

Eficacia de hiperK-cocktail vs insulina regular en el tratamiento de la hipercalemia

RESUMEN

Antecedentes: la hipercalemia es el trastorno iónico más frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica; los estudios comparativos entre las diversas estrategias de tratamiento son escasos, especialmente en población adulta.

Objetivo: evaluar la eficacia de hiperK-cocktail en el tratamiento de la hipercalemia, en comparación con el tratamiento estándar de insulina-dextrosa.

Material y método: ensayo clínico con distribución al azar en dos brazos con relación 2:1 a favor de la propuesta innovadora; el brazo A recibió insulina-dextrosa; el brazo B recibió hiperK-cocktail (1,000 mL de dextrosa a 10% + bicarbonato de sodio [44.6 mEq] + 20 unidades de insulina regular). Se incluyeron adultos con enfermedad renal crónica y potasio sérico entre 6.0 y 8.6 mEq/L, se excluyeron los pacientes que recibieran tratamiento sustitutivo de la función renal.

Resultados: se incluyeron 50 pacientes con 45.9 años de edad en promedio. La media global de potasio al ingreso fue 6.7 mEq/L (límites: 6.01 y 8.2), similar entre los dos grupos. Ambas estrategias redujeron significativamente ($p=0.000$) las concentraciones de potasio respecto de las medias basales del mismo grupo, pero la comparación intergrupo al minuto 30 (6.18 vs 6.19), 60 (6.30 vs 5.96) y a las 4 horas (6.07 vs 5.64) no tuvo diferencia estadística. El grupo hiperK-cocktail obtuvo menor media global de potasio (5.97 vs 6.2, $p=0.001$), con mayor número de remisiones completas desde 60 minutos (63.3 vs 35%, $p=0.046$).

Conclusiones: nuestros resultados concuerdan con otras series e indican que hiperK-cocktail es tan efectivo como el tratamiento estándar, con mayor número de remisiones completas de la hipercalemia, en especial una hora después de su administración.

Palabras clave: hiperpotasemia, insuficiencia renal crónica, bicarbonato de sodio, combinación de medicamentos, adultos.

Efficacy of hyperK-cocktail versus regular insulin in the management of hyperkalemia

ABSTRACT

Background: Hyperkalemia is the most common ion disorder in patients with chronic kidney disease, the comparative assays between existing treatment strategies are scarce, especially in adults.

Christian Omar Ramos-Peña^{1,2}
Cintia Karina Tovilla-Ruiz¹
Francisco Galván-Flores¹
Ricardo Castañeda-Rodríguez¹
Miguel Ángel Álvarez Espinoza¹
Raymundo Durán-Guzmán¹
Raúl Sánchez-Carranza¹
Mario Salcedo-Roldán¹
Adrián Santoyo-Sánchez³
Carlos Martínez-Murillo²

¹ Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Cuautitlán.

² Servicio de Hematología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

³ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Recibido: 19 de junio 2014

Aceptado: 10 de diciembre 2014

Correspondencia: Dr. Christian Omar Ramos Peña
Camino a Chapultepec 2C
54715 Cuautitlán Izcalli, Estado de México
leukemiaCHOP@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Ramos-Peña¹ CO, Tovilla-Ruiz CK, Galván-Flores F, Castañeda-Rodríguez R y col. Eficacia de hiperK-cocktail vs insulina regular en el tratamiento de la hipercalemia. Med Int Méx 2015;31:50-56.

Objective: To evaluate the efficiency of hiperK-cocktail in the management of hyperkalemia, compared to the standard strategy of insulin-dextrose.

Material and method: A randomized clinical trial was done in two groups with relation 2:1 in favor of the innovative proposal; group A received insuline-dextrose; group B received hiperK-cocktail (1,000 mL of 10% dextrose + sodium bicarbonate [44.6 mEq] + 20 units of regular insulin). Adults with chronic kidney disease and serum potassium between 6.0-8.6 mEq/L were included, excluding cases who received renal function replacement therapy.

Results: In total, 50 patients were included, with 45.9 years old as average age. The overall mean of potassium at enrollment was 6.7 mEq/L (6.01-8.2 range), similar between both groups. Both strategies decreased the serum potassium significantly ($p=0.000$) regarding the basal mean of the same group, but without statistical difference in the intergroup comparative at 30 minutes (6.18 vs 6.19), 60 minutes (6.30 vs 5.96) neither 4 hours (6.07 vs 5.64). The hiperK-cocktail group obtained a lower overall mean of potassium (5.97 vs 6.2, $p=0.001$), and higher number of complete remissions since the 60 minutes (63.3% vs 35%, $p=0.046$).

Conclusions: Our results agree with other studies and indicate that hiperK-cocktail is as effective as standard therapy, obtaining greater number of complete remissions of hyperkalemia, especially after one hour of administration.

Key words: hyperkalemia, renal insufficiency chronic, sodium bicarbonate, drug combinations, adults.

ANTECEDENTES

En general, la enfermedad renal crónica es el deterioro de la función renal establecido por tasa de filtración glomerular (TFG) <60 mL/min/1.73m² por un lapso mínimo de tres meses.¹ A pesar de que el deterioro es lento, a la larga conduce a daño renal irreversible, lo que obliga a instaurar algún tipo de tratamiento sustitutivo renal.² Entre las principales complicaciones asociadas con el daño irreversible están las enfermedades coronarias, como las alteraciones metabólicas.³⁻⁵ La hipercalemia es el trastorno iónico más frecuente, debido a que más de 90% del potasio se excreta por el riñón.⁶ Ésta es una complicación potencialmente mortal, en especial en concen-

traciones mayores de 7 mEq/L.⁷ El tratamiento se orienta a disminuir los efectos tóxicos en las membranas celulares (insulina con glucosa, B₂-agonistas, bicarbonato de sodio) y remover el potasio del cuerpo (diuréticos, resinas de intercambio y diálisis).⁸ A pesar de que estas estrategias terapéuticas son comunes, en la práctica clínica existen pocos ensayos clínicos que evalúen sus efectos y eventos adversos.⁹ En tiempos recientes, Chothia y colaboradores evaluaron el efecto de la administración de 10 unidades de insulina más 100 mL de glucosa a 50% *versus* la administración solamente de la carga de glucosa a 50%. A pesar de ser una cohorte pequeña, 60 minutos después se evidenció una disminución significativa del potasio en el grupo de insuli-

na, pero con mayor riesgo de hipoglucemia; se concluyó que los bolos de glucosa también son eficaces para la disminución de potasio en pacientes con hipercalemia.¹⁰ En neonatos es común la combinación de estrategias hipercalemia para la reducción de la hipercalemia (dextrosa, insulina, gluconato de calcio), que son eficaces para la reducción de la hipercalemia (relación dextrosa: insulina 3.3:1).¹¹ El objetivo principal de este estudio fue evaluar la eficacia de una combinación de insulina, dextrosa y potasio para la reducción de la hipercalemia (hiperK-cocktail) en comparación con la estrategia estándar de insulina-dextrosa en pacientes no sometidos a hemodiálisis o tratamiento sustitutivo renal.

MATERIAL Y MÉTODO

Ensayo clínico con distribución al azar en dos brazos en el que se incluyeron pacientes con enfermedad renal crónica en etapa terminal mayores de 18 años que ingresaron al Departamento de Urgencias o de Medicina Interna con concentraciones séricas de potasio > 7.0 mEq/L, que no recibieran tratamiento sustitutivo renal. Se excluyeron los casos con concentraciones séricas de potasio que pusieran en inminente riesgo la vida (> 8.6 mEq/L) y fuese necesario el tratamiento sustitutivo inmediato; también se excluyeron los casos con deterioro neurológico asociado con uremia.

Los pacientes se distribuyeron al azar en dos brazos; el brazo A recibió D50W (dextrosa a 50%: 50 mL intravenoso de dextrosa a 50%, seguidos de 10 unidades de insulina regular) y el brazo B recibió hiperK-cocktail (D10W: dextrosa a 10%, 1,000 mL + tres ampulas de bicarboato de sodio [44.6mEq] + 20 unidades de insulina regular a infundir a una velocidad de 75 mL/hora). La relación de pacientes fue 2:1 en favor del brazo del hiperK-cocktail. A todos los pacientes se les midió el potasio al inicio y después de 30, 60 y 240 minutos.

Análisis estadístico

Inicialmente se estableció una diferencia de medias entre los valores de potasio entre las dos estrategias terapéuticas. Se utilizó la prueba t de Student para establecer la diferencia; el valor de $p \leq 0.05$ se consideró significativo, con intervalo de confianza de 95%. Esta prueba también se utilizó para establecer si la edad influía en las concentraciones de potasio sérico en las diferentes mediciones. Se consideró éxito terapéutico llegar a un valor de potasio sérico < 6 mEq/L; para el contraste de hipótesis entre el éxito del tratamiento y los brazos terapéuticos se utilizó la prueba χ^2 , el valor de $p < 0.05$ se consideró significativo, con intervalo de confianza de 95%.

Todos los pacientes tenían consentimiento informado de la institución y registrado dentro de los ensayos clínicos del Instituto de Salud del Estado de México.

RESULTADOS

Se estudiaron 50 pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica terminal sin procedimiento dialítico, que a su ingreso tenían cifras de potasio > 7 mEq/L. La media de edad fue de 45.9 años (límites: 17 y 85 años), la mayoría era del género femenino (n=27). La principal causa fue insuficiencia renal relacionada con nefropatía diabética, seguida de nefropatía hipertensiva. No se registraron diferencias en la media de edad entre los pacientes de los dos grupos terapéuticos ($p=0.126$, IC 95%), tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a la distribución por sexo.

Concentraciones de potasio al diagnóstico y diferencias en cuanto al tratamiento

La media global de potasio fue de 6.7 mEq/L (límites: 6.01 y 8.2 mEq/L), sin registrarse diferencias significativas entre los dos grupos te-

rapéuticos (6.61 ± 2 versus 6.87 ± 2.2 , $p=0.172$, IC 95%), aunque el valor de K^+ fue ligeramente mayor en el brazo de hiperK-cocktail (hiperK). La media de concentraciones de potasio durante todo el tratamiento se muestra en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Valor medio de las concentraciones de potasio previo a las maniobras terapéuticas y durante el seguimiento

Tiempo	HiperK-cocktail (mEq/L)	Soluciones polarizantes (mEq/L)
Tiempo 0	6.87 (6-8.2)	6.61 (6-8)
30 minutos	6.19 (4.4-7.7)	6.18 (4.5-7.2)
60 minutos (1 h)	5.96 (4.9-7.5)	6.30 (3.2-10.2)
240 minutos (4 h)	5.64 (4.0-7.8)	6.07 (2.9-7.8)

Diferencia de medias durante el tratamiento. La diferencia de medias se estableció con la prueba t de Student, el valor de $p \leq 0.05$ se consideró significativo (IC 95%). La significación estadística y el valor de F se describen en el Cuadro 2.

Diferencia de medias entre los diferentes horarios. Para establecer diferencia de medias entre la concentración de potasio sérico basal y posterior a los tratamientos se usó la prueba t, que resultó con valores significativos con ambas estrategias. La diferencia de las medias de potasio entre los horarios se describe en los Cuadros 3 y 4.

Al comparar de manera global las concentraciones de potasio entre las dos tratamientos, en todas las mediciones se obtuvo una diferencia significativa con un ligero favor para hiperK-cocktail ($p=0.001$, IC 95%, 5.97 versus 6.20). El principal momento en que se apreció una diferencia fue a los 60 minutos del inicio del tratamiento. La Figura 1 describe los valores de potasio entre el tratamiento con hiperK-cocktail y el tratamiento estándar; se encontró mayor cantidad de valores extremos (*outliers*) en el brazo de tratamiento estándar y valores más constantes en el brazo del hiperK-cocktail.

Influencia de la edad y el género en la respuesta al tratamiento

Edad: el siguiente análisis se basó en la clasificación de acuerdo con la edad, se consideraron dos intervalos, el inicial de 50 años y el segundo entre los mayores y menores de 30 años. Por último, los intervalos de potasio sérico posterior a los dos tratamientos fueron menores en todos los tiempos, pero la edad no mostró influir en la respuesta. La edad no influyó en la diferencia de medias de potasio en ninguna medición (valores de $p=0.770$, 0.162 y 0.540 a 30, 60 y 240 minutos, respectivamente, en el grupo de 50 años). Al clasificar entre menores y mayores de 30 años

Cuadro 2. Significación de la prueba t entre las dos estrategias de tratamiento

Tiempo	HiperK-cocktail (mEq/L)	Soluciones polarizantes (mEq/L)	Valor de p	Valor de F
Tiempo 0	6.87 (6-8.2)	6.61 (6-8)	0.172	0.658
30 minutos	6.19 (4.4-7.7)	6.18 (4.5-7.2)	0.954	1.272
60 minutos (1 h)	5.96 (4.9-7.5)	6.30 (3.2-10.2)	0.363	1.911
240 minutos (4 h)	5.64 (4.0-7.8)	6.07 (2.9-7.8)	0.080	0.858

Cuadro 3. Diferencia de medias entre los horarios con el tratamiento estándar

	Tiempo 0 vs 30 minutos	Tiempo 0 vs 1 hora	Tiempo 0 vs 4 horas	30 minutos vs 1 hora	30 min vs 4 horas
Medias	6.61 vs 6.20	6.61 vs 6.28	6.61 vs 6.14	6.20 vs 6.28	6.20 vs 6.14

Cuadro 4. Diferencia de medias entre los horarios con el hiperK-cocktail

	Tiempo 0 vs 30 minutos	Tiempo 0 vs 1 hora	Tiempo 0 vs 4 horas	30 minutos vs 1 hora	1 hora vs 4 horas
Medias	6.87 vs 6.21	6.87 vs 6.00	6.87 vs 5.64	6.21 vs 6.00	6.00 vs 5.6

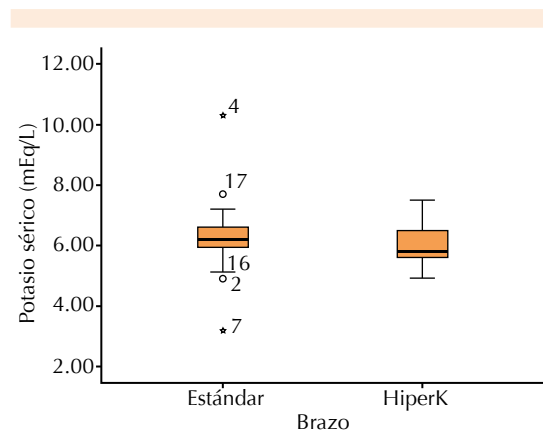


Figura 1. Diagrama de caja de los valores medios una hora después del tratamiento entre las dos estrategias terapéuticas.

tampoco hubo diferencias. El género tampoco influyó en las concentraciones de potasio (valores de $p=0.093$ a 30 minutos, $p=0.591$ a 60 minutos, IC 95%).

Remisión completa

Se consideró remisión completa cuando la concentración de potasio alcanzada posterior al tratamiento fue menor de 6.0 mEq/L. La tasa de remisiones completas fue mayor en el grupo de hiperK-cocktail (66.7 *versus* 45%) en comparación con el tratamiento estándar. Los porcentajes de remisiones completas de cada grupo de tratamiento y el resultado de la χ^2 de Pearson se muestran en el Cuadro 5.

A pesar de que la reducción de potasio sérico fue constante en los dos grupos, sí se registró una

Cuadro 5. Resultado de la prueba χ^2 para la remisión completa de acuerdo con el tipo de tratamiento

Brazo de tratamiento	30 minutos	1 hora	4 horas
HiperK-cocktail (n=30)	43.4% (n=13)	63.3% (n=19)	66.7% (n=20)
Estándar (n=20)	35% (n=7)	35% (n=7)	45% (n=9)
Valor de p	0.386	0.046*	0.110

diferencia estadística a favor del hiperK-cocktail, en especial una hora después del tratamiento. En cuanto a la severidad de la hipercalemia, se registró mayor porcentaje de concentraciones normales o leves en el grupo del hiperK-cocktail en comparación con el tratamiento estándar, principalmente a 60 y 240 minutos. El porcentaje de las concentraciones de potasio a 60 y 240 minutos se describe en la Figura 2.

La principal diferencia se apreció a 60 minutos, en general, con el hiperK-cocktail hubo más pacientes con concentraciones leves o normales de potasio sérico (44.8 *versus* 5.3%), valores que fueron constantes incluso cuatro horas después del tratamiento. La distribución general de potasio a 60 minutos de inicio del tratamiento se describe en el Cuadro 6.

DISCUSIÓN

La hipercalemia asociada con insuficiencia renal es una de las principales causas de ingreso a los servicios de urgencias. En este estudio se muestra la eficacia de la combinación de diversas estrategias en las concentraciones séricas

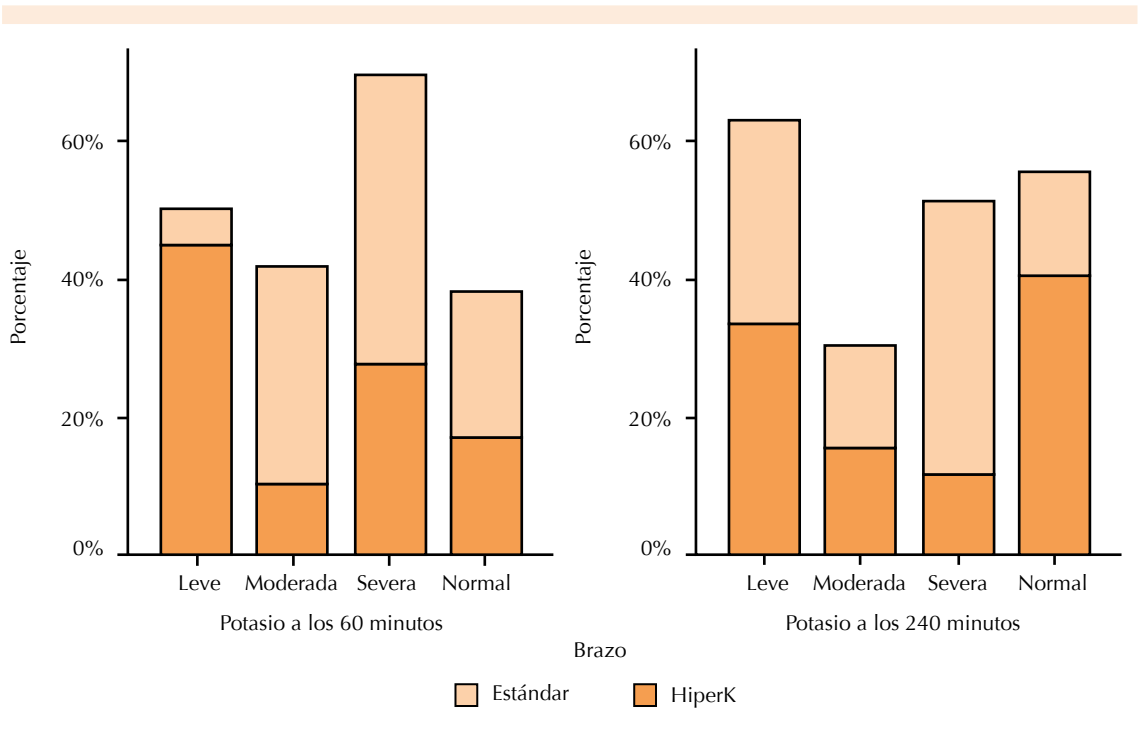


Figura 2. Porcentaje de los grados de hipercalcemia (normal, leve, moderada y severa) 60 y 240 minutos después de administrar ambas estrategias terapéuticas.

Cuadro 6. Concentraciones séricas de potasio 60 minutos después del tratamiento

Grupo	Concentración de potasio				Total
	Leve	Moderada	Severa	Normal	
Estándar, recuento (%)	1 (5.3)	6 (31.6)	8 (42.1)	4 (21.1)	19 (100)
HiperK, recuento (%)	13 (44.8)	3 (10.3)	8 (27.6)	5 (17.2)	29 (100)

de potasio en comparación con el tratamiento estándar. Por último, los dos tratamientos lograron una reducción significativa de potasio sérico sin encontrar diferencia estadística entre ellos, pero el tratamiento basado en infusión con bicarbonato logró una reducción más rápida de las concentraciones de potasio, en especial una hora después del tratamiento, en comparación con el esquema de insulina y dextrosa. Pocos estudios combinan diversas modalidades de tratamiento y, en general, se basan en la administración de B2-agonistas (salbutamol, albuterol, levalbuterol) e insulina endovenosa.¹²⁻¹⁴ En general, la prin-

cipal coincidencia con diversos ensayos es que todos los tratamientos (solos o en combinación) logran una reducción sérica de potasio en un lapso de 30 a 60 minutos, pero sin demostrar mayor eficacia de alguna estrategia específica.¹⁵ En coincidencia con otros autores, la mayor eficacia del hiperK-cocktail se registró a los 60 minutos, pero a diferencia del tratamiento estándar administrado en este estudio, en el grupo de hiperK-cocktail se encontraron más pacientes con concentraciones normales. Existen pocos ensayos con tratamientos en infusión en pacientes adultos con hipercalcemia. Liou y

colaboradores compararon la administración de salbutamol endovenosa (0.5 mg) o inhalada (10 mg) y concluyeron que ambas rutas eran eficaces para la reducción de potasio.¹⁶ En un ensayo reciente, descrito por Mahajan y colaboradores, 30 pacientes divididos en dos brazos recibieron infusiones de aminofilina *versus* infusiones de insulina-dextrosa. A pesar de que las concentraciones de potasio fueron menores que al inicio en ambos grupos, en los pacientes que recibieron insulina-dextrosa se redujeron más rápidamente las concentraciones de potasio en comparación con el brazo de aminofilina.¹⁷ Otras combinaciones que se han explorado es la adición de epinefrina a infusiones de glucosa e insulina, pero sin mostrar mayor beneficio para reducir rápidamente las concentraciones de potasio.¹⁸ Kim estableció la adición de bicarbonato a las infusiones en ocho pacientes con enfermedad renal terminal, evaluó una infusión basada en 8.4% de bicarbonato de sodio más insulina y dextrosa. La conclusión de su ensayo fue que la adición de bicarbonato fue la estrategia más eficaz para la reducción de potasio (6.2 ± 0.2 a 5.2 ± 0.1 mEq/L).¹⁹ Nuestro hiperK-cocktail se basó en la infusión de Kim, pero con mayor concentración de bicarbonato.

CONCLUSIONES

El hiperK-cocktail no mostró ser inferior para reducir las concentraciones de potasio que el tratamiento estándar, pero sí logró que más pacientes llegaran a cifras fuera de riesgo en comparación con la estrategia estándar, en especial 60 minutos después del tratamiento.

REFERENCIAS

- Kossmann RJ. From CKD to ESRD: a tale of two transitions. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18:439-442.
- Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, et al. US renal data system 2013 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2014;63:7.
- Chawla LS, Herzog CA, Costanzo MR, Tumlin J, et al. Viewpoint: Proposal for a functional classification system of heart failure in patients with end-stage renal disease: Proceedings of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) XI Workgroup. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1246-1252.
- Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial* 2003;16:101-105.
- Raymond CB, Sood AR, Wazny LD. Treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease—a focus on medications. *CANNT J* 2010;20:49-53.
- Dussol B. Potassium physiology, hypokalaemia and hyperkalaemia. *Nephrol Ther* 2010;6:180-199.
- Pepin J, Shields C. Advances in diagnosis and management of hypokalemic and hyperkalemic emergencies. *Emerg Med Pract* 2012;14:1-17.
- Mushiyakh Y, Dangaria H, Qavi S, Ali N, et al. Treatment and pathogenesis of acute hyperkalemia. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2012;1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3402%2Fjchimp.v1i4.7372> (Consultado el 15 marzo de 2014).
- Raymond CB, Sood AR, Wazny LD. Treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease—a focus on medications. *CANNT J* 2010;20:49-53.
- Chothia MY, Halperin ML, Rensburg MA, Hassan MS, Davids MR. Bolus administration of intravenous glucose in the treatment of hyperkalemia: a randomized controlled trial. *Nephron Physiol* 2014;126:1-8.
- Oschman A, Gansen A, Kilbride H, Sandritter T. Safety and efficacy of two potassium cocktail formulations for treatment of neonatal hyperkalemia. *Ann Pharmacother* 2011;45:1371-1377.
- Ostovar H, Jones J, Brown M. Best evidence topic report. Nebulised levalbuterol or albuterol for lowering serum potassium. *Emerg Med J* 2005;22:366-367.
- Pancu D, LaFlamme M, Evans E, Reed J. Levalbuterol is as effective as racemic albuterol in lowering serum potassium. *J Emerg Med* 2003;25:13-16.
- Lexchin J. Treating hyperkalemia. *Lancet* 2003;361:616.
- Mahoney BA, Smith WA, Lo DS, Tsoi K, et al. Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;18:3235.
- Liou HH, Chiang SS, Wu SC, Yang WC, Huang TP. Intravenous infusion or nebulization of salbutamol for treatment of hyperkalemia in patients with chronic renal failure. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1994;53:276-281.
- Mahajan SK, Mangla M, Kishore K. Comparison of aminophylline and insulin-dextrose infusions in acutetherapy of hyperkalemia in end-stage renal disease patients. *J Assoc Physicians India* 2001;49:1082-1085.
- Allon M, Takeshian A, Shanklin N. Effect of insulin-plus-glucose infusion with or without epinephrine on fasting hyperkalemia. *Kidney Int* 1993;43:212-217.
- Kim HJ. Combined effect of bicarbonate and insulin with glucose in acute therapy of hyperkalemia in end-stage renal disease patients. *Nephron* 1996;72:476-482.