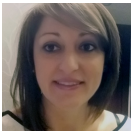


ARTICOLI ORIGINALI

Iperpotassiemia severa in pazienti afferenti ad un pronto soccorso: ruolo degli antagonisti dell'aldosterone e dei modulatori del sistema renina-angiotensina



Daria Motta, Giulio Cesano, Angelo Pignataro, Roberto Boero

S.C. Nefrologia e Dialisi, ASL Città di Torino, P.O. Martini, Torino

Corrispondenza a: Dr.ssa Daria Motta; S.C. Nefrologia e Dialisi, ASL Città di Torino, P.O. Martini, Torino, Via Tofane 71, 10141 Torino; Tel: +39 011 70 95 23 74 ; Fax: +39 011 70 95 21 37; E-mail: dariamotta@gmail.com

Abstract

Per analizzare le caratteristiche cliniche e i fattori associati alla presenza di iperpotassiemia (>5.3 mmol/L) abbiamo eseguito uno studio osservazionale sui pazienti afferenti ad un Pronto Soccorso.

Sono stati osservati 168 casi (89 M e 79 F), con età media 77.5±12 anni. Cinquantasei pazienti erano diabetici (33.3%), 51 con malattia renale cronica (30%), 36 con insufficienza cardiaca (21.4%).

Sessantanove pazienti (41%) erano in trattamento con farmaci modulatori del RAS, ACE-inibitori (ACE-I n = 50) o antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARB, n = 19). Sessantacinque pazienti (39%) assumevano diuretici dell'ansa, 17 (10%) diuretici tiazidici o simil-tiazidici; in 4 casi un diuretico dell'ansa e un tiazidico erano somministrati contemporaneamente. Trentuno pazienti (18%) assumevano farmaci antialdosteronici; di questi, 16 (52%) avevano un'anamnesi positiva per scompenso cardiaco e 14 (41%) per insufficienza renale cronica. In 85 casi (51%) i pazienti ricevevano un ACE-I o ARB o un antialdosteronico. In 125 pazienti (74%) era presente un eGFR <60 ml/min/1.73 m² al momento dell'osservazione.

I valori di potassiemia sono risultati significativamente superiori nei pazienti trattati con antialdosteronici in associazione ad ACE-I o ARB. In 20 casi (12%) i valori di potassiemia erano ≥6.5 mmol/L; l'assunzione di farmaci antialdosteronici era più frequente nei pazienti con iperpotassiemia severa, sia quando prescritti singolarmente, sia soprattutto in associazione ad ACE-I o ARB (65% vs 7%; p<0.0001). L'associazione di ACE-I o ARB con farmaci antialdosteronici sembra essere la maggiore responsabile dei casi di iperpotassiemia severa osservati, confermando le cautele sul suo utilizzo in presenza di età avanzata e riduzione del filtrato glomerulare.

Parole chiave: ace-inibitori, Antagonisti recettoriali dell'angiotensina, antialdosteronici, Iperpotassiemia, malattia renale cronica

Severe hyperkalemia in patients referred to an emergency department: the role of antialdosterone drugs and of renin-angiotensin system blockers

We analyzed the clinical features and the factors associated with the presence of hyperkalemia (serum potassium >5.3 mmol/L) in a cohort of patients presenting to an Emergency Department.

A total of 168 cases were observed (89 males and 79 females), mean age 77.5±12 years. Fifty-six patients were diabetics (33.3%), 51 patients had chronic kidney disease (30%) and 36 patients with cardiac failure (21.4%).

Sixty-nine patients (41%) were treated with RAS-blockers (ACE-I n = 50; ARBs, n = 19). 65 subjects were taking loop diuretics (39%), 17 (10%) thiazides. Thirty-one (18%) were assuming antialdosterone drugs; 16 (52%) out of these had a positive history of heart failure and 14 (41%) had a positive history of chronic kidney disease. In 85 cases (51%) patients were receiving an ACE/ARB or an antialdosterone drug. In 125 patients (74%) eGFR at presentation was <60 ml/min/1.73 m². Serum potassium values were significantly higher in patients treated with both ACE/ARB and antialdosterone drugs. In 20 cases (12%) serum potassium was ≥6.5 mmol/L; these patients assumed antialdosterone drugs more frequently, alone and mostly in association with ACE-I/ARBs (65% vs 7%; p<0.0001).

The simultaneous assumption of ACE-I/ARBs and antialdosterone drugs emerges as the major cause of severe hyperkalemia in our cases, thus confirming the warnings about this association in the presence of advanced age and reduced glomerular filtration rate.

Key words: ACE-inhibitors, antialdosterone drugs, arbs, chronic kidney disease, Hyperkalemia

Introduzione

L'iperpotassiemia è una disionia potenzialmente fatale. La sua prevalenza nella popolazione aumenta con l'età e può raggiungere il 10% nei pazienti con età superiore ad 80 anni afferenti ad un pronto soccorso [1]. Le cause dell'iperpotassiemia sono molto spesso legate alla presenza di insufficienza renale e all'assunzione di farmaci, in particolare appartenenti alla categoria degli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone [2] [3] [4] e degli anti-infiammatori non steroidei. In questo ambito tuttavia alcuni studi, pur di grandi dimensioni, hanno valutato soltanto il contributo dei farmaci antialdosteronici (antagonisti recettoriali dell'aldosterone e diuretici risparmiatori di potassio) senza poter tenere conto degli effetti di altre terapie concomitanti, in particolare con farmaci bloccanti del sistema renina-angiotensina (RAS) [5] (full text). Altri studi hanno valutato entrambe le categorie di farmaci, ma senza analizzare il contributo relativo di ciascuna di esse [6] (full text).

Scopo di questo lavoro è analizzare le caratteristiche cliniche e i fattori associati alla presenza di iperpotassiemia in una coorte di pazienti afferenti ad un Pronto Soccorso, per delineare possibili interventi di prevenzione.

Casistica e Metodi

Abbiamo eseguito uno studio osservazionale prospettico sui pazienti afferenti consecutivamente al Pronto Soccorso in un periodo di 120 giorni, in un Ospedale con un bacino di utenza di circa 230.000 abitanti. Sono stati selezionati, in base ai referti del laboratorio di analisi, i casi con potassiemia >5.3 mmol/L alla presentazione. Sono stati esclusi i casi con emolisi del campione e i pazienti in trattamento dialitico. Sono stati raccolti dati anamnestici, clinici e altri dati di laboratorio, oltre alla terapia in atto. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi, in base alla presenza o no di iperpotassiemia severa, definita come un valore di potassiemia ≥6.5 mmol/L.

Il filtrato glomerulare stimato (eGFR) è stato calcolato con la formula CKD-EPI, utilizzando il valore di creatinina sierica ottenuto contemporaneamente alla determinazione della potassiemia.

I dati sono riportati come media e deviazione standard oppure come mediana e range, quando appropriato. La differenza tra le frequenze è stata calcolata con il test chi-quadro. È stato considerato significativo un valore di p <0,05.

Risultati

Sono stati osservati 168 casi (89 M e 79 F), con età media 77.5 ± 12 anni. Cinquantasei pazienti erano diabetici (33.3%), 51 avevano una malattia renale cronica nota in anamnesi (30%), 36 un'insufficienza cardiaca (21.4%), 6 una cirrosi epatica (3.6%).

Sessantanove pazienti (41%) erano in trattamento con farmaci modulatori del RAS, ACE-inibitori (ACE-I n = 50) o antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARB, n = 19); in un solo caso risultava la prescrizione concomitante di un ACE-I e di un ARB. Sessantacinque pazienti (39%) assumevano diuretici dell'ansa, 17 (10%) diuretici tiazidici o simil-tiazidici; in 4 casi un diuretico dell'ansa e un tiazidico erano somministrati contemporaneamente. Trentuno pazienti (18%) assumevano farmaci antialdosteronici; di questi, 16 (52%) avevano un'anamnesi positiva per scompenso cardiaco e 14 (41%) per insufficienza renale cronica. Complessivamente in 85 casi (51%) i pazienti ricevevano un ACE-I o ARB o un antialdosteronico. L'assunzione di farmaci antiinfiammatori non steroidei era riportata soltanto in un caso, mentre nessun paziente era in trattamento con trimetoprim/sulfametoxazolo.

In 125 pazienti (74%) era presente un eGFR < 60 ml/min al momento dell'osservazione. In 34/168 casi (20%) era disponibile al momento della raccolta dei dati un'emogasanalisi; in 20 di questi (59%) era presente un pH ematico $< 7,35$. Ottantasei soggetti sono stati dimessi (51%), 71 (42%) sono stati ricoverati, 11 (7%) sono deceduti.

La Tabella 1 riporta i valori di potassiemia in base alla terapia assunta. Si osserva che la potassiemia non è significativamente diversa nei pazienti che assumevano ACE-I o ARB rispetto a quelli che non li assumevano (in assenza di concomitante assunzione di antialdosteronici); non erano rilevabili differenze nella potassiemia tra i pazienti trattati con ACE-I e quelli che assumevano ARB ($5,9 \pm 0,6$ vs $5,9 \pm 0,6$ mEq/L). Anche tra i pazienti che assumevano o no farmaci antialdosteronici (in assenza della concomitante assunzione di ACE-I o ARB) i valori di potassiemia erano sovrapponibili. Al contrario i valori di potassiemia sono risultati significativamente superiori nei pazienti trattati con antialdosteronici in associazione ad ACE-I o ARB.

In 20 casi (12%) i valori di potassiemia erano ≥ 6.5 mmol/L. La Tabella 2 riporta il confronto tra i pazienti in base alla presenza o assenza di iperpotassiemia severa. I pazienti con iperpotassiemia severa avevano un esito più grave: infatti erano ricoverati o decedevano con una frequenza significativamente superiore.

Nessuna differenza statisticamente significativa è emersa per quanto riguarda la funzione renale, sia espressa come frequenza di un eGFR < 45 ml/min/1.73 m², sia in valori assoluti di eGFR.

I pazienti con iperpotassiemia severa non si differenziavano da quelli con potassiemia < 6.5 mmol/L per quanto riguarda l'assunzione di ACE-I o ARB, la cui frequenza si distribuiva in maniera sovrapponibile nei due gruppi; al contrario l'assunzione di farmaci antialdosteronici era più frequente nei pazienti con iperpotassiemia severa, sia quando prescritti singolarmente, sia soprattutto in associazione ad ACE-I o ARB. La differenza è molto elevata e

Tabella 1. Valori di potassiemia in base all'assunzione di ACE-I/ARB e antialdosteronici

	ACE-I o ARB	Antialdosteronici	ACE-I o ARB + Antialdosteronici
NO	5.8 ± 0.5	5.8 ± 0.6	5.8 ± 0.6
SI	5.8 ± 0.6	5.8 ± 0.5	6.2 ± 0.7
p	N.S.	N.S.	0.007

Tabella 2. Prevalenza della prescrizione di ACE-I/ARB o Antialdosteronici in base alla presenza di iperpotassiemia severa

	ACE-I o ARB singolarmente	Antialdosteronici singolarmente	ACE-I o ARB in associazione ad antialdosteronici
	N (%)	N (%)	N (%)
K <6.5 mmol/L (n=148)	48 (32.4%)	12 (8.1%)	11 (7.4%)
K ≥6.5 mmol/L (n=20)	4 (20%)	3 (15%)	13 (65%)
P	n.s.	n.s.	<0.0001

statisticamente significativa per la prescrizione concomitante di antialdosteronici ed ACE-I o ARB.

La presenza di insufficienza renale in anamnesi (definita come un eGFR < 60 ml/min/1.73 m²) non era correlata ad una frequenza di prescrizione di ACE-I o ARB e di antialdosteronici significativamente diversa, anche se questi ultimi erano prescritti con frequenza superiore nei pazienti con insufficienza renale (Tabella 3).

Discussione

I nostri risultati evidenziano che i pazienti con iperpotassiemia afferenti ad un Pronto Soccorso sono una popolazione anziana, con una frequenza elevata di insufficienza renale, diabete e insufficienza cardiaca. Questi dati sono in linea con recenti osservazioni [4] [1] [7]. Mentre appare ovvio il contributo delle patologia associate, sia per motivi fisiopatologici sia per l'assunzione di farmaci in grado di interferire con l'escrezione di potassio, è interessante sottolineare che l'età avanzata di per sé sembra costituire un fattore predisponente all'insorgere di questa anomalia elettrolitica. Infatti è stato segnalato che anche nei soggetti che non assumono farmaci l'età è correlata positivamente con i livelli di potassiemia [1] [7].

Al momento dell'osservazione il 74% dei pazienti presentava una riduzione significativa del filtrato glomerulare (<60 ml/min/1.73m²), mentre in anamnesi questa condizione era registrata solo nel 30% dei casi. La natura trasversale del nostro studio non consente di valutare il contributo all'iperpotassiemia di un eventuale peggioramento acuto della funzione renale al momento dell'osservazione in Pronto Soccorso, suggerito dalla differente prevalenza dell'insufficienza renale al momento della presentazione rispetto al dato anamnestico.

Inoltre, un'emogasanalisi era disponibile simultaneamente al dato della potassiemia in 34/168 casi (20%), in quanto i medici del Pronto Soccorso non avevano ritenuto che le condizioni del paziente ne richiedessero l'esecuzione in prima istanza. Essa evidenziava un'acidemia nel 59% di essi. Tuttavia queste condizioni non alterano il significato delle associazioni osservate con alcune categorie di farmaci.

La nostra casistica conferma infatti l'associazione tra impiego dei farmaci antagonisti del sistema renina-angiotensina-aldosterone e iperpotassiemia; infatti ben il 51% dei pazienti assumeva almeno un farmaco appartenente a queste classi in grado di interferire con

Tabella 3. Prevalenza della prescrizione di ACE-I/ARB o Antialdosteronici in base alla presenza di insufficienza renale in anamnesi

Insufficienza renale	NO	SI	P
ACE-I/ARB	47%	35%	n.s.
Antialdosteronici	16%	24%	n.s.

l'escrezione del potassio. Tuttavia a questo proposito emerge una differenza tra gli effetti della somministrazione isolata di ACE-I e ARB o antialdosteronici e la loro associazione. Nella casistica globale i valori di potassiemia sono risultati sovrapponibili nei pazienti trattati con ACE-I/ARB o antialdosteronici e significativamente superiori nei pazienti trattati con l'associazione ACE-I/ARB più antialdosteronici, analogamente a quanto riportato nella casistica di Chang et al [4]. Inoltre si osserva come la frequenza di prescrizione degli antialdosteronici sia superiore nei pazienti con potassiemia ≥ 6.5 mmol/L, sia singolarmente (anche se il dato non raggiunge la significatività statistica per l'esiguità dei casi) sia soprattutto in associazione con antagonisti del RAS (differenza altamente significativa), mentre gli ACE-I e gli ARB sono rappresentati in maniera analoga sia nei pazienti con potassiemia < 6.5 mmol/L sia in quelli con valori ≥ 6.5 mmol/L. È interessante osservare che tutti i pazienti con potassiemia ≥ 6.5 mmol/L assumevano almeno un farmaco modulatore del RAS; pertanto in questa casistica l'iperpotassiemia severa è sempre almeno in parte di origine iatrogena.

Una possibile spiegazione di questo fenomeno può essere ricercata nel diverso comportamento dell'aldosterone nelle due condizioni; infatti nei pazienti trattati soltanto con antagonisti del RAS il manifestarsi di iperpotassiemia può rappresentare uno stimolo diretto per la secrezione di aldosterone, contribuendo al cosiddetto fenomeno dell' "aldosterone breakthrough", cioè dell'incremento progressivo dei livelli di aldosterone in corso di terapia con ACE-I o ARB. A sostegno di questa ipotesi, è stato osservato in una casistica di pazienti con nefropatia diabetica trattati con inibitori del RAS che l'incremento dei valori di potassiemia è uno dei determinanti indipendenti di tale fenomeno [8] (full text). Questo incremento dell'aldosterone, agendo sia a livello renale sia extrarenale, può contribuire a contenere l'aumento dei livelli di potassiemia. Nei pazienti che ricevono anche un antagonista dell'aldosterone tale meccanismo di compenso potrebbe essere inibito, permettendo quindi il raggiungimento di valori molto elevati di potassiemia. A questo proposito è interessante sottolineare che Van Buren et al [9] (full text) hanno osservato che in pazienti con nefropatia diabetica trattati con un ACE-I, l'aggiunta di spironolattone causava un incremento della potassiemia significativamente superiore a quello provocato dall'aggiunta di un ARB. Inoltre gli stessi autori suggeriscono che alla base di questo incremento vi sia soprattutto un'interferenza con gli effetti extra-renali dell'aldosterone.

In considerazione del significativo rischio di iperpotassiemia associato alla somministrazione di questi farmaci, la nostra indagine evidenzia che sono possibili alcuni interventi preventivi dal punto di vista dell'appropriatezza prescrittiva, soprattutto per quanto riguarda i farmaci antialdosteronici. Infatti, mentre la prescrizione di ACE-I o ARB risulta inferiore nei pazienti con malattia renale cronica stadio III o superiore (35% vs 47%), quella dei farmaci antialdosteronici è addirittura superiore nei pazienti con insufficienza renale (24% vs 16%), anche se le differenze non raggiungono la significatività statistica per il ridotto numero di casi. I pazienti in terapia con farmaci antialdosteronici sono in maggioranza affetti da scompenso cardiaco (52%), ma una percentuale significativa (41%) ha una malattia renale cronica evidenziata in anamnesi.

Le linee guida KDIGO raccomandano grande cautela nell'associazione tra farmaci modulatori del RAS e antialdosteronici nella malattia renale cronica [10]. Khosla et al [11] hanno studiato retrospettivamente 46 pazienti con ipertensione resistente trattati con un farmaco antialdosteronico aggiunto ad una terapia che comprendeva un antagonista del RAS ed un diuretico. La presenza di un eGFR < 45 ml/min aumentava di circa tre volte il rischio di sviluppare iperpotassiemia nell'osservazione successiva, mentre la concomitante presenza di una potassiemia basale > 4.5 mmol/L elevava questo rischio di quasi nove volte.

È quindi auspicabile intraprendere azioni di formazione dei medici prescrittori, in particolare cardiologi ed internisti, sul corretto utilizzo dei farmaci antialdosteronici nei pazienti con malattia renale cronica, visto l'utilizzo prevalente nello scompenso cardiaco, che non possono prescindere dal corretto riconoscimento della stessa con l'utilizzo delle formule per la stima del filtrato glomerulare.

In conclusione, l'associazione di ACE-I o ARB con farmaci antialdosteronici sembra essere la maggiore responsabile dei casi di iperpotassiemia severa osservati nella nostra casistica, confermando le cautele sull'utilizzo di tali farmaci e la necessità di uno stretto monitoraggio clinico e laboratoristico in presenza di età avanzata e riduzione del filtrato glomerulare.

Bibliografia

[1] Lindner G, Pfortmüller CA, Leichtle AB et al. Age-related variety in electrolyte levels and prevalence of dysnatremias and dyskalemias in patients presenting to the emergency department. *Gerontology* 2014;60(5):420-3

[2] *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. New York, McGraw-Hill, 2001

[3] Halperin ML, Kamel KS Potassium. *Lancet* (London, England) 1998 Jul 11;352(9122):135-40

[4] Chang AR, Sang Y, Leddy J et al. Antihypertensive Medications and the Prevalence of Hyperkalemia in a Large Health System. *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979) 2016 Jun;67(6):1181-8

[5] Arampatzis S, Funk GC, Leichtle AB et al. Impact of diuretic therapy-associated electrolyte disorders present on admission to the emergency department: a cross-sectional analysis. *BMC medicine* 2013 Mar 27;11:83 (full text)

[6] An JN, Lee JP, Jeon HJ et al. Severe hyperkalemia requiring hospitalization: predictors of mortality. *Critical care* (London, England) 2012 Nov 21;16(6):R225 (full text)

[7] da cancellare, 7=1

[8] Moranne O, Bakris G, Fafin C et al. Determinants and changes associated with aldosterone breakthrough after angiotensin II receptor blockade in patients with type 2 diabetes with overt nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2013 Oct;8(10):1694-701 (full text)

[9] Van Buren PN, Adams-Huet B, Nguyen M et al. Potassium handling with dual renin-angiotensin system inhibition in diabetic nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2014 Feb;9(2):295-301 (full text)

[10] <https://www.guideline.gov/summaries/summary/46510?>

[11] Khosla N, Kalaitzidis R, Bakris GL et al. Predictors of hyperkalemia risk following hypertension control with aldosterone blockade. *American journal of nephrology* 2009;30(5):418-24