

Homeostasis del potasio

Ana Blanco Santos

Fresenius Medical Care, Centro de Diálisis, Alcobendas, Madrid; Servicio de Nefrología, Hospital Ruber Juan Bravo, Madrid

Monogr. Nefrol. 2019;1(1):10-20

Resumen

El potasio (K^+) es el principal catión intracelular del organismo. Este capítulo describe, en primer lugar, las principales funciones del potasio dentro de la célula, así como su concentración intra- y extracelular, y la regulación de la homeostasis.

El 98% del potasio es intracelular, mientras que el 2% es extracelular y su concentración plasmática normal es de 3,5-5 mEq/l.

El equilibrio del potasio es el resultado entre la cantidad ingerida y la cantidad excretada. La regulación de la homeostasis es el resultado de 3 procesos fundamentales: la ingesta, la distribución transcelular y la eliminación renal. El 90% del potasio ingerido a través de la dieta es absorbido, en su mayor parte, por el intestino delgado y el riñón fundamentalmente lleva a cabo su eliminación, el 80% a través de la orina, el 15% a través de las heces y el 5% restante mediante el sudor.

La bomba de sodio-potasio-ATPasa (Na^+/K^+ -ATPasa) es el factor determinante de la distribución del potasio entre los espacios intra- y extracelular, y varias hormonas o fármacos influyen en esta distribución, como la insulina,

los agonistas α y β -adrenérgicos, la aldosterona, así como el equilibrio ácido-básico. La osmolalidad plasmática también influye en el equilibrio interno del potasio y la lisis celular produce la liberación de potasio al espacio extracelular. El ejercicio físico también puede influir en los niveles de potasio.

Los principales factores que intervienen en la secreción del potasio son la aldosterona, el flujo tubular distal y el aporte distal de sodio, la concentración de potasio plasmático, el pH sistémico, la carga distal de aniones no reabsorbibles y la vasopresina. Algunos fármacos también influyen en la concentración del potasio plasmático.

Este capítulo también presenta nuevas perspectivas en la regulación del potasio, como el denominado *feed-forward control*, otra vía de control del K^+ que responde a una señal del organismo de manera predeterminada (sin ningún sistema de reacción en cadena) y es capaz de provocar rápidos cambios en la excreción renal de potasio, así como nuevos fármacos eficaces en el tratamiento de la hiperpotasemia (patiromer y ciclosilicato de zirconio y sodio [ZS-9]).

Palabras clave: potasio, homeostasis, regulación del potasio, hiperpotasemia, hipopotasemia.

Correspondencia: Ana Blanco Santos
ana.blanco@fmc-ag.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.
www.revistanefrologia.com

Introducción

El potasio (K^+) es el principal catión intracelular del organismo.

El 98% del potasio se encuentra dentro de las células, especialmente en el tejido muscular estriado (más del 80% del total), y en cantidades menores, en el hígado, el hueso, la piel y los hematíes. Así pues, su contenido en el organismo es proporcional a la masa muscular. También la edad y el sexo influyen en el contenido corporal de potasio, y es mayor en adultos jóvenes y en varones. La concentración intracelular de K^+ es de unos 150 mEq/l de agua. El potasio corporal total es, aproximadamente, de 50 mEq/kg de peso, unos 3.500 mEq en una persona de 70 kg.

Aunque solo el 2% del potasio corporal total está en el líquido extracelular y su concentración es mucho más baja, unos 4 mEq/l, este va a determinar fundamentalmente las alteraciones que se producen en situaciones patológicas. El potencial eléctrico transmembrana, por ejemplo, depende en especial del potasio extracelular, que es además la concentración que se mide en la práctica clínica^{1,2,3}.

La bomba Na^+/K^+ -ATPasa en la membrana celular es responsable, en gran medida, de la localización

del potasio a nivel celular, pues transporta el potasio hacia dentro y el sodio hacia fuera, con una relación 3:2. Otras influencias metabólicas y hormonales de esta asimétrica distribución se describen más adelante (fig. 1-A)^{3,4}.

La concentración plasmática normal de potasio es de 3,5-5 mEq/l y es algo mayor en recién nacidos, especialmente en prematuros². Esta concentración permanece estable en condiciones fisiológicas, a pesar de importantes fluctuaciones en la ingesta de potasio con la dieta. Dos conjuntos de mecanismos reguladores salvaguardan la homeostasis del potasio gracias a un estrecho margen de control y así evitan posibles complicaciones clínicas; las más graves afectan al sistema cardiovascular. Primero, varios mecanismos regulan la concentración de potasio en el espacio extracelular. Segundo, otros mecanismos mantienen la cantidad de potasio corporal constante mientras ajustan la excreción renal a la ingesta de potasio de la dieta. Los riñones regulan la excreción de potasio.

Gracias a la rápida captación (en minutos) de potasio por la célula se evita un incremento de la concentración plasmática de potasio. Puesto que la eliminación de potasio por el riñón tras la ingesta es relativamente lenta (horas), esta captación del po-

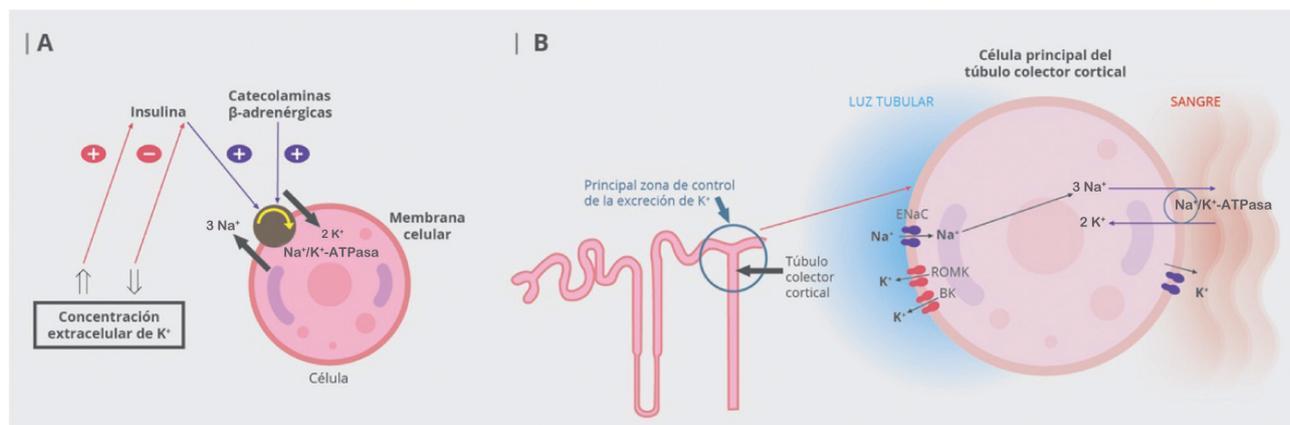


Figura 1. A) Representación de la bomba Na^+/K^+ -ATPasa en la membrana celular, que transporta el K^+ al interior de la célula para intercambiarse con Na^+ en una relación 2:3. La insulina y las catecolaminas a través de los receptores β_2 -adrenérgicos activan la bomba y favorecen la captación de K^+ por la célula. La diferente concentración de potasio plasmático estimula o inhibe la secreción de insulina⁵. **B)** Secreción de K^+ en el túbulo colector. En la membrana basolateral de la célula principal, la bomba Na^+/K^+ -ATPasa transporta de forma activa el K^+ al interior de la célula. En la membrana apical de la célula principal, los movimientos de Na^+ y K^+ se realizan a través de los canales ENaC, ROMK y BK^{6,7}.

tasio por las células es esencial para prevenir una hiperpotasemia que puede amenazar la vida. El mantenimiento del potasio corporal constante requiere que todo el potasio absorbido por el aparato gastrointestinal sea excretado por los riñones. Este proceso requiere unas 6-8 horas^{1,3}.

Funciones del potasio

El potasio tiene 2 funciones principales. En primer lugar, desempeña un importante papel en la regulación de una variedad de funciones celulares, como la síntesis de proteínas y de glucógeno, la regulación del volumen celular y del pH intracelular, o la actividad de numerosas enzimas. En segundo lugar, la relación (más que los valores absolutos) de la concentración de potasio en el interior de las células y la del líquido extracelular es el principal determinante del potencial de membrana en reposo y este, a su vez, establece la generación del potencial de acción, fundamental para la función neural y muscular^{4,8}.

Equilibrio del potasio. Factores reguladores de la homeostasis del potasio

El equilibrio del potasio es el resultado de restar la cantidad de potasio excretada de la cantidad ingerida². Sin embargo, el nivel plasmático de potasio va a depender, además, de su distribución intracelular.

Los adultos sanos mantienen un equilibrio corporal de potasio neutro, excepto en fases de anabolismo intenso. Durante el crecimiento, en cambio, se produce un equilibrio corporal del potasio positivo. La gestación es otro estado fisiológico que se caracteriza por presentar un equilibrio positivo de potasio^{2,3}.

En el equilibrio del potasio van a intervenir fundamentalmente 3 procesos:

- Ingesta.
- Distribución transcelular.
- Eliminación renal.

Puesto que la absorción intestinal de potasio puede ser solo escasamente controlada, serán el equilibrio entre la captación y la liberación del potasio a nivel intra-extracelular y la excreción urinaria diaria los mecanismos que se encargarán de mantener normal la concentración plasmática de potasio y los depósitos corporales de potasio (fig. 2)³. Cabe destacar que en los últimos años están avanzando las investigaciones sobre otro mecanismo de control alternativo al clásico (denominado *feed-forward*), que interviene cuando el potasio de la dieta es detectado por sensores de potasio del aparato gastrointestinal, en ausencia de cambios perceptibles en el potasio plasmático. La activación de este sistema de sensor entérico por el potasio de la dieta incrementa la caliuresis⁹.

Ingesta

El 90% del potasio ingerido a través de la dieta es absorbido, en su mayor parte, por el intestino delgado. El riñón, fundamentalmente, lleva a cabo su eliminación, el 80% a través de la orina, el 15% a través de las heces y el 5% mediante el sudor.

Los requerimientos diarios de potasio son 40-50 mEq, que equivalen a 1.600-2.000 mg.

La ingestión diaria de potasio suele estar entre 50 y 200 mEq/día (una comida rica en verduras y frutas puede contener 40 mEq de potasio). Un rápido y preciso equilibrio entre todos los factores que intervienen en la homeostasis del potasio es necesario para evitar desajustes en la concentración plasmática de potasio que provocarían la aparición de complicaciones clínicas neuromusculares y alteraciones electrocardiográficas⁵. La redistribución del potasio entre los compartimentos líquidos intracelular y extracelular constituye la primera línea de defensa frente a los cambios en la concentración del potasio extracelular (que se mantiene estable en condiciones normales). La mayoría de la carga de potasio se excretará por la orina en 6-8 horas. Por ejemplo, la absorción de 40 mEq de potasio en un volumen de líquido extracelular de 14 l (correspondiente a un adulto de 70 kg) aumentaría la concentración plasmática de potasio unos 2,9 mEq/l si todo el potasio permaneciera en el compartimento extracelular.

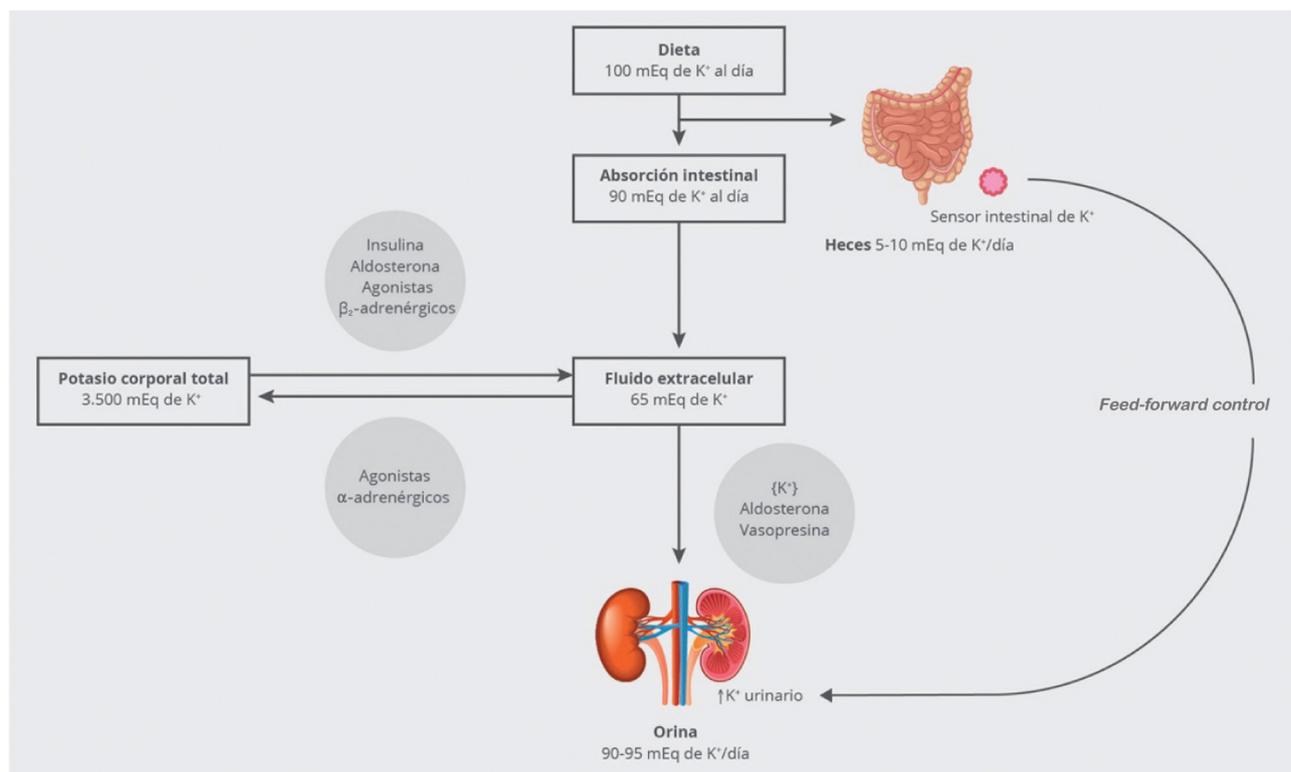


Figura 2. Imagen general del equilibrio del potasio. La insulina, agonistas β₂-adrenérgicos y la aldosterona estimulan la entrada de K⁺ a la célula, que favorece la hipopotasemia. El descenso de estas hormonas en el plasma favorece su salida y, por tanto, la hiperpotasemia. Los agonistas α-adrenérgicos tienen el efecto opuesto. El equilibrio de K⁺ se obtiene al igualar la ingesta con la eliminación de K⁺ fundamentalmente a nivel renal y, en menor cuantía, intestinal. Aldosterona y AVP regulan la excreción renal de K⁺. Una todavía poco conocida vía de regulación del K⁺ (*feed-forward control*) incrementa su eliminación renal cuando el K⁺ de la dieta es detectado en el aparato gastrointestinal, en ausencia de cambios perceptibles en el potasio plasmático⁸.

Afortunadamente, la rápida redistribución transcelular aporta el tiempo necesario hasta que los riñones puedan eliminar el exceso^{1,4,5,10}.

Regulación de la distribución transcelular de potasio

La bomba Na⁺/K⁺-ATPasa es el factor determinante de la distribución del potasio entre los espacios intra- y extracelular. Los factores que regulan este intercambio intra-extracelular de potasio se resumen en la figura 3 y se explican a continuación.

En condiciones fisiológicas, los principales reguladores para mantener constante la concentración de potasio en el plasma son la insulina, los agonistas adrenérgicos y la aldosterona. En condiciones fisiopatológicas, los trastornos ácido-básicos, la osmola-

lidad plasmática, el ejercicio vigoroso o la lisis celular modifican la concentración plasmática de potasio de la normalidad⁸.

Los principales factores, hormonas o fármacos que influyen en la distribución del potasio entre los espacios intracelular y extracelular se describen a continuación.

Insulina

La insulina es el factor más importante para la captación de potasio por las células tras la ingesta de alimentos. Actúa estimulando rápidamente la entrada de potasio al interior de las células por medio de la activación de la bomba Na⁺/K⁺-ATPasa. Esta acción es independiente del transporte de glucosa (y es antagónica de la que ejerce el glucagón). La importan-

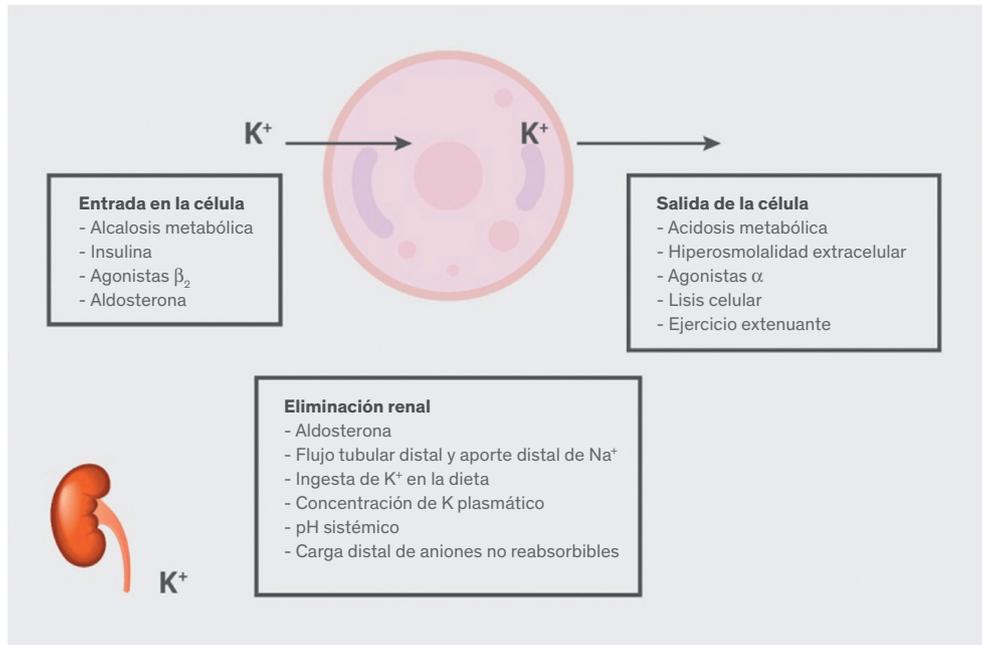


Figura 3. Principales factores que influyen en la homeostasis del potasio.

cia de la insulina en este proceso se observa, por ejemplo, en el hecho de que la elevación del potasio plasmático tras la ingesta en un paciente diabético (déficit de insulina) es mayor que en personas sanas. Además, la perfusión de insulina (junto con glucosa para prevenir la hipoglucemia provocada por ella) es una de las medidas empleadas en la práctica clínica para corregir la hiperpotasemia^{5,6,8}.

Actividad adrenérgica

Los *agonistas β-adrenérgicos*², como el salbutamol, aumentan la captación de potasio por las células al activar la adenilciclase y aumentar los niveles de adenosina-monofosfato (AMP) cíclico intracelular, lo cual a su vez estimula la bomba Na^+/K^+ -ATPasa. Un ejemplo de la vida diaria es la activación de los receptores β_2 -adrenérgicos después del ejercicio, que desempeña un importante papel para prevenir la hiperpotasemia. También la adrenalina liberada ante una respuesta al estrés conduce el potasio al interior de la célula por este mismo mecanismo. En el lado opuesto, la inhibición β_2 -adrenérgica por fármacos como los β -bloqueantes disminuye la captación intracelular de potasio. Esto ocurre, por ejemplo, con el incremen-

to del potasio plasmático tras la ingesta, que es mayor en pacientes tratados con β -bloqueantes. Los *agonistas α-adrenérgicos*, como la fenilefrina, liberan potasio de la célula^{1,5,8}.

Aldosterona

La aldosterona, además de su conocido efecto sobre la excreción renal de potasio, también puede favorecer la entrada del potasio en el espacio intracelular. Este es un efecto poco conocido. Una elevación de los niveles de aldosterona (p. ej., en el hiperaldosteronismo primario) causa hipopotasemia, mientras que una caída de los niveles de aldosterona (enfermedad de Addison) causa hiperpotasemia⁸.

Equilibrio ácido-básico

Acidosis metabólica

Aunque los mecanismos responsables del efecto de los hidrogeniones sobre la distribución interna del potasio no se conocen del todo, uno de los efectos de una mayor concentración del ion hidrógeno es reducir la actividad de la bomba Na^+/K^+ -ATPasa, lo cual a su vez produce una elevación del potasio extracelular¹.

En la acidosis metabólica, más de la mitad del exceso de hidrogeniones es tamponada por la célula. En esta situación, la electroneutralidad del medio es mantenida en parte por el movimiento pasivo del potasio intracelular (y del sodio) en el fluido extracelular. Un estudio citado a menudo encontró que, por cada 0,1 U que descendía el pH sanguíneo, la concentración de potasio plasmático se elevaba 0,6 mmol/l. Estudios posteriores han confirmado que existe una amplia variabilidad en la elevación o descenso del potasio plasmático en respuesta a los cambios en el pH extracelular dependiendo del trastorno clínico del que se trate¹¹.

Este es el mecanismo que sucede en el caso de ácidos inorgánicos, como el ácido clorhídrico, pero en acidosis orgánicas (p. ej., en acidosis láctica o cetoacidosis, por ácido láctico o acetoacético y β -hidroxibutírico, respectivamente), una misma caída del pH plasmático produce una salida de potasio de la célula mucho menor. En ambos casos, los hidrogeniones entran en la célula, aumentan la carga positiva del espacio intracelular y favorecen la salida de potasio. Sin embargo, los aniones orgánicos, con mayor permeabilidad para atravesar la membrana celular hacia el interior de la célula, trasladan su carga negativa al espacio intracelular mientras acompañan a los hidrogeniones y disipan el gradiente eléctrico provocado por estos últimos, con lo que se reduce, por tanto, la salida de potasio. La hiperpotasemia que comúnmente se observa en la cetoacidosis diabética, por ejemplo, está más estrechamente relacionada con la deficiencia de insulina y la hiperosmolalidad que con el grado de acidosis.

Cuando se trata de trastornos ácido-básicos de etiología respiratoria, el cambio de potasio entre los compartimentos es mucho menor y el paso de este gas a través de las membranas celulares es el encargado de mantener el equilibrio ácido-básico y modificar el contenido de hidrogeniones en los líquidos corporales. Es decir, si lo que se acumula es CO_2 , en acidosis respiratorias, la salida de potasio es casi inexistente ya que el CO_2 difunde rápidamente al interior de la célula, se transforma en ácido carbónico y neutraliza así la electropositividad de los hidrogeniones^{2,5,11}.

Al igual que la acidosis metabólica puede provocar hiperpotasemia, una elevación de la concentración de potasio plasmático puede provocar una leve acidosis metabólica. Esto es debido al intercambio transcelular entre la mayor parte del exceso de potasio que entra en la célula, que es equilibrado en parte por los hidrogeniones que salen al espacio extracelular. El efecto neto es una acidosis extracelular y una alcalosis intracelular. En el riñón, la hiperpotasemia disminuye la excreción de amonio, por lo que se evita la excreción de la carga diaria de ácido y ello contribuye a la acidosis metabólica (ambos, potasio y amonio, compiten por el cotransportador NKCC2 para su reabsorción)^{3,10,11}.

Alcalosis metabólica

De igual forma a lo explicado anteriormente, pero a la inversa, alcalosis metabólica e hipopotasemia están frecuentemente asociadas. La alcalosis metabólica causa la entrada de potasio dentro de la célula y la hipopotasemia favorece la entrada de hidrogeniones dentro de la célula. Con alcalosis metabólica, la concentración de potasio plasmático baja aunque la magnitud del cambio en el potasio es menor que la observada en la acidosis metabólica. El efecto del aumento del bicarbonato sérico que promueve la entrada de potasio en el interior de la célula se produce incluso cuando el pH no está en rango de alcalosis. Esto sucede especialmente con la alcalosis metabólica porque las alteraciones respiratorias del equilibrio ácido-básico, como se ha descrito anteriormente, ejercen muy poco efecto en la distribución del potasio¹¹⁻¹³.

Hiperosmolalidad extracelular

La osmolalidad plasmática también influye en el equilibrio interno del potasio (distribución del potasio a través de las membranas celulares). El aumento de la osmolalidad del líquido extracelular, por ejemplo, en la hiperglucemia grave produce salida de agua desde el espacio intracelular hacia el extracelular. Esta salida de agua arrastra pasivamente potasio hacia el espacio extracelular (arrastré solvente). Adicionalmente, la contracción celular provoca un incremento de la concentración del potasio intracelular, lo que crea un gradiente de concentración favorable para la salida de potasio. La hiposmolalidad tiene el efecto contrario^{5,6,8}.

Lisis celular

La destrucción celular en situaciones como quemaduras, rhabdomiólisis o síndrome de lisis tumoral provocado por quimioterapia produce la liberación de potasio y de otros solutos celulares que se vierten al espacio extracelular. En el caso de hemorragia gastrointestinal, la digestión de las células sanguíneas produce liberación de potasio, que es absorbido y puede provocar hiperpotasemia⁸.

Ejercicio

En el ejercicio intervienen varios factores que regulan el movimiento de potasio entre los espacios intra- y extracelular. Simplificando, puede afirmarse que en circunstancias normales durante el ejercicio se produce mayor liberación de potasio por las células del músculo esquelético que en reposo. El grado de ejercicio puede determinar el nivel de hiperpotasemia. Cuando se camina lentamente, el incremento de la concentración de potasio plasmático es de unos 0,3 mEq/l, pero puede aumentar hasta 2 mEq/l en caso de ejercicio vigoroso. Aparte de ello, la acumulación de potasio puede ser un factor limitante de la excitabilidad y contracción muscular, lo que provoca fatiga^{6,8}.

Excreción renal de potasio

Como se ha afirmado anteriormente, el riñón es el principal órgano regulador del equilibrio corporal de potasio. Modifica la eliminación urinaria en función de la carga de potasio que se absorbe con la dieta con el objetivo de mantener constante el contenido corporal total de potasio. En condiciones normales, la pérdida de K^+ por la orina se equipara con la ingesta. La eliminación por las heces es pequeña aunque importante en situaciones de sobrecarga de K^+ , en especial si se asocia con una disminución del filtrado glomerular. La pérdida por el sudor es mínima (fig. 2)^{1,5,13}.

El potasio se filtra libremente en el glomérulo y el 90% es ávidamente reabsorbido por el túbulo proximal y la parte gruesa del asa ascendente de Henle. El 70% se reabsorbe en el túbulo proximal, principalmente de forma pasiva y de forma proporcional

al sodio y al agua, y el 20%, en la porción ascendente del asa de Henle a través del transportador $Na^+/K^+/Cl^-$. El túbulo distal se encarga de la eliminación urinaria de potasio, que varía en función de las necesidades y que permite la regulación por determinados factores (fig. 3)^{15,13}.

Los factores principales en la regulación de la secreción de potasio son los siguientes:

- **Aldosterona.** La aldosterona junto con el aporte de sodio y agua distal son los principales determinantes de la secreción de potasio. La aldosterona actúa en la nefrona distal, lo que aumenta la reabsorción de sodio y la secreción de potasio e hidrogeniones. A su vez, la concentración de potasio plasmático contribuye a regular la secreción de aldosterona. Primero, la aldosterona aumenta la concentración de potasio intracelular al estimular la Na^+/K^+ -ATPasa en la membrana basolateral. Segundo, la aldosterona estimula la reabsorción de Na^+ a través de la membrana luminal. Esto incrementa la electronegatividad de la luz y de este modo se favorece la secreción de potasio. Finalmente, la aldosterona tiene un efecto directo sobre la membrana luminal al incrementar la permeabilidad al potasio⁶.
- **Flujo tubular distal y aporte distal de sodio.** El segundo determinante principal de la secreción de potasio es el aporte distal de sodio y agua. Un aumento de sodio en el túbulo distal estimula su absorción, que incrementa la electronegatividad luminal y esto, a su vez, la secreción de potasio. El incremento del flujo tubular distal también incrementa la secreción de potasio. Cuando el potasio es secretado en el túbulo colector, aumenta la concentración intraluminal de potasio, lo cual disminuye el gradiente de concentración y ralentiza una secreción adicional. Sin embargo, si aumenta el flujo tubular distal, la misma cantidad de potasio secretado será diluido por el incremento de volumen de tal forma que el aumento de concentración de potasio luminal será menor. Esto se debe al hecho de que la concentración luminal de potasio regula su secreción. Por tanto, incrementos de la carga distal de sodio y agua estimulan la secreción de potasio por el descenso

de la concentración luminal de potasio y por la mayor electronegatividad luminal. Se han identificado 2 poblaciones de canales de K^+ en las células del túbulo colector cortical. El canal ROMK (canal medular renal externo, siglas en inglés de *renal outer medullary K^+ channel*) es el principal implicado en la secreción de potasio en condiciones fisiológicas. El canal maxi- K^+ (también conocido como el canal de gran conductancia o *large-conductance K^+ [BK] channel*) se activa en condiciones de flujo incrementado (fig. 1-B)⁶.

- Concentración de potasio plasmático. Aunque este complejo mecanismo no está suficientemente aclarado y hay varios factores implicados, parece que ante una sobrecarga de potasio se produce una adaptación renal que incrementa la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal y la actividad Na^+/K^+ -ATPasa en las células del túbulo distal. La hiperpotasemia estimula la secreción de aldosterona y la hipopotasemia la inhibe. Adicionalmente, una ingesta elevada de potasio puede incrementar la secreción de potasio independientemente de los cambios que se produzcan en la actividad mineralocorticoide^{6,8}.
- pH sistémico. La acidosis metabólica aguda disminuye la secreción de potasio, mientras que la alcalosis la aumenta. El principal mecanismo por el cual el aumento de la concentración de hidrogeniones inhibe la secreción de potasio es, como se ha descrito antes, la reducción de la actividad de la Na^+/K^+ -ATPasa. Sin embargo, el efecto de la acidosis metabólica en la excreción de potasio es tiempo-dependiente. En el caso de la acidosis crónica, se produce una estimulación de la excreción urinaria de potasio. Esta estimulación se debe en parte al hecho de que la acidosis crónica inhibe la reabsorción tubular proximal de cloruro de sodio y agua, lo que aumenta el volumen que llega al nivel distal y estimula así la secreción de potasio. Este efecto invalida el efecto inhibitorio de los hidrogeniones sobre la bomba Na^+/K^+ -ATPasa^{1,8}.
- Carga distal de aniones no reabsorbibles. El aumento de aniones no reabsorbibles, (p. ej., bicarbonato, sulfato o fosfato) en la nefrona distal incrementa la electronegatividad intraluminal y se

estimula la caliuresis. Además, puesto que estos aniones van unidos habitualmente al sodio, esta carga de sodio aumenta el flujo tubular distal y la reabsorción de Na^+ , lo cual a su vez incrementa aún más la electronegatividad en la luz tubular, que facilita la secreción neta de potasio. Situaciones clínicas en que se pueden presentar estas condiciones son los defectos de la reabsorción proximal de bicarbonato en acidosis tubulares, la cetonuria masiva o el aumento en la excreción de fosfato^{3,5}.

- Vasopresina (AVP). Aunque esta hormona no afecta a la excreción urinaria neta de potasio, aumenta la secreción de potasio por el túbulo distal y colector³.

Adicionalmente se incluye una tabla con algunos de los fármacos más utilizados en la práctica clínica que influyen en la concentración de potasio plasmático (tabla 1).

Nuevas perspectivas en la regulación del potasio

Ya se han apuntado anteriormente algunas de las principales líneas de investigación actuales en la regulación del potasio en el organismo.

El clásico control del equilibrio del K^+ por retroalimentación (*feedback control*) está definido por una serie de pasos en cascada en respuesta a un incremento del potasio plasmático, que desencadena la síntesis y liberación de aldosterona, y que a su vez estimula la síntesis de la Na^+/K^+ -ATPasa y de canales de K^+ en las células principales de la luz del túbulo colector, para secretar el exceso de potasio. Es la compleja regulación que se ha tratado de explicar de forma resumida hasta este punto^{6,9,13}.

El denominado *feed-forward control* se refiere a otra vía de control del K^+ que responde a una señal del organismo de manera predeterminada (sin ningún sistema de reacción en cadena) y que en la actualidad está cobrando gran relevancia como mecanismo adicional de regulación del potasio. Esta forma de control de determinada respuesta fisioló-

Tabla 1. Fármacos frecuentemente utilizados que influyen en la concentración de potasio plasmático

Fármacos que provocan hiperpotasemia	Fármacos que provocan hipopotasemia
<ul style="list-style-type: none"> • Suplementos dietéticos de potasio • Inhibidores del sistema renina-angiotensina (IECA, ARA-II) • AINE • Diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, eplerenona, amiloride y triamtereno) • Heparina • Anticalcineurínicos: ciclosporina y tacrolímús • Trimetoprima. Pentamidina • β-bloqueantes. Calcioantagonistas • Manitol • Glucósidos cardíacos: digitálicos • Litio • Succinilcolina • Agonistas α-adrenérgicos: epinefrina (afinidad mixta α y β) • Epoetinas 	<ul style="list-style-type: none"> • Agonistas β_2-adrenérgicos • Broncodilatadores: salbutamol, salmeterol y terbutalina • Descongestionantes: pseudoefedrina • Inhibidores de la contracción uterina: ritodrina • Xantinas: teofilina y cafeína • Verapamilo y cloroquina en caso de sobredosis • Insulina • Diuréticos del asa y tiazidas • Corticoides • Penicilinas a altas dosis, aminoglucósidos, cisplatino, anfotericina B • Laxantes a altas dosis

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

gica está ampliamente extendida en la naturaleza; un ejemplo claro y bien conocido que ilustra bien este tipo de circuito regulador es el reflejo salival condicionado del perro de Paulov. El estímulo temporalmente asociado con la comida (*input*) desencadena salivación (*output*), que se anticipa a la presentación de la comida. Parece que este sería el principio en el cual se basaría este novedoso circuito de control del potasio^{8,9,13}.

La existencia de un *feed-forward control* en la regulación de la homeostasis del potasio, capaz de provocar rápidos cambios en la excreción renal de potasio, está apoyada por numerosos estudios actuales. Estos concluyen que en seres humanos al parecer existe un eje de señales gastrointestinales-renales con efecto calurético, que sería capaz de mediar la eliminación renal de potasio independientemente de cambios en la concentración de potasio sérico y de la aldosterona. Los detalles de este mecanismo regulador en la actualidad permanecen por dilucidar: localización y naturaleza del recep-

tor, así como las señales entre el riñón y el aparato gastrointestinal^{8,9,13}.

Otros determinantes adicionales de la excreción de potasio que están en la línea de la investigación actual son los siguientes: la existencia de ritmos circadianos tanto en la secreción de aldosterona –y su consecuente efecto a nivel tubular– como dentro de los propios túbulos, con ciclos intrínsecos, o también la regulación del potasio por el colon. En relación con este último, hay que destacar la diferente capacidad de transporte del K^+ en los distintos segmentos del colon o la diferente expresión o actividad de los canales de potasio en la membrana apical del colon (*BK channels*) en determinadas enfermedades. Aunque el papel del colon en la excreción de K^+ no es bien conocida todavía, estudios recientes encuentran que en la enfermedad renal crónica avanzada el colon es responsable de un considerable incremento de la eliminación de potasio, que se atribuye a un incremento en la actividad de los *BK channels* (fig. 4)^{6,9,13,14}.

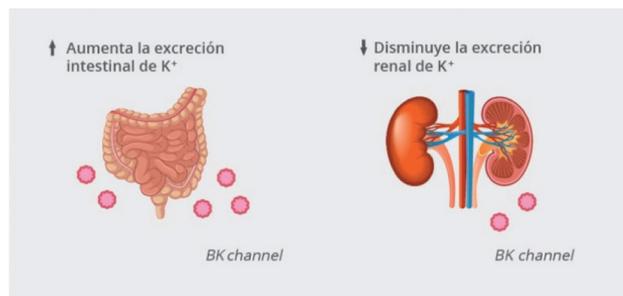


Figura 4. Enfermedad renal crónica: cambio en la excreción del K⁺.

Por todo lo anteriormente descrito, es importante hacer hincapié en la necesidad de mejorar la comprensión de la fisiología del potasio en el colon. Esto puede conducir al desarrollo de agentes farmacológicos que ayuden a controlar las alteraciones de potasio tanto relacionadas con determinadas enfermedades como las derivadas del uso de algunos fármacos.

Algunos de estos avances han permitido el desarrollo de 2 nuevos captadores de potasio (patiromer y ciclosilicato de zirconio y sodio [ZS-9]), eficaces en el tratamiento de la hiperpotasemia y mucho mejor tolerados que las resinas hasta ahora conocidas. Además, estos agentes podrían facilitar el tratamiento con inhibidores del sistema renina-angioten-

sina-aldosterona (SRAA) en pacientes con documentado impacto positivo en cuanto a resultados de eficacia cardiorenal, frecuentemente abandonados o empleados a dosis subóptimas por la aparición de hiperpotasemia como efecto colateral negativo.

Conflicto de intereses

La Dra. Ana Blanco Santos declara que ha recibido soporte no financiero relacionado con la realización del trabajo en forma de reuniones de coordinación y de apoyo logístico para el diseño y la preparación del manuscrito de Vifor y que ha recibido remuneración económica de Vifor en concepto de reuniones vinculadas a la temática de la hiperpotasemia, no relacionada con la realización del trabajo.

Información sobre el suplemento

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Hiperpotasemia crónica o persistente, una vieja entidad con nuevos protagonistas», que ha sido patrocinado por el Grupo Vifor Pharma. Concretamente, el Grupo Vifor Pharma ha financiado la publicación y distribución del mismo.

PUNTOS CLAVE

- El potasio es un elemento fundamental para la regulación de diversos mecanismos celulares vitales, por lo que el organismo dispone de una maquinaria compleja para su perfecta y estricta regulación, en la cual intervienen distintos mecanismos.
- El riñón es el principal órgano excretor de potasio, por lo que en pacientes con enfermedad renal crónica la hiperpotasemia se presenta como una comorbilidad frecuente que se relaciona con enfermedad cardiovascular y muerte súbita.
- Algunos fármacos utilizados en la práctica clínica habitual y que tienen un importante papel en la protección cardíaca y renal en distintas enfermedades, como los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, influyen en la concentración de potasio plasmático y pueden provocar hiperpotasemia. El desarrollo de 2 nuevos captadores de potasio (patiromer y ciclosilicato de zirconio y sodio [ZS-9]) representa un gran avance para el tratamiento de la hiperpotasemia, tanto por su demostrada eficacia como por su mejor tolerancia respecto a los tratamientos existentes hasta ahora.

Referencias bibliográficas

1. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica, 13.ª edición. Barcelona: Elsevier, 2016.
2. Ayus JC, Caramelo C, Tejedor A. Agua, electrolitos y equilibrio ácido-base. Aprendizaje mediante casos clínicos. Madrid: Médica Panamericana, 2007.
3. Schrier RW. Manual of Nephrology, 8th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2015.
4. Renke HG, Denker BM. Renal pathophysiology: the essentials, 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
5. De Sequera P, Rodríguez Puyol D. Alteraciones del metabolismo del potasio. En: Arias Rodríguez M, dir. Hernando. Nefrología clínica, 4.ª edición. Madrid: Médica Panamericana, 2015;101-12.
6. Palmer BF. Regulation of Potassium homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10:1050-60.
7. DuBose TD, Jr. Regulation of potassium homeostasis in CKD. Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24:305-14.
8. Koppen BM, Staton BA. Regulation of potassium balance. Renal Physiology. 2018;7:115-30.
9. Epstein M, Lifschitz MD. The unappreciated role of extrarenal and gut sensors in modulating renal potassium handling: Implications for diagnosis of dyskalemias and interpreting clinical trials. KI Reports. 2016;1:43-56.
10. De Sequera P, Alcázar R, Albalade M. Trastornos del potasio. En: Lorenzo V, López Gómez JM, dirs. Nefrología al día. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-trastornos-del-del-potasio-20>. [Actualizado: 20-9-16].
11. Mount DB. Uptodate. Literature review current through: May 2018. Topic last uptodate: Dec 08, 2017.
12. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, 5th Edition. New York: Mc Graw-Hill, 2001.
13. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. Adv Physiol Educ. 2016;40:480-90.
14. Gumz ML, Rabinowitz L, Wingo CS. An integrated view of potassium homeostasis. N Engl J Med. 2015;373:60-72.