



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de patiromer (Veltassa®) en el tratamiento de la hiperpotasemia

IPT, 29/2019. V1

Fecha de publicación: 15 de julio de 2019[†]

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 (SRAA). 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 (6,0-6,4 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 y arritmias cardíacas, entre otros) que frecuentemente aparecen con valores de potasio ≥ 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 hiponatrémicos; agonistas β -adrenérgicos como salbutamol (uso off label) que además de estimular la bomba Na^+/K^+ -ATP-asa para promover la entrada de potasio al espacio intracelular, estimula las células β pancreáticas y promueve 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, zirconium ciclosilicato (ZC) 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 ($\leq 5,5$ -5,9 mmol/L) o moderada (6-6,4 mmol/L), debido a ERC o al empleo de fármacos que inhiben el SRAA (i-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 o ZC.

PATIROMER (VELTASSA®) (5)

Veltassa® (Patiromer) está autorizado para el tratamiento de la hiperpotasemia en pacientes adultos.

Han sido autorizadas tres presentaciones en forma de polvo para suspensión oral de 8,4 g, 16,8 g y 25,2 g.

Se recomienda una dosis inicial de 8,4 g/día. La dosis diaria se debe ajustar a intervalos semanales según los valores y objetivo de potasemia buscados. Para ello la dosis diaria puede aumentarse o reducirse en 8,4 g, para alcanzar el objetivo buscado, hasta un máximo de 25,2 g/día. Se debe suspender o reducir la dosis en caso de alcanzar valores de potasemia inferiores al objetivo buscado.

Se recomienda disolver en contenido del sobre en aproximadamente 40 mL de agua. El polvo no se disuelve adecuadamente, por lo que, deberá agitarse continuamente para asegurar que todo el contenido se ingiere. En relación al uso con otros medicamentos la ingesta se deberá distanciar al menos 3 horas.

No se recomienda pautas especiales de dosificación en pacientes de edad avanzada.

Farmacología (5)

Patiromer es un polvo de naturaleza polimérica, no absorbible que contiene un complejo calcio-sorbitol como contra-ión. Actúa capturando potasio en el colon reduciendo la concentración de potasio libre y aumentando su excreción a nivel fecal.

Poblaciones especiales

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

El uso de patiromer en pacientes en diálisis es limitado.

Eficacia (5,6,7,8)

Estudios pivotaes

- Estudio RLY5016-301:

Estudio en fase 3, simple ciego, que evaluó la eficacia y seguridad de patiromer en el tratamiento de la hiperpotasemia. Se diseñó en dos partes:

- **Fase A:** estudio abierto, no aleatorizado de 4 semanas de duración que evaluó la eficacia de patiromer en la reducción de potasio plasmático en pacientes con hiperpotasemia y ERC (tasa de filtrado glomerular ≥ 15 e < 60 ml/min/1,73 m²). Incluyó pacientes de entre 18 y 80 años de edad que recibieron dosis estables de al menos un fármaco i-SRAA (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina [IECA] o antagonista de la aldosterona [ARA] durante al menos los 28 días previos y que presentaron valores de potasio de entre 5,1 e $< 6,5$ mmol/L. Los pacientes recibieron dosis iniciales de patiromer de 8,4

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 12 de diciembre de 2017

g/día para potasemias basales de entre 5,1 e <5,5 mmol/L ó dosis de 16,8 g/día para potasemias de entre 5,5 e <6,5 mmol/L.

Los numerosos criterios de exclusión se relacionaron con mal control de la diabetes, la hipertensión, o la insuficiencia cardíaca, así como otros motivos de causa cardiovascular principalmente.

Se tituló la dosis de patiromer hasta un máximo de 50,4 g/día, según oscilaciones de $\pm 8,4$ g/día, con el objetivo de alcanzar potasemias de 3,8-5,1 mmol/L. Para valores de potasio alcanzados $\geq 6,5$ mmol/L o potasemias $\geq 5,1$ mmol/L empleando dosis máximas de patiromer, los i-SRAA se debían suspender. Los pacientes continuaron en una fase adicional de seguimiento de 1-2 semanas en caso de no ser candidatos a ser incluidos en la fase B del estudio.

La variable primaria de eficacia en la fase A fue la media del cambio en el valor de potasemia tras 4 semanas de tratamiento. La variable secundaria fue el % de pacientes con potasemias entre 3,8 e <5,1 mmol/L, tras 4 semanas de tratamiento.

Se incluyeron un total de 243 pacientes en la fase A (58% hombres y 98% raza blanca). La media de edad fue de 65 años (rango: 29-80 años); el 9%, 20%, 26% y 45% presentaron ERC estadio 2, 3a, 3b y 4, respectivamente; el 57% además presentó diabetes tipo 2, el 65% insuficiencia cardíaca clase II según la clasificación New York Heart Association (NYHA), el 25% había tenido un infarto de miocardio y el 97% presentó hipertensión.

El 38% de los pacientes (92) presentaron potasemias basales entre 5,1 e <5,5 mmol/L, y fueron asignados al grupo 1 que recibió 8,4 g/día de patiromer; el 62% (151) presentaron valores de potasio entre 5,5 e <6,5 mmol/L y fueron asignados al grupo 2 que recibió 16,8 g/día de patiromer. Un total de 219 pacientes (92% en grupo 1 y 89% en grupo 2), completaron las 4 semanas de tratamiento.

Los resultados de eficacia para la fase A del estudio se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados de eficacia de la fase A del estudio RLY5016-301

	Potasemia basal		Población global
	Grupo 1: Patiromer 8,4 g/día (n=90) 5,1- <5,5 mmol/L	Grupo 2: Patiromer 16,8 g/día (n=147) 5,5- <6,5 mmol/L	
Potasemia basal (media \pm DE)	5,31 ($\pm 0,57$)	5,74 ($\pm 0,40$)	5,58 ($\pm 0,51$)
Cambio de potasemia en semana 4 (media \pm DE) (IC95%)	-0,65 \pm 0,05 (-0,74;-0,55)	-1,23 \pm 0,04 (-1,31;-1,16)	-1,01 \pm 0,03 (-1,07;-0,95)
Valor-p			<0,001

El 76% de los pacientes (IC95%: 70-81%) alcanzó valores de potasemia entre 3,8 e <5,1 mmol/L, tras 4 semanas de tratamiento. Estos resultados mostrados por grupo de tratamiento fueron similares (74% (65-82%) para grupo 1 y 77% (70-83%) para grupo 2).

Respecto al cambio de la potasemia a lo largo del tiempo, en el grupo 1 el valor medio de potasio sérico se situó en el rango de 3,8 a <5,1 mmol/L el día 3 (es decir, aproximadamente 48 horas después del inicio del tratamiento), estabilizándose en 2 semanas; para los sujetos en el grupo 2, el valor medio de potasio se situó en el rango deseado en la semana 1, y se estabilizó en la semana 3.

- **Fase B:** estudio aleatorizado, controlado con placebo, de 8 semanas de duración que evaluó el efecto de la retirada de patiromer en el control de la potasemia. El objetivo fue valorar el efecto del

tratamiento crónico en la prevención de la recurrencia de hiperpotasemia.

Se incluyeron en la fase B los pacientes que completaron las 4 semanas de tratamiento de la fase A y que presentaron valores basales de potasio al inicio de la fase A $\geq 5,5$ mmol/L, valores de potasio al final de las 4 semanas de la fase A $\geq 3,8$ mmol/L e <5,1 mmol/L (respondedores). Además, los pacientes incluidos en la fase B debían haber recibido al finalizar la fase A dosis de patiromer de 8,4-50,4 g/día y debían estar en tratamiento con i-SRAA.

Los pacientes se aleatorizaron a recibir patiromer o placebo, ambos asociados a i-SRAA. La aleatorización fue estratificada según los niveles basales de potasio en la fase A (5,5 y <5,8 ó $\geq 5,8$ mmol/L) y el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Durante las 4 primeras semanas de la fase B no se permitieron modificaciones en la dosis de patiromer ni en i-SRAA en caso de potasemias entre 3,8-5,5 mmol/L. Para el primer valor de potasio encontrado de $\geq 5,5$ mmol/L se permitió el aumento de dosis de patiromer o reducción de dosis de i-SRAA en el grupo patiromer y placebo, respectivamente. Para el segundo valor de potasio por encima de esos límites se permitió la interrupción del i-SRAA, para ambos grupos de tratamiento. En caso de potasemias <3,8 mmol/L, se retiró al paciente del estudio. Tras las primeras 4 semanas de tratamiento y tras un primer valor de potasio $\geq 5,1$ mmol/L se permitió aumentar la dosis de patiromer y reducir la dosis de i-SRAA en el grupo de patiromer y placebo, respectivamente. Para el segundo valor de potasio por encima de esos límites se permitió la interrupción del i-SRAA, en ambos grupos de tratamiento.

Durante la fase B, la variable primaria de eficacia fue la modificación en el valor basal de potasemia en cualquiera de las siguientes situaciones: en la semana 4 si la potasemia se mantuvo entre $\geq 3,8$ e <5,5 mmol/L ó primera visita a lo largo de la fase B en la que la potasemia se mantuvo entre <3,8 y $\geq 5,5$ mmol/L. Las variables secundarias fueron el % de pacientes con potasemias $\geq 5,5$ mmol/L y % de pacientes con potasemias $\geq 5,1$ mmol/L, en cualquier momento hasta el final de la semana 8.

De los 243 pacientes incluidos en la fase A, 121 pacientes (50%) no completaron dicha fase o no presentaron potasemias basales al inicio de la fase A $\geq 5,5$ mmol/L, por lo que no continuaron en la fase B del estudio. De los 122 restantes, 110 (90%) fueron respondedores al final de la fase A y 3 de ellos decidieron no continuar. Finalmente se incluyeron un total de 107 pacientes en la fase B (55 en grupo patiromer y 52 en grupo placebo), de los cuales el 82% y el 58% de los pacientes en el grupo patiromer y placebo, respectivamente completaron las 8 semanas de tratamiento de la fase B.

De los 107 pacientes incluidos en la fase B, el 54% fueron hombres y el 100% de raza blanca. La media de edad fue de 65 años (32-80 años). El 11%, 21%, 27% y 41% presentaron ERC estadio 2, 3a, 3b y 4, respectivamente. Un 63% además presentó diabetes tipo 2, el 65% insuficiencia cardíaca clase II según la clasificación NYHA, el 30% había tenido un infarto de miocardio y el 97% presentó hipertensión.

Los resultados de eficacia de la fase B del estudio se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados de eficacia de la fase B del estudio RLY5016-301

	Placebo (n=52)	Patiromer (n=55)	Diferencia (IC95%)	p-valor
Cambio en potasio sérico en relación al dato basal (mmol/L) (mediana)	0,72	0,00	0,72 (0,46;0,99)	<0,001

El 60% (47-74%) y el 15% (6-24%) de los pacientes en el grupo placebo y patiomer, 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). El 91% (83-99%) y el 43% (30-56%) de los pacientes en el grupo placebo y patiomer, respectivamente, alcanzaron valores de potasemia $\geq 5,1$ mmol/L, presentando diferencias estadísticamente significativas (diferencia estimada 48% (33;63% IC95%), hasta la semana 8 de tratamiento).

El 52% y el 5% de los pacientes que recibieron placebo y patiomer, respectivamente, interrumpieron el tratamiento con i-SRAA por hiperpotasemia recurrente.

Estudios de soporte

- Estudio RLY5016-205:

Estudio en fase 2, aleatorizado, abierto, de búsqueda de dosis en las 8 primeras semanas y de evaluación de la eficacia y seguridad a lo largo de 44 semanas adicionales. Se incluyeron pacientes con hipertensión y nefropatía diabética que recibían fármacos i-SRAA (IECA o ARA), con o sin espironolactona.

Los pacientes se estratificaron en base al valor basal de potasio según:

- Estrato 1: potasemias basales $>5,0$ a $5,5$ mmol/L, en el que los pacientes se aleatorizaron a recibir dosis de 8,4, 16,8 ó 25,2 g/día de patiomer.
- Estrato 2: potasemias basales $>5,5$ e $<6,0$ mmol/L, en el que los pacientes se aleatorizaron a recibir dosis de 16,8, 25,2 ó 33,6 g/día de patiomer.

Las dosis de patiomer se titularon con el fin de alcanzar valores de potasio plasmático de 4,0-5,0 mmol/L durante las primeras 8 semanas y de 3,8-5,0 mmol/L durante las 44 semanas restantes.

La variable primaria de eficacia fue el cambio medio en el valor de potasemia tras 4 semanas de tratamiento. Las variables secundarias fueron las modificaciones de la potasemia en la semana 8 y semana 52 de tratamiento.

Se incluyeron un total de 302 pacientes, de los cuales 266 completaron las 8 primeras semanas de tratamiento y 197 completaron las 55 semanas. La mayoría (63%) fueron hombres, con edad promedio de 66,3 años (37-80). En ambos estratos la mayoría presentó ERC estadios 3a, 3b y 4.

Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Resultados de eficacia del estudio RLY5016-205

Dosis patiomer	Estrato 1*			Estrato 2*		
	8,4 g/día n=74	16,8 g/día n=73	25,2 g/día n=72	16,8 g/día n=26	25,2 g/día n=28	33,6 g/día n=30
Potasemia basal	5,14 ($\pm 0,26$)	5,17 ($\pm 0,25$)	5,14 ($\pm 0,25$)	5,70 ($\pm 0,38$)	5,68 ($\pm 0,31$)	5,61 ($\pm 0,39$)
Variable primaria						
Semana 4 Cambio medio potasemia	-0,35 ($\pm 0,59$)	-0,53 ($\pm 0,65$)	-0,354 ($\pm 0,55$)	-0,90 ($\pm 0,64$)	-0,98 ($\pm 0,63$)	-0,88 ($\pm 0,93$)
		p=0,09 [‡]	p=0,035 [‡]		p=0,06 ^{‡0}	p=0,78 [‡]
	p<0,001 todas las comparaciones vs. valor basal			p<0,001 todas las comparaciones vs. valor basal		
Variable secundaria						
Semana 8	-0,34 ($\pm 0,60$)	-0,49 ($\pm 0,67$)	-0,53 ($\pm 0,60$)	-0,914 ($\pm 0,66$)	-0,97 ($\pm 0,65$)	-0,87 ($\pm 0,96$)
n semana 52	58	63	59	22	24	20
Semana 52	4,59 ($\pm 0,43$)	4,72 ($\pm 0,38$)	4,63 ($\pm 0,38$)	4,59 ($\pm 0,46$)	4,64 ($\pm 0,36$)	4,54 ($\pm 0,45$)

*Estrato 1: potasemias basales $>5,0$ a $5,5$ mmol/L; Estrato 2: potasemias basales $>5,5$ e $<6,0$ mmol/L.

[‡] vs. dosis más bajas.

Fuera del escenario de tratamiento contemplado en la indicación, se llevó a cabo el estudio de profilaxis RLY5016-202, doble ciego frente a placebo, que empleó patiomer en pacientes con insuficiencia cardíaca y normopotasemia que empezaban a recibir espironolactona. Fueron aleatorizados 105 pacientes.

La variable principal de eficacia fue la variación de la potasemia en relación al valor basal, que fue de $-0,21$ [0,07] mmol/L con patiomer vs. $+0,23$ [0,07] mmol/L con placebo. Menos pacientes con patiomer presentaron potasemias $>5,5$ mmol/L (7,3% vs. 24,5%; p=0,027) y más pacientes alcanzaron la dosis de 50 mg/día de espironolactona (90,9% vs. 73,5%; p=0,022). Sin embargo, también apareció más incidencia de hipopotasemia con patiomer que con placebo (K<3,5mmol/L: 6% vs 0%; K<4 mmol/L: 47% vs 10%).

Seguridad (6)

Para la evaluación de la seguridad se incluyeron los datos combinados de los estudios RLY2016-202, 204, 205 y 301, es decir, estudios de eficacia del tratamiento de la hiperpotasemia y de prevención de hiperpotasemia. Éstos evaluaron 666 pacientes que recibieron al menos una dosis de patiomer. Además, el estudio RLY2016-202 incluyó 49 pacientes que recibieron al menos una dosis de placebo. El tiempo de exposición a patiomer en los 666 pacientes fue ≥ 4 semanas en 584 pacientes, ≥ 8 semanas en 361 pacientes, ≥ 6 meses en 219 pacientes y ≥ 1 año en 149 pacientes.

Los efectos adversos y los efectos adversos graves se comunicaron en el 60,8% y el 8,3%, respectivamente. Aproximadamente el 20% de los pacientes que recibieron patiomer experimentaron efectos adversos relacionados con el fármaco. Ningún efecto adverso grave se relacionó con el fármaco de estudio.

El número de pacientes que interrumpieron el tratamiento por efectos adversos fue bajo (9,0%), incluyendo los que fueron tratados durante 1 año. De manera general, esto sugiere que el fármaco fue bien tolerado.

Los efectos adversos más comúnmente comunicados ($>5\%$) fueron el estreñimiento, hipomagnesemia e insuficiencia renal crónica. Los efectos adversos comunicados que afectaron a $\geq 2\%$ de los pacientes fueron diarrea, hipertensión, anemia, cefalea, hiperglucemia, náuseas, extrasístoles ventriculares y supraventriculares, molestias abdominales, flatulencia, hipoglucemia, edema periférico. Todos ellos se consideraron leves o moderados.

Efectos adversos graves

Un 8,3% de los pacientes que recibieron patiomer experimentaron efectos adversos graves. De éstos, las alteraciones cardíacas se comunicaron en el 2,4% de los pacientes, siendo consistentes con los antecedentes cardiovasculares y los factores de riesgo de la población incluida.

Hubo 4 efectos adversos gastrointestinales de carácter grave en 2 pacientes que comunicaron sangrado gastrointestinal. Ocurrieron en el contexto de úlcera gástrica y se presentaron junto con otros factores de riesgo asociados.

En relación a los efectos adversos graves relacionados con las alteraciones renales, el 1,1% de los pacientes experimentaron fallo renal crónico y el 0,5% fallo renal agudo.

Ningún efecto adverso grave se consideró relacionado con el fármaco de estudio.

A lo largo del desarrollo clínico se produjeron 20 éxitos, de los cuales 19 ocurrieron en pacientes que habían recibido patiomer (19/666). La mayoría de los mismos (15 pacientes) fueron de etiología cardiovascular (10 por muerte cardíaca súbita). Uno de los éxitos fue en un paciente que recibió placebo (1/49) y fue también de etiología cardiovascular. Ninguno de los éxitos se relacionó con la hiper o hipopotasemia.

Pruebas de laboratorio

La hipopotasemia se comunicó en el 4,7% de los pacientes, experimentando valores séricos <3,5 mmol/L. En ningún paciente se comunicaron potasemias <3,0 mmol/L. Alteraciones en otros iones como calcio, magnesio y flúor fueron mínimas. No se comunicaron casos de alteraciones en la conducción/repolarización relacionadas con el fármaco.

Interacciones

Derivado del mecanismo de acción de patiromer y de los estudios *in vitro* se ha observado interacciones con otros medicamentos de absorción oral. Se recomienda la administración separada en al menos 3 horas con dichos medicamentos.

DISCUSIÓN

Patiromer es un polímero no absorbible, que actúa capturando potasio a lo largo del colon reduciendo la concentración de potasio libre y aumentando su excreción a nivel fecal. 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 potasio 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 potasio sérico: calcio intravenoso o suero salino hipertónico (si adicionalmente existe hiponatremia). Si además hay presencia de acidosis metabólica se requiere bicarbonato sódico, que tiene un inicio de acción rápido, aunque un mecanismo distinto (actúa favoreciendo la entrada de potasio al espacio intracelular). El empleo de insulina intravenosa o β -adrenérgicos (uso off-label) presenta este mismo mecanismo de acción, pero su inicio de acción es algo más lento (30 minutos). Por lo tanto, estas estrategias se utilizan en el control del potasio a corto plazo (9,10), en situaciones de hiperpotasemia grave (11).

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 y ZC). En el caso de los diuréticos, el inicio de acción es variable. Los poliestirenosulfonatos y ZC presentan un inicio de acción de entre 1 y 2 horas (5,8,9) y una duración del efecto de hasta 6 horas para los poliestirenosulfonatos y hasta 12 horas para ZC (9,10). Ello determina que pudieran emplearse tanto en la reducción del potasio a corto plazo, como en el tratamiento crónico (9,10).

Para poder posicionar patiromer en relación a otros fármacos disponibles, nos basamos en los resultados del estudio pivotal, diseñado en dos fases. La fase A, no aleatorizada y abierta, de 4 semanas de duración en la que se evaluó la reducción del potasio en pacientes con hiperpotasemia y ERC. Se incluyeron 243 pacientes, de los cuales 92 presentaron potasemias consideradas dentro de la normalidad (5,1 e <5,5 mmol/L) y 151 pacientes 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.

En la fase A del estudio y tras 4 semanas de tratamiento, patiromer redujo el valor de potasemia en relación al valor basal en -1,01 mmol/L ($\pm 0,03$), considerándose una reducción estadísticamente significativa [IC95% (-1,07;-0,95)]. El 76% de los pacientes alcanzó al final de dicha fase, valores de potasio considerados dentro de la normalidad (3,8-5,1 mmol/L).

En la fase B del estudio y tras 8 semanas de tratamiento, la diferencia estimada en cuanto a valor de potasio plasmático entre los pacientes que recibieron patiromer y los que dejaron de tomarlo una vez transcurrida la fase A (grupo placebo) fue de 0,72 mmol/L [IC95% (-0,46;-0,99)], indicando un incremento en la potasemia tras la suspensión del tratamiento de estudio. 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. Esta variable secundaria está más en línea con el objetivo de la fase B y sería un mejor reflejo del efecto observado. Cabe destacar, además de la proporción considerable de pacientes que no finalizaron la fase B del estudio en ambos grupos de tratamiento, el número reducido de pacientes incluidos en dicha fase (107) para evaluar de la prevención de la recurrencia de la hiperpotasemia. Los ensayos clínicos realizados hasta el momento con patiromer evalúan su eficacia mediante el empleo de variables subrogadas que describen el control sobre el potasio 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 establecido (4,12).

En relación al uso crónico de patiromer, se dispone de un ensayo clínico fase 2 de soporte de un año de duración, que evaluó el control del potasio plasmático en 197 pacientes con hiperpotasemia leve (<6 mmol/L). La modificación del potasio plasmático tras 52 semanas de tratamiento se consideró una variable secundaria. .

El principal competidor de patiromer en el tratamiento de la hiperpotasemia leve (5,5-5,9 mmol/L) a moderada (6,0-6,4 mmol/L) lo constituyen las resinas intercambiadoras de cationes (poliestirenosulfonato de sodio o de calcio) y ZC. Los poliestirenosulfonatos y ZC presentan inicios de acción similares, y se podrían emplear tanto en el tratamiento a corto plazo como en uso crónico (9,10). Sin embargo, en el caso del tratamiento crónico o mantenimiento con poliestirenosulfonatos en pacientes que además reciben fármacos que generan hiperpotasemia (i-SRAA) se hace desfavorable ya que el empleo de estas resinas está contraindicado para potasemias inferiores a 5 mmol/L (13,14). Por lo tanto, en la práctica clínica se hace difícil el uso de resinas en este escenario clínico.

Además, los poliestirenosulfonatos pueden emplearse en hiperpotasemias graves (>6,5 mmol/L), asociados a otras estrategias terapéuticas. El efecto de patiromer en la reducción del potasio plasmático se empieza a manifestar a las 7 horas tras ingesta, manteniéndose el efecto entre 12-24 horas (6,9,10). El tiempo necesario para su inicio de acción determina que no deba emplearse en situaciones de emergencia hiperpotasémica, y no debe reemplazar el uso de otros tratamientos útiles en dicho escenario clínico (5). El principal estudio incluyó un 62% de pacientes con potasemias leves y moderadas, sin poder identificar de manera clara la distribución en cuanto a la gravedad. El 38% restante presentaron valores de potasio dentro de la definición de normalidad (<5,5 mmol/L).

Se dispone de escasa evidencia sobre la eficacia de los poliestirenosulfonatos de sodio y calcio, a pesar de tratarse de fármacos comercializados 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 potasio 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 potasio 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 (10).

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 potasio 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. 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 potasio sérico de 6,4±0,3 mmol/L a 4,6±0,6 mmol/L ($p<0,01$) (16).

La eficacia de ZC fue evaluada en dos ensayos clínicos en pacientes con ERC, en tratamiento con fármacos i-SRAA y/o diabetes mellitus. La mayoría de los pacientes incluidos en ambos estudios presentaron potasemias basales $<5,5$ mmol/L y evaluaron la eficacia de ZC tras 48 horas (fase aguda) y tras 12-28 días de tratamiento (fase de mantenimiento), frente a placebo. ZC demostró ser estadísticamente superior a placebo en la reducción del potasio plasmático tanto en la fase aguda como en la de mantenimiento (17).

No se dispone de estudios que evalúen la eficacia de patiromer vs poliestirenosulfonatos de sodio y de calcio o ZC. En base a los datos disponibles, no es posible establecer diferencias de eficacia en el tratamiento a corto plazo en pacientes sin necesidad de una reducción urgente o temprana de la potasemia y con hiperpotasemia leve-moderada. Debe tenerse en cuenta que la evidencia que sustenta los datos de patiromer procede de un estudio no comparativo (no incluyó comparador activo ni placebo en la fase A del ensayo pivotal, principal fase destinada a establecer el efecto del medicamento en la reducción de los niveles de potasio). Todo ello cuestiona el valor terapéutico añadido de este medicamento en este escenario, frente a las alternativas.

En el caso del control crónico o prevención de la hiperpotasemia leve-moderada, los datos principales proceden de la fase B del estudio pivotal. A pesar de que una proporción importante de pacientes en el grupo patiromer en relación al placebo mantuvo el tratamiento con i-SRAA, los resultados disponibles incluyeron un número limitado de pacientes.

El ensayo disponible en el escenario clínico de profilaxis en pacientes con normopotasemia a los que se empieza a pautar espironolactona (RLY5016-202) cuenta con un número reducido de pacientes (105) y una valoración a corto plazo (28 días). Sus resultados, en los que tanto se reduce la hiperpotasemia como se provoca hipopotasemia, resultan claramente insuficientes para recomendar el uso de patiromer de forma profiláctica.

Desde el punto de vista de la seguridad, patiromer fue, en general, bien tolerado. Los efectos adversos comunicados fueron de tipo gastrointestinal (estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal) e hipomagnesemia. La hipopotasemia ocurrió en el 4,7% de los pacientes y en ningún caso se alcanzaron valores $<3,0$

mmol/L. Los efectos adversos comunicados para patiromer fueron similares a los descritos para el resto de resinas intercambiadoras de cationes. Además, en el caso de los poliestirenosulfonatos sódico y cálcico, y derivado de su mecanismo de acción, se ha descrito la aparición de hipernatremia e hipercalcemia, respectivamente (11).

En el caso de los poliestirenosulfonatos de sodio y calcio la asociación de sorbitol a estas resinas permite reducir la aparición de estreñimiento. Aunque esta asociación puede provocar la aparición de necrosis colónica, éste se considera un efecto adverso raro (13,14). En este sentido, *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 (16).

CONCLUSIÓN

Patiromer ha mostrado una reducción a corto plazo de los valores de potasio en un estudio no controlado, en pacientes con hiperpotasemia leve a moderada, debido principalmente a ERC y uso de fármacos i-SRAA y con una alta proporción de insuficiencia cardíaca (clase II NYHA) y/o diabetes mellitus. La eficacia se observó tras 4 semanas de tratamiento, mediante el empleo de variables intermedias.

La comparación que sería de interés para poder posicionar patiromer en el tratamiento a corto plazo de la hiperpotasemia leve-moderada sería aquella frente a las resinas intercambiadoras de cationes (poliestirenosulfonato de sodio y de calcio) o ZC. Sin embargo, no se dispone de esta información. Además, tampoco se dispone de datos comparativos de patiromer frente a placebo, en la valoración de la reducción del potasio. Los estudios de eficacia disponibles para las resinas de intercambio catiónico y ZC ponen de manifiesto que éstas son superiores a placebo en el tratamiento a corto plazo de la hiperpotasemia leve a moderada. Por lo tanto, no se recomienda el uso de patiromer en este escenario clínico.

En el caso del control crónico o prevención de la hiperpotasemia a largo plazo el empleo de patiromer podría considerarse en los siguientes casos:

- Pacientes que reciben i-SRAA y presentan hiperpotasemia mantenida que no ha podido ser controlada con un ajuste de dosis o del tratamiento antihipertensivo ni con el uso a corto plazo de resinas de intercambio catiónico.
- En los que dicha situación implique la retirada de i-SRAA, pero el mantenimiento de estos fármacos se considere necesario para disminuir el riesgo de morbimortalidad cardiovascular.

Los datos de patiromer en este tipo de pacientes son muy limitados, por lo que los beneficios y riesgos de su administración a largo plazo deben ser sopesados cuidadosamente.

Desde el punto de vista de la seguridad, patiromer presenta efectos adversos esperados y similares a los comunicados para sus alternativas. En relación a la necrosis colónica comunicada para los poliestirenosulfonatos, se considera un efecto adverso raro y relacionado con la administración conjunta con sorbitol.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado Veltassa® (patiromer) en 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. El tratamiento con patiromer debe ser prescrito por especialistas en nefrología, cardiología y medicina interna.



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. (Consultado marzo 2017).
3. Mount DB. Treatment and Prevention of hyperkalemia 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. (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 Veltassa®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veltassa-epar-product-information_es.pdf
6. EPAR de Veltassa®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veltassa-epar-public-assessment-report_en.pdf
7. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Wittes J, Christ-Schmidt H, Berman L, Pitt B; OPAL-HK Investigators. [Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors](#). N Engl J Med. 2015 Jan 15;372(3):211-21.
8. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA et al. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in double-blind, placebo controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL_HF) trial. Eur Heart J. 2011;32(7):828-8.
9. Kovesky CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2014 Nov;10(11):653-62.
10. Kovesky CP. Management of hyperkalaemia: an update for the internist. Am J Med. 2015 Dec; 128(12):1281-7.
11. Packham DK, Kosiborod M. Potential new agents for the management of hyperkalemia. Am J Cardiovasc Drugs. 2016 16:19-31.
12. 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.
13. Ficha técnica de Resinsodio®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/46916/FichaTecnica_46916.html. (Consultado abril 2017).
14. Ficha técnica de Resincalcio®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/46726/FT_46726.html. (Consultado abril 2017).
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. 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.
17. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT et al. Sodium Zirconium Cyclosilicate in Hyperkalemia. N Engl J Med. 2015 Jan; 372 (3):222-31.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Canarias

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Nefrología, la Federación Nacional de Asociaciones para la lucha contra las enfermedades del riñón y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.