

## Hiperpotasemia secundaria a uso combinado de un IECA o ARA II con espironolactona

*Hyperkalemia secondary to the combined use of an ACEI or ARB II with spironolactone*

César A. Restrepo Valencia <sup>1</sup>, José A. Chacón <sup>2</sup>, Jorge I. Ospina Jiménez <sup>3</sup>

### ABSTRACT

#### Introduction and Objective:

To determine the clinical characteristics and evolution of patients with hyperkalemia due to chronic prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers (ACE inhibition/ARBs), plus spironolactone, documented in Internal Medicine-Nephrology outpatient service, inter-consultation, or recent hospitalization discharge report.

**Materials and Methods:** Patients over 18 years of age were included, in whom serum potassium levels over 5.5 mEq/l were documented, associated with combined treatment of an ACE inhibitors or ARBs plus spironolactone. In addition, patients were grouped due to base diseases, predisposing factors, and previous medications related to the risk of hyperkalemia. The serum potassium and creatinine laboratory variables were included at the entrance and follow-up at 30 days. Additionally, the type of outpatient and hospital management patients received, and interventions practiced were recorded. The statistical analysis was conducted with the SPSS 25.0V statistical program in Spanish

licensed for the University of Caldas. **Results:** The study spanned 13 years. Seventy-two patients were identified, of whom 41 met the inclusion criteria, 3.15 patients per year: 22 women (54%), with a mean age of 74. The main reason for the combination prescription was difficult to manage arterial hypertension, followed by heart failure. Regarding medications, 54% were ACE inhibitors, enalapril the most common, with an average dose of 27.75 mg/d, ARBs losartan 105.5 mg/d, and spironolactone 35.37 mg/d. Other prescribed medications associated with hyperkalemia were Beta-blockers, NSAIDs, heparin, and no use of trimethoprim sulfa. The main precipitating for which hyperkalemia was triggered was decompensated heart failure (low cardiac output) and acute renal failure of various origins. None in 13 outpatients (32%), required further hospitalization, improving just with treatment discontinuation. In hospitalized patients, hemodialysis was required in five patients (12.2%), with an average of 2.4, performed every 24 hours. No patient died. Creatinine significantly declined over 30 days, changing GFR from a baseline average value of 27.82

*Correspondencia:*  
César Restrepo Valencia  
ORCID:  
000-0002-2006-8366  
caugustorv@gmail.com

*Financiamiento:*  
Ninguno.

*Conflicto de intereses:*  
Ninguno que declarar.

Recibido: 31-5-2022  
Corregido: 04-8-2023  
Aceptado: 09-8-2023

1) Médico Especialista en Medicina Interna y Nefrología. Profesor Titular, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

2) Médico Magister en Salud Pública. Profesor Titular, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

3) Médico Especialista en Medicina Interna. Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

mL/minute to 46.16 mL/minute at 30 days. In hospitalized patients, various interventions were chosen suspension of the causal medication, intravenous furosemide, B2 agonists, ion exchange resins, calcium gluconate, glucose-insulin infusion, and intravenous bicarbonate.

**Conclusions:** Severe hyperkalemia associated with combined ACE inhibitors/ARBs + spironolactone therapy is a pathology that continues to occur. Therefore, hydration status, renal function, and serum potassium should be monitored in frequent recipients. Elderly individuals with heart failure and renal failure are the highest-risk population. Henceforward, if possible, do not try to escalate to very high doses of medications when prescribing this combination.

**Keywords:** hyperkalemia, angiotensin-converting enzyme inhibitors, Angiotensin II, spironolactone.

## RESUMEN

**Introducción y objetivo:** Determinar las características clínicas y evolución de los pacientes con hiperpotasemia por consumo crónico de IECA/ARA II más espironolactona, documentados en consulta externa de Medicina Interna-Nefrología, interconsulta o epicrisis de reciente hospitalización. **Materiales y Métodos:** Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, en quienes se documentó niveles de potasio séricos mayores de 5,5 meq/L, asociados a tratamiento combinado de un IECA ó ARAII más espironolactona. Se agruparon los pacientes por enfermedades de base, factores predisponentes, y medicamentos previos relacionados con riesgo de hiperpotasemia. Se incluyeron las variables de laboratorio potasio sérico y creatinina practicadas al ingreso, e informadas en seguimiento hasta por 30 días. Se registro el tipo de manejo ambulatorio y hospitalario que recibieron los pacientes, e intervenciones practicadas. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS 25.0v en español con licencia para la Universidad de Caldas. **Resultados:** El estudio se extendió durante 13 años. Se identificaron 72 pacientes, de los cuales 41 cumplieron los criterios de inclusión, 3,15 pacientes por año: 22 mujeres (54%), con una edad promedio de 74 años. El principal motivo para la prescripción de la combinación

fue hipertensión arterial de difícil manejo, seguido de insuficiencia cardiaca. Con respecto a los medicamentos 54% fueron IECAS, siendo la enalapril el más común, con dosis promedio de 27,75 mg, ARA II losartán 105,5 mg, y espironolactona 35,37 mg. Otros medicamentos prescritos asociados con hiperpotasemia fueron: Beta-bloqueadores, AINEs, heparina, y ninguno consumo de trimetoprim sulfa. El principal factor precipitante por el cual se desencadenó hiperpotasemia fue insuficiencia cardiaca descompensada (bajo gasto cardiaco), e insuficiencia renal aguda de diversos orígenes, ninguno en 13 pacientes (32%) ambulatorios, los cuales no requirieron hospitalización posterior, mejorando con la sola suspensión del IECA/ARA II y/o espironolactona. En pacientes hospitalizados se requirió hemodiálisis en cinco pacientes (12,2%), con un promedio de 2,4, practicadas cada 24 horas. Ningún paciente falleció. La creatinina mostró un descenso importante a lo largo de los 30 días, cambiando la TFG de un valor inicial promedio de 27,82 ml/minuto a 46,16 ml/minuto a los 30 días. En los pacientes hospitalizados se optó por diversas intervenciones: suspensión de la medicación causal, furosemida intravenosa, B2 agonistas, resinas de intercambio iónico, gluconato de calcio, infusión de glucosa-insulina, y bicarbonato intravenoso. **Conclusiones:** La hiperpotasemia severa asociada a terapia combinada IECA/ARAII + espironolactona es una patología que se continua presentando. Se debe vigilar en quienes la reciben con frecuencia el estado de hidratación, función renal y potasio sérico. Los individuos de edad mayor, con insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal son la población de más alto riesgo. En lo posible no tratar de escalar a dosis muy altas de medicamentos cuando se prescribe esta combinación.

**Palabras Clave:** hiperpotasemia, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, angiotensina II, espironolactona.

## INTRODUCCIÓN

El potasio es el principal ion intracelular, y una de sus funciones es mantener el potencial de membrana en reposo, siendo de suma importancia en las células excitables como el músculo cardíaco.

Se define hiperpotasemia a la detección de valores séricos mayores a 5,5 mEq/L, o por arriba del límite superior de la normalidad. Se clasifica según los intervalos de elevación de las cifras en leve (5,5-5,9), moderada (6,0-6,4) y severa (mayor de 6,5) <sup>(1)</sup>. La hiperpotasemia se presenta en la mayoría de los casos cuando a una enfermedad de base en tratamiento se le agrega algún tipo de alteración que afecta la excreción renal de potasio <sup>(2)</sup>. Entre los medicamentos que predisponen a su aparición resaltan los que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) <sup>(3)</sup>.

En años anteriores publicamos nuestra experiencia en la detección de hiperpotasemia en pacientes que recibían terapia combinada inhibidora del SRAA asociada a espironolactona, y generamos recomendaciones o alertas que se deben de tener en cuenta cuando se administra esta combinación. Nuestra vigilancia continuó y ahora presentamos el resultado de 13 años de seguimiento <sup>(3,4)</sup>.

## PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, que asistieron a la consulta externa de Medicina Interna-Nefrología, en quienes se documentó, en el momento de la consulta o por la epicrisis que traían de reciente hospitalización, niveles de potasio séricos mayores de 5,5 mEq/L. También se incluyeron pacientes interconsultados por hiperpotasemia al servicio de nefrología SES-HUC (SES Hospital Universitario de Caldas). Fueron seleccionados los pacientes que recibían al momento de su evaluación en consulta externa o al ingreso de su hospitalización, tratamiento combinado de un IECA o ARAII más espironolactona. Fueron criterios de exclusión: presencia de hiperpotasemia por la administración de una clase diferente de medicamentos, o que se pudiera explicar por otros motivos.

Las variables demográficas analizadas fueron: sexo y edad. Se agruparon los pacientes por enfermedades de base, factores predisponentes para hiperpotasemia, medicamentos previos (IECA o ARA II, y espironolactona con sus respectivas dosis), y otros medicamentos asociados históricamente con cambios en los valores séricos de potasio (AINE's, digital, Beta-bloqueador, trimetoprim sulfá, heparina).

Se incluyeron las variables de laboratorio potasio sérico y creatinina obtenidas al ingreso,

o informadas en seguimiento hasta los 30 días posteriores a su detección. La tasa de filtración glomerular (TFG) se calculó con la fórmula MDRD en los mismos períodos de tiempo. Se registró el tipo de manejo ambulatorio y hospitalario que recibieron los pacientes (servicio y tiempo de hospitalización), intervenciones practicadas: A. solo suspensión de medicamentos IECA/ARAII y/o espironolactona, B. manejo activo: medicamentos para el tratamiento de hiperpotasemia (insulina, beta 2 agonistas, resinas de intercambio iónico, bicarbonato de sodio, calcio intravenoso, furosemida) C. requerimiento de terapia dialítica (número de sesiones practicadas e intervalo)

Para el análisis estadístico, la información se recolectó en una base de datos diseñada en Excel, la cual fue diligenciada por los investigadores y su análisis estadístico se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS 25.0 en español con licencia para la Universidad de Caldas. Para describir a los sujetos, se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas y de frecuencia y proporciones para las cualitativas.

Para el análisis de las diferencias entre los diferentes momentos (inicial, 3, 7 y 30 días) se utilizó la prueba de t para muestras pareadas dada su distribución normal.

No se requirió consentimiento informado de los participantes, puesto que la información ya estaba digitada y no hubo intervención directa de los investigadores con los pacientes. Tampoco se solicitó aprobación del comité de ética por no tratarse de un estudio de intervención.

## RESULTADOS

El estudio se extendió durante 13 años, periodo comprendido entre agosto de 2008 a agosto de 2021. Se identificaron 72 pacientes, en quienes se confirmó la presencia de hiperpotasemia asociada a la prescripción combinada de IECA/ARA II con espironolactona, con un promedio de 5,5 pacientes por año. Al revisar sus historias clínicas se encontró que 31 pacientes no cumplían los criterios de inclusión, principalmente por ausencia de creatinina al ingreso, o potasio en el seguimiento. 41 pacientes fueron finalmente incluidos, 3,15 pacientes por año: 19 hombres (46%) y 22 mujeres (54%), con una edad promedio de  $74 \pm 9,7$  años. El principal motivo

por el que se les había prescrito el tratamiento combinado a los pacientes fue hipertensión arterial de difícil manejo, seguido de insuficiencia cardiaca. Otros motivos referidos por los pacientes del por qué recibían la combinación fueron enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, y nefropatía obstructiva. Es importante anotar que gran número de pacientes presentaba combinación de las enfermedades de base. Con respecto a los medicamentos referidos los IECA correspondieron al 54%, siendo enalapril el más común, con dosis promedio de 27,75 mg; ARA II siendo losartán más frecuente con dosis media 105,5 mg, y la espironolactona 35,37 mg.

Otros medicamentos asociados con la aparición de hiperpotasemia fueron: Beta-

bloqueadores en 18 pacientes (44%), digital y AINEs 7 reportes cada uno (17%). Se detectó un reporte de uso de heparina.

No se detectó un factor precipitante por el cual se desencadenó la hiperpotasemia en 13 pacientes (32%), los cuales se mostraron asintomáticos en la consulta externa. En los otros pacientes la principal característica, que podría haber dado lugar a la hiperpotasemia fue la reducción en la perfusión renal inducida en mayor número por insuficiencia cardiaca descompensada (bajo gasto cardiaco), e insuficiencia renal aguda de diversos orígenes, principalmente deshidratación. Se presentaron algunas situaciones de urgencia en las cuales hubo más de un factor precipitante (**Tabla 1**).

**Tabla 1:** Variables según severidad de hiperpotasemia

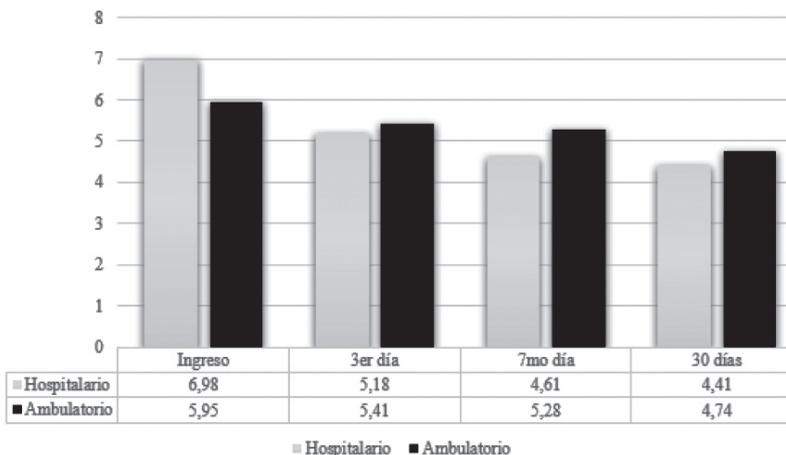
ENFERMEDAD DE BASE	Grado de hiperpotasemia (meq/L)				Total
	Leve 5.5 – 5.9	Moderada 6.0 – 6.4	Severa 6.5 – 6.9	Muy Severa > 7.0	
Hipertensión arterial de difícil manejo	7	11	6	11	35
Insuficiencia cardiaca	6	6	4	6	22
Enfermedad renal crónica	2	6	6	7	21
Diabetes mellitus	5	5	5	4	19
Nefropatía obstructiva	1	2	2	1	6
FACTOR PRECIPITANTE					
Ausencia de factor precipitante	6	5	1	1	13
Insuficiencia cardiaca descompensada	2	3	3	4	12
Insuficiencia renal aguda	0	1	4	6	11
Bloqueo atrio ventricular completo	2	2	0	2	6
Enfermedad diarreaica aguda	0	2	2	1	5
Infección de vías urinarias	1	1	2	1	5

Bloqueo auriculo-ventricular completo se presentó en 6 pacientes en quienes el potasio sérico se encontró en valores mayores a 6,5 meq/L, y fue de carácter transitorio en todos los casos, mejorando con tratamiento.

En los pacientes atendidos ambulatoriamente se realizó electrocardiograma, y si no se detectaba cambios sugestivos de alteraciones que pudieran representar riesgo para el paciente se optó por suspensión de la combinación, y controles de

potasio sérico a los 3,7 y 30 días. Ninguno de los 13 pacientes de manejo ambulatorio requirió hospitalización posterior, presentándose en el curso del tiempo reducción progresiva y significativa en los niveles de potasio y creatinina con la sola suspensión del IECA/ARA II y/o espironolactona. La caída más lenta del potasio sérico en este grupo que en pacientes hospitalizados se interpretó como debido a la ausencia de manejo farmacológico (**Figura 1**).

**Figura 1:** Evolución de potasio hospitalario vs. Ambulatorio



Se requirió hemodiálisis en cinco pacientes (12,2%), quienes presentaron potasio sérico con mediana de 7,97 meq/L, acompañado de alteraciones electrocardiográficas. En este grupo se detectó la prescripción de dosis más altas promedios de losartan y espironolactona. El

número total de sesiones promedio reportada fue de 2,4, practicadas cada 24 horas (según la etiología de la insuficiencia renal aguda e hiperpotasemia), ningún paciente falleció como resultado de la complicación (**Tabla 2**).

**Tabla 2:** Características pacientes que requirieron hemodiálisis (n=5)

	MEDIANA	RIC
EDAD (años)	73	66 – 82)
CREATININA AL INGRESO (mg/dl)	3,41	3,10 – 4,30
CREATININA A 3 DIAS	2,88	2,34 – 3,63
CREATININA A 7 DIAS	3,30	1,55 – 3,72
CREATININA A 30 DIAS	2,12	1,50 – 2,74
POTASIO AL INGRESO	7,97	5,60 – 9,00)
POTASIO 3 DIA	5,54	4,00 – 5,40
POTASIO 7 DIA	4,98	3,84 – 5,60
NUMERO DE HEMODIALISIS		2,4(0,54)

La evolución del potasio en los pacientes hospitalizados en general presentó descenso en todos los pacientes, la mediana al 3er día fue de 5,54 meq/L (descenso del 23%) con un promedio de velocidad de descenso de 0,55 meq/L/ día, en ese punto un 15% de pacientes aún presentaba potasio mayor a 5,5 meq/L. Al séptimo día la mediana era de 4,98 meq/L (descenso del 32%), con velocidad de descenso de 0,14 meq/L/ día, y un 12% de los pacientes aún con potasio mayor a 5,5 meq/L. Al día 30 la media fue de 4,41 meq/L (descenso del 33%), 0 % de pacientes con potasio mayor de 5,5 meq/L. La creatinina también

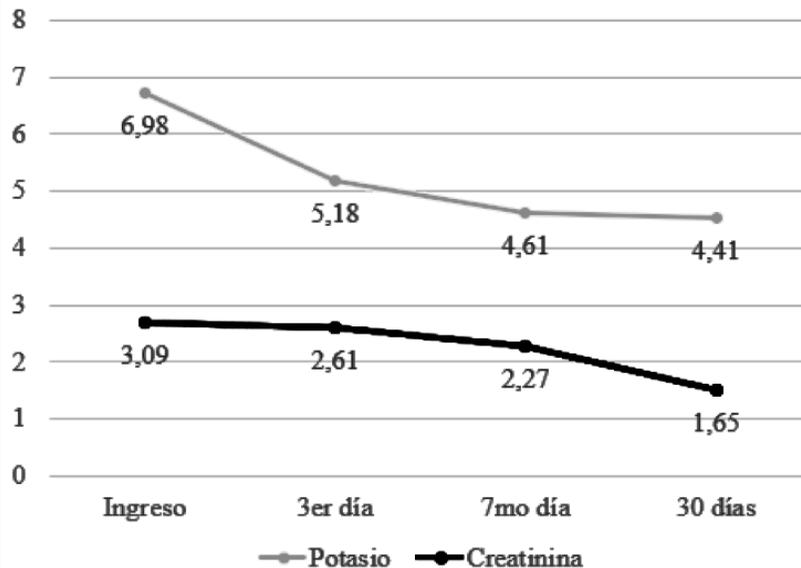
mostro un descenso importante a lo largo de los 30 días, cambiando la TFG de un valor inicial promedio de 27,82 ml/minuto a 46,16 ml/minuto a los 30 días (**Figura 2**).

En los pacientes hospitalizados se optó por diversas intervenciones, según el potasio sérico y los cambios electrocardiográficos, reportándose en toda suspensión de la medicación causal, furosemida intravenosa, B2 agonistas, resinas de intercambio iónico, gluconato de calcio, infusión de glucosa-insulina, y bicarbonato intravenoso. La furosemida se administró intravenosa principalmente en los hiperpotasemicos severos,

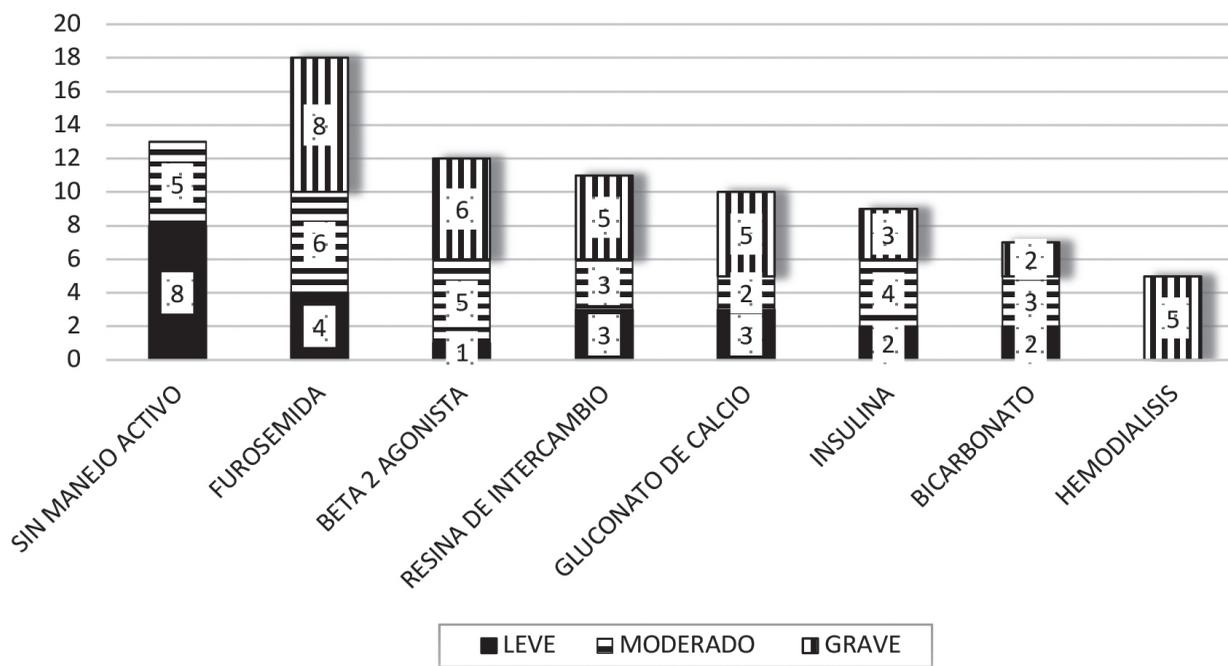
en los cuales se requirió con más frecuencia hemodiálisis, muy probablemente con el propósito de tornarlos poliúricos. En ese grupo también se

observó con mayor frecuencia la utilización de todos los recursos medicamentosos (**Figura 3**).

**Figura 2:** Evolución potasio y creatinina pacientes hospitalizados



**Figura 3:** Tratamiento de hiperpotasemia. Número y tipo de intervenciones



**DISCUSIÓN**

La hiperpotasemia es un desorden electrolítico asociado con arritmias de alto riesgo, siendo el resultado de múltiples mecanismos

como enfermedades crónicas que alteran la excreción corporal de potasio, otras patologías y la exposición a medicamentos que disminuyen la perfusión renal <sup>(5,6)</sup>.

Entre los medicamentos implicados los más importantes son los que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). En pacientes que reciben solo IECA o ARA II cuando la función renal es normal se ha documentado que el riesgo de aparición de hiperpotasemia es muy bajo (0,5-0,9%), pero cuando esta última está alterada hay 6 a 9 veces más alto riesgo de elevación de los niveles de potasio a un valor mayor de 5,5 mEq/L<sup>(7, 8, 9)</sup>. Si el BUN es mayor de 18 mg/dl, y la creatinina mayor de 1,6 mg/dl la incidencia es del 11%,<sup>(10)</sup> pero si la TFG es menor de 30 ml/minuto la aparición de la complicación se eleva al 29%<sup>(11)</sup>, llegando al 38,6% en pacientes con creatinina promedio de 2,3 mg/dl<sup>(12)</sup>.

La combinación de IECA o ARA II con espironolactona se popularizó entre la comunidad médica principalmente ante la mejoría demostrada en la sobrevida de pacientes con falla cardíaca en el estudio RALES<sup>(13,14)</sup>. Sin embargo, la adición de antagonistas mineralocorticoides a pacientes que reciben previamente IECA/ARA II pueden dar lugar a hiperpotasemia en el 2 al 2,7% de los pacientes a 2 semanas de su inicio<sup>(15)</sup>.

Schepkens H y col, en un estudio realizado en Bélgica, informaron 25 pacientes con edad promedio de 74 años, en quienes se presentó hiperpotasemia por recibir la combinación. El 45% requirió ingreso a UCI, en 17 pacientes se practicó hemodiálisis, y 2 pacientes fallecieron. El principal factor desencadenante fue falla renal aguda por deshidratación<sup>(16)</sup>. Wrenger y col en Alemania en un seguimiento de 3 años documentaron 44 pacientes con hiperpotasemia por la combinación, edad promedio 76 años, 79% diabéticos, dosis promedio de espironolactona 88 mg, requiriéndose hemodiálisis en el 84% de los pacientes, y dos fallecieron<sup>(17)</sup>. En Brasil, Cruz y col reportaron 16 pacientes en quienes se encontró asociación de terapia combinada con hiperpotasemia, siendo la falla cardíaca descompensada el principal factor precipitante<sup>(18)</sup>.

Hay otros reportes de caso con un número muy bajo de pacientes, e inclusive en pacientes con función renal normal, y dietas altas en potasio<sup>(19,20,21)</sup>.

En relación a nuestro estudio resaltan los 13 años de recolección de datos y la identificación de 72 pacientes, aunque el subregistro en las historias clínicas, principalmente en los niveles séricos de creatinina y potasio, obligó a descartar el 43% de

las mismas, pero a pesar de ello este es el segundo reporte hasta la fecha con mayor número de casos.

Comparado con nuestras dos publicaciones previas sobre el tema, llama la atención varios aspectos importantes: el aumento en los reportes, lo cual explicaríamos por la mayor prescripción de la combinación, sin practicar los exámenes ni la vigilancia recomendadas, ausencia de reportes de consumo de trimetoprim-sulfa como factor precipitante de la hiperpotasemia, a lo cual puede haber contribuido la alerta que generamos en años anteriores de evitar o vigilar el potasio en pacientes que reciben la combinación, y en quienes es necesaria la prescripción de un antibiótico<sup>(3)</sup>. También llamó la atención la edad promedio de los pacientes, quienes por sus patologías de base es quienes más se benefician de la combinación.

Otro aspecto importante es que no se reportaron muertes, a favor de un manejo precoz de la hiperpotasemia.

Con base en nuestro reporte podemos afirmar que, aunque la terapia combinada de IECA/ARAII con espironolactona ofrece beneficios sustanciales, puede ser segura si se prescribe en dosis más bajas, teniendo sumo cuidado al incrementar las dosis<sup>(22,23)</sup>. También, se deben realizar controles séricos de electrolitos y creatinina, antes del inicio de la medicación y/o cambio de dosis, continuando con los controles periódicos, poniendo especial atención en la aparición de interurrencias clínicas.

## CONCLUSIÓN

La hiperpotasemia severa asociada a terapia combinada IECA/ARAII más espironolactona es una complicación que se continúa presentando. La vigilancia periódica del estado de hidratación de los pacientes, función renal y potasio sérico se debe practicar rutinariamente. Los individuos de mayor edad, con insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, es la población de más alto riesgo. En lo posible, evitar altas dosis de medicamentos cuando se prescriben en combinación.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, Grams ME, Hemmelgarn BR et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney disease: conclusion from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 2020; 97:42-61.

- 2) Palmer BF, Clegg DJ. Hyperkalemia. *JAMA* 2015;314:2405-2406
- 3) Restrepo C A. ¿Es segura la combinación de IECA o ARA II con espironolactona? *Acta Med Colomb* 2005;30:255-260.
- 4) Aguirre M, Medina J E, Chacón J A, Restrepo C A. Uso de IECA o ARA II más espironolactona y su relación con hiperkalemia en pacientes ambulatorios. *Acta Med Colomb* 2007;32:212-218
- 5) Sood MM, Sood AR, Richardson R. Emergency management and commonly encountered outpatient scenarios in patients with hyperkalemia. *Mayo Clin Proc.* 2007;82: 1553-1561.
- 6) Ponce SP, Jennings AE, Madias NE, Harrington JT. Drug-induced hyperkalemia. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64:357-370.
- 7) Jun HR, Kim H, Lee SH, Cho JH, Lee H et al. Onset of hyperkalemia following the administration of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker. *Cardiovasc Ther* 2021; 2021:5935149.
- 8) Espinel E, Joven J, Gil I, Suñe P, Renedo B, Fort J, et al. Risk of hyperkalemia in patients with moderate chronic kidney disease initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor 13. blockers: A randomized study. *BMC Res Notes* 2013; 6:306,
- 9) Raebel MA. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Cardiovasc Ther* 2012;30: e156-66).
- 10) Reardon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry? *Arch Intern Med* 1998; 158:26-32.
- 11) Bandak G, Sang Y, Gasparini A, Chang AR, Ballew SH, Evans M, et al. 14. Hyperkalemia after initiating renin-angiotensin system blockade: The Stockholm creatinine measurements (SCREAM) project. *J Am Heart Assoc* 2017; 6.pii: e005428.
- 12) Ahuja TS, Freeman D Jr., Mahnken JD, Agraharkar M, Siddiqui M, Memon A, et al. Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Nephrol* 2000; 20:268-272
- 13) Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
- 14) The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996; 78:902-907
- 15) Sinnott SJ, Mansfield KE, Schmidt M, Bhaskaran K, Smeeth L et al Biochemical monitoring after initiation of aldosterone antagonist therapy in users of renin-angiotensin system blockers: a UK primary care cohort study. *BMJ Open* 2017;7:e018153
- 16) Schepkens H, Vanholder R, Billiow JM, Lameire N. Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am J Med* 2001;110: 438-441.
- 17) Wrenger E, Muller R, Moesenthin M, Welte T, Frolich JC et al. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. *BMJ* 2003; 327: 147-149.
- 18) Cruz CS, Cruz AA, Marcílio de Souza CA; Hyperkalaemia in congestive heart failure patients using ACE inhibitors and spironolactone, *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18, 1814-1819.
- 19) Odawara M, Asano M, Yamashita K. Life-treatening hyperkalaemia caused by angiotensin-converting enzyme-inhibitor and diuretic. *Diabet Med* 1997; 14: 169-170.
- 20) Dixit A, Majumdar G, Tewari P. Hyperkalemia in ambulant postcardiac surgery patients during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor, spironolactone, and diet rich in potassium: A report of two cases and review of literature. *Ann Card Anaesth* 2019; 22: 162-168.
- 21) Erden I, Yalcin S, Ozhan H. Syncope cused by hyperkalemia during use of a combined therapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor and spironolactone. *Kardiolog Pol* 2021; 68: 1043-1045.
- 22) Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2009;374(9704):1840-1848.
- 23) Burgess E, Muirhead N, de Cotret PR, Chiu A, Pichette V et al. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 893-900.