



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Zirconium Ciclosilicato (Lokelma®) en el tratamiento de la hiperpotasemia.

IPT, 21/2021. V2

Fecha de publicación: 3 de junio de 2021<sup>†</sup>

## INTRODUCCIÓN

La hiperpotasemia es una alteración electrolítica frecuente con una incidencia variable, del 1,4% al 10%, en pacientes hospitalizados (1). Está causada principalmente por una insuficiencia en la excreción urinaria de potasio por enfermedad renal crónica (ERC), pero también por alteraciones o uso de fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona. En algunos casos la causa es la salida de potasio desde el espacio intracelular, que ocurre muy frecuentemente en pacientes con hiperglucemia no controlada (cetoacidosis diabética o estado hiperglucémico hiperosmolar). Otras causas de redistribución de potasio al espacio extracelular pueden ser un trauma mecánico durante la venopunción, que libera potasio desde los eritrocitos, llamado pseudohiperpotasemia (2).

La hiperpotasemia se define como concentración sérica de potasio superior a 5,5 mmol/L. Se puede clasificar en función de su gravedad como leve (5,5-5,9 mmol/L), moderada (6,0-6,49 mmol/L) o grave (>6,5 mmol/L) (1, 3).

El objetivo del tratamiento se basa en antagonizar los efectos cardíacos de la hiperpotasemia, promover el paso de potasio extracelular al interior de la célula y forzar la eliminación de potasio (3), con el fin de reducir el riesgo asociado a mortalidad cardiovascular (4).

La urgencia en el inicio del tratamiento vendrá determinada por la presencia de síntomas relacionados con la hiperpotasemia, el valor de potasemia y la causa de la misma. Así, los pacientes se pueden clasificar en función de la urgencia del tratamiento en (3) :

1. Pacientes con emergencia hiperpotasémica. Se considera situación de urgencia para el inicio del tratamiento la presencia de síntomas (debilidad muscular o parálisis, alteraciones de la conducción cardíaca, arritmias cardíacas, entre otros) que frecuentemente aparecen con valores de potasio  $\geq 7$  mmol/L o valores de potasio elevados (>6,5 mmol/L). En estos casos el tratamiento debe iniciarse con calcio intravenoso (cloruro o gluconato cálcico), con el fin de antagonizar los efectos del potasio sobre la membrana cardíaca; insulina intravenosa para favorecer la entrada de potasio al espacio intracelular, acompañada de glucosa intravenosa para evitar hipoglucemia; bicarbonato sódico intravenoso si además hay presencia de acidosis metabólica; suero salino hipertónico, sólo eficaz en pacientes hiponatremicos; agonistas  $\beta$ -adrenérgicos como salbutamol (uso off label) que además de estimular la bomba

Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-asa para promover la entrada de potasio al espacio intracelular, estimula las células  $\beta$  pancreáticas y promover la secreción de insulina; fármacos que favorezcan la eliminación de potasio como diuréticos del asa, si la función renal no está muy alterada o resinas de intercambio catiónico (poliestirenosulfonato de calcio o sodio); empleo de técnicas de sustitución renal (hemodiálisis).

2. Pacientes con necesidad de inicio temprano del tratamiento, por insuficiencia renal severa o cirugía inminente. Se incluyen pacientes sin emergencia hiperpotasémica pero que requieren inicio del tratamiento en 6-12 horas, con valores de potasio entre 5,5-6,4 mmol/L y asintomáticos. Se emplean medidas como hemodiálisis, bicarbonato intravenoso, glucosa 5% en infusión nocturna para estimular la liberación de insulina, resinas de intercambio catiónico o diuréticos del asa.

3. Pacientes que pueden reducir el potasio de forma lenta. Esta es la situación de muchos pacientes con elevación crónica del potasio sérico leve (5,5-5,9 mmol/L) o moderada (6,0-6,4 mmol/L), debido a ERC o al empleo de fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). En estos casos se emplean medidas como adaptación de la dieta, uso de diuréticos, tratamiento de la acidosis metabólica crónica, evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos o empleo de resinas de intercambio catiónico de forma crónica.

## ZIRCONIUM CICLOSILICATO (LOKELMA®) (5)

Lokelma® (Zirconium ciclosilicato, ZC) está autorizado para el tratamiento de la hiperpotasemia en pacientes adultos.

Han sido autorizadas dos presentaciones en forma de polvo para suspensión oral de 5 g y 10 g.

Se recomienda una dosis inicial de corrección de 10 g/3 veces día. Una vez alcanzada la normopotasemia se debe continuar con la dosis de mantenimiento. Habitualmente la normopotasemia se alcanza en 24-48 horas, pudiendo continuar hasta un máximo de 72 horas. Si tras este periodo no se alcanza la normopotasemia se recomienda considerar un tratamiento alternativo. La dosis de mantenimiento debe ser la mínima dosis efectiva para prevenir la recurrencia de la hiperpotasemia, debiendo comenzar por 5 g/día hasta un máximo de 10 g/día y un mínimo de 5 g/días alternos. Durante el tratamiento deben monitorizarse los niveles séricos de potasio

Se recomienda vaciar el contenido del sobre en aproximadamente 45 ml de agua. El polvo no se disuelve adecuadamente, por lo que, deberá agitarse continuamente para asegurar que todo el contenido se ingiere.

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

## Farmacología (5)

ZC es un polvo inorgánico de naturaleza no polimérica, no absorbible que presenta alta selectividad in vitro por iones potasio, incluso en presencia de otros cationes como calcio o magnesio. Actúa capturando potasio a lo largo de todo el tracto gastrointestinal y lo intercambia por cationes sodio e hidrógeno, reduciendo la concentración de potasio libre y aumentando su excreción a nivel fecal.

### Poblaciones especiales

La eficacia y la seguridad de ZC no han sido establecidas en niños y adolescentes de edad <18 años.

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con insuficiencia hepática ni en pacientes con riesgo cardiovascular elevado (infarto

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 12 de septiembre de 2017\* modificado por el GC REvalMed el 8 de abril de 2021.

de miocardio, arritmia ventricular, insuficiencia cardíaca grado III o IV).

### Eficacia

Existen cuatro estudios fase 3: EUZS-003 y ZS-004 a corto plazo (hasta 28 días), NCT02163499 a 12 meses y NCT03303521 en población especial de hemodiálisis y 70 días de seguimiento, y adicionalmente la extensión del estudio ZS-004 a 11 meses (OLE-NCT021070920 o ZS-004E).

Los estudios de fase 3 EUZS-003 y ZS-004, multicéntricos, prospectivos, aleatorizados, controlados frente a placebo evaluaron la eficacia y seguridad de ZC en pacientes con hiperpotasemia leve y moderada. Ambos excluyeron pacientes con pseudohiperpotasemia, antecedentes de leucocitosis o trombocitosis, arritmias cardíacas que requirieran tratamiento inmediato, cetoacidosis diabética, diálisis, tratamiento con resinas, acetato cálcico, carbonato cálcico o carbonato de lantano, en los últimos 7 días.

- Estudio EUZS-003 (5,6)

Estudio doble ciego, diseñado en dos fases, que incluyó pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con valores de  $K^+$  plasmático de 5,0-6,5 mmol/L al inicio. En una primera fase aguda los pacientes fueron aleatorizados a recibir 1 de las 4 dosis de ZC (1,25 g, 2,5 g, 5g o 10 g) o placebo, administrados 3 veces/día, y durante 48 horas. Posteriormente, los pacientes que alcanzaron normopotasemia (3,5-4,9 mmol/L), fueron incluidos en la fase subaguda y aleatorizados a recibir una vez/día, la misma dosis de ZC recibida en la fase aguda o placebo, durante 12 días. Los pacientes que recibieron placebo en la fase aguda se aleatorizaron a recibir 1,25 g o 2,5 g de ZC, una vez/día durante 12 días.

Se incluyeron un total de 753 pacientes (158 en grupo placebo, 154 en 1,25 g ZC, 141 en 2,5 g ZC, 157 en 5 g ZC y 143 en 10 g ZC). Los pacientes incluidos en cada uno de los grupos de tratamiento en la fase aguda fueron mayoritariamente hombres (53,9%-64,5%), de edad comprendida entre 65,2 y 66,2 años y de raza blanca (83,9% a 88,7%). La mayoría (49,4%-65,7%) presentaron valores de potasio basales  $\leq 5,3$  mmol/L. Las causas más frecuentes de hiperpotasemia, pudiendo presentar varias de ellas, fueron enfermedad renal crónica (71%-80%) (ClCr  $< 60$  ml/min), uso de medicación inhibidora del sistema renina-angiotensina-aldosterona (63,1%-70,8%) y diabetes mellitus (56,6%-61,1%). Las características demográficas de los pacientes incluidos en la fase subaguda fueron similares a las de la fase aguda, excepto para los valores de  $K^+$  sérico basal, entre los distintos grupos de tratamiento.

Las variables principales de eficacia fueron % de pacientes que alcanzó normopotasemia tras 48 horas de tratamiento, para la fase aguda y el número de días de normopotasemia tras 12 días de tratamiento, para la fase subaguda. Los resultados de eficacia para dichas variables se muestran en las Tablas 1 y 2.

**Tabla 1. Resultados de eficacia para variable primaria en fase aguda del estudio EUZS-003.**

Fase aguda: % pacientes que alcanzó normopotasemia tras 48 horas de tratamiento					
	Placebo (n=158)	ZC 1,25 g (n=154)	ZC 2,5 g (n=141)	ZC 5 g (n=157)	ZC 10 g (n=143)
Basal (mmol/L)	5,3	5,4	5,4	5,3	5,3
Normopotasemia tras 48 h (%)	48	51	68	78	86
Valor de p vs placebo		NS	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

NS: no significativa para ZC 1,25 g

**Tabla 2. Resultados de eficacia para variable primaria en fase subaguda del estudio EUZS-003.**

Fase subaguda: Número de días normopotasemia tras 12 días de tratamiento (media $\pm$ DE)			
	Fase mantenimiento (1 vez/día)		
Fase aguda (3 veces/día)	Placebo	ZC	Valor de p vs. placebo
<b>ZC 1,25 g</b>	n=41; 7,6 ( $\pm 4,7$ )	n=49; 7,2 ( $\pm 5,1$ )	NS
<b>ZC 2,5 g</b>	n=46; 6,2 ( $\pm 4,8$ )	n=54; 8,6 ( $\pm 4,6$ )	0,008
<b>ZC 5 g</b>	n=68; 6,0 ( $\pm 4,4$ )	n=41; 9,0 ( $\pm 4,2$ )	0,001
<b>ZC 10 g</b>	n=61; 8,2 ( $\pm 4,6$ )	n=63; 10,2 ( $\pm 3,7$ )	0,005

\*, \*\*, \*\*\* Diferencias estadísticamente significativas frente a placebo p  $\leq 0,05$ , 0,01 o 0,001, respectivamente. NS: no significativo

Las principales variables secundarias de eficacia empleadas en la fase aguda fueron el cambio de valores de  $K^+$  plasmático, en relación al dato basal y el % pacientes que alcanzó normopotasemia en distintos tiempos durante las 48 horas. Los resultados se muestran en las Tablas 3 y 4.

**Tabla 3. Resultados de eficacia para variable secundaria cambios de valores de potasio plasmático en relación al dato basal, en fase aguda del estudio EUZS-003.**

Variable secundaria	Placebo 3veces/d (n=158)	ZC 1,25 g 3veces/d (n=154)	ZC 2,5 g 3veces/d (n=141)	ZC 5 g 3veces/d (n=157)	ZC 10 g 3veces/d (n=143)
Basal (media $\pm$ DE)	5,30 (0,365)	5,37 (0,369)	5,35 (0,400)	5,31 (0,337)	5,26 (0,337)
Cambio desde basal (media $\pm$ DE)					
<b>Día 1</b>					
1h tras 1ª dosis (media $\pm$ DE)	(n=158) 0,01 (0,404)	(n=154) -0,01 (0,360)	(n=141) -0,08 (0,394)	(n=156) -0,06 (0,413)	(n=143) -0,11 (0,361)**
2 h tras 1ª dosis	(n=158) 0,00 (0,423)	(n=154) -0,04 (0,366)	(n=141) -0,06 (0,499)	(n=155) -0,09 (0,355)*	(n=143) -0,18 (0,360)***
4 h tras 1ª dosis	(n=158) -0,22 (0,429)	(n=154) -0,28 (0,425)	(n=141) -0,34 (0,409)*	(n=155) -0,31 (0,389)	(n=143) -0,37 (0,445)**
<b>Día 2 (0 h)</b>					
24 h tras 1ª dosis	(n=158) -0,18 (0,363)	(n=152) -0,28 (0,393)*	(n=138) -0,32 (0,390)***	(n=153) -0,40 (0,375)***	(n=140) -0,52 (0,364)***
1h tras 1ª dosis	(n=157) -0,24 (0,484)	(n=149) -0,27 (0,415)	(n=138) -0,38 (0,479)*	(n=152) -0,46 (0,440)***	(n=140) -0,68 (0,437)***
4 h tras 1ª dosis	(n=157) -0,22 (0,440)	(n=151) -0,32 (0,449)	(n=138) -0,40 (0,462)***	(n=153) -0,47 (0,465)***	(n=140) -0,62 (0,420)**
<b>Día 3 (0 h)</b>					
48 h tras 1ª dosis	(n=157) -0,25 (0,413)	(n=150) -0,30 (0,404)	(n=137) -0,46 (0,398)***	(n=152) -0,54 (0,459)***	(n=140) -0,73 (0,496)***

\*, \*\*, \*\*\* Diferencias estadísticamente significativas frente a placebo p  $\leq 0,05$ , 0,01 o 0,001, respectivamente

**Tabla 4. Resultados de eficacia para variable secundaria % pacientes que alcanzaron normopotasemia tras 48 horas, en fase aguda del estudio EUZS-003.**

Variable secundaria	n/N (% pacientes que alcanzaron normopotasemia)				
	Placebo 3veces/d (n=158)	ZC 1,25 g 3veces/d (n=154)	ZC 2,5 g 3veces/d (n=141)	ZC 5 g 3veces/d (n=157)	ZC 10 g 3veces/d (n=143)
Basal	39/158 (24,7)	28/154 (18,2)	31/141 (22,0)	32/157 (20,4)	41/143 (28,7)
<b>Día 1</b>					
1h tras 1ª dosis	58/158 (36,7)	45/154 (29,2)	52/141 (36,9)	55/156 (35,3)	65/143 (45,5)
2 h tras 1ª dosis	54/158 (34,2)	46/154 (29,9)	49/141 (34,8)	55/155 (35,5)	70/143 (49,0)*
4 h tras 1ª dosis	80/158 (50,6)	73/154 (47,4)	79/141 (56,0)	89/155 (57,4)	87/143 (60,8)
<b>Día 2</b>					
0 h predosis	78/158 (49,4)	78/152 (51,3)	69/138 (50,0)	100/153 (65,4)**	108/140 (77,1)***
1h tras 1ª dosis	85/157 (54,1)	71/149 (47,7)	85/138 (61,6)	99/152 (65,1)	115/140 (82,1)***
4 h tras 1ª dosis	78/157 (49,7)	79/151 (52,3)	85/138 (61,6)*	101/153 (66,0)**	119/140 (85,0)***
<b>Día 3</b>					
0 h predosis	75/157 (47,8)	77/150 (51,3)	93/137 (67,9)***	118/152 (77,6)***	121/140 (86,4)***

\*, \*\*, \*\*\* Diferencias estadísticamente significativas frente a placebo p ≤ 0,05, 0,01 o 0,001, respectivamente.

**Tabla 5. Resultados de eficacia para variable secundaria % de pacientes que alcanzó normopotasemia tras 12 días de tratamiento, en fase subaguda del estudio EUZS-003.**

Fase aguda (3 veces/día)	n/N (% pacientes)			Valor-p
	Placebo (1 vez/día)	ZC (1 vez/día)		
<b>ZC 1,25 g</b>				
Basal fase subaguda	32/41 (78,0)	39/49 (79,6)		1,0000
Día 12 (final tratamiento)	32/38 (84,2)	24/48 (58,3)		0,0105
Día 18 (final del estudio)	30/41 (73,2)	29/49 (59,2)		0,1874
<b>ZC 2,5 g</b>				
Basal fase subaguda	35/46 (76,1)	50/54 (92,6)		0,0262
Día 12 (final tratamiento)	20/43 (46,5)	33/52 (63,5)		0,1459
Día 18 (final del estudio)	30/46 (65,2)	35/54 (64,8)		1,0000
<b>ZC 5 g</b>				
Basal fase subaguda	55/68 (80,9)	57/64 (89,1)		0,2293
Día 12 (final tratamiento)	32/66 (48,5)	45/60 (75,0)		0,0033
Día 18 (final del estudio)	37/68 (54,4)	37/64 (57,8)		0,7282
<b>ZC 10 g</b>				
Basal fase subaguda	59/61 (96,7)	57/63 (90,5)		0,2733
Día 12 (final tratamiento)	33/58 (56,9)	50/61 (82,0)		0,0048
Día 18 (final del estudio)	37/61 (60,7)	39/63 (61,9)		1,0000

En la fase subaguda, las principales variables secundarias de eficacia fueron el cambio de valores de K<sup>+</sup> plasmático, en relación al dato basal y el % pacientes que alcanzó normopotasemia (3,5-5 mmol/L) al final del estudio.

El cambio en los valores de potasio entre el dato basal de la fase subaguda y los datos a los 2, 3, 6 y 12 días fue favorable para el grupo que recibió 10 g ZC/3 veces al día en la fase aguda en relación a placebo (0,00 vs 0,28 mmol/L; -0,06 vs 0,37 mmol/L; 0,10 vs 0,43 mmol/L; 0,06 vs 0,58 mmol/L, respectivamente). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

El % de pacientes que alcanzó normopotasemia (3,5-5 mmol/L) al final del estudio para cada uno de los grupos, se muestra en la Tabla 5.

- Estudio ZS-004 (6,7)

Estudio diseñado en dos fases, una fase aguda abierta, que incluyó pacientes adultos (≥18 años) con valores de potasio ≥5,1 mmol/L al inicio, que recibieron 10 g 3 veces/día de ZC, durante las primeras 48 horas. Posteriormente, los pacientes que alcanzaron normopotasemia (3,5-5 mmol/L) fueron aleatorizados manteniendo doble ciego, para ser incluidos en la fase de mantenimiento. En dicha fase podían recibir una de las tres dosis de ZC (5 g, 10 g o 15 g) o placebo, una vez/día durante 28 días. La evaluación de la seguridad se realizó mediante una semana adicional de seguimiento, hasta un total de 35 días.

Un total de 258 pacientes se incluyeron en la fase aguda del estudio, y la completaron 251. Los pacientes incluidos en la fase aguda fueron mayoritariamente hombres (57,8%), con edad media de 64,0 años y de raza blanca (83,3%). El 46,1% presentaron valores de potasio basales <5,5 mmol/L, el 38,8% ≥5,5 y <6,0 mmol/L y el 15,1% de ellos presentaron valores de potasemia ≥6,0 mmol/L. Las causas más frecuentes de hiperpotasemia, pudiendo presentar varias de ellas, fueron el uso de medicación inhibidora del sistema renina-angiotensina-aldosterona (69,8%), enfermedad renal crónica (69,4%) (ClCr<60 ml/min), y diabetes mellitus (65,9%). Finalmente 237 pacientes fueron incluidos en la fase de mantenimiento (84 en el grupo placebo, 45 en el grupo de 5 g de ZC, 51 en 10 g de ZC y 56 en 15 g de ZC).

La variable principal de eficacia fue la comparación de la media de los valores de K<sup>+</sup> plasmático disponibles entre los días 8 y 29, obtenidas mediante un modelo de mínimos cuadrados, en la fase de mantenimiento. Se observó que con las tres dosis de ZC se alcanzaron medias de K<sup>+</sup> plasmático inferiores estadísticamente a placebo. Éstas se redujeron con el aumento de la dosis de ZC (ver Tabla 6).

**Tabla 6. Media de valores de potasio sérico durante los días 8 y 29 de la fase de mantenimiento (Estudio ZS -004).**

	Fase de mantenimiento			
	Placebo (n=82)	ZC 5 g 1 vez/día (n=45)	ZC 10 g 1 vez/día (n=50)	ZC 15 g 1 vez/día (n=54)
Media mínimos cuadrados	5,0603	4,7544	4,5081	4,3742
IC95%	(4,9646;5,1578)	(4,6350; 4,8769)	(4,4005; 4,6184)	(4,2754; 4,4753)
Valor-p (ZC vs placebo)		p=0,0001	p<0,0001	p<0,0001

Las variables secundarias de eficacia más importantes en la fase aguda fueron el cambio en los valores de K<sup>+</sup> sérico en relación al dato basal, el % pacientes que alcanzó normopotasemia durante la fase aguda y a las 24 y 48 horas tras la primera dosis y el tiempo hasta la normalización de K<sup>+</sup> plasmático (3,5-5 mmol/L);

Tras 48 horas del inicio de tratamiento se observó una reducción estadísticamente significativa en el valor de K<sup>+</sup> sérico en relación al dato basal (-1,05 mmol/L, p<0,0001), alcanzando el 88,0% de los pacientes (221/251) valores normales de K<sup>+</sup> sérico (3,5-5 mmol/L), en un tiempo medio de 2,17 horas tras la primera dosis de ZC.

Las variables secundarias de eficacia más importantes en la fase de mantenimiento fueron el número de días promedio de normopotasemia (días 8 al 29) y el % de pacientes que mantuvo valores normales de K<sup>+</sup> plasmático los días 1, 2, 5, 8, 12, 15, 19, 22, 26, 29 y 35.

El número de días promedio con valores de potasio normales aumentó con el aumento de dosis de ZC (13,4, 13,9 y 16,8 días para las dosis 5 g, 10 g y 15 g de ZC una vez/día, respectivamente frente a 7,4 días en grupo placebo). Las diferencias fueron significativas en relación a placebo.

El % de pacientes que mantuvo valores normales de K<sup>+</sup> sérico normales se muestran en la tabla 7.

**Tabla 7. % de pacientes que alcanzaron normopotasemia (por días especificados) durante la fase de mantenimiento (Estudio EU-004).**

	Fase de mantenimiento n/N (%)			
	Placebo (n=82)	ZC 5 g 1 vez/día (n=45)	ZC 10 g 1 vez/día (n=50)	ZC 15 g 1 vez/día (n=54)
Basal	71/82 (86,6)	42/45 (90,3)	46/50 (92,0)	50/54 (92,6)
Día 2	68/81 (84,0)	42/45 (93,3)	45/49 (91,8)	51/54 (94,4)
Día 8	39/81 (48,1)	32/45 (71,1)*	41/50 (82,0)***	46/54 (85,2)***
Día 12	32/80 (40,0)	33/44 (75,0)***	37/47 (78,7)***	45/53 (84,9)***
Día 15	35/80 (43,8)	31/44 (70,5)**	40/47 (85,1)***	43/52 (82,7)***
Día 19	35/78 (44,9)	32/43 (74,4)**	37/47 (78,7)***	45/51 (88,2)***
Día 22	34/77 (44,2)	29/43 (67,4)*	30/45 (66,7)*	45/51 (88,2)***
Día 26	36/74 (48,6)	31/42 (73,8)*	32/45 (71,1)*	43/51 (84,3)***
Día 29	37/73 (50,7)	26/39 (66,7)	31/38 (81,6)**	39/43 (90,7)***
Día 29/exit	39/82 (47,6)	32/45 (71,1)*	38/50 (76,0)**	46/54 (85,2)***

\*, \*\*, \*\*\* p ≤0,05, 0,01 o 0,001, respectivamente (test de Fisher).

- Estudio OLE; NCT021070920 o ZS-004E (8)

El estudio es una extensión del estudio ZS-004, abierto y con un solo brazo de tratamiento. Se incluyeron pacientes que completaron la fase de mantenimiento del estudio ZS-004 y mantuvieron K<sup>+</sup> sérico 3,5-6,2 mmol/l y pacientes discontinuados de la fase de mantenimiento por hipo- o hiperpotasemia que presentaron K<sup>+</sup> sérico 3,5-6,2 mmol/l en dos muestras consecutivas (0 y 60 min) al inicio del estudio de extensión.

Los pacientes con K<sup>+</sup> sérico > 5,5 mmol/l iniciaron una fase de corrección extendida, en la que recibieron 10 g 3 veces/día de ZC durante las primeras 48 horas. Los pacientes con K<sup>+</sup> sérico 3,5-5,5 mmol/l comenzaron la fase de mantenimiento extendida, recibiendo una dosis de 10 g de ZC/día que podía ajustarse según niveles de K<sup>+</sup> sérico (mínimo 5 gr/48h, máximo 15 g/día). No hubo restricciones dietéticas ni de inhibidores del SRAA en protocolo.

La variable principal y secundaria de eficacia fue % pacientes que alcanzaron K ≤5,1 y ≤5,5 mmol/l, respectivamente, entre días 8-337.

Se incluyeron en el estudio 123 pacientes; 121 pacientes (98%) iniciaron la fase de mantenimiento extendida y 2, la fase de

corrección extendida, alcanzando normopotasemia en las primeras 24 horas e iniciando posteriormente la fase de mantenimiento. Del total de pacientes, 79 pacientes (64,2%) completaron el estudio y 44 (35,8%) interrumpieron ZC antes de completar el seguimiento.

Los pacientes fueron mayoritariamente hombres (57,9%), con edad media de 63,7 años y de raza blanca (88,4%).

El K<sup>+</sup> sérico medio al inicio de la fase de mantenimiento fue 4,8±0,5 mmol/l. El 88,3% de los pacientes (95%CI 81,2-93,5%, P<0,001) alcanzaron K<sup>+</sup> sérico ≤5,1 mmol/l (variable principal de eficacia) y el 100% K<sup>+</sup> sérico ≤5,5 mmol/l (variable secundaria). El K<sup>+</sup> sérico medio entre días 8-337 fue 4,5-4,7 mmol/l.

- Estudio ZS-005 (9)

Estudio multicéntrico, prospectivo y abierto, diseñado en dos fases, una primera fase de corrección que incluyó pacientes (≥18 años) con valores de K<sup>+</sup> sérico ≥5,1 mmol/L al inicio, que recibieron 10 g 3 veces/día de ZC durante las primeras 48-72 horas. Posteriormente, los pacientes que alcanzaron normopotasemia (3,5-5,0 mmol/L) se incluyeron en la fase de mantenimiento con duración 12 meses. No se requirió ninguna restricción dietética o de inhibidores del SRAA en protocolo. En mantenimiento, la dosis de ZC inicial fue 5 g/día, ajustando según niveles de K<sup>+</sup>, con máximo 15g/día y mínimo de 5 g a días alternos.

De un total de 751 pacientes, 754 (99%) alcanzaron normopotasemia en la fase de corrección e iniciaron la fase de mantenimiento; 466 completaron el seguimiento de 12 meses. El 60% de los pacientes fueron varones, con edad media 64 años, y de raza blanca (83%). El 83% eran hipertensos y 64% diabéticos. El filtrado glomerular estimado (eFG) medio fue 47 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, y un 74% de los pacientes tenían eFG < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (eFG <15 l/min: 6%, eFG 15-30 ml/min: 33%). 65% de los pacientes recibían inhibidores del SRAA.

El valor medio de K<sup>+</sup> sérico inicial en la fase de corrección y de mantenimiento fue 5,6 mmol/l y 4,8 mmol/L respectivamente.

Las variables principales de eficacia fueron dos: la consecución de normopotasemia (K<sup>+</sup> sérico 3,5-5,0 mmol/L) en la fase de corrección y mantener niveles de potasio ≤5,1 y ≤5,5 mmol/L entre los meses 3-12 de seguimiento.

#### Resultados:

En la fase de corrección, el 66% (494/748), 75% (563/748) y el 78% (583/748) de los participantes alcanzaron K<sup>+</sup> en suero 3,5-5,0 mmol/l a las 24, 48 y 72 horas, respectivamente. La mayoría (82%) tomaron ZC 10 g/8h. El 99% (738/748) alcanzaron a las 72 horas K<sup>+</sup> sérico 3,5-5,5 mmol/l.

En la fase de mantenimiento, el 88% (568/646) y el 99% (640/646) de los participantes alcanzaron valores medios de K<sup>+</sup> en suero de ≤5,1 y ≤5,5 mmol/l en los meses 3-12, respectivamente. La dosis media de ZC en fase de mantenimiento fue 7,2 g/día. El K<sup>+</sup> sérico promedio entre los meses 3-12 fue 4,8 mmol/l, con una reducción media de 0,9 mmol/l (-0,15%) desde la fase de corrección. Tras la suspensión del ZC (7±1 días), K<sup>+</sup> sérico aumentó 0,4 mmol/l de 4,6 mmol/l (valor promedio de meses 9-12) a 5,0 mmol/l.

El 11% (81/646) de los pacientes recibieron bicarbonato sódico durante la fase de mantenimiento. Los niveles de bicarbonato sérico aumentaron en la fase de mantenimiento en 0.8-1.2 mmol/l, también en pacientes que no iniciaron terapia con bicarbonato ni la aumentaron.

De los 483 participantes que recibían inhibidores del SRAA como tratamiento habitual, el 74% mantuvo la misma dosis, 13% aumentó la dosis y 11% los suspendió. Entre los participantes que no recibían inhibidores del RAAS como tratamiento habitual (n=263), 37 (14%) lo iniciaron.



### Estudios en poblaciones especiales

- Estudio NCT03303521 (DIALIZE) (10)

Estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo, que incluyó pacientes adultos ( $\geq 18$  años) en programa crónico ( $> 3$  meses) de hemodiálisis en pauta de 3 sesiones semanales con hiperpotasemia pre-diálisis. Hiperpotasemia se definió como  $K^+$  sérico  $> 5,4$  mmol/l pre-diálisis en la periodo largo (48 horas sin diálisis) y/o  $K^+$  sérico  $> 5,0$  mmol/l en periodo corto (24 horas sin diálisis) a pesar de correcta adecuación de diálisis. Se excluyeron pacientes con  $Hb < 9$  g/dl, tratamiento con resinas o patiomer, e incumplidores de pauta de diálisis.

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir una vez/día en los días de no diálisis 5g de ZC o placebo. El ajuste de dosis se realizó una vez en semana hasta 4 semanas, con incrementos de 5 gr de ZC hasta máximo de 15 g/día (en días de no diálisis), hasta alcanzar normopotasemia, definida como  $K^+$  pre-diálisis 4,0-5,0 mmol/L en periodo largo y que no requiriesen otras medidas de control de potasio (incluyendo cambios en pauta de diálisis específicas para control de  $K^+$ ). Posteriormente, se mantuvo la dosis 4 semanas.

Se incluyeron un total de 196 pacientes (99 en grupo placebo, 97 en grupo ZC). Los pacientes incluidos en cada uno de los grupos, respectivamente en grupo placebo y grupo ZC, fueron mayoritariamente hombres (58,6%-58,8%), de raza blanca (52,5%-51,5%). Los pacientes recibiendo ZC fueron más jóvenes ( $55,7 \pm 13,8$  años) que los del grupo placebo ( $60,4 \pm 13,2$  años). Los parámetros de adecuación de diálisis fueron comparables entre grupos. Los valores pre y post-diálisis basales fueron comparables en ambos grupos:  $K^+$  prediálisis  $5,9 \pm 0,6$  mmol/l en grupo placebo y  $5,8 \pm 0,6$  mmol/l en grupo ZC;  $K^+$  postdiálisis  $3,9 \pm 0,6$  mmol/l en grupo placebo y  $3,8 \pm 0,6$  mmol/l en grupo ZC. (Tabla 8)

La variable principal de eficacia fue % de respondedores, definidos como pacientes que mantuvieron normopotasemia durante 4 semanas tras titulación de dosis (Tabla 9).

La variable secundaria de eficacia fue % de pacientes que requirieron terapia de rescate para hiperpotasemia severa ( $K^+ > 6,0$  mmol/l). Hubo una proporción baja y comparable de pacientes que requirieron rescate en grupo placebo [5,1% (5/99)] y en grupo ZC [2,1% (2/97)]

**Tabla 8.  $K^+$  sérico medio pre y post-diálisis en pacientes recibiendo ZC y placebo (estudio NCT03303521).**

Visita	(n)			
	K+ sérico medio (DE)			
	ZC		Placebo	
	Pre-diálisis	Post-diálisis	Pre-diálisis	Post-diálisis
1 Basal	(n=95) 6,0 (0,4)	-	(n=99) 6,0 (0,4)	-
4 (Día 1) Aleatorización	(n=81) 5,8 (0,6)	(n=93) 3,8 (0,6)	(n=86) 5,9 (0,6)	(n=95) 3,9 (0,6)
7 (Día 8)	(n=89) 5,4 (0,6)	(n=90) 3,7 (0,5)	(n=86) 5,8 (0,6)	(n=93) 3,9 (0,7)
10 (Día 22)	(n=93) 5,1(0,6)	(n=92) 3,6 (0,6)	(n=89) 5,8 (0,6)	(n=93) 3,8 (0,5)
12 (Día 36)	(n=88) 5,0 (0,5)*	(n=88) 3,6(0,6)	(n=86) 5,7(0,6)	(n=93) 3,8(0,6)
15 (Día 57)	(n=82) 5,1 (0,6)	(n=84) 3,6 (0,6)	(n=90) 5,7 (0,7)	(n=93) 3,9 (0,6)

**Tabla 9. Resultados de eficacia para variable primaria del estudio NCT03303521.**

	ZC (n=97)	Placebo (n=99)
Respondedores n (%)	40 (41,2%)	1 (1,0%)
No respondedores n (%)	57 (58,8%)	98 (99%)
Terapia de rescate n (%)	1 (1,0%)	2 (2,0%)
Valor de p vs placebo	OR 68,8; 95% CI, 10,9-28010,9; $P < 0,001$	

### Seguridad (5,6)

Para la evaluación de la seguridad se incluyeron los datos combinados de los estudios en fase 2/3 (estudios ZS-002, EUZS-003, ZS-004 y su extensión, ZS-004E y estudio ZS-005). Un total de 1.980 sujetos recibieron al menos 1 dosis de ZC (1.760 pacientes y 220 sujetos sanos).

La incidencia media de efectos adversos (EA) durante la fase aguda de los estudios fue comparable entre los grupos de tratamiento (10,6% placebo vs 12,4% ZC  $\leq 3$  g, 14% ZC 5 g y 10,4% ZC 10 g, cuando se administraron 3 veces día). La incidencia media de alteraciones gastrointestinales fue también comparable entre los distintos grupos de tratamiento (5,3% placebo vs 3,6% ZC  $\leq 3$  g, 3,8% ZC 5 g, 4,5% ZC 10 g, administrados 3 veces día). El EA que se comunicó en  $> 2\%$  de los pacientes fue la diarrea (2,1% placebo vs 2,4% ZC  $\leq 3$  g, 1,9% ZC 5 g y 1,2% ZC 10 g, administrados 3 veces día).

Los únicos efectos adversos que fueron relacionados con el fármaco de estudio y comunicados en  $> 1\%$  de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento fueron diarrea, náuseas y vómitos, constipación y dolor abdominal. La incidencia media de alteraciones gastrointestinales relacionadas con el fármaco de estudio fueron comparables entre los grupos de tratamiento (3,2% placebo vs 1,8% ZC  $\leq 3$  g, 3,2% ZC 5 g y 2,1% ZC 10 g, cuando se administraron 3 veces día).

En la fase aguda la incidencia de hipopotasemia en el grupo que recibió 10 g de ZC 3 veces al día fue muy baja (0,7%; 3/425) y todos los casos fueron clasificados como leves ( $K^+$  plasmático entre 3,0 y 3,4 mmol/L).

En la fase de mantenimiento la incidencia de EA fue superior en el grupo que recibió 15 g de ZC (44%), seguida de los que recibieron 5 g, 10 g, placebo y dosis de ZC  $\leq 2,5$  g, administrados 1 vez al día (34,5%, 31,6%, 26,6% y 23,6%, respectivamente). Esta mayor incidencia en el grupo que recibió 15 g ZC, principalmente debida a alteraciones generales y condiciones de administración así como eventos relacionados con infecciones, se relacionó con una mayor carga de la enfermedad.

El 2,3% de los pacientes desarrollaron hipopotasemia (valores de  $K^+$  sérico  $< 3,5$  mmol/L), que se resolvió con interrupción o reducción de la dosis de ZC.

### Efectos adversos graves

Hubo 2 muertes (0,2%; 2/1.009) en los estudios EUZS-003 y ZS-004, y 8 muertes en el estudio ZS-005, ninguna de ellas relacionada con el fármaco de estudio.

En la fase aguda de los estudios ZS-002, EUZS-003 y ZS-004 ningún paciente experimentó EA graves. En la fase de mantenimiento de dichos estudios el 4,2% de los pacientes tratados con ZC (20/479) experimentó al menos 1 EA grave frente al 1,7% (5/301) en el grupo que recibió placebo. No hubo relación entre estos EA y la dosis recibida. En la fase de mantenimiento del estudio

ZS-004E el 19,5% de los pacientes (24/123) experimentaron EA graves (insuficiencia cardíaca congestiva, neumonía, infección del tracto urinario y enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Ninguno se relacionó con el fármaco de estudio.

#### Efectos adversos de especial interés

##### *Insuficiencia cardíaca y retención hídrica*

Derivado de su mecanismo de acción, ZC actúa captando iones  $K^+$  e intercambiándolos por  $Na^+$ . Esto podría aumentar la absorción de sodio y con ello el riesgo de retención hídrica en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal, ambas prevalentes en pacientes con hiperpotasemia.

Los eventos relacionados con edemas, incluyendo sobrecarga de fluidos, retención hídrica, edema generalizado o localizado, hipervolemia, edema periférico se notificaron en el 5,7% de los pacientes que recibieron ZC. Dichos eventos fueron observados con más frecuencia en los grupos que recibieron 15 g de ZC durante las fases de mantenimiento de los estudios. El 53% de los eventos se controlaron con diuréticos. El resto no requirieron tratamiento. En el estudio ZS-005, de 113 (15%) de pacientes con edema periférico, se consideró relacionado con ZC en 2% (18) de los pacientes. Los pacientes con edema periférico eran más mayores (67 años), con eFG < 45 ml/min, y con mayor frecuencia usuarios de calcio-antagonistas o diuréticos desde la fase de corrección. De los 10 EA graves vinculados a edema, 1 se consideró relacionado con ZC.

#### Efectos adversos graves en población especial (diálisis)

EA graves ocurrieron en 8,1% de pacientes en grupo placebo y en 7,3% en grupo ZC, y ninguno se consideró relacionado con el fármaco. Angina pectoris fue el EA grave más frecuentes en grupo ZC [2,1% (2/99)]. Un paciente que recibió ZC presentó un EA grave de vasculopatía periférica oclusiva y gangrena en miembro inferior y falleció durante el estudio. No se consideró relacionado con ZC.

#### *Interacciones*

ZC no se absorbe ni metaboliza y puede modificar el pH gástrico al intercambiar  $K^+$  por  $H^+$ , lo que podría afectar a otros fármacos con solubilidad pH dependiente. ZC dispone de datos limitados en cuanto a su unión a otros fármacos con los que se administra conjuntamente.

## **DISCUSIÓN**

Zirconium ciclosilato es un polvo inorgánico no polimérico y no absorbible, con alta selectividad por iones potasio que está indicado en el tratamiento de la hiperpotasemia en pacientes adultos.

El abordaje terapéutico de la hiperpotasemia va a depender de la emergencia en el inicio del tratamiento, que a su vez viene determinado principalmente por los niveles de  $K^+$  plasmático y la presencia de sintomatología asociada. El objetivo final del control de los valores de potasemia es reducir el riesgo asociado a mortalidad cardiovascular (3).

Entre las estrategias encaminadas al tratamiento de la hiperpotasemia se dispone de aquellas con un inicio de acción rápido (inferior a 10 minutos), cuya finalidad es antagonizar los efectos cardíacos del aumento de  $K^+$  sérico: calcio intravenoso o suero salino hipertónico (si adicionalmente existe hiponatremia). Si además hay presencia de acidosis metabólica se prescribiría bicarbonato sódico, que tiene un inicio de acción rápido, aunque un mecanismo distinto (actúa favoreciendo la entrada temporal de potasio al espacio intracelular). El empleo de insulina intravenosa o  $\beta$ -adrenérgicos presenta este mismo mecanismo de acción, pero su inicio de acción es algo más prolongado (30 minutos). Por lo tanto

estas estrategias se utilizan en el control del potasio a corto plazo (11,12), en situaciones de hiperpotasemia grave ( $\geq 6,5$  mmol/L) (13).

Entre las estrategias empleadas para favorecer la excreción de potasio se podría utilizar diuréticos del asa (si la función renal no está muy alterada) o resinas de intercambio catiónico (poliestirenosulfonato de sodio o de calcio). En el caso de los diuréticos, el inicio de acción es variable, mientras que en el caso de las resinas puede ser de unas 2 horas, con una duración de acción de hasta 6 horas. Ello determina que pudieran emplearse tanto en la reducción del potasio a corto plazo, como en el tratamiento crónico (11,12).

Para poder posicionar ZC en relación a otros fármacos disponibles, nos basamos en los resultados de los tres ensayos clínicos pivotales en los que se compara a distintas dosis frente a placebo, uno de ellos en población de hemodiálisis y un estudio de seguimiento 12 meses. En los estudios las principales causas de hiperpotasemia en los pacientes incluidos fueron la ERC, uso de medicación inhibidora del sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o diabetes mellitus, y la insuficiencia renal crónica. Los pacientes incluidos en los estudios sin insuficiencia renal presentaron valores de  $K^+$  plasmático basales <5,5 mmol/L por debajo de los límites de hiperpotasemia leve, mientras que el potasio inicial en el estudio de hemodiálisis fue 5,8 mmol/l.

Los estudios evaluaron eficacia y seguridad de ZC en fase aguda (hasta 48 horas de tratamiento) y en fase de mantenimiento (hasta 12 ó 28 días de tratamiento). En el primero de los estudios ZC administrado a dosis de 2,5 g, 5 g y 10 g 3 veces al día, demostró ser superior estadísticamente a placebo en el % de pacientes que alcanzó valores normales de  $K^+$  plasmático tras 48 horas de tratamiento. Igualmente, ZC administrado a dosis de 2,5 g, 5 g y 10 g 1 vez al día demostró ser superior estadísticamente a placebo en el número de días de normopotasemia, tras 12 días de tratamiento. En el segundo de los estudios, ZC administrado a dosis de 2,5 g, 5 g y 10 g 1 vez al día, demostró alcanzar valores promedio de  $K^+$  plasmático inferiores estadísticamente a placebo, tras 28 días de tratamiento. Igualmente, ZC administrado a estas mismas dosis y frecuencia, demostró ser superior estadísticamente a placebo en el % de pacientes que alcanzó valores normales de  $K^+$  plasmático y en el número de días de normopotasemia, tras 28 días de tratamiento. En población de hemodiálisis, el % de pacientes que alcanzaron normopotasemia fue 41% vs 1% en grupo placebo, y se mantuvo la normopotasemia durante el periodo de estudio.

Los ensayos clínicos realizados hasta el momento con ZC evalúan su eficacia mediante el empleo de variables subrogadas que describen el control sobre el  $K^+$  sérico. No emplean variables finales que evalúen la mortalidad cardiovascular asociada a niveles elevados de potasio. Sin embargo, la relación entre la situación de hiperpotasemia y el riesgo cardiovascular está claramente establecida (4,13).

El efecto de ZC en la reducción del  $K^+$  plasmático se empieza a manifestar una hora tras su ingesta y en 24-48 horas permite normalizar los valores de potasemia (5). Ello determina que puedan emplearse tanto en la reducción de potasio a corto plazo como en el tratamiento crónico, hasta 12 meses. Los estudios incluyeron pacientes con potasemias  $\leq 6,5$  mmol/l, aunque más de la mitad no superaron 5,5 mmol/L.

El principal competidor de ZC en el tratamiento de la hiperpotasemia a corto plazo son las resinas intercambiadoras de cationes (poliestirenosulfonato de sodio o de calcio), ya que presentan inicios de acción similares y son útiles en las hiperpotasemias de leves ( $>5,5-5,9$  mmol/L) a moderadas ( $>6,0-6,4$  mmol/L) (14).

Se dispone de escasa evidencia sobre la eficacia de los poliestirenosulfonatos de sodio y calcio, también basada en variables subrogadas. Sin embargo, llevan comercializadas y se emplean en la práctica clínica desde los años 60. La autorización de comercialización para estas resinas intercambiadoras de cationes se basó en un estudio que incluyó 32 pacientes con hiperpotasemia, cuando las técnicas de sustitución renal no estaban todavía disponibles. En este estudio, la administración de poliestirenosulfonato de sodio redujo el K<sup>+</sup> plasmático en 0,9 mmol/L, en las primeras 24 horas. Otro estudio retrospectivo llevado a cabo en 154 pacientes con hiperpotasemia (valores medios de K<sup>+</sup> plasmático de 5,9 mmol/L) puso de manifiesto que la administración de poliestirenosulfonato de sodio redujo en 0,7-1,1 mmol/L los valores plasmáticos de potasio. Esta reducción se consideró dosis dependiente (11).

*Lepage et al* llevaron a cabo un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, en pacientes con ERC en el que evaluaron la eficacia de poliestirenosulfonato sódico frente a placebo, en la reducción del K<sup>+</sup> plasmático. Se incluyeron un total de 31 pacientes con valores basales de potasio de 5,2-5,3 mmol/L tras 7 días de tratamiento la reducción en los niveles plasmáticos de potasio fue estadísticamente superior para el grupo que recibió resina intercambiadora de cationes frente a placebo (3,99±0,59 mmol/l vs 5,03±0,34 mmol/L; p<0,001, respectivamente) (15).

Se evaluó la prevención secundaria de hiperpotasemia en un estudio retrospectivo en 14 pacientes con ERC y patología cardíaca en tratamiento con fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Todos ellos recibieron dosis bajas de poliestirenosulfonato de sodio, libre de sorbitol. Tras 14,5 meses de seguimiento se observó una reducción estadísticamente significativa en los valores de K<sup>+</sup> sérico de 6,4±0,3 mmol/L a 4,6±0,6 mmol/L (p<0,01) (18).

No disponemos de estudios que evalúen la eficacia de ZC vs poliestirenosulfonatos. En base a los escasos datos disponibles se podrían considerar similares en eficacia en el tratamiento a corto plazo de la hiperpotasemia leve-moderada.

En el tratamiento de la hiperpotasemia crónica o tratamiento de mantenimiento, el principal competidor de ZC lo constituye patiromer. En este escenario clínico los poliestirenosulfonatos no suponen un competidor ya que estas resinas están contraindicadas para potasemias inferiores a 5 mmol/L (16,17). Por lo tanto en la práctica y en esta situación clínica se hace difícil el empleo de éstas.

No existen datos de comparación directa entre ZC y patiromer ya que ambos fármacos son de reciente comercialización.

La eficacia de patiromer fue evaluada en un estudio pivotal diseñado en dos fases. La fase A, no aleatorizada, abierta y no comparada, de 4 semanas de duración en la que se evaluó la reducción del potasio en pacientes con hiperpotasemia y ERC. Se incluyeron 243 pacientes, sólo 151 presentaron hiperpotasemias leves-moderadas (5,5 e <6,5 mmol/L). Además una proporción considerable de pacientes presentaron diabetes tipo 2, insuficiencia cardíaca clase II (de la NYHA) e hipertensión. La fase B, aleatorizada, controlada con placebo, de 8 semanas de duración evaluó el efecto sobre la potasemia tras la retirada de patiromer, en los pacientes que se consideraron respondedores al mismo en la fase A del estudio. Esta fase incluyó un total de 107 pacientes (55 en grupo patiromer y 52 en grupo placebo), de los cuales una proporción considerable de pacientes 18% y 42% en el grupo patiromer y placebo, respectivamente) no completaron las 8 semanas de tratamiento de la fase B (18).

En la fase B del estudio y tras 8 semanas de tratamiento, el 60% y el 15% de los pacientes en el grupo placebo y patiromer, respectivamente, alcanzaron valores de potasemia  $\geq 5,5$  mmol/L,

presentando diferencias estadísticamente significativas (diferencia estimada 45% (29%;61% IC95%), hasta la semana 8 de tratamiento.

Desde el punto de vista de la seguridad, ZC fue, en general, bien tolerado. Los efectos adversos gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos) fueron comparables entre los distintos grupos de tratamiento. Entre los efectos adversos de especial interés se comunicó hipopotasemia y eventos relacionados con edemas (retención hídrica, sobrecarga de fluidos, hipervolemia, principalmente). La hipopotasemia se controló mediante la suspensión o el ajuste de dosis de ZC. Los segundos fueron más frecuentes en los grupos que recibieron ZC 15 g durante las fases de mantenimiento de los estudios, en pacientes con factores de riesgo para la sobrecarga hídrica, y fueron controlados con diuréticos. En este sentido en las fases de mantenimiento la dosis máxima recomendada de ZC no debe superar los 10 g/día. Se dispone de datos de seguridad de ZC con exposiciones a un año, pero no mayores.

Los principales efectos adversos comunicados para los poliestirenosulfonatos y patiromer son también de origen gastrointestinal, principalmente náuseas y estreñimiento. La asociación de sorbitol a las resinas permite reducir la aparición de estreñimiento y aunque esta asociación puede provocar la aparición de necrosis colónica, éste se considera un efecto adverso raro (13,14). *Chermin G et al*, no observaron episodios de necrosis colónica en 14 pacientes tratados con dosis bajas de poliestirenosulfonato de sodio (sin sorbitol), tras 14,5 meses de seguimiento (19).

Para ambas resinas, sódica y cálcica, y derivado de su mecanismo de acción, se ha descrito la aparición de hipernatremia e hipocalcemia para el primero e hipercalcemia para el segundo (14). La hipopotasemia es un efecto adverso descrito tanto para las resinas como para patiromer. Además, en el caso de patiromer entre sus efectos adversos figura la hipomagnesemia (18).

## CONCLUSIÓN

ZC ha demostrado ser superior a placebo en el tratamiento de la hiperpotasemia leve a moderada, en pacientes con ERC, con uso de medicación inhibidora del sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o diabetes mellitus. La eficacia se demostró a corto plazo (48 horas), tras 28 días de tratamiento, y hasta a 12 meses de tratamiento, y mediante el empleo de variables intermedias.

En el tratamiento de la hiperpotasemia a corto plazo, no existen datos de eficacia y seguridad frente a las resinas intercambiadoras de cationes (poliestirenosulfonato de sodio o calcio). Los datos de eficacia disponibles para las resinas de intercambio catiónico ponen de manifiesto que éstas son superiores a placebo en el tratamiento de la hiperpotasemia leve a moderada. Por lo tanto, en este escenario clínico, tratamiento de la hiperpotasemia leve-moderada a corto plazo, ZC no parece aportar ventajas frente a las resinas. Por ello se podría considerar una alternativa de tratamiento a las mismas.

En el tratamiento de la hiperpotasemia a largo plazo (tratamiento de mantenimiento), no existen datos comparativos directos entre ZC y patiromer. En esta situación, ambos han demostrado el control del K<sup>+</sup> plasmático en relación a placebo, en pacientes con hiperpotasemias leves-moderadas. Y por lo tanto ZC podría considerarse una alternativa de tratamiento a patiromer, en este escenario clínico.

Desde el punto de vista de la seguridad, ZC presenta efectos adversos esperados y similares a las resinas de intercambio catiónico y a patiromer. En relación a la necrosis colónica comunicada para los poliestirenosulfonatos, se considera un efecto adverso raro y relacionada con la administración conjunta con sorbitol.

Es importante tener en cuenta que los datos de ZC proceden fundamentalmente de pacientes con hiperpotasemias menores y leves, y que la información disponible actualmente es limitada para hiperpotasemias moderadas y prácticamente nula para hiperpotasemias graves.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección general de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha financiado LOKELMA® (ciclosilicato de sodio y zirconio) para el tratamiento de la hiperpotasemia en pacientes adultos, restringiendo su prescripción y dispensación, mediante visado para ser prescrito por especialistas en nefrología, cardiología y medicina interna, a pacientes con ERC avanzada e insuficiencia cardíaca grado III-IV y con hiperpotasemia leve a moderada (5,5-6,4 mmol/litro), en tratamiento con inhibidores del SRAA y en los que se considere imprescindible su continuación, y con fracaso o intolerancia a resinas de intercambio iónico.

La elección entre LOKELMA® y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

## REFERENCIAS

1. Brophy DF, Gehr TWB. Disorders of potassium and Magnesium Homeostasis. Di Piro.
2. Mount DB. Causes and evaluation of hyperkalemia in adults. UpToDate. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/causes-and-evaluation-of-hyperkalemia-in-adults?source=search\\_result&search=hyperkalemia%20causes&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/causes-and-evaluation-of-hyperkalemia-in-adults?source=search_result&search=hyperkalemia%20causes&selectedTitle=1~150). (Consultado marzo 2017).
3. Mount DB. Treatment and Prevention of hyperkeleemia in adults. UpToDate. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-hyperkalemia-in-adults?source=search\\_result&search=hyperkalemia%20treatment&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-hyperkalemia-in-adults?source=search_result&search=hyperkalemia%20treatment&selectedTitle=1~150). (Consultado marzo 2017).
4. Einhorn LM, Zhan M Hsu VD et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. Arch Intern Med. 2009;169(12):1156-62.
5. Ficha técnica de LOKELMA. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171173002/FT\\_1171173002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171173002/FT_1171173002.html) Última consulta: marzo 2021.
6. EPAR de Lokelma®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lokelma> Última consulta: marzo 2021
7. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT et al. Sodium Zirconium Cyclosilicate in Hyperkalemia. N Engl J Med. 2015 Jan; 372 (3):222-31.
8. Roger, S. D. et al. Efficacy and Safety of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Treatment of Hyperkalemia: An 11-Month Open-Label Extension of HARMONIZE. Am J Nephrol 50, 473-480, doi:10.1159/000504078 (2019).
9. Spinowitz, B. S. et al. Sodium Zirconium Cyclosilicate among Individuals with Hyperkalemia: A 12-Month Phase 3 Study. Clin J Am Soc Nephrol 14, 798-809, doi:10.2215/CJN.12651018 (2019).
10. Fishbane, S. et al. A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Reducing the Incidence of Predialysis Hyperkalemia. J Am Soc Nephrol 30, 1723-1733, doi:10.1681/ASN.2019050450 (2019).
11. Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2014 Nov;10(11):653-62.
12. Kovesky CP. Management of hyperkalaemia: an update for the internist. Am J Med. 2015 Dec; 128(12):1281-7.
13. Jain N, kotla S Little BB et al. Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease. Am J Cardiol 2012;109(10):1510-13.
14. Packham DK, Kosiborod M. Potential new agents for the management of hyperkalemia. Am J Cardiovasc Drugs. 2016 16:19-31.
15. Lepage L, Dufour AC, Doiron J et al. Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD. Clin J Am Soc Nephrol 10:2136-2142.
16. Ficha técnica de Resinsodio®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/46916/FichaTecnica\\_46916.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/46916/FichaTecnica_46916.html). (Consultado abril 2017).
17. Ficha técnica de Resincalcio®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/46726/FichaTecnica\\_46726.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/46726/FichaTecnica_46726.html). (Consultado abril 2017).
18. EPAR de Veltassa®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004180/WC500232691.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004180/WC500232691.pdf). (Consultado: julio 2017)
19. Chernin G, Gal-Oz A, Ben-Assa E et al. Secondary Prevention of Hyperkalemia with sodium polystyrene sulfonate in cardiac and kidney patients on renin-angiotensin-aldosterone system inhibition therapy. Clin Cardiol. 2012 Jan; 35(1):32-6.





## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

**Comunidad Autónoma de La Rioja.**

**Catalina Martín Cleary.** Servicio de nefrología. Hospital Fundación Jiménez Díaz.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Diabetes, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Foro Español de Pacientes y la Asociación para la Lucha Contra las Enfermedades del Riñón, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.