

COMUNICACIONES BREVES

HIPERCALIEMIA: ¿ESTAMOS USANDO LA INSULINA CORRECTAMENTE?

Hypercalemia: ¿Are we using insulin correctly?

Nelson L. Moreno-Ruíz¹, Humberto Parra²

1. Médico Internista DIOSALUD
2. Médico Internista Hospital Universitario de la Samaritana

Correspondencia: neldocor@yahoo.com

Resumen

El potasio es el principal catión intracelular y es el determinante del potencial de reposo de la célula. Por esta razón, la hipercaliemia, frecuentemente, pero no siempre asociada a la insuficiencia renal severa, es una entidad potencialmente fatal por su capacidad para generar arritmias. En el tratamiento agudo mientras se realiza la terapia dialítica, hay varias opciones terapéuticas destinadas a estabilizar la membrana y a redistribuir el potasio hacia la célula. En esta última modalidad de tratamiento se ubica la insulina que disminuye los niveles de potasio de una forma rápida aunque transitoria. No obstante, la forma de administración de la insulina varía ampliamente según escuelas de formación, la disponibilidad de recursos y el conocimiento del médico.

Palabras clave: potasio, hipercaliemia, insulina.

Moreno-Ruiz N, Parra Humberto. Hipercaliemia: ¿Estamos usando la insulina correctamente?. *Rev.Fac.Med.* 2011; 59:149-154.

Summary

Potassium is the main intracellular cation and determines potential cell rest. Hypercalemia is thus frequently, but not always, associated with severe renal failure. It is a potentially fatal entity due to its ability to produce arrhythmias. Several therapeutic options are intended to stabilize the membrane and redistribute potassium to the cell in acute treatment whilst a patient is undergoing dialysis.

Insulin is given in such treatment as it rapidly lowers potassium levels, even though such reduction is transitory. Nevertheless, insulin may be given in several ways depending on the school of formation, availability of resources and a doctor's particular knowledge.

Key word: potassium, hyperkalemia, insulin.

Moreno-Ruiz N, Parra Humberto. Hypercalemia: ¿Are we using insulin correctly?. *Rev.Fac.Med.* 2011; 59:149-154.

Introducción

La hipercaliemia es frecuente en los pacientes hospitalizados con una incidencia entre 1 al 10% (1). Aunque datos sobre la mortalidad en la población general no se conocen, en las personas con enfermedad renal crónica la hipercaliemia explicó el 1,9% de la mortalidad para 1993 (2) y en una revisión reciente se encontró un mayor riesgo de morir dentro de las primeras 24 horas de la hipercaliemia (3).

Dado que no siempre el tratamiento dialítico se encuentra disponible de inmediato, la hipercaliemia exige del médico un conocimiento sobre la fisiología y regulación a corto plazo del potasio, para comprender el uso de la insulina en esta entidad.

Fisiología y regulación a corto plazo

El potasio corporal total tiene una concentración promedio de 55 miliequivalentes por cada kilogramo de peso corporal. Con un 98% distribuido en el espacio intracelular (EIC) y el restante 2% en el espacio extracelular (EEC) (4), siendo por lo tanto la concentración intracelular 35 veces mayor que la extracelular. Esta diferencia refleja el potencial de la membrana celular en reposo (5) (alrededor de -70mV), el cual es cercano al potencial de Nernst de equilibrio para el potasio (alrededor de -98mV) (6).

El mantenimiento de esta concentración alta de potasio es vital para el correcto funcionamiento celular, para la generación del potencial de acción, en especial en células altamente excitables (sistema cardíaco-muscular) donde el potencial de acción esta relacionado con el potencial de reposo celular. El sostenimiento de esta relación del potasio entre el EIC y el EEC esta dado por la sodio-potasio ATPasa (Na-K ATPasa).

Importancia de la sodio potasio ATPasa

El mantenimiento a corto plazo de los niveles séricos de potasio se da por el efecto de la bomba de Na-K ATPasa, la cual está bajo influencia de diversas sustancias, entre ellas la insulina.

Su principal función es bombear tres iones de sodio fuera de la célula e introducir dos iones de potasio, gracias a la hidrólisis del ATP. Aunque puede considerarse como una bomba (bomba de sodio-potasio) o como una enzima (ATPasa) ambas son funciones complementarias de una molécula compleja (7).

Al interior de la célula, el ion que mas estimula la actividad de la bomba es el sodio, aunque extracelularmente es el potasio, el cual normalmente no es limitante para su actividad excepto en hipocaliemia severa. La movilización de estos iones en contra de un gradiente electroquímico se hace a través de la hidrólisis del ATP. El verdadero sustrato de la Na-K ATPasa es el complejo ATP-magnesio, pero la dependencia del magnesio no es absoluta debido a que otros iones divalentes (manganeso, cobalto) pueden sustituirlo.

Sin embargo, la mayoría de los iones divalentes en particular el calcio (Ca) la inhiben (7). Esta ATPasa tiene dos estados conformacionales (E) que pueden o no ser fosforilados por lo cual también se le llama ATPasa E1-E2. Cada estado conformacional se caracteriza por su afinidad respectiva para el sodio, potasio y ATP, además de la accesibilidad de los sitios catiónicos a los lados intra o extracelular de la membrana.

El estado E1 confiere una afinidad para el sodio y el ATP pero baja para el potasio, en el estado E2 los sitios catiónicos son accesibles desde la región extracelular y muestran una afinidad alta para el potasio (8).

El efecto de la insulina sobre la Na-K ATPasa

El reconocido efecto hipocaliémico de la insulina tiene importantes implicaciones fisiológicas y terapéuticas ya que explica el por qué de su uso en el tratamiento de la hipercaliemia. Varios estudios clínicos han mostrado que los efectos de la insulina sobre el potasio son mediados por mecanismos extrarrenales (9,10). Estos efectos se deben a la estimulación de la Na-K ATPasa y han sido estudiados en modelos murinos (11).

La activación es independiente de la entrada sodio y no hay evidencia de que la insulina produzca un aumento en el número de bombas. Más bien parece haber un incremento en el recambio de las bombas, pero además se requiere posiblemente de la presencia de cofactores solubles aun no identificados, dado que al impermeabilizar la célula, el efecto estimulante de la insulina fue abolido (12).

Otros estudios han mostrado que el efecto se debe al aparente reclutamiento intracelular de los componentes de la bomba hacia la membrana plasmática (13). Este efecto es independiente del transporte de la glucosa y de su metabolismo intracelular.

Evidencia del efecto hipocalemiante de la insulina

El efecto hipocalemiante de la insulina se presenta especialmente en las células del músculo esquelético y los hepatocitos (14). Este efecto es confiable, reproducible, dosis dependiente y efectivo aún en pacientes con enfermedad renal crónica, es independiente de la edad, la actividad adrenérgica y de su acción hipoglucemiante, la cual de hecho está disminuida en los pacientes con enfermedad renal crónica (15-19).

Existe evidencia de la utilidad de la insulina para el tratamiento agudo de la hipercaliemia. A pe-

sar de no haber información suficiente para realizar un meta-análisis acerca de esta intervención por el grupo Cochrane (15), se reportan cuatro estudios que investigaron la eficacia de la insulina para dicho fin, en dos de ellos se evaluó la disminución del potasio a los 15 minutos y en todos a los 30 minutos, y en todos se comprobó la eficacia. Una reciente actualización (16) encuentra tan solo un estudio adicional (17) en el que la insulina es efectiva en el manejo de la hipercaliemia de los pacientes con trasplante hepático.

Tres estudios son especialmente referenciados acerca de este tema, en el primero de ellos, Blumberg y colaboradores observaron una disminución en el potasio sérico en diez pacientes a quienes se administró insulina en una dosis de cinco miliunidades por kilogramo de peso por minuto (5 mU/Kg/min) en combinación con glucosa en dosis de cinco gramos por kilogramo de peso por minuto (5 g/Kg/min) en infusión continua, se presentó además hipoglucemia en la mitad de ellos (20,21).

En el segundo estudio, Allon y colaboradores encontraron que 10 U de insulina administradas en bolo seguidas de 50 mL de dextrosa en agua destilada al cincuenta por ciento (DAD 50%) también en bolo, disminuyeron significativamente el potasio sérico en los primeros quince minutos (0.65 +/- 0.09 mEq) y su reducción se mantuvo al menos durante la primera hora, y adicionalmente se produjo hipoglucemia en el 70% de los pacientes a la hora del tratamiento (20,22).

En el tercer estudio, Ngugi y colaboradores evidenciaron que la insulina fue el medicamento más rápido y eficaz, usado como tratamiento único, para disminuir los niveles séricos de potasio en pacientes con enfermedad renal aguda y crónica; se usaron también 10 U de insulina y 50 mL de DAD 50% en bolo. Únicamente el 20%

de los pacientes desarrollaron hipoglucemia franca (20,23).

De estos estudios y otros dos llevados a cabo por los mismos autores, se han derivado las recomendaciones para el tratamiento de la hipercaliemia con insulina en infusión continua mezclada con dextrosa o en bolo directo (21,22,24,25). La dosis recomendada para la infusión es de 10 U de insulina cristalina mezclada con 500 mL de dextrosa en agua destilada al diez por ciento (DAD 10%) para administrar en una hora (15). Existe evidencia, por un ensayo realizado en sujetos sanos en quienes se estudió la infusión de diferentes dosis de insulina hasta por cuatro horas, de la pérdida de eficacia después de noventa minutos, con incrementos en los niveles séricos de potasio posterior a este tiempo.

Otro hallazgo interesante de este mismo estudio fue el hecho de evidenciar que con las dosis más altas de insulina se obtenía como era de esperarse la mayor disminución del potasio durante la primera hora, pero así mismo mayor fue el incremento del mismo durante la segunda hora (10). Basado en esta observación se ha desaconsejado recientemente el uso de la infusión sobre la dosis administrada en bolo (13).

La mayoría de los artículos de revisión y guías para el tratamiento de la hipercaliemia encontrados recomiendan la administración de la insulina en bolo seguida de DAD 50% con dosis que varían de 25 hasta 70 g (1,16-19,25-28), con el fin de asegurar una rápida y consistente biodisponibilidad (27) y por su facilidad de administración en casos de emergencia (15).

Otros recomiendan indiferentemente cualquiera de las dos opciones (insulina en bolo o en infusión), favoreciendo algunos la infusión debido al aparente riesgo mayor de hipoglucemia con el bolo a la hora de la administración (hasta el

75% de los pacientes), especialmente cuando se administran menos de 30 g de glucosa (29-32). Razón por la cual se ha recomendado continuar una infusión de DAD 10% posterior al esquema de bolo de insulina/dextrosa (15,17,21) o administrar 25 g de dextrosa antes de la insulina (18,19).

Por lo anteriormente expuesto, es imperativa la monitorización de los niveles de glucosa durante el tratamiento, especialmente durante la primera hora pero incluso hasta seis horas después de la terapia (28).

El efecto de la insulina sobre el potasio sérico inicia entre diez y veinte minutos, con un pico máximo entre treinta y sesenta minutos y puede tardar hasta cuatro a seis horas. Con una disminución de los niveles en casi todos los pacientes, entre 0.5 y 1.2 mEq/L (15,17,18,31,32).

El uso de la dextrosa sola no está recomendado pues el estímulo de liberación de insulina no es suficiente para lograr una disminución significativa en los niveles séricos del potasio y de hecho puede empeorar la hipercaliemia por el incremento en la osmolaridad plasmática. Adicionalmente, en pacientes con hiperglucemia basal (mayor a 200-250 mg/dL) no es necesaria la administración de dextrosa asociada a la insulina (16,32).

A mayor nivel inicial de potasio mayor es la disminución posterior a la administración de insulina e igualmente a mayor dosis de insulina (20 vs. 10 U) mayor es la disminución inicial en los niveles séricos del potasio (25,32,33).

Aclaraciones

Después de haber revisado la evidencia y las razones fisiológicas del uso de la insulina en la hipercaliemia, es necesario aclarar algunos errores de nuestra práctica actual.

¿Es la solución polarizante útil en la hipercaliemia?

Un error frecuente es denominar a la solución de insulina y dextrosa (cuando se usa en infusión) como solución polarizante. La verdadera solución polarizante fue inventada por Henry Laborit en la década de los sesenta. Esta solución contenía Potasio-Insulina-Glucosa, la usó en modelos animales y halló que disminuía el efecto isquémico al promover la salida del exceso de sodio intracelular generado por la falta de riego sanguíneo y aumentaba los niveles intracelulares de ATP.

Sin embargo, quien la hizo famosa en humanos fue el cardiólogo mexicano Sodi Pallares (34) quien la usó en la falla cardíaca y el infarto agudo de miocardio (la famosa solución GIK). Dos metanálisis recientes han mostrado que esta solución no provee beneficio alguno en la mortalidad en el tratamiento de pacientes con infarto con elevación del ST (35,36).

¿Por qué usamos infusiones de insulina-dextrosa por periodos más allá de una hora?

Ya se revisó la evidencia fisiológica del por qué soluciones mas allá de una hora pierden su efecto hipocalemizante. La razón del porqué se usa más de ese tiempo no es necesariamente fisiológica; en algunos casos puede estar en la falta de conocimiento sobre el mecanismo de acción, sin embargo, en la mayoría de las ocasiones se debe a que la realización de la diálisis se demora más de lo que se prevé, es entonces cuando se montan infusiones por 4-6 o hasta por 24 horas mientras llega el tratamiento definitivo.

Es imprescindible el uso de la insulina en el manejo de la hipercaliemia?

A pesar de que diversas revisiones, incluidas las dos más recientes (15,16) sitúan a la insulina

como uno de los tratamientos mas efectivos y rápidos mientras se usa una terapia definitiva como la diálisis, algunos colegas tienen cierto recelo en el uso de la insulina. Entre las razones esta el pensar que el riesgo de las complicaciones es mayor que el potencial beneficio.

No obstante, luego de haber revisado la literatura, esta complicación se puede disminuir o retrasar al usar una dosis de glucosa no menor a 30 g (35-37). Otra razón es que en ocasiones se percibe a la insulina como una intervención fútil cuando esta disponible la diálisis. Sin embargo, las intervenciones no son excluyentes, por tanto usar insulina mientras se espera a que se realice la diálisis, está recomendado (38,39).

Referencias

1. **Acker Ch, Johnson J, Palevsky P, Greenberg A.** Hyperkalemia in Hospitalized patients. Arch Intern Med. 1998; 158:917-24.
2. US Renal Data System. 1996 Annual data Report, Bethesda, Md. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. 1997; 86.
3. **Einhorn L, Zhan M.** The frequency of Hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. Arch Intern Med. 2009; 169:1156-62.
4. **Guyton A.** Textbook of Medical Physiology. Philadelphia. Ed. Elsevier. 2006.
5. **Halperin M, Kamel K.** Potassium. Lancet. 1998; 352: 135-40.
6. **Ackerman Mj, Clapham DE.** Ion Channels: Basic science and clinical disease. N Eng J Med. 1997; 336: 1575-86.
7. **Féraille E, Doucet A.** Sodium-Potassium-Adenosinetriphosphatase-Dependent Sodium Transport in the Kidney: Hormonal Control. Physiol Rev. 200; 81:345-418.
8. **Kaplan JH.** Ion movements through the sodium pump. Annu Rev Physiol 47: 535-544, 1985.
9. **DeFronzo R.** The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. J Clin Invest. 1975; 55:845-55.
10. **Minaker K, Rowe J.** Potassium homeostasis during hyperinsulinemia: effect of insulin level, β -blockade, an age. Am J Physiol. 1982; 199:373-77.

11. **FE´R, Rousselot M, Rajerison R, Favre H.** Effect of insulin on Na⁺,K⁺-ATPase in rat collecting duct. *J Physiol (Lond)*. 1995; 488:171-180.
12. **Erlj D, DE Smet P, Driessche W.** Insulin increases area and Na⁺ channel density of apical membrane of cultured kidney cells. *J Physiol (Lond)*. 1994; 481: 533-42.
13. **Lawrence S.** Management of severe hyperkalemia. *Crit Care Med*. 2008; 36:3246-51.
14. **Mount DB, Zandi-Nejad K.** Hyperkalemia. In: Brenner BM (ed). *The Kidney*, 8th edn. Vol 1, section II, chapter 15 Philadelphia, PA: Saunders. 2007.
15. **Mahoney BA, Smith WAD, Lo D, Tsoi K, Tonelli M, Clase C.** Emergency interventions for hyperkalemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD003235. DOI: 10.1002/14651858.CD003235.pub2.
16. **Elliott M, Ronksley P, Clase C, Ahmed S, Hemmelgarn B.** Management of patients with acute hyperkalemia. *CMAJ*. 2010; 182:1631-35.
17. **Li Q, Zhou MT, Wang Y, Liu YH, Yang LQ, Zhu M, et al.** Effect of insulin on hyperkalemia during anhepatic stage of liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2004;10:2427-9
18. **Hollander J, Calvert J.** Hyperkalemia. *Am Fam Physician*. 2006; 73:283-90.
19. **Lawrence S.** Management of severe hyperkalemia. *Crit Care Med*. 2008; 36:3246-51.
20. **Putchá N, Allon M.** Management of Hyperkalemia in Dialysis Patient. *Seminars in Dialysis*. 2007; 20:431-39.
21. **Blumberg A, Weidmann P, Shaw S, Gnadinger M.** Effect of various therapeutic approaches on plasma potassium and major regulating factors in terminal renal failure. *Am J Med*. 1988; 85:507-12.
21. **Allon M, Copkney C.** Albuterol and insulin for treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1990; 38:869-72.
22. **Ngugi N, McLigeyo S, Kayima J.** Treatment of hyperkalemia by altering the transcellular gradient in patients with renal failure: effect of various therapeutic approaches. *East Afr Med J*. 1997; 73:503-9.
23. **Allon M.** Effect of bicarbonate administration on plasma potassium in dialysis patients: interactions with insulin and albuterol. *Am J Kidney Dis*. 1996; 28:508-14.
24. **Kim H.** Combined effects of bicarbonate and insulin with glucose in acute therapy of hyperkalemia in end-stage renal disease. *Nephron*. 1996; 72:476-82.
25. **Kes P.** Hyperkalemia: a potentially lethal clinical condition. *Acta clin Croat*. 2001; 40:215-25.
26. **Walter A, Ali A, Kurt M, Carey S.** Hyperkalemia Revisited. *Tex Heart Inst J* 2006; 33:40-7
27. **Weiner D.** hyperkalemia : a potential silent killer. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9:1535-43.
28. Guidelines for treatment of hyperkalemia in adults. Membership of the CREST Hyperkalaemia sub-group. January. 2006.
29. **Kamel S, Wei Ch.** Controversial issues in the treatment of hyperkalemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18:2215-18.
30. **Alvo M, Warnock DG.** Hyperkalemia-Medical Staff Conference. *West J Med*. 1984; 141:666-71.
31. **Schaefer T, Wolford R.** Disorders of Potassium. *Emerg Med Clin N Am*. 2005; 23:723-47.
32. **Evans K, Reddan D.** Nondialytic management of Hyperkalemia and Pulmonary Edema Among End-Stage Renal Disease Patients: An Evaluation of the Evidence. *Seminars in Dialysis*. 2004; 17:22-29.
33. **Manish M, Amy R.** Emergency Management and Commonly Encountered Outpatient Scenarios in Patients With Hyperkalemia. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82:1553-61.
34. **Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fishleder BL, Bisteni A, Medrano GA, Friedland C, et al.** Effects of an intravenous infusion of potassium-glucose-insulin solution on electrocardiographic signs of myocardial infarction: A preliminary clinical report. *Am J Cardiol*. 1962; 9:166-81.
35. **MA Mamas, L Neyses, F Fath-ordoubadi.** A meta-analysis of glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Exp Clin Cardiol*. 2010;15:e20-e24.
36. **D´yaz R, Goyal A, Mehta Sh, Afzal R, Xavier D.** Glucose-Insulin-Potassium Therapy in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA*. 2007; 298:2399-2405.
37. **Ahee P, Crowe A.** The management of hyperkalemia in the emergency department. *J Accid Emerg Med*. 2000;17:188-91.
38. **Tran HA.** Extreme hyperkalemia. *South Med J*. 2005; 98:729-32.
39. **Khanna A, White WB.** The management of hyperkalemia in patients with cardiovascular disease. *Am J Med*. 2009;122:215-21.