

Opciones terapéuticas futuras para el tratamiento de la hiperpotasemia crónica

Joaquín Manrique¹, Enrique Morales²

¹ Servicio de Nefrología, Complejo Hospital de Navarra, Pamplona

² Servicio de Nefrología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Monogr. Nefrol. 2019;1(1):33-41

Resumen

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) con diabetes mellitus o enfermedad cardiovascular que reciben tratamiento con bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) forman uno de los grupos de pacientes con mayor riesgo de desarrollar hiperpotasemia. El tratamiento de la hiperpotasemia es complejo y, en muchas ocasiones, está limitado a un escaso número de estrategias terapéuticas y continúa siendo un reto para los nefrólogos y otros especialistas en el abordaje de pacientes con patología renal o cardíaca, para los cuales las estrategias de prevención y tratamiento no se han modificado considerablemente en los últimos años. Sin embargo, los nuevos fármacos para su tratamiento, patiomer y ZS-9, han demostrado eficacia en la reducción de los niveles de potasio sérico con un buen perfil de seguridad. Su uso nos permitirá mantener el efecto cardiorrenal protector a las dosis necesarias de los inhibidores del SRAA en los pacientes de riesgo, lo que se podrá traducir en mejor calidad de atención a los pacientes con ERC y enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: hiperpotasemia; enfermedad renal crónica; quelantes del potasio; patiomer; zirconio y sodio; inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Introducción

La hiperpotasemia es un trastorno electrolítico frecuente que acompaña a numerosos cuadros fisiopatológicos. Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) con diabetes mellitus o enfermedad cardiovascular que reciben tratamiento con bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) son uno de los grupos de pacientes con mayor riesgo de desarrollar hiperpotasemia. Diversos estudios ponen de manifiesto el incremento de la incidencia de la hiperpotasemia de forma paralela al avance de la ERC, mientras que otros resaltan un incremento en la morbimortalidad^{1,2}. La combinación de diferentes factores en los pacientes con predisposición, como la ingesta en exceso de alimentos ricos en potasio en la dieta, la alteración de su distribución intra- y extracelular o el déficit de excreción, son los mecanismos que, por lo general, contribuyen a la hiperpotasemia. Todo ello se traduce en episodios recurrentes de hiperpotasemia en los pacientes con ERC y en combinación con otros factores, como la toma de inhibidores del SRAA. Por tanto, la hiperpotasemia continúa siendo un reto para los nefrólogos y otros especialistas en el abordaje de pacientes con patología renal o cardíaca, en los cuales las estrategias de prevención y trata-

Correspondencia: Enrique Morales
emorales@senefro.org

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

miento no se han modificado considerablemente en los últimos 50 años³.

¿De qué opciones se dispone para el tratamiento de la hiperpotasemia crónica en los pacientes con ERC actualmente?

El tratamiento de la hiperpotasemia es complejo y, en muchas ocasiones, está limitado a un escaso número de estrategias terapéuticas. Aunque el objetivo a corto plazo es estabilizar la membrana cardíaca para prevenir arritmias y fomentar el paso de potasio al espacio intracelular, el objetivo último es eliminar el exceso de potasio del organismo. El tratamiento de la hiperpotasemia crónica asintomática representa un reto diferente al tratamiento agudo, encaminado a prevenirla actuando sobre los defectos crónicos de la homeostasis del potasio. Las medidas iniciales habitualmente incluyen estrategias que van desde la restricción del contenido de potasio de la dieta hasta la modificación de dosis o suspensión de fármacos hiperpotasémicos, o el control de la acidosis metabólica. Además, el uso de fármacos, como los diuréticos del asa o el bicarbonato sódico, las resinas de intercambio catiónico o la fludrocortisona en los casos de pacientes con insuficiencia suprarrenal o hipoaldosteronismo hiporreninémico, es una estrategia habitual. Lamentablemente, los fármacos con mayor potencial de producir hiperpotasemia son los inhibidores del SRAA que se administran a los pacientes con comorbilidades debido a los efectos clínicos beneficiosos que presentan, habitualmente con diferentes grados de insuficiencia renal donde su uso se vuelve especialmente difícil. Aunque su suspensión o reducción de dosis resuelve el problema la mayoría de las veces, se priva a estos pacientes de sus efectos beneficiosos, por lo que estrategias encaminadas a mantener u optimizar sus dosis serían muy deseables.

Como la educación dietética para la reducción del contenido de potasio de la dieta continúa siendo uno de los pilares fundamentales, esta debe ser una de las claves de cualquier medida preventiva en

nuestros pacientes. No está exenta de limitaciones al suponerle al paciente un esfuerzo de difícil seguimiento y cumplimiento. El bicarbonato sódico puede ser empleado en aquellos pacientes con hiperpotasemia y acidosis metabólica aunque una de sus principales limitaciones es la sobrecarga de sodio y el incremento de volemia en pacientes susceptibles (ERC o patología cardíaca), lo que suele requerir asociación con diuréticos del asa. Aunque los datos son limitados, el tratamiento diurético crónico probablemente sea efectivo a largo plazo al aumentar la excreción urinaria de potasio, en especial en pacientes con ERC de leve a moderada³.

Las resinas de intercambio catiónico, entre las cuales destaca el poliestirensulfonato sódico (PSS), que fue aprobado por la FDA en 1958 (antes del uso generalizado de la diálisis), han constituido el tratamiento clásico de la hiperpotasemia crónica⁴. Resulta curioso recordar el ensayo clínico publicado en NEJM en 1961 sobre su uso a dosis entre 20 y 60 g diarios en 32 pacientes con ERC e insuficiencia renal aguda, en los cuales se describía un descenso de 0,9 mEq/l en las primeras 24 horas tras la administración del fármaco³. Posteriormente, se añadió sorbitol a su formulación para contrarrestar el estreñimiento que producía (20 g por cada 15 g de producto)⁵. La forma sódica podía asociarse con la aparición de edemas e incremento de la presión arterial en los pacientes con ERC, por lo que era utilizado con limitación en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. El único estudio de distribución aleatoria realizado en el cual 33 pacientes con ERC e hiperpotasemia (5-5,9 mEq/l) recibieron 30 g de PSS sin sorbitol durante 7 días mostró superioridad frente al placebo en la reducción de los niveles de potasio, pero con limitada evidencia de su seguridad⁶. Años después, la eficacia y seguridad de PSS continúa cuestionada. Estudios en pacientes normopotasémicos, en los cuales se determinaba la medición estricta de potasio fecal tras administración de PSS comparado con placebo, no han mostrado incrementos importantes de su eliminación digestiva⁷; 30 g de resina apenas eliminaban 40 mEq/l de potasio (*Kayexalate FDA drug labeling*). Esta limitada eficacia, junto con revisiones sistemáticas que han descrito importantes efectos gastrointestinales, llevó a la FDA a emitir una

alerta en 2009, en que se restringía su uso y se contraindicaban las resinas con alto contenido de sorbitol en pacientes con íleo o en tratamiento opiáceo, en pacientes con obstrucción intestinal o enfermedad intestinal subyacente (colitis ulcerosa o colitis por *Clostridium difficile*) por el alto riesgo de necrosis intestinal. En una revisión del año 2013 se describieron 58 casos de complicaciones gastrointestinales con elevada mortalidad (33%) en relación con su uso⁸. No está claro si la toxicidad gastrointestinal de PSS está relacionada con factores predisponentes o el sorbitol es el responsable, como algunos estudios experimentales han descrito⁸. Además, a diferencia de sus efectos inmediatos, pocos estudios han evaluado la eficacia y seguridad de PSS en el tratamiento de la hiperpotasemia crónica. En España se ha comercializado la forma de poliestirensulfonato cálcico, formulación que no está exenta de los problemas gastrointestinales descritos, incluyendo el estreñimiento.

En definitiva, la hiperpotasemia es un hallazgo frecuente en los pacientes con ERC por inadecuado control renal y el uso de medicaciones concomitantes, como los inhibidores del SRAA. Llevamos 5 décadas aplicando estrategias que limitan el uso y condicionan la retirada o disminución de dosis de la inhibición del SRAA, lo que conduce a una clara desventaja en nuestros pacientes⁹. Debido a las limitaciones descritas en el tratamiento de la hiperpotasemia crónica, con pautas no bien establecidas, y las dudas sobre el uso de poliestirensulfonato es necesario encontrar nuevas terapias para el control del potasio que puedan superar las limitaciones actuales (tabla 1).

Nuevos tratamientos

Dos nuevas terapias han sido desarrolladas para el tratamiento de la hiperpotasemia crónica, patiromer y ciclosilicato de zirconio y sodio (ZS-9), cuyas diferencias se describen en la tabla 2. Patiromer es un polímero orgánico esférico (aproximadamente, 100 micras de diámetro), no absorbible, sin sodio, formulado como un polvo para la suspensión (para reconstituir en 80 ml de agua). En el colon, donde

Tabla 1. Características de un quelante del potasio ideal

Eficaz	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de los niveles de potasio sérico • Rápida actuación y mantenida en el tiempo • Eficaz en diferentes grupos de pacientes con distintas comorbilidades: ERC, diabéticos, patología cardíaca, mayores o combinación de las diferentes patologías • Permitir el uso combinado con bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona
Seguro y bien tolerado	<ul style="list-style-type: none"> • Buen perfil de efectos adversos y de seguridad • Escasas o nulas interacciones con otros fármacos • Sabor agradable y bien tolerado

las concentraciones de potasio son más elevadas, se une a este mineral, que es intercambiado por calcio, lo que produce un aumento de su excreción fecal. El uso de calcio como ion intercambiable generó dudas iniciales sobre su potencial de hipercalcemia, que fueron disipadas en un estudio de fase I en individuos sanos, donde se observó que una pequeña fracción de este calcio está disponible para su absorción y el resto continúa unido a patiromer y se excreta por vía digestiva. Incluso el calcio forma pequeños complejos con aniones como fosfato, lo que contribuye a controlar modestamente los niveles de fosfato¹⁰. Patiromer contiene 4 g de sorbitol por cada 8,4 g de producto (dosis inicial), el inicio de acción se estima a partir de la cuarta a la séptima hora tras la ingesta y tiene una duración de 12 a 24 h⁵.

En los estudios clínicos publicados, patiromer disminuye eficazmente los niveles séricos de potasio en pacientes de alto riesgo en tratamiento con inhibidores del SRAA, incluyendo aquellos con insuficiencia cardíaca, ERC y nefropatía diabética¹¹. El estudio OPAL-HK es un ensayo clínico de distribución aleatoria y controlado con placebo en

Tabla 2. Principales diferencias entre patiromer y ciclosilicato de zirconio y sodio (adaptado de Tamargo J et al. y Di Lullo L et al.)^{25,27}

	Patiromer	Ciclosilicato de zirconio y sodio
Estructura	Polímero orgánico	Microporo
Mecanismo de acción	Cambio de K por Ca y favorece su excreción por heces	Cambio de K por Na e H ⁺ y favorece su excreción
Selectividad	K y Mg	K y NH ₄
Posología	Desde 8,4 hasta 25,2 g al día por vía oral	10 g por vía oral 3 veces al día
Contenido de sodio	No contiene sodio	1 g de sodio por cada 10 g
Contenido de sorbitol	8,4 g (4 g de sorbitol)	No contiene sorbitol
Lugar de la acción	Colon	Aparato gastrointestinal
Inicio de acción	4-7 horas	1 hora
Duración de la acción	12-24 horas	No está claro, alrededor de 4-12 horas
Eficacia	Confirmada en estudios de distribución aleatoria 76% de normopotasemia en 4 semanas	Confirmada en estudios de distribución aleatoria 98% de normopotasemia en 48 horas
Tolerabilidad	Buena	Buena
Seguridad	Estreñimiento Hipomagnesemia	Hipopotasemia Edemas

Ca: calcio; H⁺: hidrogeniones; K: potasio; Mg: magnesio; Na: sodio; NH₄: amonio.

fase III, en el cual 243 pacientes ambulatorios con ERC (filtrado glomerular renal [FGR] de 15 a 59 ml/min/1,73 m²) e hiperpotasemia (potasio sérico de 5,1 a 6,4 mEq/l) en tratamiento con una dosis estable de un inhibidor del SRAA recibieron 4,2 o 8,4 g de patiromer 2 veces al día durante 4 semanas. La disminución media del potasio sérico fue 1,0 mEq/l (0,6 y 1,2 mEq/l con 4,2 y 8,4 g, respectivamente) y el 75% de los pacientes alcanzaron el potasio sérico objetivo entre 3,8 y 5,0 mEq/l a las 4 semanas¹¹. La segunda parte del estudio incluyó a 107 pacientes (el 50% diabéticos, el 50% ERC con FGR < 30 ml/min y el 40% con historia de insuficiencia cardíaca crónica) que habían alcanzado el potasio sérico objetivo durante el período inicial de 4 semanas, distribuidos aleatoriamente para recibir patiromer o placebo durante otras 8 semanas. El potasio se mantuvo estable en los pacientes que continuaron con patiromer y aumentó en 0,7 mEq/l en los individuos asignados

a placebo con mayor incidencia de hiperpotasemia (el 60 frente al 15%). Además, más del 94% de los pacientes que recibieron tratamiento con patiromer pudieron continuar con el tratamiento con los fármacos inhibidores del SRAA¹². Los efectos adversos graves fueron poco frecuentes, el estreñimiento fue el efecto secundario más común y la hipomagnesemia grave (magnesio < 1,4 mg/dl) se desarrolló en el 3% de los pacientes. En un análisis *post hoc* del estudio, patiromer demostró un descenso de los niveles de aldosterona sérica que se acompañó de una disminución de la presión arterial sistólica y diastólica, y de la albuminuria como efecto pleiotrópico¹³. Estos efectos reno- y cardioprotectores deberán ser confirmados en futuros estudios.

El estudio AMETHYST-DN evaluó el efecto de patiromer en 306 diabéticos con nefropatía (FGR de 15-59 ml/min/1,73 m²) e hiperpotasemia leve o mo-

derada (potasio sérico entre 5,1 y 5,5 o entre 5,6 y 5,9 mEq/l, respectivamente) durante 52 semanas^{14a}. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir patiromer a dosis crecientes (de 4,2 a 16,8 g 2 veces al día). Todos los pacientes fueron tratados con dosis estables de inhibidores del SRAA, a menudo en combinación con espironolactona. El descenso de potasio fue proporcional a la gravedad inicial de la hiperpotasemia y a la dosis de patiromer, y se mantuvieron normopotasémicos el 77-95% de los pacientes a las 52 semanas y se observó un repunte del potasio sérico a los 3 días en aquellos que interrumpieron patiromer (fig. 1; ficha técnica de patiromer)^{14b}.

El tratamiento con inhibidores del SRAA se mantuvo en el 94% de los pacientes tratados después de 12 semanas. Los efectos secundarios más comunes relacionados con el tratamiento incluyeron estreñimiento (6,3%) e hipomagnesemia (8,6%)^{14a}.

Una de las limitaciones de los ensayos OPAL-HK y AMETHYST-DN se encuentra en el hecho de que solo la mitad de los pacientes recibieron diuréticos del asa o tiazidas y, aunque se les recomendó dieta

baja en potasio, la dieta no estaba controlada. Sin embargo, un análisis *post hoc* posterior del estudio OPAL-HK ha demostrado similar eficacia de patiromer en los pacientes tratados y no tratados con diuréticos¹⁵. En el estudio TOURMALINE se observó eficacia similar de patiromer ingerido con alimento o sin él tras 4 semanas de tratamiento (el 82,5 y el 87,3% de los pacientes consiguieron el objetivo de potasio de 3,8-5 mEq/l, respectivamente)¹⁶.

En una revisión sistemática publicada por Meaney et al. en 2017, patiromer reduce de manera importante el potasio a los 3 días y a las 4 semanas del inicio de tratamiento¹⁷. El nivel de reducción depende de la gravedad de la hiperpotasemia inicial y es eficaz cuando se trata de mantener la normopotasemia en este tiempo¹⁷. Recientemente, el estudio PEARL-HF ha evaluado el efecto de patiromer en 63 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, ERC y potasio sérico entre 4,3 y 5,1 mEq/l que iniciaron tratamiento con inhibidor de aldosterona (espironolactona, 25 mg iniciales y 50 mg al finalizar) durante un período de 8 semanas. El 90,5% de los pacientes mantuvieron una caemia de 3,5 a 5,5 mEq/l y el 84%, por debajo de 5,1 mEq/l con

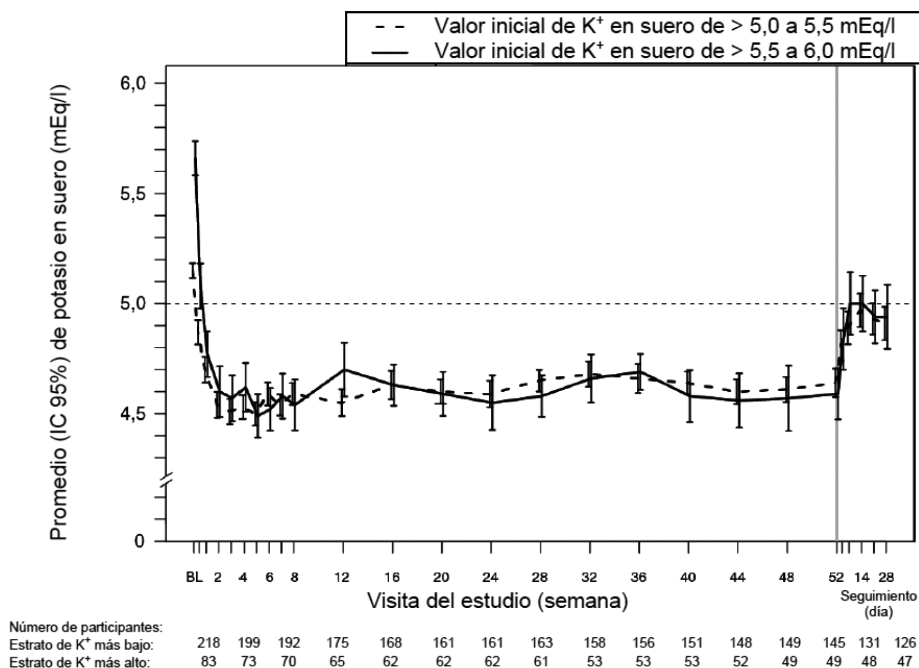


Figura 1. Efecto de patiromer en los niveles séricos de potasio en pacientes con hiperpotasemia y enfermedad renal crónica a largo plazo, durante 52 semanas (ficha técnica de Veltassa[®])^{14b}.

dosis iniciales de patiromer de 16,8 mg y titulación individual en función de la calemia posterior¹⁸.

Otro aspecto que debe tenerse en cuenta en la regulación de patiromer, además de sus potenciales efectos gastrointestinales o la hipomagnese-mia, es su capacidad *in vitro* de unión a otros medicamentos en el aparato gastrointestinal. Se han identificado interacciones clínicamente importantes con ciprofloxacino, levotiroxina y metformina, por lo que se recomienda su toma diferida, un mínimo de 3 horas después de otras medicaciones, para evitar problemas en pacientes polimedicados^{17,19}.

El ciclosilicato de zirconio y sodio (ZS-9) es un compuesto cristalino inorgánico microporoso no absorbible que intercambia iones de sodio e hidrógeno por potasio a lo largo del tránsito intestinal, de color blanco y formulado como un polvo para la suspensión (para reconstituir en 45 ml de agua). El tamaño de su poro lo vuelve muy selectivo para el potasio comparado con calcio o magnesio. No contiene sorbitol aunque contiene, aproximadamente, 1.000 mg de sodio por cada 10 g de producto. Su

efecto hipopotasémico es dependiente de la dosis y consigue mayores reducciones con niveles más altos de potasio²⁰. El inicio de acción es rápido y se estima a la hora de la ingesta (entre 1 y 6 horas) y parece que la duración está entre 4 y 12 horas⁵.

La eficacia de ZS-9 en pacientes ambulatorios hiperpotasémicos se evaluó en 2 ensayos casi idénticos de fase III, de distribución aleatoria y controlados con placebo. En el estudio HARMONIZE, 258 pacientes adultos con hiperpotasemia persistente (potasio sérico mayor o igual a 5,1 mEq/l) recibieron 10 g de ZS-9 3 veces al día durante un período de 48 horas²¹. El 70% de los individuos tenían un FGR inferior a 60 ml/min, el 70% estaba tomando un inhibidor del SRAA y la mayoría presentaba, entre sus comorbilidades, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus o ambas. El 92% de los pacientes normalizaron sus niveles de potasio sérico (media inicial: de 5,6 a 4,5 mEq/l) a las 48 horas y posteriormente fueron distribuidos aleatoriamente para recibir 5, 10 o 15 g de ZS-9 una vez al día o placebo durante 4 semanas. Los niveles medios de potasio sérico a los 28 días fueron considerablemente más bajos con las diferentes dosis de ZS-9 (4,8, 4,5 y

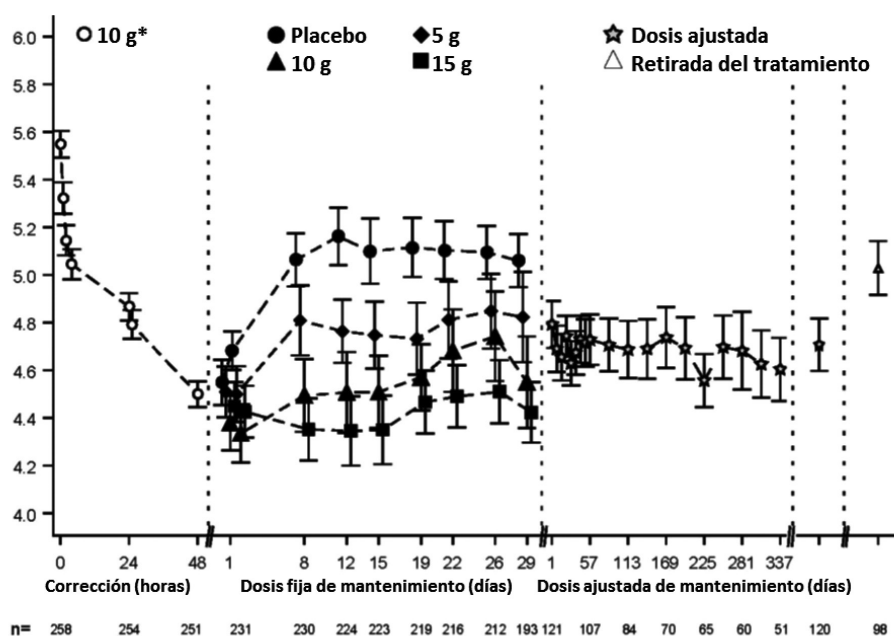


Figura 2. Estudio comparativo entre ciclosilicato de zirconio y sodio, y placebo sobre los niveles séricos de potasio en pacientes con hiperpotasemia y enfermedad renal crónica, fases de corrección y mantenimiento con dosis fija o ajustada (ficha técnica de Lokelma[®])²⁶.

4,4 mEq/l con dosis de 5, 10 y 15 g, respectivamente) en comparación con el placebo (5,1 mEq/l; fig. 2). Paralelamente, la proporción de pacientes normopotasémicos al final del estudio fue considerablemente mayor con ZS-9 (del 71 al 85% en comparación con el 48% con placebo)^{21,22}. En el otro estudio de fase III, 753 pacientes adultos con potasio sérico entre 5,0 y 6,5 mEq/l (el 74% con ERC y FGR inferior a 60 ml/min, el 67% en tratamiento inhibidor del SRAA, el 60% con diabetes y el 40% con insuficiencia cardíaca) fueron distribuidos aleatoriamente para recibir dosis de ZS-9 de 1,25, 2,5, 5 o 10 g 3 veces al día durante 48 horas. El 72% de los pacientes alcanzó unas cifras de potasio sérico de 3,5 a 4,9 mEq/l a las 48 horas. En una segunda fase de mantenimiento, 123 pacientes fueron reasignados para recibir la misma pauta, pero una vez al día, de 11 meses de duración. El porcentaje de individuos con un promedio de potasio sérico inferior a 5,1 mEq/l fue del 88% (fig. 2). El potasio sérico a las 2 semanas fue considerablemente menor en los pacientes que recibieron dosis de ZS-9 entre 5 y 10 g en comparación con placebo (aproximadamente, 0,3 y 0,5 mEq/l, respectivamente), pero no con las dosis de 1,25 y 2,5 g²². En el perfil de seguridad, cabría destacar que los efectos adversos graves fueron poco frecuentes y no difirieron considerablemente de los del placebo. En el estudio HARMONIZE, por su efecto liberador de sodio, ZS-9 presentó mayor frecuencia de edemas con las dosis elevadas (el 6 y el 14% frente al 2% en el grupo placebo) y cabe destacar hasta el 15% de efectos adversos en el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca.

Un efecto que cabe destacar de ZS-9 es su precocidad en el inicio de la acción. En ambos ensayos, la disminución más pronunciada del potasio sérico fue durante las primeras 4 horas de tratamiento. Esta acción sugiere un efecto agudo en la secreción intestinal de potasio, en lugar de simplemente una reducción de la absorción de potasio. Una limitación que cabe destacar es que ninguno de los ensayos evaluó la eficacia y la seguridad a largo plazo de ZS-9, y ninguno de los 2 estudió a pacientes con ERC avanzada²². Al igual que para patiromer, ZS-9 tiene capacidad *in vitro* de unión a otros medicamentos en el aparato gastrointestinal, por lo que se

recomienda separarlo 2 horas de la toma de otras medicaciones.

La capacidad de estas nuevas herramientas terapéuticas de corregir la hiperpotasemia, mantener a los pacientes normopotasémicos y posibilitar el uso de inhibidores del SRAA en pacientes con historia de hiperpotasemia permitirá liberar parcialmente a los pacientes en riesgo de dietas restrictivas, algunas de ellas con aspectos nutricionales beneficiosos y contrastados (frutas, verduras, fibra, etc.). Aunque ninguno de los ensayos publicados hasta la fecha ha comprobado específicamente la liberalización de la dieta en los pacientes con ERC, esta podría ser un área de estudio que podría contribuir a mejorar la calidad de vida y, además, los pacientes podrían beneficiarse de los efectos favorables de los alimentos restringidos²³. Publicaciones más recientes que vienen a confirmar los efectos beneficiosos de patiromer y ZS-9 son el metaanálisis de Shaefer et al. publicado recientemente²⁴ o la revisión sistemática de Meaney et al. de 2017¹⁷ sobre las opciones para controlar la hiperpotasemia crónica en pacientes con inhibidores del SRAA. Las resinas de intercambio catiónico, como el PSS, no son un tratamiento eficaz en el uso crónico de estos pacientes y se acompañan de importantes efectos adversos en su uso a largo plazo. Sin embargo, patiromer y ZS-9 demostraron eficacia en el control del potasio frente al placebo en pacientes con ERC o patología cardíaca a lo largo del tiempo, lo que permite iniciar, mantener o titular las dosis de inhibidores del SRAA con seguridad^{5,17}.

Conclusiones

Los estudios previos demuestran que patiromer y ZS-9 son fármacos eficaces en la reducción de los niveles de potasio sérico con un buen perfil de seguridad. Su uso nos permitirá mantener el efecto cardiorrenal protector a las dosis necesarias de los inhibidores del SRAA en los pacientes de riesgo, lo que se podrá traducir en mejor calidad de atención en los pacientes con ERC y enfermedad cardiovascular. Además, su incorporación abre una oportunidad para el uso de fármacos bloqueantes de los

receptores de los mineralocorticoides (espirolactona, eplerenona, finerenona, etc.), que favorecen el control de la proteinuria y tienen un efecto cardionefroprotector, y disminuyen la morbimortalidad de los pacientes con patología cardíaca crónica. Sin embargo, es imposible no dejar abiertas ciertas cuestiones que necesitaremos resolver en el futuro próximo: ¿podrá utilizarse patiromer o ZS-9 en el tratamiento de las hiperpotasemias agudas? ¿Podrán patiromer y ZS-9 facilitar la titulación de los inhibidores del SRAA a las dosis máximas recomendadas en las guías clínicas en pacientes de alto riesgo que de otra manera no los tolerarían debido a la hiperpotasemia? ¿Encontraremos los mismos efectos beneficiosos en el mundo real, es decir, en pacientes ancianos con gran comorbilidad (diabéticos, patología cardiovascular, etc.) y polimedicados? ¿Nos permitirán estos fármacos tener menos restricciones dietéticas en nuestros pacientes y mejorar su calidad de vida? ¿Se realizarán estudios de comparación directa entre patiromer y ZS-9 para determinar cuál es la alternativa terapéutica más efectiva y segura?

Conflicto de intereses

Los Dres. Joaquín Manrique y Enrique Morales declaran que han recibido ayudas externas relacionadas con la realización del trabajo en forma de financiación directa y recursos no financieros para las reuniones de preparación del monográfico de Vifor Fresenius y que han recibido remuneración económica de Vifor Fresenius en concepto de presentaciones en congresos, foros y *meetings* vinculados con 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 tratamiento de la hiperpotasemia es complejo y está restringido a un escaso número de opciones terapéuticas. Por este motivo, es necesario encontrar nuevas estrategias para superar esta limitación.
- Patiromer y ZS-9 son fármacos eficaces en la reducción de los niveles de potasio sérico con un buen perfil de seguridad.
- El uso de fármacos eficaces en el control de la hiperpotasemia permitirá mantener el efecto cardiorrenal protector de los inhibidores del SRAA en los pacientes con ERC y enfermedad cardiovascular.

Referencias bibliográficas

1. Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, Sanchez RG, Pedersen L, Adelborg K, et al. Elevated potassium levels in patients with chronic kidney disease: occurrence, risk factors and clinical outcomes—a Danish population-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:1610-20.
2. Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, Jing J, McAllister CJ, Greenland S, et al. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:999-1007.
3. Sterns RH, Grieff M, Bernstein PL. Treatment of hyperkalemia: something old, something new. *Kidney Int.* 2016;89:546-54.
4. Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:653-62.

5. Beccari MV, Meaney CJ. Clinical utility of patiromer, sodium zirconium cyclosilicate, and sodium polystyrene sulfonate for the treatment of hyperkalemia: an evidence-based review. *Core Evid.* 2017;12:11-24.
6. Lepage L, Dufour AC, Doiron J, Handfield K, Desforges K, Bell R, et al. Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:2136-42.
7. Gruy-Kapral C, Emmett M, Santa Ana CA, Porter JL, Fordtran JS, Fine KD. Effect of single dose resin-cathartic therapy on serum potassium concentration in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:1924-30.
8. Harel Z, Harel S, Shah PS, Wald R, Perl J, Bell CM. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. *Am J Med.* 2013;126:264.e269-224.
9. Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker use, and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:650-8.
10. Bushinsky DA, Spiegel DM, Gross C, Benton WW, Fogli J, Hill Gallant KM, et al. Effect of patiromer on urinary ion excretion in healthy adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1769-76.
11. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med.* 2015;372:211-21.
12. Weir MR, Bushinsky DA, Benton WW, Woods SD, Mayo MR, Arthur SP, et al. Effect of Patiromer on Hyperkalemia Recurrence in Older Chronic Kidney Disease Patients Taking RAAS Inhibitors. *Am J Med.* 2018;131:555-564.e553.
13. Weir MR, Bakris GL, Gross C, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Treatment with patiromer decreases aldosterone in patients with chronic kidney disease and hyperkalemia on renin-angiotensin system inhibitors. *Kidney Int.* 2016;90:696-704.
- 14a. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, et al. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314:151-61.
- 14b. Veltassa® Ficha Técnica ©EMA [1995-2019]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-registry/2017/20170719138227/anx_138227_es.pdf.
15. Weir MR, Mayo MR, Garza D, Arthur SA, Berman L, Bushinsky D, et al. Effectiveness of patiromer in the treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease patients with hypertension on diuretics. *J Hypertens.* 2017;35(Suppl 1):S57-63.
16. Pergola PE, Spiegel DM, Warren S, Yuan J, Weir MR. Patiromer lowers serum potassium when taken without food: Comparison to dosing with food from an open-label, randomized, parallel group hyperkalemia study. *Am J Nephrol.* 2017;46:323-32.
17. Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J. Systematic review and meta-analysis of patiromer and sodium zirconium cyclosilicate: A new armamentarium for the treatment of hyperkalemia. *Pharmacotherapy.* 2017;37:401-11.
18. Pitt B, Bushinsky DA, Kitzman DW, Ruschitzka F, Metra M, Filippatos G, et al. Evaluation of an individualized dose titration regimen of patiromer to prevent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease. *ESC Heart Fail.* 2018;5:257-66.
19. Lesko LJ, Offman E, Brew CT, Garza D, Benton W, Mayo MR, et al. Evaluation of the potential for drug interactions with patiromer in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017;22:434-46.
20. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med.* 2015;372:222-31.
21. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, Qunibi WY, Spinowitz B, Packham D, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:2223-33.
22. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, Piña IL, McCullough PA, Filippatos G, et al. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:1050-6.
23. Palmer BF, Clegg DJ. Treatment of abnormalities of potassium homeostasis in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24:319-24.
24. Schaefer JA, Gales MA. Potassium-binding agents to facilitate renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor therapy. *Ann Pharmacother.* 2016;50:502-10.
25. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. New therapeutic approaches for the treatment of hyperkalemia in patients treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018;32:99-119.
26. Lokelma® Ficha Técnica ©EMA [1995-2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lokelma-epar-product-information_en.pdf.
27. Di Lullo L, Ronco C, Granata A, Paoletti E, Barbera V, Cozzolino M, et al. Chronic hyperkalemia in cardiorenal patients: Risk factors, diagnosis, and new treatment options. *Cardiorenal Med.* 2019;9:8-21.