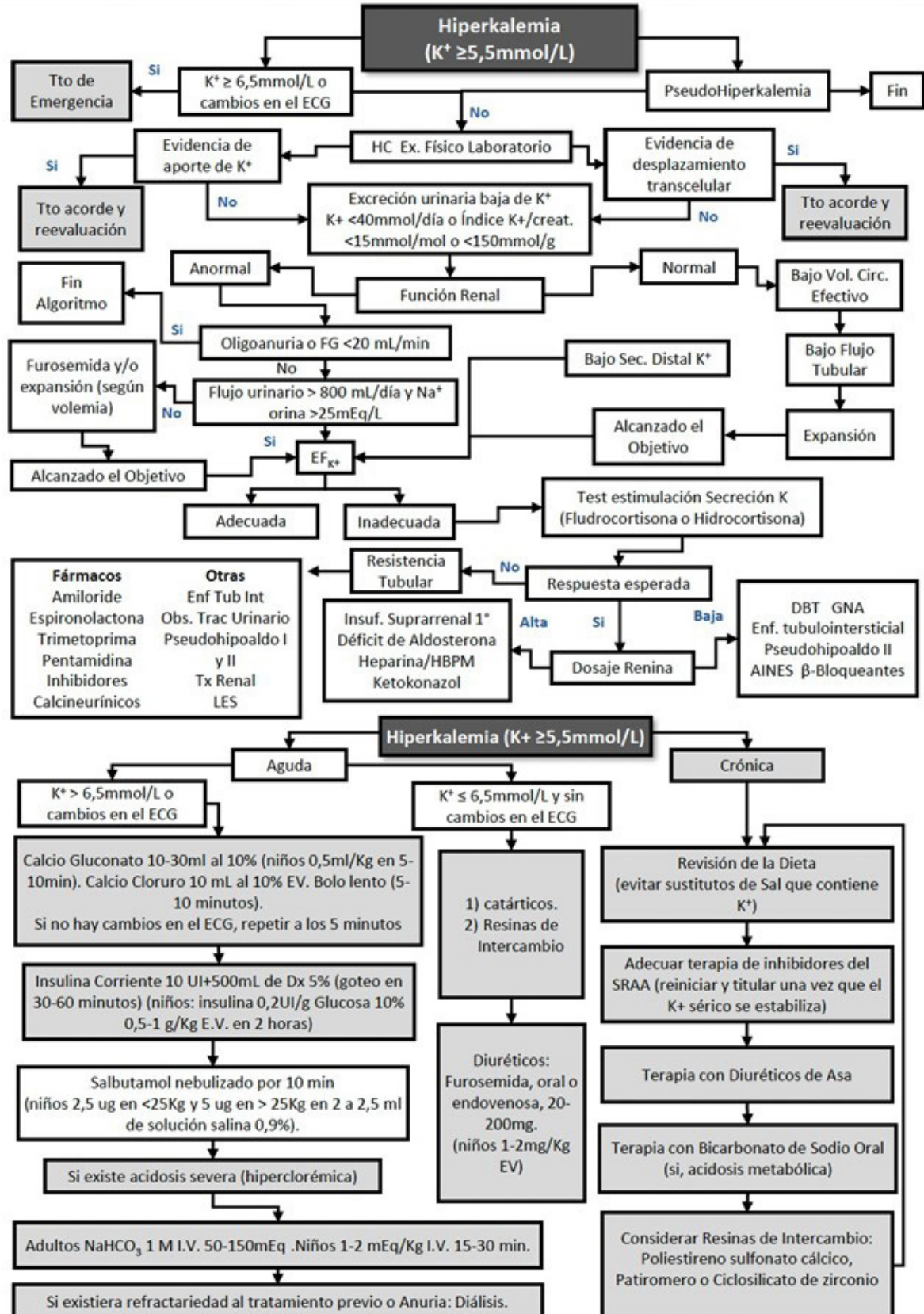
1. Clase CM, Carrero JJ et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *KI* 2020; 97: 42 – 61.
2. Alfonso A, Harrison A et al. Clinical practice guidelines: treatment of acute hyperkalemia in adults. 2020.
3. Sarafidis PA, Wood E et al. Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low clearance clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1234-41.
4. Palmer BF, Clegg DJ. Hyperkalemia treatment standard. *Nephrol Dial Trasplant* 2024; 39: 1097-1104.
5. Hougen I, Leon S et al. Hyperkalemia and its association with mortality, cardiovascular events, hospitalizations and intensive care unit admissions in a population based retrospective cohort. *KI Rep* 2021; 6: 1309-16.
6. Collins AJ, Pitt B 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;46:213-21.
7. Bisogno J, Von Drele M et al. Effect of calcium to reverse de electrocardiographic effects of hyperkalemia in the isolated rat heart: a prospective, doce-response study. *Crit Care Med* 1994; 22:697-704.
8. Armstrong C. Distinguishing surface effects of calcium ion from pore-occupancy effects in Na⁺ channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:4158-63.
9. Ljutic D, Rumboldt Z. Should glucosa be administered before, with or after insulin, in the management of hyperkalemia? *Ren Fail* 1993;15:73-6.
10. Allon M, Dunlay R. Nebulized albuterol for acute hyperkalemia in patients of hemodialysis. *Ann intern Med* 1989;100:426-9.
11. Bakris G, Pitt B et al. Effect of Patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:151-61.
12. Sheridan M. Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Review in Hyperkalemia. *Drugs* 2018;78:1605-1613.
13. Peacock F, Miller J et al. Emergency Potassium Normalization Treatment Including Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (ENERGIZE). *Acad Emer Med* 2020;27:475-86.
14. Kosiborod M, Rasmussen H et al. Effect of sodium Zirconium Cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2223-33.

15. Basile C, Libutti P et al. Ranking of factors determining potassium mass balance in bicarbonate haemodialysis. *Nephrol Dial Trasplant* 2015;30:505-13.
16. Carrero J, Fouque D et al. Plant-based diets to manage the risk and complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:525-542.
17. Leon S, Whitlock et al. Hyperkalemia-related discontinuation of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and clinical outcomes in CKD: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis* 2022;80:164-73.
18. Palmer B, Clegg J. SGLT2 inhibition and kidney potassium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2024;19:399-405.

Hipokalemia: Algoritmo Diagnóstico



Hiperkalemia: Algoritmo Diagnóstico y Terapéutico.





Revista Nefrología Argentina

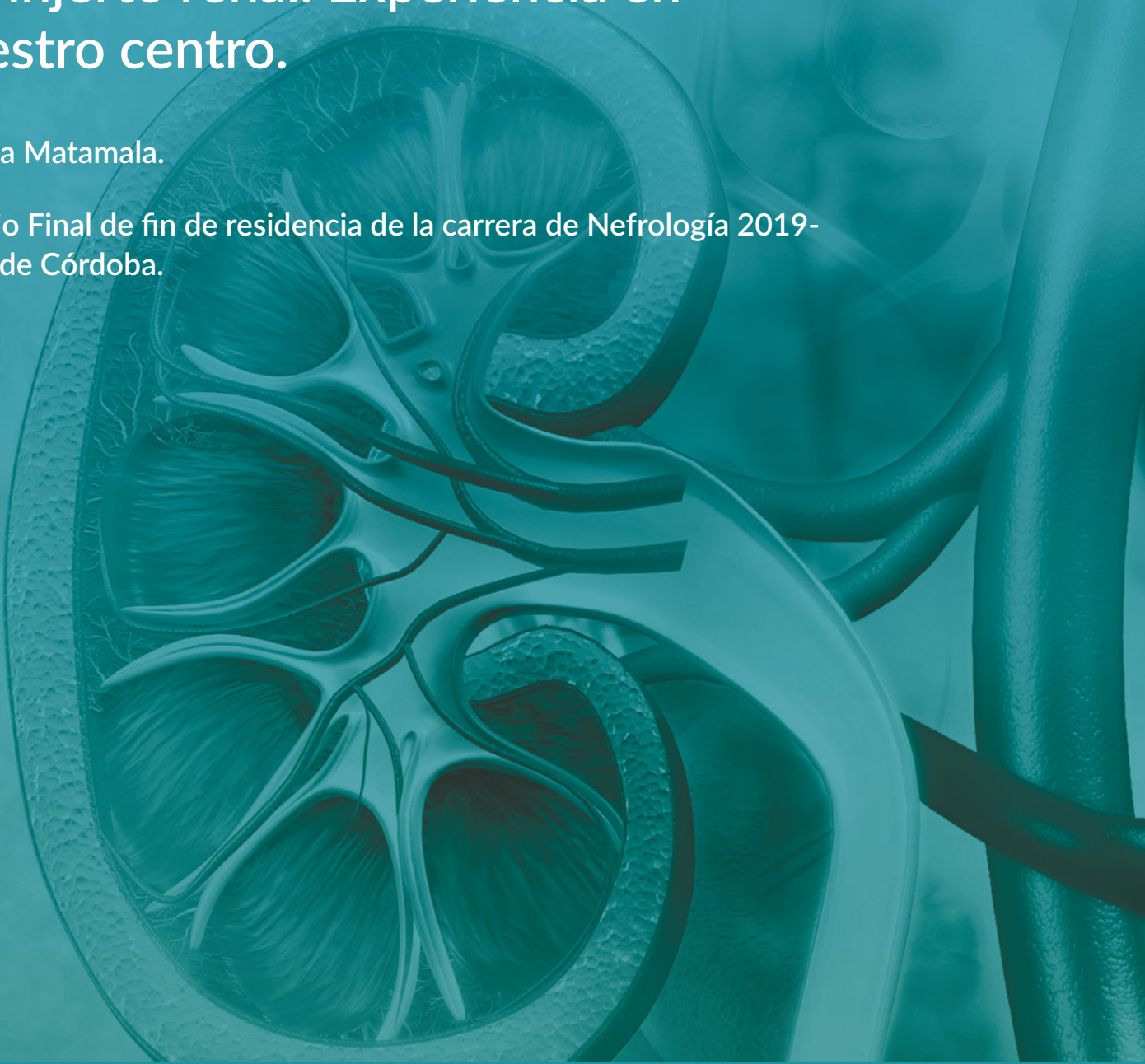


Año 2024 | Volumen 22 | Nro. 4
ISSN 2591-278X

El índice de perfil del donante renal (KDPI) como predictor de la sobrevida del injerto renal. Experiencia en nuestro centro.

Natalia Matamala.

Trabajo Final de fin de residencia de la carrera de Nefrología 2019-2023 de Córdoba.





EL ÍNDICE DE PERFIL DEL DONANTE RENAL (KDPI) COMO PREDICTOR DE LA SOBREVIVENCIA DEL INJERTO RENAL. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO.

Natalia Matamala.

Trabajo Final de fin de residencia de la carrera de Nefrología 2019-2023 de Córdoba.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal ha sido identificado a nivel mundial como la terapia de sustitución renal de elección para la enfermedad renal crónica.⁽¹⁾ Este ha demostrado aumentar la expectativa de vida, mejorar la calidad de esta y disminuir los costos en salud.¹ Por otro lado, el tiempo en lista de espera, o duración del paciente en diálisis tiene un impacto importante en la morbimortalidad.^(2,3) La asignación de riñones de donantes fallecidos se ha vuelto más compleja debido al creciente aumento de edad y comorbilidades en donantes y receptores.

Se han propuesto varios sistemas de puntuación para evaluar la calidad de los riñones de donantes fallecidos, sobre la base de parámetros clínicos, patológicos o combinados para predecir el riesgo de fracaso del aloinjerto renal. No obstante, además del puntaje dicotómico de los criterios de donantes expandidos (ECD), ninguno de los otros se ha utilizado en la práctica clínica debido a numerosas razones, que van desde la falta de validación sólida hasta los desafíos técnicos asociados con la evaluación de biopsias de donantes.⁽⁴⁾

En un intento de mejorar la capacidad predictiva, el sistema de donación y trasplante norteamericano (KAS, kidney allocation system) ha desarrollado el Kidney Donor Profile Index (KDPI) basado en 10 variables (edad, peso, talla, historia de diabetes, hipertensión arterial, serología para virus C, etnia, creatinina preablacion, causa de muerte y si el donante lo es a corazón parado) resumiendo en un simple número la calidad de los riñones del donante fallecido relativa a otros riñones recuperados en el último año calendario. El índice se traslada a una escala del 0 al 100%, por ejemplo, un KDPI del 80% asignado a un riñón significa que el 80% de los riñones del año anterior tienen mejor supervivencia que este. Cuanto mayor es el KDPI, «peor» es el riñón en cuanto a la supervivencia prevista y viceversa.^(5,6)

Es frecuente que nos encontremos ante el dilema de aceptar o no un riñón aparentemente no óptimo en un paciente que lleva un determinado tiempo en diálisis y desea ser trasplantado. La evaluación de la «calidad» del riñón sigue siendo muy controvertida. El concepto más simple es la edad. La edad del donante es un factor que limita la supervivencia del riñón y, aunque sabemos que, a mayor edad, peor supervivencia⁽⁴⁾, también sabemos que los riñones de

más edad pueden ser muy ventajosos para los pacientes si lo comparamos con su permanencia en diálisis sin trasplantar.⁽⁵⁾

Ante la realidad del recurso limitado que se tiene con los órganos cadavéricos disponibles, se requiere un sistema de distribución de órganos inteligente y bien sustentado⁽⁷⁾ en el que se obtenga una evaluación

objetiva del órgano rescatado y se trasplante a un individuo que vaya a obtener el mayor beneficio.

En nuestro país no existe un protocolo para la asignación y distribución de órganos, como el KDRI y KDPI, motivo por lo cual no utilizamos estos indicadores, sin tener certeza de que realmente sean aplicables a nuestra población.

OBJETIVOS

General:

- 1. Comprobar la utilidad del índice de perfil del donante renal (KDPI) como predictor de la sobrevida del injerto renal en nuestra institución, en un periodo comprendido entre diciembre 2001 y diciembre 2014

Específicos:

- 1. Describir los aspectos demográficos de los pacientes donantes y receptores de riñones de nuestra institución
- 2. Calcular el KDPI de los donantes fallecidos de riñón entre diciembre 2001 y diciembre 2014
- 3. Realizar un análisis retrospectivo de la supervivencia del injerto y del paciente de acuerdo con el KDPI que obtuvo
 - 3 a. Análisis de la supervivencia del injerto para $KDPI < 50$ vs $KDPI \geq 50$
 - 3 b. Análisis de la supervivencia del injerto para $KDPI < 85$ vs $KDPI \geq 85$
 - 3 c. Análisis de la supervivencia del injerto con donantes < 50 vs ≥ 50 años de edad
- 4. Análisis de categorización de donantes de criterio expandido (ECD) y de criterios estándar (SCD) de acuerdo con el KDPI
- 5. Análisis de la mortalidad postrasplante
 - 5 a. Análisis de la mortalidad de los receptores de acuerdo con el KDPI

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectivo, descriptivo y longitudinal. Se recolectaron datos de pacientes trasplantados renales con donante fallecido (DF) realizados en el Servicio de Nefrología y Trasplante, Córdoba, e nel periodo comprendido entre diciembre 2001 hasta diciembre 2014.

Se definieron los siguientes criterios de exclusión: pacientes receptores de DF con un periodo de seguimiento menor a los 12 meses post-trasplante renal, DF que no cuente con los datos completos para el cálculo del KDPI, pacientes receptores de donantes vivos (DV). A su vez se recolectaron datos de características demográficas como edad, peso, talla, historia de diabetes, hipertensión arterial, serología para virus C, etnia, causa demuerte (siel donante lo es a corazón parado), creatinina preablación, pérdida del injerto, y muerte del receptor.

Los datos primarios fueron obtenidos del Sistema Nacional de Información de la Procuración y Trasplante de la República Argentina (SINTRA) y de las historias sistematizadas de los receptores. A partir de estos datos se calculó el KDPI, según la fórmula proporcionada en la página oficial de la Organ Procurement and Transplantation Network.⁽⁸⁾

El análisis estadístico se realizó mediante la inclusión de los datos mediante el software Microsoft Excel y luego mediante el software Infostat versión 2018 se analizaron las características descriptivas de las variables categóricas y no categóricas de la población, tanto de donantes cadavéricos como de receptores. La correlación entre la sobrevida estipulada por el KDPI y la observada, se llevó a cabo usando métodos no paramétricos (curvas de Kaplan-Meier) para los cuales se estableció como corte el 50% del KDPI y el 85% del KDPI respectivamente. Se analizó por último también mediante curvas de Kaplan-Meier la mortalidad general del receptor, realizando a su vez un sub-análisis categorizando el KDPI en quintiles.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 221 donantes de riñón con muerte encefálica en el periodo comprendido de diciembre 2001 hasta diciembre 2014, de los cuales se obtuvieron 218 donantes con información completa para todas las variables seleccionadas en el estudio, mientras que 3 pacientes no se analizaron por presentar criterios de exclusión.

Entre las características demográficas de los donantes fallecidos y receptores encontramos un predominio del género masculino tanto en donantes (58,26%) como en los receptores (59,17%). La media de la edad de los pacientes donantes fue de $38,87 \pm 16,09$ años, con un amplio rango que fue desde los 2 años hasta los 75 años. Para los receptores, la media de la edad fue un poco más elevada con $45,72 \pm 12,5$ años, con un rango igualmente amplio de 19 a 71 años. En cuanto a la etnia, ambos grupos fueron predominantemente

caucasicos (100%). El peso medio de los donantes fue de 73,05 kg, con una desviación estándar de 15,90 kg, pero con rangos amplios (40 a 130 kg). En cuanto a la talla de los donantes, la media se encontró en 166,03 cm \pm 80-190 cm.

Otras características de importancia de los donantes son las variables consideradas como antecedentes personales patológicos, ya que pueden comprometer la función del riñón, y efectivamente son consideradas para el cálculo del KDPI. En el caso de hipertensión arterial crónica se estableció que la mayoría de los donantes no presentaron este antecedente (70,64%), el restante (29,36%) la presentaba, pero con una duración desconocida. En cuanto a la diabetes se observó una tendencia similar, ya que la mayoría de los pacientes no presentaba esta patología (99,5%) y el 0,5% restante que si presentaron diabetes también se desconocía su duración.

Con respecto a la causa de muerte de los donantes se pudo evidenciar que el accidente cerebrovascular (ACV) fue la principal causa de muerte en la muestra estudiada (52,3%), seguida del traumatismo craneoencefálico (40,82%), anoxia (5,05%) y otras causas menos frecuentes (5,05%).

Un marcador importante de la función del órgano del donante es la última creatinina sérica medida antes de la ablación. Para este su valor medio fue de 1,19 \pm 0.95 mg/dL, con un rango de 0,25 a 4,11 mg/dl.

Con respecto al índice KDPI se observó una media de 53 \pm 29 % con un amplio rango que fue del 1 al 100%. La tabla 1 muestra todos los datos demográficos de la cohorte de receptores y donantes descriptos anteriormente.

Con respecto a la clasificación del donante (ECD, Expanded Criteria Donors, SCD, Standard Criteria Donors), se encontró que la mayoría de los pacientes que se trasplantaron correspondieron a donantes estándar representando el 81,20% (n:177) y el restante 18,8 % (n:41) resultaron correspondientes a donantes de criterio expandido. Al cruzar los datos obtenidos con el de KDPI, se pudo evidenciar que aquellos donantes con criterio expandido presentaron un KDPI entre 60-80. (figura n°1)

De acuerdo a hallazgos previos ya comentados acerca de la distribución de los órganos ECD en posiciones de KDPI medio y de acuerdo a la gráfica de distribución representada en la figura n°1, se dicotomizó el KDPI para realizar un estudio de comparación de tipo Log Rank para la supervivencia de los injertos con KDPI de 0- 49 vs KDPI mayor o igual a 50, siendo la supervivencia del injerto mejor en el grupo de KDPI menor a 50, pero sin diferencia estadísticamente significativa (p=0,32) (figura n°2).

Siendo el punto de corte para que el KDPI sea considerado como marginal aquellos valores por encima de 85, la supervivencia del injerto fue mejor en el grupo de KDPI menor a 85, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0,17) (Figura n°3)

Debido a que el rango de edades resulto ser muy amplio (como fue mencionado anteriormente, de 2 a 75 años) se decidió realizar un análisis de sobrevivencia del injerto con un corte a los 50 años de edad, observándose que el grupo menores de 50 años tuvo mejor supervivencia del injerto, resultando ser esta diferencia

estadísticamente significativa ($p=0.014$)

(figura n°4).

La principal causa de muerte y pérdida del injerto fue de origen infeccioso representado el 48,45%, seguida del de origen inmunológico (28.87%), origen cardiopulmonar (10.3%) y otras causas menos frecuentes. Tabla n°2.

Tras un seguimiento de 88 ± 22 meses, pero con un amplio rango que fue del 12 a 198 meses, la supervivencia del receptor fue del 98% al año, del 80% a los 5 años y del 73% a los 16.5 años (figura n°5).

La figura n°6 muestra la supervivencia del receptor categorizada en quintiles de KDPI, que fueron de 0 a 20, de 21 a 40, de 41 a 60, de 61 a 80 y de 81 a 100. Se observó que dichos receptores presentaron diferentes niveles de supervivencia a medida que el KDPI aumentaba, siendo al año del 92%, 82%, 86%, 95% y 91% respectivamente, a los 5 años del 87%, 80%, 77%, 85% y 79%, y alcanzando en cada quintil una supervivencia máxima del 79% a los 15.8 años, 69% a los 16 años, 72% a los 15,9 años, 76% a los 16,4 años y del 70% a los 14,6 años respectivamente. Sin embargo, estos resultados no presentaron una diferencia estadísticamente significativa entre los cuartiles ($p=0,79$).

DISCUSIÓN

El número de trasplantes ha aumentado a nivel mundial y a nivel nacional. Los trasplantes de donantes fallecidos continúan siendo una fuente importante de órganos para una lista de espera que continua en crecimiento. La edad y la comorbilidad han aumentado en paralelo tanto en los donantes como en los receptores,^(9,10) por lo que la evaluación y el uso de órganos de los llamados donantes subóptimos se han convertido en una rutina. El dilema al que se enfrentan los nefrólogos todos los días es, si aceptar un riñón de un donante subóptimo el cual está asociado con una menor supervivencia de aloinjerto^(11,12) o descartar el mismo; teniendo en cuenta que los pacientes en diálisis siguen teniendo un riesgo de morbilidad considerable mientras esperan la próxima oferta.^(6,13)

El desarrollo de herramientas de puntuación puede ayudar a discriminar los órganos que pueden lograr una función renal suficiente para un receptor en particular y, por lo tanto, podrían aceptarse de manera segura, es una necesidad primordial para reducir las altas tasas de descarte de órganos.⁽³⁰⁾

La edad del donante es el factor más clásico que se tiene en cuenta para aceptar o no un riñón, ya que la edad avanzada se relaciona con una menor supervivencia del paciente y del injerto.^(10,6)

En nuestro análisis se puede evidenciar que, la variable más relevante en el cálculo del KDPI es la edad siendo así la misma un factor determinante para la supervivencia del injerto ($p: 0.014$ - tabla n°3), esto también se vio reflejado por J. Pascual y cols.⁽¹⁵⁾ en un estudio realizado en Barcelona. Como así también en

otras cohortes especialmente para donantes mayores de 50 años.^(11,12,14,16)

Los hallazgos de nuestro estudio muestran que la principal causa de muerte encefálica de los donantes fue el accidente cerebrovascular, esto pone en manifiesto que un asesoramiento adecuado de los médicos de urgencias y cuidados críticos podría aumentar sustancialmente el número de donantes de órganos.

Además de la edad y la muerte por accidente cerebrovascular, las comorbilidades de los donantes, como la hipertensión establecida también son marcadores sustitutos de una peor función y supervivencia del injerto. Para incorporar estos parámetros se planteó en Estados Unidos una clasificación sencilla en la cual se categorizaban los donantes cadavéricos en dos: donantes de criterios estándar (SCD) y donantes de criterios expandidos (ECD).⁽¹⁷⁾ Varias publicaciones informaron una peor supervivencia con los riñones de ECD que con los de SCD.^(18,19) Querard y cols. han realizado un metanálisis que evalúa el impacto de los riñones SCD / ECD, concluyendo que el uso de riñones de ECD se asocia con mayores riesgos de muerte y falla del injerto.⁽²⁰⁾ La principal limitación de este meta-análisis es que las cinco publicaciones incluyen experiencias de Estados Unidos y por lo tanto la validación externa de estos resultados es cuestionable.

En nuestro estudio el 18.8 % de los donantes fueron clasificados como ECD, de acuerdo con esta definición se obtuvo una dicotomía en cuanto a la calidad del órgano; al cruzar los datos con el KDPI se pudo evidenciar como ECD se identifican con un KDPI entre 60-80%, riñones que pueden calificar de acuerdo con la nueva escala como óptimos para el trasplante renal. Esto es importante y puede ser interpretado de múltiples formas entre ellas el n° de la muestra estudiada (pequeña con respecto a la comparada) y segundo la población en la cual se basa el KDPI, muy diferente a la nuestra.

En la literatura mundial se ha demostrado que la escala de calificación dicotómica de evaluación de calidad del órgano tiende a ser simplista y tiene problemas de subvaloración de los injertos.^(21,22,23,24,25,26,27)

El sistema de donación y trasplante norteamericano ha considerado el punto de corte para que el KDPI sea considerado como marginal para aquellos valores por encima de 85. Haciendo un análisis de la base de datos con este corte, la supervivencia del injerto no fue estadísticamente significativa en nuestra población.

Aunque la clasificación de KDPI está siendo utilizada actualmente por la United Network for Organ Sharing (UNOS) para la distribución de órganos en los Estados Unidos como así también en Holanda⁽²⁸⁾ y el reino unido⁽²⁹⁾, en nuestra población demostró no tener impacto significativo en la supervivencia del injerto.

Igualmente, se debe saber que el KDPI no está diseñado para ser la única información a tener en cuenta a la hora de una oferta⁽²⁾ dado que el mismo no tiene en cuenta otros factores que pueden impactar en los resultados del trasplante, como anomalías anatómicas del riñón, el grado de mismatch del HLA y/o presencia de anticuerpos específicos del donante (DSA).⁽⁴⁾

Por lo tanto, el equipo de trasplante deberá tener en cuenta todos los datos disponibles para aceptar o rechazar una oferta renal, además del puntaje del KDPI.

La mortalidad al año post trasplante fue del 2%. Aunque es reconocido que la mortalidad de los pacientes trasplantados es alta en el primer año post trasplante, esta es menor a la mortalidad anual en diálisis descrita en diversos estudios.^(2,31,32) En este estudio, la principal causa de muerte fue de origen infeccioso, resultado directo del estado de inmunosupresión al que están sometidos estos pacientes y su labilidad secundaria del sistema inmunológico que permite que las infecciones tengan una mayor repercusión en morbimortalidad en estos individuos. La segunda causa de mortalidad y pérdida del injerto fue de origen inmunológico (rechazo del injerto renal, NCI y recidiva de enfermedad de base) porcentaje muy similar al obtenido por Cubillos y cols.⁽³³⁾, en un estudio de 160 pacientes en Colombia, la tercera causa fue cardiovascular, etiología ligada a los antecedentes patológicos que tienen estos pacientes, con hipertensión arterial y diabetes mellitus. Estas patologías conllevan a la arteriosclerosis y con esto al compromiso micro y macrovascular, con afectación cardíaca. Igualmente, los pacientes con una duración prolongada en diálisis tienen una mayor incidencia de patología cardiovascular, lo cual es una carga patológica que el paciente que es trasplantado continúa teniendo posterior al acto quirúrgico.

Los hallazgos de nuestro estudio coinciden con los observados por Arias y cols.⁽³⁰⁾ que indican que el KDPI no muestra una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad del paciente o pérdida del injerto censurada, en un estudio retrospectivo de 377 pacientes en el cual mediante un análisis multivariante de cox analiza el impacto de la edad del donante, definición SDC vs EDC y el KDPI. Es importante destacar que la mayoría de los estudios se realizaron en Estados Unidos, donde la población tiene diferentes características demográficas, epidemiológicas y hace que la interpretación de los resultados en nuestra población sea inexacta.

Desafortunadamente, los datos sobre las biopsias de los donantes del injerto renal no estaban disponibles y no se pudo realizar una mejor correlación entre el KDPI y la histología.

Por otro lado, conforme a la fuerte carga de comorbilidades, factores de riesgos clásicos y los relacionados al tiempo de espera en diálisis de aproximadamente seis años⁽³⁴⁾ que tienen nuestros pacientes en la Argentina y sus complicaciones relacionadas, es indispensable tener en cuenta un nuevo enfoque dual de características donante-receptor con la incorporación de scores de receptor como EPTS (Estimated Post Transplant Survival)⁽²⁷⁾ que nos permitan predecir mejor la supervivencia de nuestros receptores de trasplante renal, quedando como un nuevo desafío para incorporar a esta población de estudio del servicio de nefrología y trasplante de ...en una próxima entrega.

A pesar de ello, consideramos que es el primer estudio que se realiza en nuestro centro para analizar el valor pronóstico del KDPI y su seguimiento a largo plazo.

CONCLUSIÓN

El KDPI es una herramienta de fácil acceso, disponible, que ayuda a la toma de una decisión a la hora del proceso de procuración. Sin embargo, llegamos a la conclusión de que, en nuestro entorno, el KDPI es muy limitado para ser considerado como una herramienta de evaluación de la calidad del riñón, teniendo en cuenta que sería adecuado ajustar las variables a las características de nuestra población.

Si bien nuestro análisis consta de una muestra pequeña; en nuestro país no existe estudios al respecto registrados. por lo tanto, nuestro análisis resulta un aporte interesante para nuestro medio.

El desafío a futuro sería elaborar índices de donantes contruidos a partir de datos a nivel nacional calibrados que combinen variables clínicas de los donantes y receptores con sus resultados a mediano y largo plazo.

ANEXO: TABLAS Y GRAFICOS

Tabla nº1: Características demográficas de los donantes fallecidos y receptores

DONANTES	
Característica	n= 218
Género	
Masculino	127 (58.26%)
Femenino	91 (41.74%)
Edad (años cumplidos)	
Media± DE	38.87 ±16.09
Rango	2-75 años
Raza	
Hispanico / Latino	218 (100%)
Peso (Kg)	
Media± DE	73.05±15.90 kg
Rango	40- 130 kg
Talla (cm)	
Media± DE	166.03 ±13.98 cm
Rango	80-190 cm
Antecedente de HTA	
No	154 (70.64%)
Si, duración desconocida	64(29.36%)
Antecedente de Diabetes	
No	217 (99.5%)
Si, duración desconocida	1 (0,5%)
Causa de Muerte	
Trauma Craneoencefálico	89 (40.82%)
Cerebrovascular	114 (52.3%)
Anoxia	4 (5.05%)
Otras	4 (5.05 %)
Creatinina Final (mg/dl)	
Media± DE	1.19 ±0,95
Rango	0,25 -4.11 mg/dl
Infección Hepatitis C	
Positivo	1 (0.5%)
Negativo	217 (99.5%)
Donante en parada cardiaca	
No	218 (100%)
Clasificación del donante	
SCD	177 (81.20%)
ECD	41 (18.8%)
KDPI (%) Media± DE	53 ±29 %
Rango	1- 100%

RECEPTOR:	
Característica	n= 218
Género	
Masculino	129 (59.17%)
Femenino	89 (40.83%)
Edad (años cumplidos)	
Media± DE	45.72 ±12,5
Rango	19-71 años
Raza	
Hispanico / Latino	218 (100%)
Mortalidad	58 (26.61%)
Con injerto funcionante	49 (84.5%)
Sin injerto funcionante	9 (15.5%)
Pérdida de la función del Injerto	39 (17,89%)

Tabla n 2º: Distribución porcentual de las causas de muerte del receptor o pérdida del injerto:

Causa	nº	Porcentaje (%)
<i>Fallo primario del injerto</i>	2	2,06
<i>De origen vascular</i>	4	4,13
Trombosis de vena renal	1	
Accidente cerebro vascular	3	
<i>De origen inmunológico (confirmado por biopsia)</i>	28	28,87
Rechazo del injerto renal	6	
Nefropatía crónica del injerto	20	
Recidiva de enfermedad de base (GMN)	2	
<i>De origen infeccioso</i>	47	48,45
Sepsis de origen pulmonar	28	
Urosepsis	18	
Sepsis por citomegalovirus	1	
<i>De origen cardiopulmonar</i>	10	10,3
Insuficiencia cardiaca - Infarto agudo de miocardio	9	
Tromboembolismo pulmonar	1	
<i>De origen quirúrgico</i>	4	4,13
<i>Otras</i>	2	2,06
Traumatismo craneoencefálico	1	
Isquemia mesentérica	1	
Total	97	100

Tabla N°3. Ejemplos de KDPI en pacientes de nuestra institución utilizando la calculadora de la Organ Procurement Transplantantion Network

Donante	Características	KDPI en %
1	20 años, peso 75, talla 175, raza hispánica, no HTA, no diabetes, Crs 0.5mg/dl, HCV desconocida, muerte encefálica por traumatismo	4
2	22 años, peso 70, talla 173, raza hispánica, no HTA, no diabetes, Crs 1.6mg/dl, HCV negativo, muerte encefálica por traumatismo	17
3	57 años, peso 85, talla 180, raza hispánica, no HTA, no diabetes, Crs 0.96mg/dl, HCV negativo, muerte por ACV	64
4	61 años, peso 60, talla 155, raza hispánica, HTA de duración desconocida, no diabetes, Crs 1.01mg/dl, HCV negativo, muerte por ACV	95
5	41 años, peso 78, talla 180, raza hispánica, HTA de duración desconocida, no diabetes, Crs 0.7mg/dl, HCV negativo, muerte por ACV	44

Figura N°2. Análisis de la supervivencia del injerto para KDPI < 50 vs KDPI ≥ 50

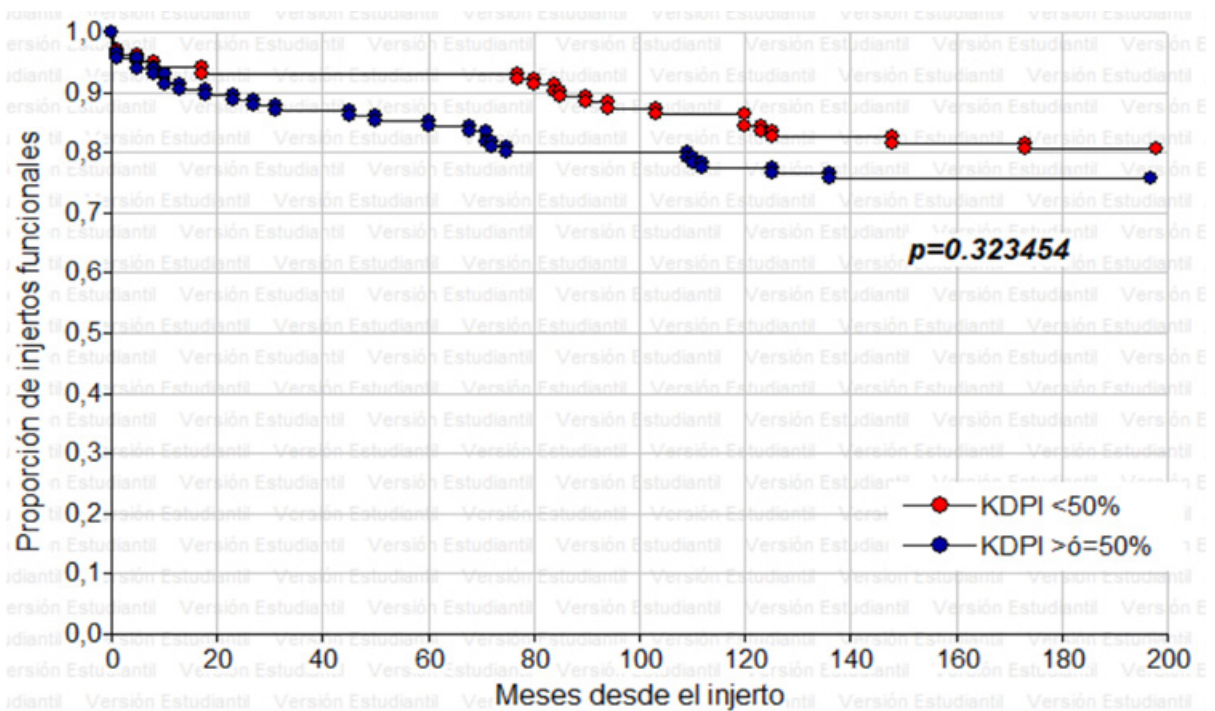


Figura N°3. Análisis de la supervivencia del injerto para KDPI < 85 vs KDPI ≥ 85

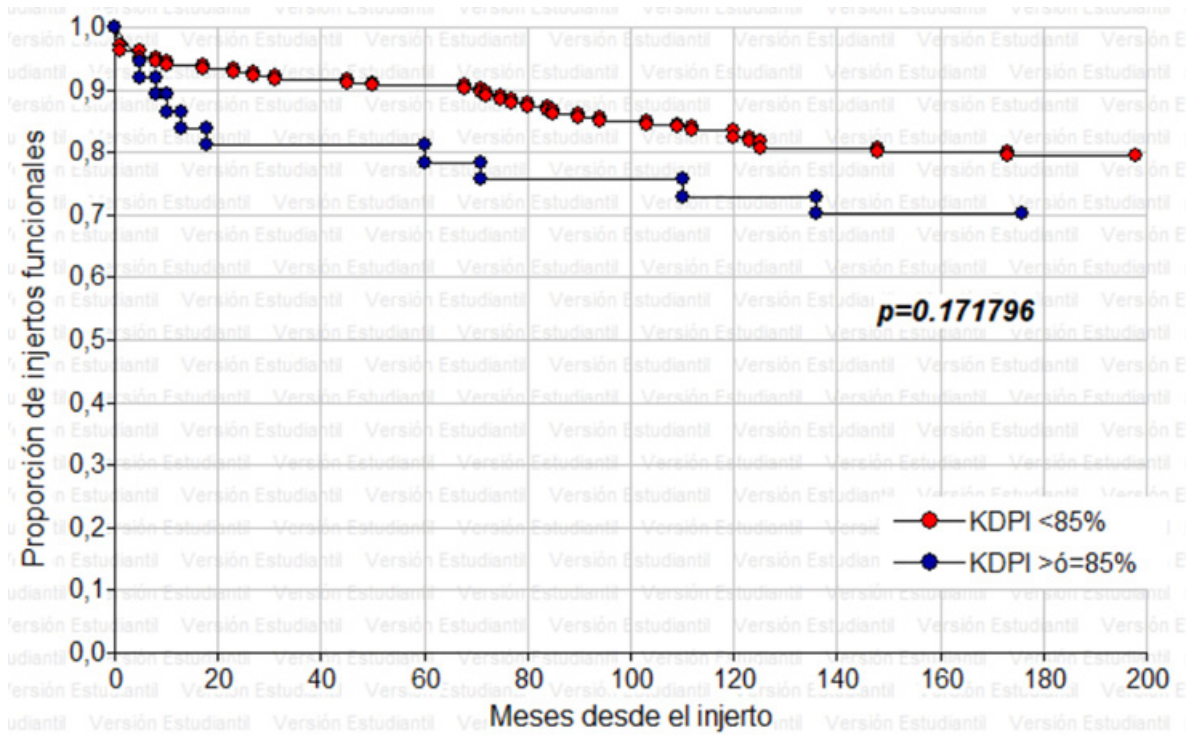


Figura N°4. Análisis de la supervivencia del injerto con donantes < 50 vs ≥ 50 años de edad

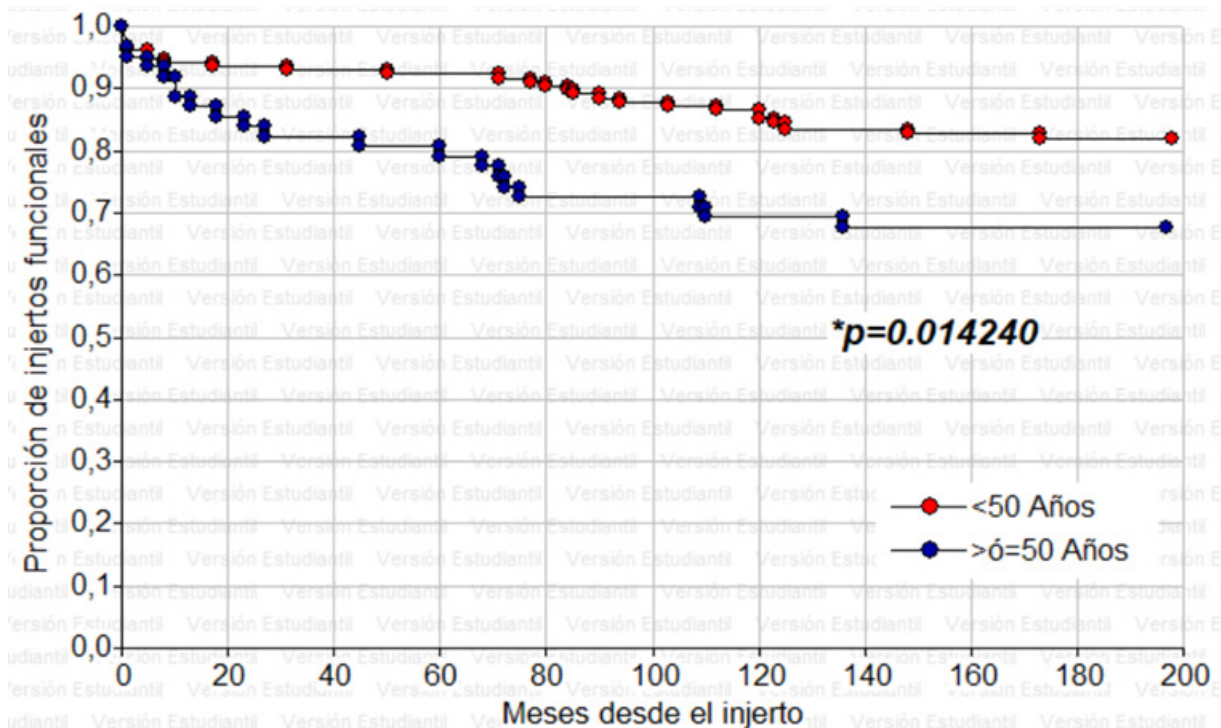


Figura N°5. Análisis de la mortalidad postrasplante

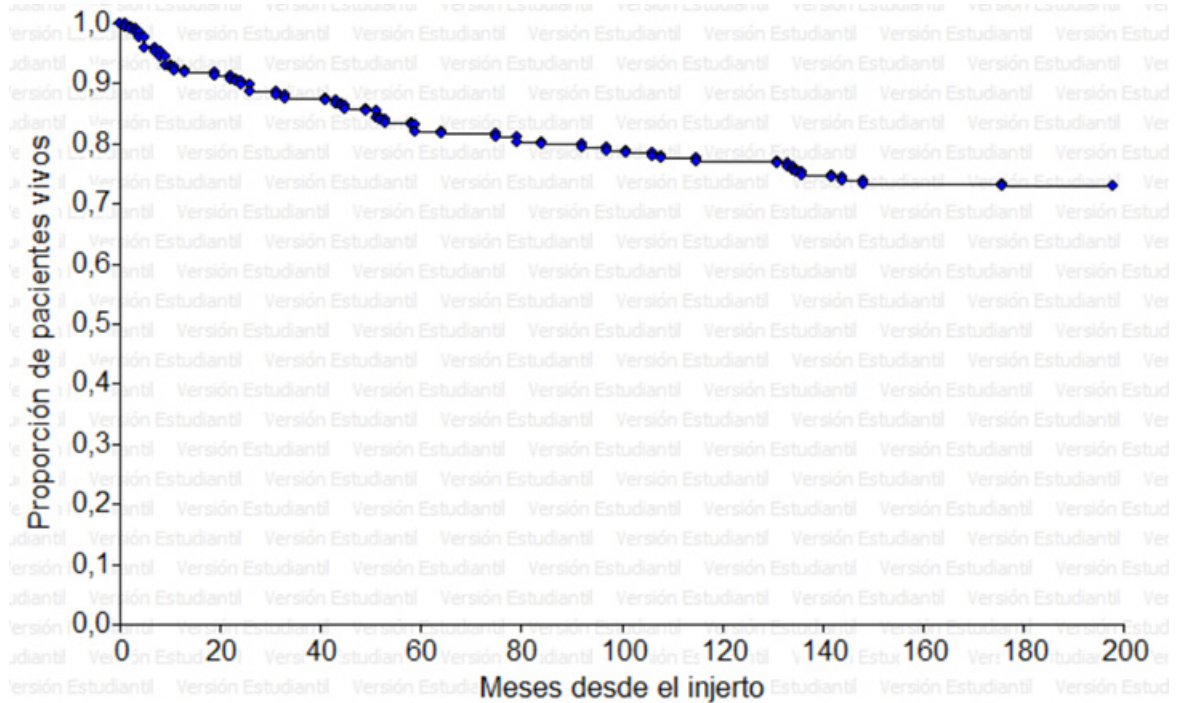
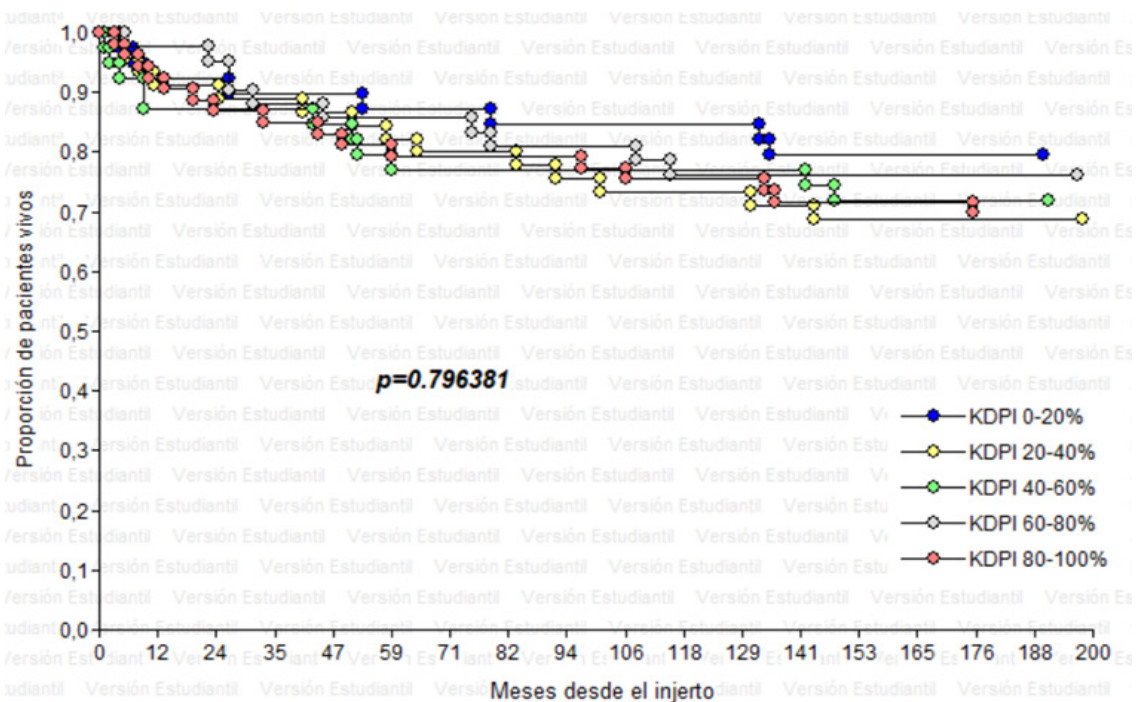


Figura N°6. Análisis de la mortalidad de receptores de acuerdo con el KDPI



BIBLIOGRAFIA

1. Gill JS, Tonelli M, Johnson N et al. The impact of waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney transplantation. *Kidney Int.* 2005;68(5):2345–51.
2. Wolfe R, Ashby VB, Milford E et al. Mortality in patients on dialysis and transplant recipients: comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first transplant. *N Engl J Med.* 1999; 341(23):1725–30.
3. Hernandez RA, Malek SK, Milford E et al. The Combined Risk of Donor Quality and Recipient Age. *Transplantation* 2014;98(10):1069–76.
4. Lee AP, Abramowicz D. Is the Kidney Donor Risk Index a step forward in the assessment of deceased donor kidney quality?. *Nephrology Dialysis Transplant.* 2015; 30(8):1285-90.
5. Lloveras J, Arcos E, Comas J et al. A paired survival analysis comparing hemodialysis and kidney transplantation from deceased elderly donors older than 65 years. *Transplantation* 2015; 99(5):991-6.
6. Pérez-Sáez MJ, Arcos E, Comas J et al. Survival benefit from kidney transplantation using kidneys from deceased donors over 75 years - a time dependent analysis. *Am J Transplant* 2016; 16(9):2724-33.
7. Kasiske BL, Stewart DE, Bista BR, Salkowski N, et al. The role of procurement biopsies in acceptance decisions for kidneys retrieved for transplant. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(3):562–71.
8. OPTN Kidney Committee. A Guide to Calculating and Interpreting the Kidney Donor Profile Index (KDPI). 2007 [Last accessed October 11, 2015]. <https://optn.transplant.hrsa.gov>.
9. Luxardo R, Kramer A, González MC et al. The epidemiology of renal replacement therapy in two different parts of the world: the Latin American. Dialysis and Transplant Registry versus the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry. *Rev Panam Salud Publica* 2018;42: 87-90.
10. Himmelfarb J, Ikizler T. Hemodialysis. *N Engl J Med* 2010;363:1833-1845.
11. Gill J, Bunnapradist S, Danovitch GM et al. Outcomes of kidney transplantation from older living donors to older recipients. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:541-552.

12. Basar H, Soran A, Shapiro R et al. Renal transplantation in recipients over the age of 60: the impact of donor age. *Transplantation* 1999; 67:1191-1193.
13. McDonald SP, Russ GR. Survival of recipients of cadaveric kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New Zealand, 1991–2001. *Nephrol Dial Transpl* 2002;17: 2212-2219.
14. Waiser J, Budde K, Bohler T et al. The influence of age on outcome after renal transplantation. *Geriatric Nephrology and urology* 2006; 7:137-146.
15. Pascual J, Pérez-Sáez MJ. El Kidney Donor Profile Index: ¿se puede extrapolar a nuestro entorno? *Revista de la Sociedad Española de Nefrología* 2016;36 (5) 465-463.
16. Calvillo J, Pérez MA, Valdivia M, et al. ¿Predice el Kidney Donor Profile Index (KDPI) la supervivencia del injerto y del paciente en una población española?. *Revista de la sociedad española de nefrología* 2018; 38:89-97
17. Metzger R, Delmonico FL, Feng S et al. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003; Suppl 4:114–25
18. Heldal K, Leivestad T, Hartmann A et al. Kidney transplantation in the elderly – the Norwegian experience. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008; 23:1026-1031.
19. Keitel E, Michelon T, Goldani JC et al. Renal transplants using expanded cadaver donor criteria. *Ann Transpl* 2006; 9: 23-24.
20. Querard A, Fouche Y, Combescure C et al. Comparison of survival outcomes between expanded criteria donor and standard criteria donor kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int* 2016;46: 403-415.
21. Hwang JK, Park SC, Kwon KH et al. Long-term outcomes of kidney transplantation from expanded criteria deceased donors at a single center: Comparison with standard criteria deceased donors. *Transplant Proc. Elsevier Inc* 2014;46(2):431–6.
22. Stratta RJ, Rohr MS, Sundberg AK et al. Intermediate-term outcomes with expanded criteria deceased donors in kidney transplantation: a spectrum or specter of quality?. *Ann Surg* 2006;243(5):594–601.
23. Woodside KJ, Merion RM, Leichtman B et al. Utilization of kidneys with similar kidney donor risk index values from standard versus expanded criteria donors. *Am J Transplant.* 2012;12(8):2106–14.

24. Arnau A, Rodrigo E, Miñambres E et al. Prediction of kidney transplant outcome by donor quality scoring systems: Expanded criteria donor and deceased donor score. *Transplant Proc. Elsevier* 2012;44(9) 2801-50.
25. Carrier M, Lizé JF. Impact of expanded criteria donors on outcomes of recipients after kidney transplantation. *Transplant Proc. Elsevier* 2012; 44(7):2227-30.
26. Messina M, Fop F, Gallo E et al. Analysis of four scoring systems and monocentric experience to optimize criteria for marginal kidney transplantation. *Transplant Proc. Elsevier Inc.* 2010;42(6):2209-13.
27. Sunjae B, Alvin G, Gahyun B, et al. Who Can Tolerate a Marginal Kidney? Predicting Survival After Deceased-Donor Kidney Transplantation by Donor-Recipient Combination-*Am J transplant* 2019;19:425-433.
28. Peters-Sengers H, Heemskerk MBA, Geskus RB et al. Validation of the Prognostic Kidney Donor Risk Index (KDRI) Scoring System of Deceased Donors for Renal Transplantation in the Netherlands. *Transplantation*. 2018 Jan;102(1):162-170.
29. Watson C, Johnson R, Birch R, et al. A simplified donor risk index for predicting outcome after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation* 2012;93(3):314-318.
30. Arias C, Pérez MJ, Redondo D, et al. Usefulness of the KDPI in Spain: A comparison with donor age and definition of standard/expanded criteria donor. *Nefrologia* 2018;38(5):503-513.
31. Merion RM, Ashby VB, Wolfe R, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA*. 2005;294(21):2726-33.
32. Cassuto J, Reese P, Sonnad S, et al. Wait List Death and Survival Benefit of Kidney Transplantation among Non renal Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2010;(10):2502-11.
33. Cubillos J, Sandoval R, Carmenza L, Andrade C et al. Causas que contribuyen a la pérdida del trasplante renal de donante cadavérico en la Fundación Surcolombiana de trasplantes. *Revista Colombiana de Anestesiología* 2014; vol. 42: 2-5.
34. Bacqué M, Vallejos A, Bisigniano L. Situación del trasplante renal y la donación de órganos en Argentina. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2018; 38 (1): 1-14.



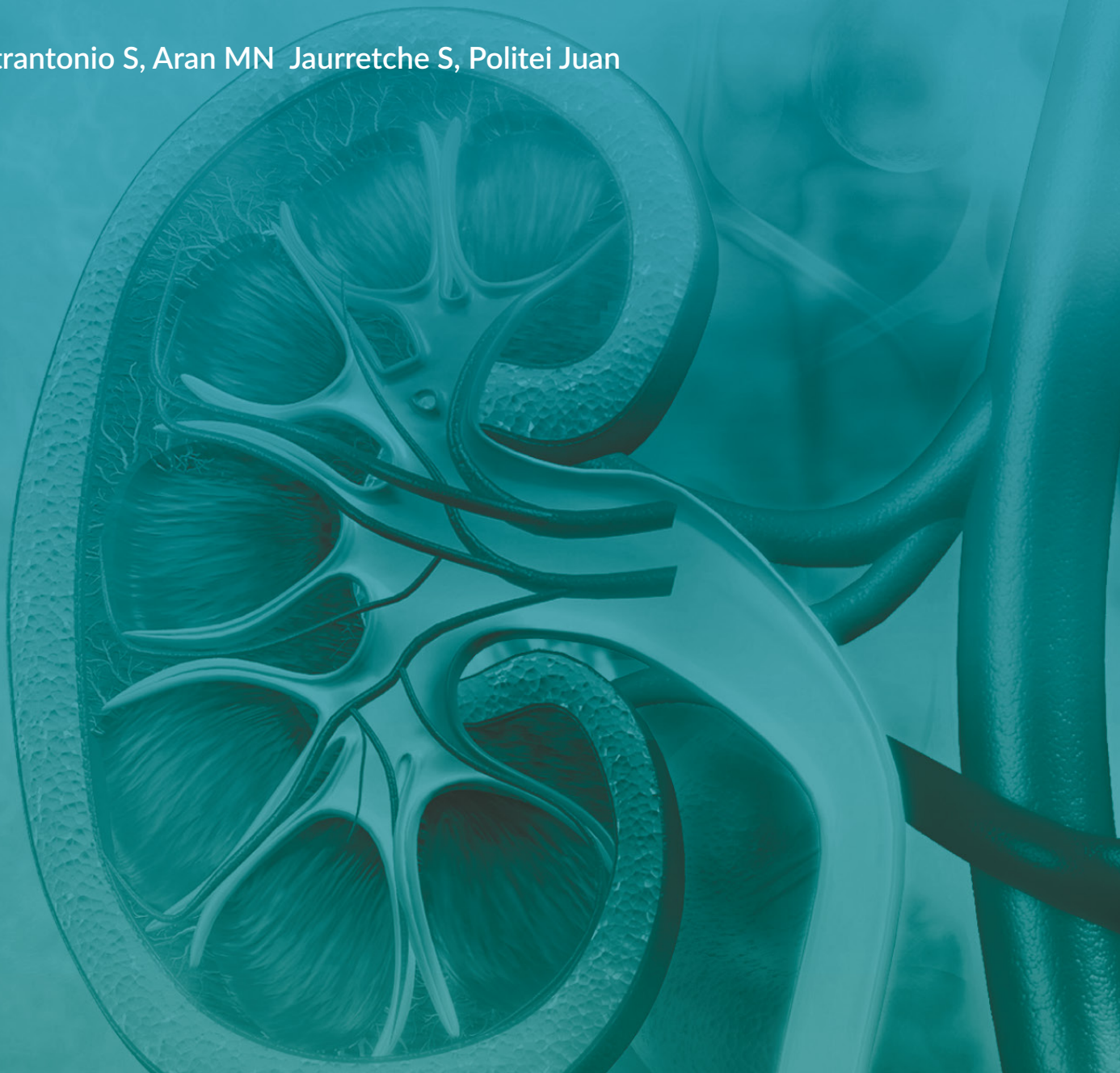
Revista Nefrología Argentina

Año 2024 | Volumen 22 | Nro. 4
ISSN 2591-278X



Trasplante renal con donante vivo en un paciente con enfermedad de Fabry

Di Pietrantonio S, Aran MN Jaurretche S, Politei Juan





TRASPLANTE RENAL CON DONANTE VIVO EN UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE FABRY

Di Pietrantonio S¹, Aran MN², Jaurretche S³, Politei Juan⁴.

1 | Área de Nefrología y Trasplante renal Hospital El Cruce Florencio Varela.

2 | Cátedra de Biofísica y Fisiología, Instituto Universitario Italiano de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina; Trasplante renal Sanatorio Parque de Rosario.

3 | Departamento de Neurología. Fundación SPINE. Buenos Aires. Argentina.

Nombre y dirección completa Del Autor: Di Pietrantonio Silvia.

Dirección electrónica: sdipietraa@gmail.com

RESUMEN:

La enfermedad de Fabry (EF), también conocida como enfermedad de Anderson-Fabry, es un trastorno genético raro ligado al cromosoma X, causado por variantes en el gen GLA. Este gen codifica para la síntesis de la enzima α -galactosidasa A (α GalA), cuya deficiencia provoca la acumulación intracelular de globotriaosilceramida (Gb3) y otros glicosfingolípidos en diversas células del cuerpo, incluyendo endoteliales, renales, cardíacas y neuronales. La EF presenta dos formas clínicas: la clásica, que se manifiesta desde la infancia, y la de inicio tardío, con un inicio de manifestaciones luego de los 30 años. La nefropatía asociada a EF progresa desde microalbuminuria en la niñez hasta insuficiencia renal crónica terminal (ERCT) en la adultez, con una rápida disminución del filtrado glomerular (FG) en ambos sexos, pero más acentuada en hombres.

Este artículo presenta el caso de un hombre de 45 años con EF y ERCT, diagnosticado con la variante genética A292T del gen GLA, quien, al no contar con un donante vivo relacionado, recibió un trasplante renal de un amigo de la infancia tras la obtención de autorización judicial. El procedimiento se realizó sin complicaciones y el paciente fue dado de alta con una creatinina de 1.2 mg/dl.

La revisión de la literatura destaca que el trasplante renal en pacientes con EF ofrece una supervivencia del injerto y del paciente comparable a la de otras etiologías de insuficiencia renal. Estudios previos han demostrado la seguridad y eficacia de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) post-trasplante, con beneficios en la función cardíaca y renal, además de la opción emergente de migalastat como tratamiento oral.

En conclusión, el trasplante renal es la opción terapéutica preferida para pacientes con ERCT asociada a EF, mejorando la calidad de vida y la supervivencia en comparación con la diálisis. La TRE post-trasplante sigue siendo una intervención segura y protectora, el reporte de acúmulo de glicosfingolípidos en los injertos, no afecta la función renal significativamente.

Palabras clave: Enfermedad de Fabry, Trasplante de Riñón, terapia de reemplazo enzimático, enfermedad renal crónica

Keywords Fabry disease; kidney transplant; enzyme replacement therapy, Renal involvement

ABSTRACT:

Fabry disease (FD), also known as Anderson-Fabry disease, is a rare X-linked genetic disorder caused by variants in the GLA gene. This gene encodes for the synthesis of the enzyme α -galactosidase A (α GalA), the deficiency of which causes the intracellular accumulation of globotriaosylceramide (Gb3) and other glycosphingolipids in various cells of the body, including endothelial, renal, cardiac, and neuronal cells. FD has two clinical forms: the classic one, which manifests itself from childhood, and the late-onset one, starting manifestations after the age of 30 years. Nephropathy associated with FD progresses from microalbuminuria in childhood to end-stage chronic renal failure (ESRD) in adulthood, with a rapid decrease in glomerular filtration rate (GFR) in both sexes, but more pronounced in men.

This article presents the case of a 45-year-old man with FD and ESRD, diagnosed with the A292T genetic variant of the GLA gene, who, not having a related living donor, received a kidney transplant from a childhood friend after obtaining of judicial authorization. The procedure was performed without complications and the patient was discharged with a creatinine of 1.2 mg/dl.

The review of the literature highlights that kidney transplantation in patients with SCD offers graft and patient survival comparable to that of other etiologies of kidney failure. Previous studies have demonstrated the safety and efficacy of post-transplant enzyme replacement therapy (ERT), with benefits on cardiac and renal function, in addition to the emerging option of migalastat as an oral treatment.

In conclusion, kidney transplantation is the preferred therapeutic option for patients with ESRD associated with SCD, improving quality of life and survival compared to dialysis. Post-transplant ERT remains a safe and protective intervention; although accumulations of glycosphingolipids were reported in the grafts, they do not significantly affect renal function.

INTRODUCCIÓN:

La enfermedad de Fabry (EF), también conocida como enfermedad de Anderson-Fabry es un trastorno raro ligado al cromosoma X (1,2), producido por variantes del gen GLA, el cual codifica la secuencia proteica de la enzima α GalA-galactosidasa A (α GalA), cuya deficiencia completa o parcial conduce a la acumulación intracelular de globotriaosilceramida (Gb3) y otros glicosfingolípidos (3,5). Es un trastorno innato del metabolismo, que conduce a la acumulación de Gb3 dentro de los lisosomas en una amplia variedad de células, endoteliales, renales, cardíacas y neuronales centrales y periféricas(6,10)

En la historia natural de la EF ocurren depósitos de Gb3 desde etapas fetales, los cuales son progresivos. A diferencia de otras enfermedades de depósito lisosomal, los pacientes cursan un período asintomático en etapas tempranas de la vida hasta que los depósitos alcanzan un nivel crítico, en el cual comienzan los signos y síntomas de afectación orgánica.(4) En la forma clásica de la EF, los primeros síntomas se expresan durante la niñez, con acroparestesias, crisis de dolor neuropático en los cuatro miembros e hipohidrosis, dismotilidad gastrointestinal, asociada a angioqueratomas. Durante la adolescencia se agregan córnea verticilada, manifestaciones disautonómicas, fatiga y disminución de la capacidad auditiva. Llegada la adultez, se desarrollan insuficiencia renal, cardíaca y también accidentes cerebrovasculares con morbilidad aumentada y disminución de la expectativa de vida comparada con la población general (4,7)

Otra forma de expresión fenotípica, es la llamada variante no clásica o de inicio tardío, donde el daño se manifiesta principalmente en tejido renal o cardíaco alrededor de los 30 años de edad, con complicaciones cerebrovasculares secundarias (4). Dentro de las complicaciones tardías más frecuentes e importantes por su morbilidad, se encuentra la insuficiencia renal terminal (8).

La evolución natural de la nefropatía por EF incluye depósitos progresivos de Gb3 en el parénquima renal desde etapas tempranas de la vida en células tubulares, glomerulares (incluidos los podocitos), endoteliales y musculares lisas vasculares, demostrado en biopsias renales de pacientes aún sin manifestaciones clínicas de compromiso renal (13-18).

Clínicamente, los primeros hallazgos de compromiso renal comienzan en la niñez o adolescencia, presentándose más comúnmente como microalbuminuria, posteriormente el proceso evoluciona a proteinuria y deterioro progresivo de la función renal, con una caída anual del filtrado glomerular (FG) más acentuada en hombres que en mujeres afectadas y en ambos casos más pronunciada que en la población general (19,20), para llegar a la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) alrededor de la cuarta década de la vida (26-28). Los pacientes con proteinuria mayor a 1 gr/24 Hs. y FG menor a 60 ml/min/1.73m² tienen una progresión más rápida, siendo ambos datos indicadores de peor pronóstico nefrológico (22)

El trasplante renal (TR) debe ser considerado tempranamente en los pacientes con EF y ERCT (23), debido a la evidencia reportada por numerosos autores respecto a la seguridad de dicho tratamiento y a la mayor supervivencia de estos pacientes cuando son comparados con aquellos que permanecen en diálisis(24,25)

En consecuencia, el TR es el tratamiento de elección en la ERCT, y en comparación con el tratamiento

dialítico crónico, mejora la calidad de vida y disminuye la mortalidad de la mayoría de los pacientes, tanto los que padecen EF, como los que llegan al estadio de ERCT por otras causas.

El presente artículo ilustra el caso de un paciente diagnosticado con una forma clásica de enfermedad de Fabry, quien se encuentra en una etapa avanzada de insuficiencia renal y requiere un trasplante. Tras una exhaustiva búsqueda, se determinó que no contaba con un donante vivo relacionado dentro de su círculo familiar. En este contexto, se procedió con un trasplante renal utilizando un donante vivo no relacionado, como medida terapéutica.

CASO CLÍNICO:

Se presenta el caso de un paciente masculino de 45 años con antecedentes de hipertensión arterial y enfermedad de Fabry clásica diagnosticada en 2007 (variante genética p.A292T c.874G>A en gen GLA), que desarrolló enfermedad renal crónica terminal, lo que requirió el inicio de diálisis peritoneal en marzo de 2018.

Además de la insuficiencia renal, el paciente también presentaba otras manifestaciones típicas de la enfermedad de Fabry, como angioqueratomas, córnea verticillata y acroparestesias.

El paciente inició tratamiento con agalsidasa beta (Fabrazyme) luego del diagnóstico de la enfermedad de Fabry, presentado estadio G2/A3 de enfermedad renal crónica. También se le administró losartan para controlar la hipertensión arterial, carbamazepina para las acroparestesias, calcio carbonato y vitamina D, ácido fólico y complejo vitamínico B, omeprazol y eritropoyetina.

La esposa, del grupo sanguíneo A positivo, no era compatible con el paciente debido a la incompatibilidad ABO, dado que el paciente es de grupo O+. El hermano menor del paciente, el único de los seis hermanos libre de EF, no deseaba ser donante. La madre del paciente también padecía EF y el padre había fallecido.

Ante la falta de donantes familiares, un amigo de la infancia del paciente, del grupo sanguíneo O positivo, se ofrece como donante voluntario. Se le realiza una evaluación completa y se determina que es apto para la donación. Debido a que el amigo no era familiar del paciente, se requiere autorización judicial para proceder con el trasplante, ya que la ley de trasplantes argentina (ley 27447) no contempla este tipo de casos.

El paciente presentaba un panel de histocompatibilidad del 0% y un mismatch de 202. El trasplante renal se realizó sin complicaciones quirúrgicas. Se administró la medicación de inducción habitual: timoglobulina, micofenolato, metilprednisona y tacrolimus. El paciente fue dado de alta al octavo día de internación con una creatinina de 1,2 mg/dl, sin complicaciones.

DISCUSIÓN:

La enfermedad renal crónica se define como la presencia de daño renal y/o disminución de la función renal, este último punto determinado por una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) menor a 60 ml/min/1,73 m², durante al menos tres meses independientemente de la causa (24).

En los estadios avanzados de la enfermedad renal, donde la tasa de filtración glomerular es menor de 15 ml/min/1,73m², el trasplante renal emerge como la opción terapéutica preferida. Este enfoque se respalda por su evidencia de resultados superiores en términos de morbilidad, calidad de vida y eficiencia económica, especialmente tras el primer año de la intervención, como se ha destacado en estudios previos (25).

Desde el primer trasplante renal con donante vivo en 1954, los avances en inmunosupresión y técnicas quirúrgicas han transformado este procedimiento en una opción terapéutica fundamental para pacientes con insuficiencia renal avanzada. Con un enfoque delicado en el estudio, selección y cuidado del donante vivo, el trasplante renal se ha consolidado como una intervención sistemática. Se ha demostrado que esta modalidad ofrece los mejores resultados en términos de supervivencia del paciente y del injerto, así como una notable mejora en la calidad de vida (14,15).

Según los datos del Registro Europeo de Tratamiento Sustitutivo Renal (ERA-EDTA), la supervivencia del injerto renal a los cinco años, ajustada por edad, sexo y causa de enfermedad renal primaria, alcanza un 86,7% para receptores de donante vivo, en comparación con el 81,4% para aquellos que recibieron un trasplante de donante fallecido. Además, la supervivencia del paciente a los cinco años, bajo el mismo ajuste, se sitúa en un 94,6% y 92,1%, respectivamente (16). Es notable observar que los datos del Registro Americano también reflejan resultados muy similares a los del Registro Europeo (17).

La incidencia anual de la EF reportada en la población general notificada oscilan entre 1 en 476 000 y 1 en 117 000, aunque este valor podría subestimar significativamente la prevalencia real debido a la diversidad de fenotipos presentes (4). La detección de recién nacidos ha encontrado una prevalencia inesperadamente alta de la enfermedad, tan alta como 1 de cada 3100 recién nacidos en Italia(4) Se estima que la tasa de prevalencia de la enfermedad de Fabry (EF) clásica, oscila ampliamente entre 1:8.454 y 1:117.000 hombres. Hasta la fecha se han descrito más de 1000 mutaciones asociadas a enfermedades (9).

La literatura muestra que el trasplante renal en pacientes con EF proporciona una supervivencia excelente, tanto del injerto renal, como del paciente. Un estudio de cohorte en 93 pacientes, de 1988 a 1998, según el Registro del Sistema de Datos Renales de EE. UU., informó una supervivencia del injerto a 1 y 5 años del 91% (83-93 injerto) y 76% (70-93 injerto), respectivamente, y una supervivencia del paciente a 5 años del 83% (77 pacientes), sin diferencias significativas a la población de control (21).

En otro estudio retrospectivo monocéntrico llevado a cabo por Inderbitzin et al., se examinaron los efectos a largo plazo del trasplante renal en 10 pacientes con insuficiencia renal terminal debido a EF. Estos pacientes, con una edad promedio de 36 años al momento del trasplante, fueron seguidos para evaluar su progreso.

Los resultados revelaron una tasa de supervivencia del injerto del 90% a los 5 años y del 66% a los 10 años, mientras que la tasa de supervivencia del receptor fue del 100% a los 5 años y del 76% a los 10 años (11).

En cuanto a los resultados a muy largo plazo, el estudio de cohorte retrospectivo, publicado en 2018 por Ersözlü et al. que incluyó seguimientos hasta 25 años de injertos renales en pacientes con EF, tiene actualmente la experiencia más larga reportada. Se analizaron un total de 17 pacientes con EF, todos ellos receptores de trasplante de riñón; 11 de donantes fallecidos y 6 de donantes vivos. Los autores informaron una tasa de supervivencia del injerto a 10 y 25 años del 92 % y 22 % , respectivamente, y una tasa de supervivencia de los pacientes a 10 y 25 años del 100 % y 25 % , respectivamente.

De forma significativa, el estudio observó una mejor tasa de supervivencia del injerto en pacientes con EF en comparación con controles sin EF ($p = 0,03$), señalando una mayor mortalidad entre los receptores de trasplante de riñón con EF debido a eventos cardíacos, a pesar de tener injertos funcionales (con una edad media en el momento del fallecimiento de 59 años) (29). El trasplante emerge como la opción más favorable , según lo destacado por Tsakiris et al. (27).

Los hallazgos de estos estudios indican que los resultados del trasplante renal en pacientes con EF, en términos de supervivencia del injerto y del paciente, son comparables a los de aquellos pacientes trasplantados por otras enfermedades renales. Estos resultados subrayan la relevancia actual del trasplante renal como una opción terapéutica efectiva en el manejo de la nefropatía asociada a la EF (12)

En 2004, Mignani et al. llevaron a cabo un estudio en un solo centro que destaca la seguridad y los beneficios potenciales de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) con Agalsidasa beta en receptores de trasplante renal con EF. Durante un periodo de 18 meses, tres receptores de trasplante renal recibieron Agalsidasa beta cada 2 semanas. El estudio demostró la seguridad de este tratamiento, sin observarse eventos adversos relacionados con el mismo, episodios de intolerancia o seroconversiones en pacientes con función estable del injerto y sin necesidad de ajuste del régimen de inmunosupresión. En total, se administraron 116 infusiones intravenosas (33). Este estudio ofrece una perspectiva sobre el papel potencial de la TRE en la protección contra manifestaciones extrarrenales en pacientes trasplantados con EF.

En términos de eficacia, la ecografía cardíaca reveló mejoras significativas en la masa del ventrículo izquierdo, el diámetro diastólico final y la contractilidad cardíaca en dos de los tres pacientes que recibieron todas las infusiones planificadas. Todos los pacientes mostraron una leve insuficiencia mitral persistente (33).

En 2008, el mismo grupo realizó un estudio más amplio que incluyó a 34 pacientes con EF bajo TRE. De estos, 17 estaban en diálisis (1 sin TRE, 7 con TRE después de iniciar hemodiálisis) y 17 eran receptores de trasplante renal (15 con TRE después del trasplante renal). El seguimiento promedio de la TRE fue de 45.1 meses para los pacientes en hemodiálisis y de 48.4 meses para los receptores de trasplante renal.

Este estudio reveló que en el subgrupo de 17 receptores de trasplante renal, la tasa de disminución del aclaramiento de creatinina en los pacientes con TRE fue considerablemente menor que en aquellos sin TRE (-1.92 ml/min/año frente a 12 ml/min/año, respectivamente). Estos hallazgos sugieren un efecto protector

significativo de la TRE sobre la función del injerto (30).

En agosto de 2016, la FDA aprobó la terapia oral con migalastat (Galafold™, Amicus Therapeutics, Cranbury, Nueva Jersey, EE. UU.) como alternativa a la TRE en la EF. Migalastat es una chaperona farmacológica diseñada para unirse de forma selectiva y reversible con alta afinidad a los sitios activos de algunas formas mutantes de la α -Gal A, denominadas formas “susceptibles” de responder al tratamiento. La unión de migalastat estabiliza estas formas mutantes de α -Gal A en el retículo endoplásmico y facilita su adecuada circulación hacia los lisosomas. Una vez en los lisosomas, la disociación de migalastat restablece la actividad de la α -Gal A, lo que conduce al catabolismo del Gb3.

Es relevante conocer que la presencia de un filtrado glomerular <30 ml/min se considera una contraindicación para su uso [31]. No se mencionan limitaciones con respecto a los receptores de trasplantes de riñón. Los datos de los estudios de seguridad indican que Migalastat es bien tolerado en pacientes con EF.

La TRE se considera segura tras el trasplante de riñón y protectora en términos de supervivencia del injerto y del paciente, La European Renal Best Practice publicó las indicaciones para el tratamiento de la EF; El trasplante de riñón se recomienda como una opción valiosa en pacientes que son elegibles para esta intervención. Además, después del trasplante, se sugiere la TRE para indicaciones extrarrenales (32).

Los estudios publicados hasta la fecha, no excluyen las acumulaciones típicas de glicosfingolípidos en las células endoteliales del riñón trasplantado, incluso en pacientes en tratamiento con TRE (33). Cabe destacar que todos los estudios son retrospectivos y con tiempos de biopsia y trasplante diferentes. La presencia de depósitos de glicosfingolípidos en los trasplantes renales no parece afectar el resultado, en pacientes con o sin TRE, ni se ha descrito recaída clínica de EF tras el trasplante renal.

Informes de biopsias de injertos renales realizadas alrededor de los diez años del TR evidencian depósitos de GL3 en células endoteliales. Se trataría de una “Pseudo Recurrencia”, originada por la internalización de Gb3 circulante por parte del endotelio del órgano trasplantado, no habiendo evidencia de deterioro de la función del injerto renal por dicha causa (34)

CONCLUSIÓN:

Este caso clínico destaca la importancia del trasplante renal como una opción terapéutica crucial para pacientes con enfermedad de Fabry y enfermedad renal crónica terminal, en particular cuando los donantes familiares no están disponibles.

El trasplante renal, demostrado en este paciente de 45 años con enfermedad de Fabry clásica, hipertensión arterial y nefropatía avanzada, proporcionó una solución viable y eficaz, mejorando significativamente su función renal y calidad de vida. La selección de un donante vivo no relacionado, sometido a una rigurosa evaluación y autorizado judicialmente, permitió un procedimiento exitoso, sin complicaciones quirúrgicas y con una rápida recuperación postoperatoria.

La evidencia respalda que el trasplante renal en pacientes con enfermedad de Fabry ofrece una supervivencia comparable a la de otros pacientes trasplantados por diferentes causas de insuficiencia renal. Además, el tratamiento postrasplante con terapia de reemplazo enzimático (TRE) y la reciente introducción de migalastat como alternativa, refuerzan la protección del injerto y abordan manifestaciones extrarrenales de la enfermedad, mejorando la sobrevida del paciente y la función del injerto a largo plazo.

Este caso reafirma la eficacia y seguridad del trasplante renal en pacientes con enfermedad de Fabry, subrayando la necesidad de un enfoque multidisciplinario y personalizado en el manejo de estos pacientes. La colaboración entre especialistas en nefrología, genética, cardiología y trasplante es esencial para optimizar los resultados y mejorar la calidad de vida de los afectados por esta enfermedad rara pero tratable.

REFERENCIAS:

1. Nishioka R, Sofue T, Moritoki M, Nishijima Y, Nishioka S, Hara T, et al. Case Report: A case of living-donor kidney transplantation from a heterozygote mother to a hemizygote son of Fabry disease diagnosed by donated allograft biopsy. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 2015 Apr; 104 (4):775-80.
2. Tran Ba SN, Lidove O, Dorent R, Debauchez M, Nataf P, Delahousse M, et al. [Combined heart and kidney transplantation in Fabry's disease: long-term outcomes in two patients]. *Rev Med Interne*. 2017 Feb; 38(2):137- 42.
3. Cabrera G, Perretta F. Fabry disease. A potential pitfall A family with a novel intronic mutation. *Mol Genet Metab Rep*. 2018 Sep; 17:16-7. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2018.07.001> PMID:30211005.
4. Germain DP. Fabry Disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010, 5:30 <http://www.ajrd.com/content/5/1/30>.
5. Sharma A, Sartori M, Zaragoza JJ, Villa G, Lu R, Faggiana E, et al. Fabry's disease: an example of cardiorenal syndrome type 5. *Heart Fail Rev*. 2015 Nov; 20(6):689-708. <https://doi.org/10.1007/s10741-015-9500-0> PMID:26232292.
6. Villa G, Romagnoli S, Sharma A, Ronco C. [Fabry's disease: an example of cardiorenal syndrome type 5]. *G Ital Nefrol*. 2017 Mar; 34 Suppl 69:131-41. PMID:28682034
7. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -galactosidase A deficiency: Fabry disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic bases of inherited disease*. 8 ed. New York: MacGraw-Hill; 2001. p. 3733-74.
8. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018 abr.; 123(4):416-27. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014>.
9. Klingelhöfer, D.; Braun, M.; Seeger-Zybok, R.K.; Quarcoo, D.; Brüggmann, D.; Groneberg, D.A. Global research on Fabry's disease: Demands for a rare disease. *Mol. Genet. Genomic Med*. 2020.
10. Odani K, Okumi M, Honda K, Ishida H, Tanabe K. Kidney transplantation from a mother with unrecognized Fabry disease to her son with low α -galactosidase A activity: A 14-year follow-up without enzyme replacement therapy. *Nephrology (Carlton)*. 2016 Jul;21 Suppl 1:57- 9. <https://doi.org/10.1111/nep.12771> PMID:26971403.
11. Madsen, C.V.; Granqvist, H.; Petersen, J.H.; Rasmussen, Å.K.; Lund, A.M.; Oturai, P.; Sørensen, S.S.; Feldt-Rasmussen, U. Age-related renal function decline in Fabry disease patients on enzyme replacement therapy: A longitudinal cohort study. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2019, 34, 1525–1533.
12. Irene Capelli , Valeria Aiello , Lorenzo Gasperoni , Giorgia Comai , Valeria Corradetti , Matteo Ravaioli Elena Biagini , Claudio Graziano , Gaetano La Manna . Kidney Transplant in Fabry Disease: A Revision of the Literature PMID: 32532136 *Medicina (Kaunas)* 2020 Jun 10; 56(6):284. doi: 10.3390/medicina56060284.

13. Gubler MC, Lenoir G, Grünfeld JP, et al. Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *Kidney Int.* 1978; 13(3):223-235.
14. UK Guidelines. Guidelines for Living Donor Kidney. Transplantation, 2018.
15. Guías SEN. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) sobre trasplante renal donante vivo. *Nefrología*, 30 (2010).
16. Annual report 2017. ERA-EDTA registry, (2018).
17. A. Hart, J.M. Smith, M.A. Skeans, S.K. Gustafson, A.R. Wilk, S. Castro, et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.*, 19 (2019), pp. 19-123.
18. Najafian B, Svarstad E, Bostad L, et al. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int.* 2011; 79(6):663-670.
19. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2102- 111.
20. Mignani R, Feriozzi S, Schaefer RM, Breunig F, Oliveira JP, Ruggenenti P, Sunder-Plassmann G. Dialysis and Transplantation in Fabry Disease: Indications for Enzyme Replacement Therapy. *Clin J Am SocNephrol* 5: 379–385, 2010.
21. Ojo, A.; Meier-Kriesche, H.U.; Friedman, G.; Hanson, J.; Cibrik, D.; Leichtman, A.; Kaplan, B. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation* 2000, 69, 2337–2339.
22. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, Serra AL, Maró L, Mignani R, Cianciaruso B, Vujkovic B, Lemay R, Beitner-Johnson D, Waldek S, and Warnock DG. Prognostic Indicators of Renal Disease Progression in Adults with Fabry Disease: Natural History Evaluación pre trasplante renal en el paciente con Enfermedad de Fabry 15 Data from the Fabry Registry. *Clin J Am SocNephrol* 5: 2220–2228, 2010. doi: 10.2215/CJN.04340510.
23. Mignani, R.; Panichi, V.; Giudicissi, A.; Taccola, D.; Boscaro, F.; Feletti, C.; Moneti, G.; Cagnoli, L. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta in kidney transplant patients with Fabry disease: A pilot study. *Kidney Int.* 2004, 65, 1381–1385.
24. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation April 2020 Volume 104 Number 4S
25. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009; 9 Suppl 3: S1–155.
26. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(2):122-138

27. Tsakiris, D.; Simpson, H.K.; Jones, E.H.; Briggs, J.D.; Elinder, C.G.; Mendel, S.; Piccoli, G.; dos Santos, J.P.; Tognoni, G.; Vanrenterghem, Y.; et al. Report on management of renal failure in Europe, XXVI, 1995. Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996, 11 (Suppl. S7), 4–20.
28. Fogo AB, Bostad L, Svarstad E, et al. all members of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(7):2168-2177
29. Ersözlü, S.; Desnick, R.J.; Huynh-Do, U.; Canaan-Kühl, S.; Barbey, F.; Genitsch, V.; Mueller, T.F.; Cheetham, M.; Flammer, A.J.; Schaub, S.; et al. Long-term Outcomes of Kidney Transplantation in Fabry Disease. *Transplantation* 2018, 102, 1924–1933.
30. Mignani, R.; Feriozzi, S.; Pisani, A.; Cioni, A.; Comotti, C.; Cossu, M.; Foschi, A.; Giudicissi, A.; Gotti, E.; Lozupone, V.A.; et al. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: A nationwide study in Italy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 1628–1635.
31. Müntze, J.; Gensler, D.; Maniuc, O.; Liu, D.; Cairns, T.; Oder, D.; Hu, K.; Lorenz, K.; Frantz, S.; Wanner, C.; et al. Oral Chaperone Therapy Migalastat for Treating Fabry Disease: Enzymatic Response and Serum Biomarker Changes After 1 Year. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019, 105, 1224–1233.
32. Mignani, R. The management of Fabry nephropathy. *Nephrol. Point Care* 2016, 2, e39–e46.
33. J F Mosnier 1, C Degott, J Bedrossian, G Molas, F Degos, A Pruna, F Potet Recurrence of Fabry's disease in a renal allograft eleven years after successful renal transplantation.
34. Case Reports *Transplantation* 1991 Apr;51(4):759-62. doi: 10.1097/00007890-199104000-00004.
35. Evaluación pre trasplante renal en el paciente con Enfermedad de Fabry S Jaurretche, G Cabrera - *Diál Traspl*, 2016 - sedyt.org.
36. McMahon J, Tubbs DO, Gephardt G, Steinmuller D: Pseudoreoccurrence of Fabry's disease in renal allograft [Abstract]. *Lab Invest* 54: 42A, 1986.

AstraZeneca


forxiga[®]
(dapagliflozin)

 **LOKELMA**[®]
polvo para suspensión oral
ciclosilicato de sodio y zirconio

Revista Nefrología Argentina

Año 2024 | Volumen 22 | Nro. 4

ISSN 2591-278X



SAN

SOCIEDAD ARGENTINA
DE NEFROLOGÍA

