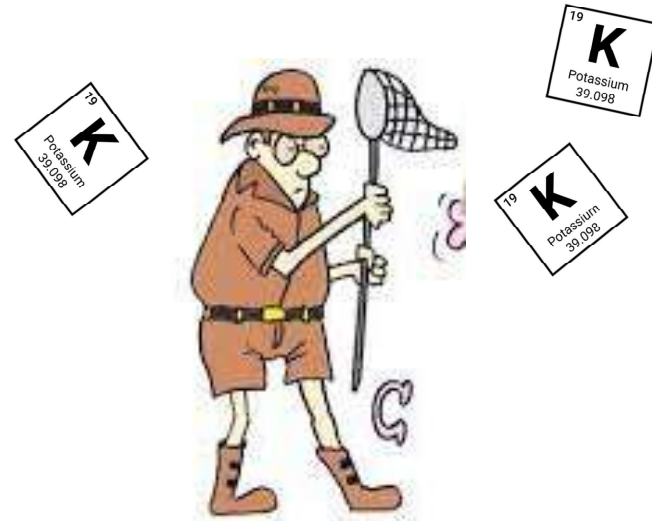


Hiperpotasemia y ERC: nuevos tratamientos

Mercedes Montaner Pizá
Nefrología HCIN

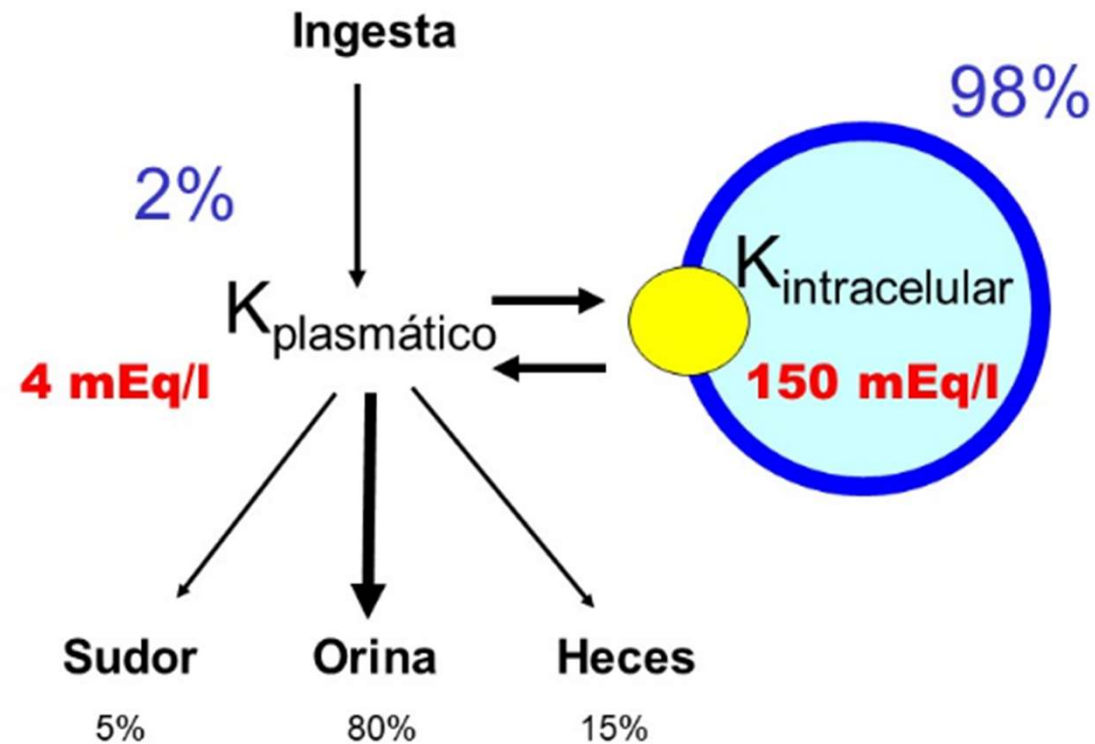


Introducción

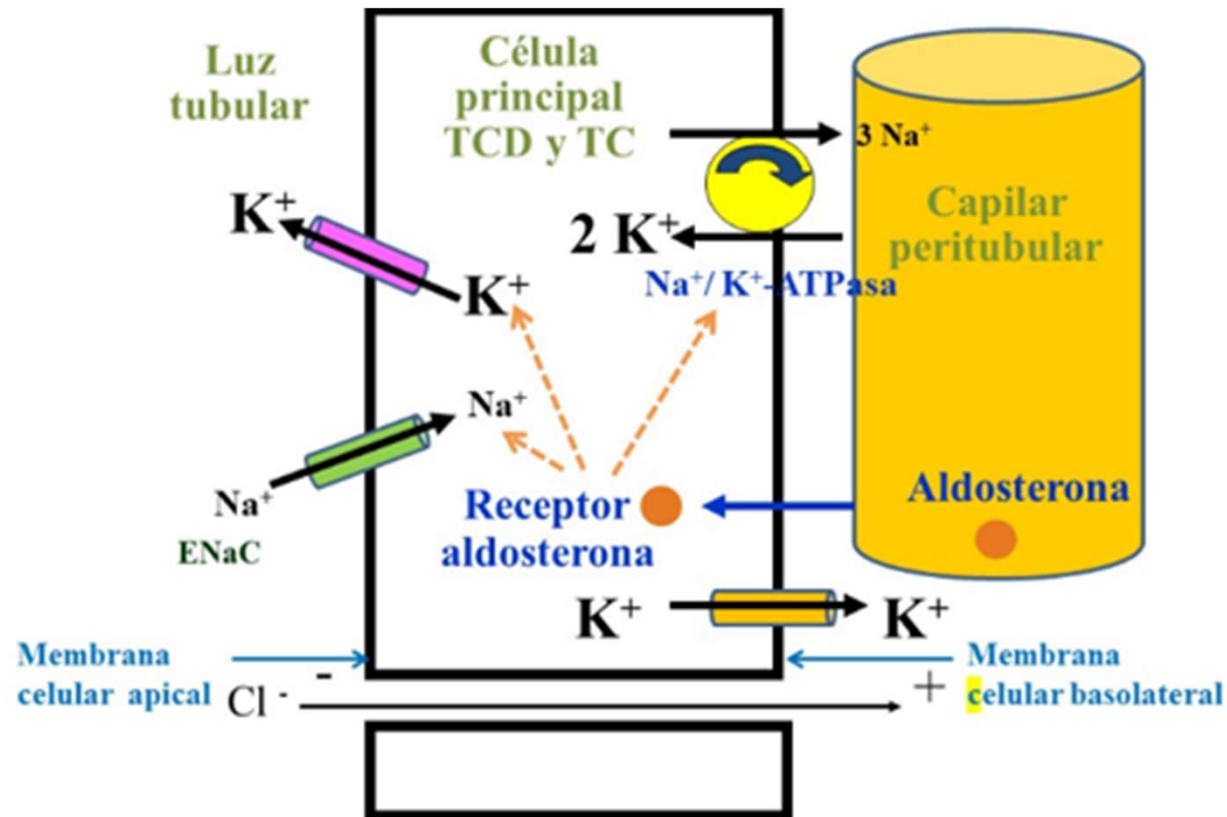
- La hiperpotasemia es una alteración electrolítica frecuente que acompaña a numerosos procesos, a destacar su prevalencia en la enfermedad renal aguda y crónica, especialmente en combinación con otros factores predisponentes.
- Los pacientes con ERC con DM o enfermedad cardiovascular que reciben tratamiento con bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) forman un grupo de alto riesgo de desarrollar hiperpotasemia, con el aumento de la morbimortalidad asociado.
- 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).



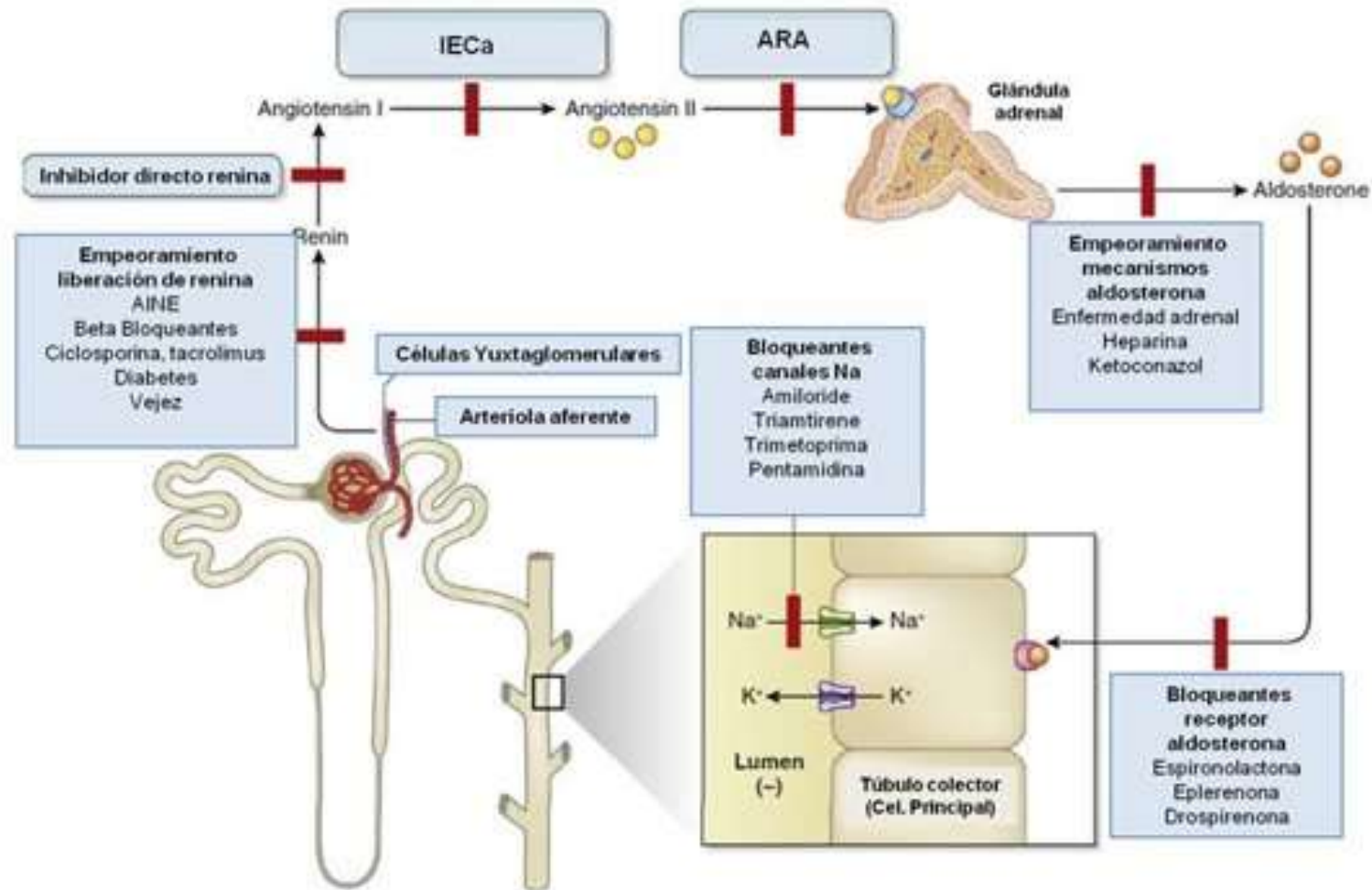
Homeostasis del potasio



Regulación de la excreción renal del potasio



Regulación de la excreción renal del potasio



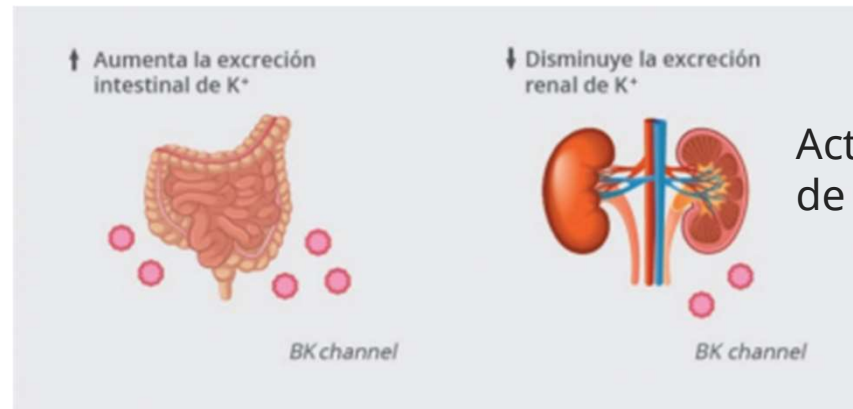
Hiperpotasemia: etiología

Major causes of hyperkalemia	
Increased potassium release from cells	
Pseudohyperkalemia	
Metabolic acidosis	
Insulin deficiency, hyperglycemia, and hyperosmolality	
Increased tissue catabolism	
Beta blockers	
Exercise	
Hyperkalemic periodic paralysis	
Other	
Overdose of digitalis or related digitalis glycosides	
Red cell transfusion	
Succinylcholine	
Arginine hydrochloride	
Activators of ATP-dependent potassium channels (eg, calcineurin inhibitors, diazoxide, minoxidil, and some volatile anesthetics)	
Reduced urinary potassium excretion	
Reduced aldosterone secretion	
Reduced response to aldosterone	HIPOALDOSTERONISMO
Reduced distal sodium and water delivery	HIPOVOLEMIA EFECTIVA
Effective arterial blood volume depletion	DETERIORO DE FUNCIÓN RENAL
Acute and chronic kidney disease	
Other	
Selective impairment in potassium secretion	
Gordon's syndrome	
Ureterojejunostomy	

La hiperpotasemia persistente requiere **una excreción urinaria de potasio alterada** .

Eliminación extrarrenal del K^+

En la **ERC** se produce un **aumento de la excreción en colon** por aumento del número de canales de potasio de gran conductancia en células epiteliales del colon.



Actividad disminuida de Na-K-ATPasa

Tratamiento de la hiperpotasemia

- ✓ Antagonizar los efectos cardíacos de la hiperpotasemia

Gluconato cálcico

- ✓ Promover el paso de potasio extracelular al interior de la célula

Insulina, agonistas β adrenérgicos, HCO_3^- si acidosis metabólica...

- ✓ **Forzar la eliminación de potasio**

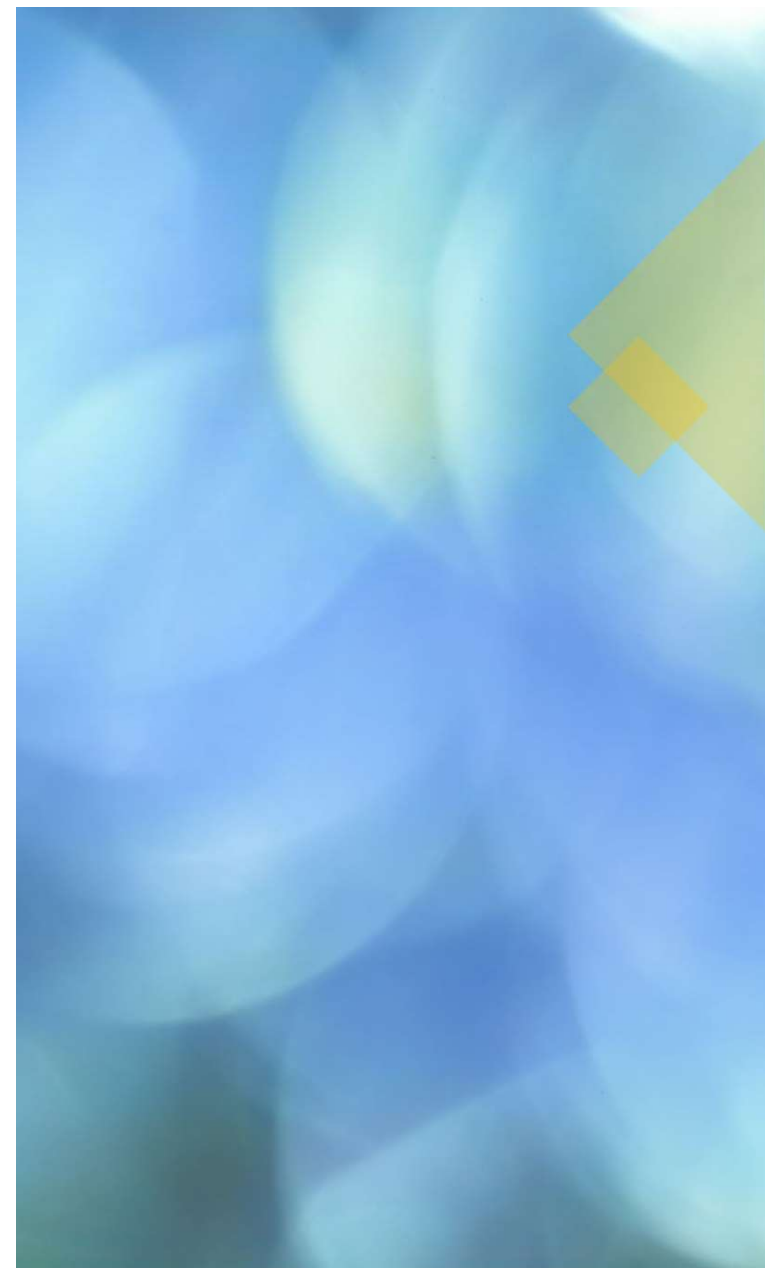
- Renal (diuréticos salvo AP)
- **Digestiva:** Resinas de intercambio catiónico
 - Poliestirenosulfonato de calcio (Resincalcio®)
 - Poliestirenosulfonato de sodio (Resinsodio®)



Nuevos quelantes de potasio: Patiromer y Ciclosilicato de zirconio y sodio [ZS-9]

Eficaces

Mucho
mejor **tolerados** que
las resinas hasta
ahora conocidas.





- Polímero orgánico no absorbible que contiene un complejo calcio-sorbitol como contra-ión.
- Actúa en el colon.
- Inicio de acción a las 4-7h (estudio reciente ~ 3h*). Duración de acción 12-24h.
- EAdv: frecuente **hipomagnesemia** (leve-moderada) y estreñimiento (otros trastornos GI).
- Presentaciones en forma de polvo para suspensión oral (40 mL de agua) de **8,4 g, 16,8 g y 25,2 g**.
- Dosis inicial de **8,4 g/día**. Ajustar a intervalos semanales +/- 8,4 g/día, hasta un máximo de 25,2 g/día.
- **Distanciar al menos 3 horas** de otros medicamentos (metformina, levotiroxina, ciprofloxacino)



*Di Palo KE, Sinnett MJ, Goriacko P. Evaluación de la monoterapia con patirómero para la hiperpotasemia en un entorno de atención aguda. *Abierto de la Red JAMA*. 2022;5(1):e2145236. doi:10.1001/jamannetworkopen.2021.45236

- OPAL-HK

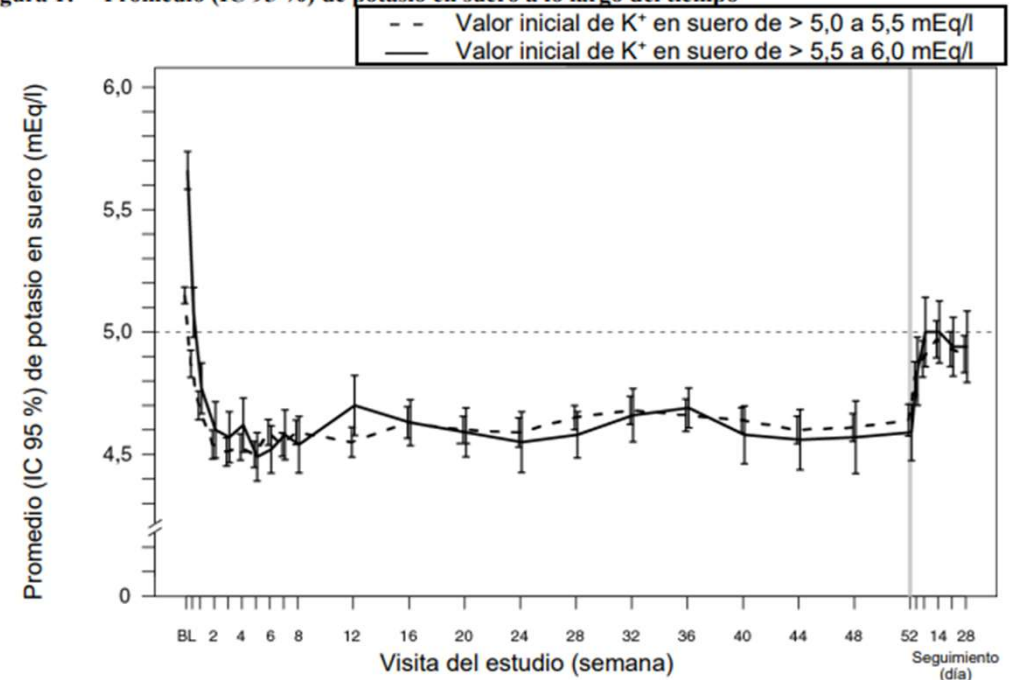
- Ensayo clínico. 243 pac. FG 15 a 59ml/min. K 5,1 a 6,4. iSRAA.
- Patiromer 4,2 o 8,4gr/12h vs placebo durante 4 semanas.
- Disminución media potasio de 1 mEq/L.
- Al suspender patiromer aumentó K 0,7mEq/L.

- AMETHYST-DN

- 306 pac. DM con FG 15-59ml/min. K 5,1 a 5,9. ISRAA (+/- espironolactona).
- Patiromer 4,2<16,8gr/12h. 52 semanas.
- Descenso K proporcional a la gravedad inicial K y dosis. Normopotasemia 77-95%.

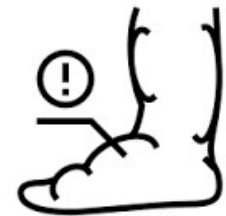


Figura 1: Promedio (IC 95 %) de potasio en suero a lo largo del tiempo





- Compuesto cristalino inorgánico microporoso no absorbible que intercambia iones de **sodio e hidrógeno por potasio** a lo largo del tránsito intestinal.
- Formulaciones: 5 y 10gr. Polvo para suspensión, 45ml de agua.
- Posología: en emergencia hiperpotasémica: 10 g tres veces al día durante 48 horas. Posterior 5gr/24h (+/- 5gr). Separarlo 2 h de otras medicaciones.
- **Inicio de acción 1-6h.** Duración 4-12h.
- **Na⁺**: 1000 mg/ 10 gr de producto.
- EAdv: **edema** (leve a moderado) (*10 gr/día).
 - Leve aumento de bicarbonato (1.1 mEq/L con dosis de 5 g/día, 2.3 mEq/L con dosis 10gr/día y 2.6 mEq/L con 15 g/día). Significación clínica incierta.



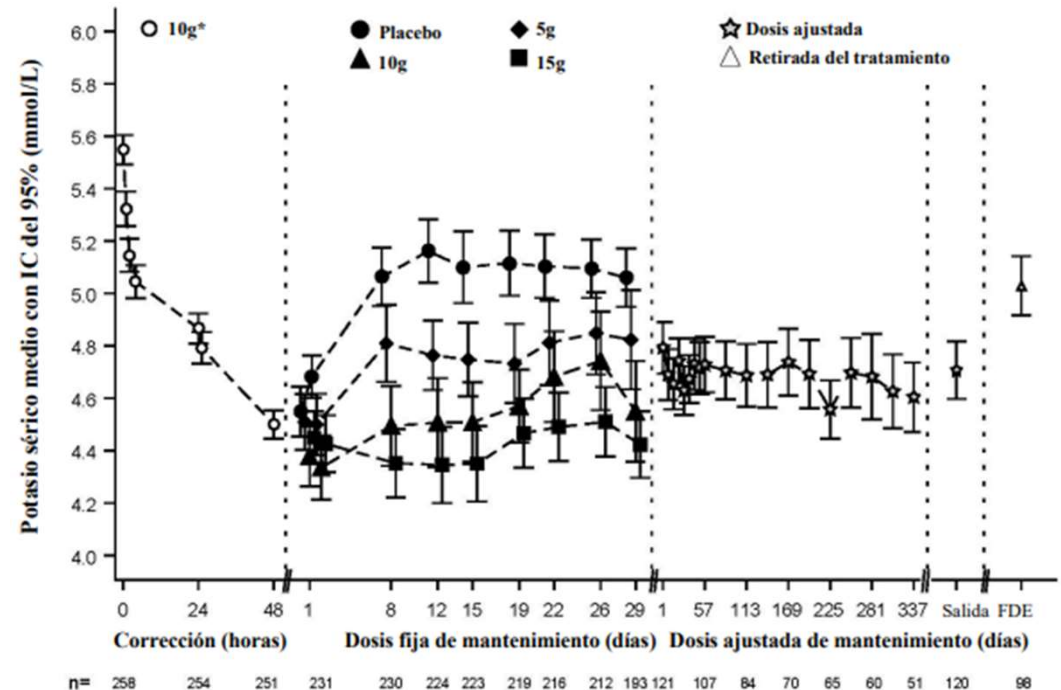


Original Investigation

Effect of Sodium Zirconium Cyclosilicate on Potassium Lowering for 28 Days Among Outpatients With Hyperkalemia The HARMONIZE Randomized Clinical Trial

Mikhail Kosiborod, MD; Henrik S. Rasmussen, MD, PhD; Philip Lavin, PhD; Wajeh Y. Qunibi, MD; Bruce Spinowitz, MD; David Packham, MD; Simon D. Roger, MD; Alex Yang, MD; Edgar Lerma, MD; Bhupinder Singh, MD

Ensayo, dist aleatoria, controlado con placebo.
258 pacientes, 70% FG < 60ml/min. 70% iSRAA. Mayoría ICC y/o DM2.
K > 5,1
10 gr/8h durante 48h. 92% normalizaron K.
Posteriormente 5, 10 , 15 gr vs placebo x 4 semanas.
K 4,8, 4,5, 4,4 respectivamente vs 5,1 con placebo.



Salida=Última Visita 1 día desde la última Dosis, FDE=Fin del Estudio (7 days +/- 1 día después de la última Dosis)

*Administrado tres veces al día

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

Stefan D. Anker^{1*}, Mikhail Kosiborod², Faiez Zannad³, Ileana L. Piña⁴,
Peter A. McCullough⁵, Gerasimos Filippatos⁶, Peter van der Meer⁷,
Piotr Ponikowski⁸, Henrik S. Rasmussen⁹, Philip T. Lavin¹⁰, Bhupinder Singh⁹,
Alex Yang⁹, and Prakash Deedwania¹¹

Estudio fase III: 753 pacientes. K 5-6,5 mEq/l
74% FG < 60 ml/min, el 67% iSRAA, 60% DM, 40% con ICC.
Distribuidos a 1,25, 2,5, 5 o 10 g 3 veces al día durante 48 h.
72% alcanzó K de 3,5 a 4,9 mEq/l.

En una segunda fase de mantenimiento, 123 pacientes fueron reasignados para recibir la misma pauta, pero una vez al día, durante 11 meses.
88% de los pacientes alcanzaron promedio de K < 5,1 mEq/l. K+ a las 2 semanas con ZS-9 5 y 10 g disminuyó 0,3 y 0,5 mEq/l, respectivamente, pero no con dosis de 1,25 y 2,5 g

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

	Patiomer Veltassa[®] (Patiomer) for oral suspension⁴	Ciclosilicato de zirconio y sodio LOKELMA[®] (sodium zirconium cyclosilicate) 5 g 10 g for oral suspension
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 *~3h	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.



Restricción visado

Hiperpotasemia leve a moderada (5,5-6,4 mmol/L).

ERC avanzada

ICC grado III-IV

Inhibidores del SRAA

Fracaso o intolerancia a resinas de intercambio iónico

Nefrología, cardiología y MI.

CONCLUSIONES

La hiperpotasemia es una alteración electrolítica frecuente en la que a menudo existe un deterioro de función renal subyacente asociado a otros factores de riesgo (comorbilidades, fármacos predisponentes).

Las resinas de intercambio catiónico se acompañan de importantes efectos adversos en su uso a largo plazo.

Patiromer y ZS-9 han demostrado ser tratamientos eficaces y seguros en el control del potasio frente al placebo en pacientes con ERC o patología cardíaca, lo que permite iniciar, mantener o titular las dosis de inhibidores del SRAA con seguridad.

No existen en la actualidad estudios de comparación directa entre patiromer y ZS-9 para determinar cuál es la mejor alternativa terapéutica. En la actualidad se recomienda individualizar en función del perfil del paciente.



Pragmatic diagnostic and therapeutic algorithms to optimize new potassium binder use in cardiorenal disease

P. Rossignol ^a  , J. Silva-Cardoso ^b, MN Kosiborod ^{c, d}, V. Brandenburg ^e, JG Cleland ^f, H. Hadimeri ^g, R. Hullin ^h, S. Makela ⁱ, D. Mörtl ^j, E. Paoletti ^k, C. Pollock ^l, L. Vogt ^m, M. Jadoul ^{n, o}, J. Butler ^p

- Algoritmo terapéutico de consenso destinados a optimizar el uso de los dos nuevos quelantes de potasio en adultos estables que requieren tratamiento con SRAA y que presentan hiperpotasemia en un entorno no emergente.

Diagnostic and therapeutic algorithm with **sodium zirconium cyclosilicate** in stable adults with chronic hyperkalaemia ± requirement for RAASi (SZC should not replace emergency treatment for acute life-threatening hyperkalaemia).

Serum K ⁺ (mmol/L) (confirmed by two consecutive valid samples)		Action*	Additional actions, if clinically required: *	Monitoring†
Severe hyperkalaemia	≥ 6.0	- Initiate^{a,b} SZC at 10 g thrice daily for 24, 48 or 72 h (i.e. until normokalaemia), then proceed to the maintenance phase, starting with 5 g/day, max 10 (EU SMPC)– 15 (USPI) g/day - or - Up-titrate^{b,c} SZC, if started, by 5 g once daily, to a maximum dose of 10 (EU SMPC) – 15 (USPI) g daily, until serum K⁺ < 5.1 mmol/L, or down-titrating to 5 g every other day, depending on potassium levels.	- Suspend RAASi and re-assess serum K⁺ levels after 3–7 days^d - Maintain RAASi if started, but re-assess serum K⁺ levels after 3–7 days:^d - If K⁺ levels are still high and SZC is on maximum dose, consider RAASi down-titration^d - If K⁺ levels < 5.1 mmol/L, consider up-titration of RAASi if not on guideline-recommended target dose^d	- After initiating^a or changing SZC dose, measure serum K⁺ and creatinine within 3–7 days^f and repeat after 1 week. If target K⁺ value is achieved, measure serum K⁺ at 1 month, then every 3 months - Any time that a change in electrolyte or volume status^f is suspected, eg due to gastrointestinal problems, re-measure serum K⁺ and creatinine and repeat the above monitoring sequence as per standard clinical practice and applicable guideline recommendations
Mild hyperkalaemia	5.1–5.5	- Consider initiation^a of SZC at 10 g thrice daily for 24, 48, or 72 h (i.e. until normokalaemia), then proceed to the maintenance phase, starting with 5 g/day, then up-titrating to max 10 (EU SMPC) – 15 (USPI) g/day, or down-titrating to 5 g every other day, depending on potassium levels. - or - Maintain / up-titrate^c SZC, if started, to a maximum dose of 10 g daily, until serum K⁺ < 5.1 mmol/L	- Initiate / maintain RAASi at guideline-recommended target dose and re-assess serum K⁺ levels after 7 days^d - Consider up-titration of RAASi to guideline-recommended target dose^d depending on the clinical situation and if SZC has been started^a	as SZC mechanism of action involves potassium exchange for sodium (or hydrogen) in the GI tract, monitor edema during SZC therapy particularly in patients prescribed a SZC dose higher than 10 g daily^f,
Normokalaemia	4.1–5.0	If started on SZC, maintain dose	Initiate / maintain / up-titrate RAASi to guideline-recommended target dose and re-assess serum K⁺ levels after 3–7 days^d	†Monitoring frequency should be individualised based on the clinical situation. Some clinical scenarios may require a change in the frequency of monitoring; refer to applicable guidelines for recommendations.
Mild hypokalaemia	3.5–4.0	- Stop SZC^e if on lowest (5 g every other day) dose, or - Down-titrate^c SZC at ≥ 7-day intervals by 5 g once daily		
Hypokalaemia	< 3.5	Stop temporarily until K is above 3.5 (or 4.0 if you want to be conservative) then restart at lower dose. Stop if patient was already on 5 g every other day.^{b,e}		

*Individualise recommended actions according to the clinical situation
†Monitoring

Diagnostic and therapeutic algorithm with **patiomer** in stable adults with chronic hyperkalaemia ± requirement for RAASi (*Patiomer should not replace emergency treatment for acute life-threatening hyperkalaemia*).

Serum K ⁺ (mmol/L) (confirmed by two consecutive valid samples)			Action*	Additional actions, if clinically required:*	*Individualise recommended actions according to the clinical situation Monitoring [†]
Severe hyperkalaemia	≥ 6.0	- Initiate^{a,b} patiomer at 8.4 g once daily, or - Up-titrate^{b,c} patiomer if started at ≥ 7-day intervals by 8.4 g once daily, to a maximum dose of 25.2 g daily, until serum K⁺ < 5.1 mmol/L	- Suspend RAASI and re-assess serum K⁺ levels after 3–7 days^d - Maintain RAASI if started, but re-assess serum K⁺ levels after 3–7 days:^d - If K⁺ levels are still high and patiomer is on maximum dose, consider RAASI down-titration^d - If K⁺ levels < 5.1 mmol/L, consider up-titration of RAASI if not on guideline-recommended target dose^d	- After initiating or changing patiomer dose, measure serum K⁺ and creatinine within 3–7 days[†] and repeat after 1 week. If target K⁺ value is achieved, measure serum K⁺ at 1 month, then every 3 months - Monitor serum Mg for at least 1 month after initiating patiomer.[‡] Consider Mg supplementation in patients who develop low serum Mg levels (0.58 mmol/L) - Any time that a change in electrolyte or volume status is suspected, eg due to gastrointestinal problems, re-measure serum K⁺ and creatinine and repeat the above monitoring sequence as per standard clinical practice and applicable guideline recommendations	
Mild hyperkalaemia	5.1–5.5	- Consider initiation^a of patiomer at 8.4 g once daily, or - Maintain / up-titrate^c patiomer if started at ≥ 7-day intervals by 8.4 g once daily, to a maximum dose of 25.2 g daily, until serum K⁺ < 5.1 mmol/L	- Initiate / maintain RAASI at guideline-recommended target dose and re-assess serum K⁺ levels after 7 days^d - Consider up-titration of RAASI to guideline-recommended target dose^d depending on the clinical situation and if patiomer has been started^a	[†] Monitoring frequency should be individualised based on the clinical situation. Some clinical scenarios may require a change in the frequency of monitoring; refer to applicable guidelines for recommendations.	
Normokalaemia	4.1–5.0	If started on patiomer, maintain dose	Initiate / maintain / up-titrate RAASI to guideline-recommended target dose and re-assess serum K⁺ levels after 7 days^d		
Mild hypokalaemia	3.5–4.0	- Stop patiomer^e if on lowest dose, or - Down-titrate^c patiomer at ≥ 7-day intervals by 8.4 g once daily			
Hypokalaemia	< 3.5	If on patiomer, stop treatment^{b,e}			

*Individualise recommended actions according to the clinical situation

Monitoring[†]

	LOKELMA[®] (sodium zirconium cyclosilicate)	SPS (sodium polystyrene sulfonate) ^{*3}	Veltassa[®] (Patiomer) for oral suspension ⁴
Selectivity	Binds K ⁺ ^{†1}	Binds K ⁺ , Ca ²⁺ , and Mg ²⁺ ³	Binds K ⁺ and Mg ²⁺ ⁴
Site of K⁺ capture in lumen of GI tract	Small and large intestines ^{‡2}	Primarily large intestine ⁵	Primarily colon ^{§5}
Time to initial K⁺ reduction	1 hour ¹	Variable (hours to days) ³	7 hours ⁴
Longest duration studied prospectively	1 year	7 days ⁶	1 year ⁴
Calcium content	0 g ⁷	0 g ⁷	1.6 g per 8.4 g of patiomer ⁸
Sodium content for recommended maintenance dose range	400 mg qod-1200 mg daily ¹	1500 mg-6000 mg daily ^{¶9,10}	0 ^{9,10}
Molecular composition	Non-polymer ⁶	Polymer ⁶	Polymer ⁶
Volume of water for administration	~44 mL per dose ^{#1}	Powder: 45-60 mL per dose ^{#3} Suspension: 60 mL per dose ^{#11}	~79 mL per dose ^{#4}

*Brand names for SPS include Kayexalate[®] (sodium polystyrene sulfonate) and Kionex[®] (sodium polystyrene sulfonate).

[†]In vitro, LOKELMA has a high affinity for K⁺, even in the presence of other cations such as calcium and magnesium.¹

[‡]In vitro study; based on simulated intestinal fluid.²

[§]Based on nonclinical and early-phase studies.¹²

^{||}The sodium content/unit dose of LOKELMA is 400 mg/5 g, but the extent of absorption by the patient is unknown. The recommended maintenance dose range for patients not on dialysis is 5 g qod to 15 g daily (sodium content: 400 mg qod-1200 mg daily) and for patients on dialysis is 5 g to 15 g once daily, on non-dialysis days (sodium content: 400 mg-1200 mg daily on non-dialysis days).¹

[¶]The sodium content/unit dose of SPS is 1500 mg/15 g. The in vivo efficiency of sodium-potassium exchange for SPS is approximately 33%; hence, about one-third of the actual sodium content is delivered to the body.³ The recommended dose for SPS is 15 g 1 to 4 times daily.^{3,9,10}

[#]Patient can add more water if desired.

El estudio DIALIZE demostró la efectividad y tolerancia de Lokelma® en pacientes con hiperpotasemia en hemodiálisis de mantenimiento²

- **DIALIZE** fue un estudio de fase 3b, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo^{1,2}



L: visitas tras el intervalo largo interdiálisis (LID).

- Demostró que una **proporción significativamente mayor de pacientes tratados con Lokelma® respondieron al tratamiento**, comparado con placebo^{1,2}

Lokelma® **vs** **Placebo**
41,2% **1%**

Intervalo de confianza: 68.8: p<0.001

El tratamiento con Lokelma® sugiere una mejora de la hiperpotasemia en pacientes en hemodiálisis de mantenimiento¹



% de pacientes que alcanzaron niveles de K⁺ sérico pre-diálisis en el rango de 4,0 -5,0 mmol/l

En 3 de las 4 visitas tras el ILID¹

Lokelma®
41,2%

vs

Placebo
1%



% de pacientes que alcanzaron niveles de K⁺ sérico pre-diálisis en el rango extendido de 4,0 -5,5 mmol/l*

En 3 de las 4 visitas tras el ILID¹

Lokelma®
69,1%

vs

Placebo
19,2%

A pesar de las reducciones significativas en el K⁺ sérico pre-diálisis, la concentración de K⁺ dializado se mantuvo constante hasta el final del tratamiento.¹