

# Ciclosilicato de sodio y zirconio en hiperpotasemia

Carlos Fernández Moriano

▼LOKELMA® (AstraZeneca)

## Resumen

Fernández Moriano C. Ciclosilicato de sodio y zirconio (Lokelma®) en hiperpotasemia. Panorama Actual Med. 2021; 45(445): 777-787

El ciclosilicato de sodio y zirconio (zirconium ciclosilicato, ZC) es un compuesto no polimérico y no absorbible con una estructura de microporos que tiene una alta selectividad hacia los iones potasio (incluso en presencia de otros cationes); captura dichos iones  $K^+$  a lo largo de todo el tracto gastrointestinal y los intercambia por cationes sodio e hidrógeno, reduciendo la concentración de potasio libre y aumentando su excreción a nivel fecal. Así, el fármaco reduce los niveles séricos de  $K^+$  rápidamente tras su administración oral, de modo que el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la hiperpotasemia en adultos.

La eficacia clínica del fármaco se ha confirmado fundamentalmente en 3 ensayos pivotaes aleatorizados y doble ciego que han incluido pacientes adultos con hiperpotasemia leve a moderada, mayoritariamente con niveles de  $K^+$  séricos  $< 5,5$  mmol/l, con enfermedad renal crónica, uso concomitante de fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, IECAs o ARA-II) y/o diabetes mellitus. Se ha probado su superioridad frente a placebo en un tratamiento de corrección de 48-72 h –fase aguda–, en que aumenta significativamente la proporción de pacientes con normopotasemia (80-86% con la dosis de 10 g/3 veces al día vs. 48% con placebo), y también en tratamientos de mantenimiento –fase subaguda– de entre 12 y 28 días y hasta 1 año de duración, en que incrementa notablemente la proporción de pacientes que continúan en normopotasemia (82-94% a la dosis de 10 g/día vs. 46-57% con placebo) y el número de días en normopotasemia, y reduce los niveles promedio de  $K^+$  sérico. Un estudio adicional demostró que el tratamiento con ZC durante 8 semanas también aumenta significativamente la proporción de respondedores con normopotasemia frente a placebo entre los pacientes que requieren hemodiálisis (41% vs. 1%). Por otra parte, se trata de un fármaco bien tolerado, con un perfil toxicológico esperable y similar al de las resi-

nas de intercambio catiónico y a patiromero. La incidencia de eventos adversos baja ( $< 35\%$ ) y similar a placebo con las dosis autorizadas, tanto en tratamiento a corto como a más largo plazo, predominando los eventos adversos gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento y dolor abdominal), en su amplia mayoría leves-moderados; por su especial interés se notificaron hipopotasemia (4%) y eventos relacionados con edemas (6%), manejables clínicamente. Solo una escasa proporción se consideraron graves (4,2% vs. 1,7% con placebo), sin relación con la dosis recibida. El fármaco carece de los riesgos de hipernatremia o hipo/hipercalcemia relacionados con las resinas sódica y cálcica de intercambio catiónico, o la hipomagnesemia asociada a patiromero.

A fin de posicionar el fármaco en el arsenal terapéutico, se debe subrayar que en el tratamiento de la hiperpotasemia leve-moderada a corto plazo no existen datos de eficacia y seguridad frente a las resinas intercambiadoras de cationes, las cuales también se han probado superiores a placebo (aunque con evidencia muy limitada): en ese contexto, ZC no parece aportar ventajas adicionales –tampoco en términos de vía de administración o pauta posológica– y podría considerarse como una nueva alternativa de tratamiento a las resinas similar en eficacia. En el tratamiento de la hiperpotasemia leve-moderada a largo plazo tampoco existen datos comparativos directos entre ZC y patiromero; ambos han demostrado una capacidad significativamente superior a placebo en el control del  $K^+$  plasmático, de modo que ZC también podría considerarse una alternativa de tratamiento a patiromero en ese escenario clínico. En definitiva, no parece que el nuevo fármaco suponga una innovación notable, ni en términos mecanísticos ni terapéuticos, debiendo tenerse en cuenta que los datos clínicos en pacientes con hiperpotasemias moderadas son muy limitados y casi nulos para las hiperpotasemias graves.

# Aspectos fisiopatológicos

El **potasio** ( $K^+$ ) es uno de los minerales más abundantes en el organismo. Su distribución es mayoritariamente intracelular (98%), siendo su concentración normal en el interior de la célula de unos 145 mEq/l o mmol/l (5,7 g/l), en tanto que la concentración plasmática (potasemia) normal es de solo 3,5-4,5 mEq/l o mmol/l (137-175 mg/l). Esto supone una fuerte diferencia entre la concentración de potasio en el líquido intra- y extracelular, con un ratio de 35-40:1. Por tanto, para mantener el equilibrio orgánico se requiere la participación de una bomba de membrana celular dependiente de ATP o ATPasa (es decir, que consume energía) que extrae constantemente potasio fuera de la célula, a la vez que introduce sodio (**Figura 1**). Justamente, esta diferencia de concentración es el principal determinante del potencial de acción de membrana, y resulta fundamental para la función muscular normal (del músculo esquelético y cardíaco), así como para la neurológica.

La regulación principal de la **homeostasis del potasio** se lleva a cabo a nivel **renal** y principalmente en la zona distal en las nefronas, viéndose alterada por muchos y diversos factores, entre los que sobresalen, principalmente, las variaciones del pH, insulina, catecolaminas y aldosterona. Las situaciones de acidosis desplazan el potasio fuera de la célula (porque éste se intercambia con hidrogeniones), mientras que la alcalosis desplaza el potasio hacia el interior. Igualmente, la insulina favorece la entrada de glucosa en las células mediante una bomba de membrana que introduce potasio junto con la glucosa. La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio a la vez que incrementa la excreción de potasio a nivel de la nefrona distal. El equilibrio de potasio también está regulado, al menos en parte, por su secreción en el colon a través de una ruta paracelular pasiva y otra de secreción activa; así, en el colon, el potasio está en alta concentración en relación con otros cationes.

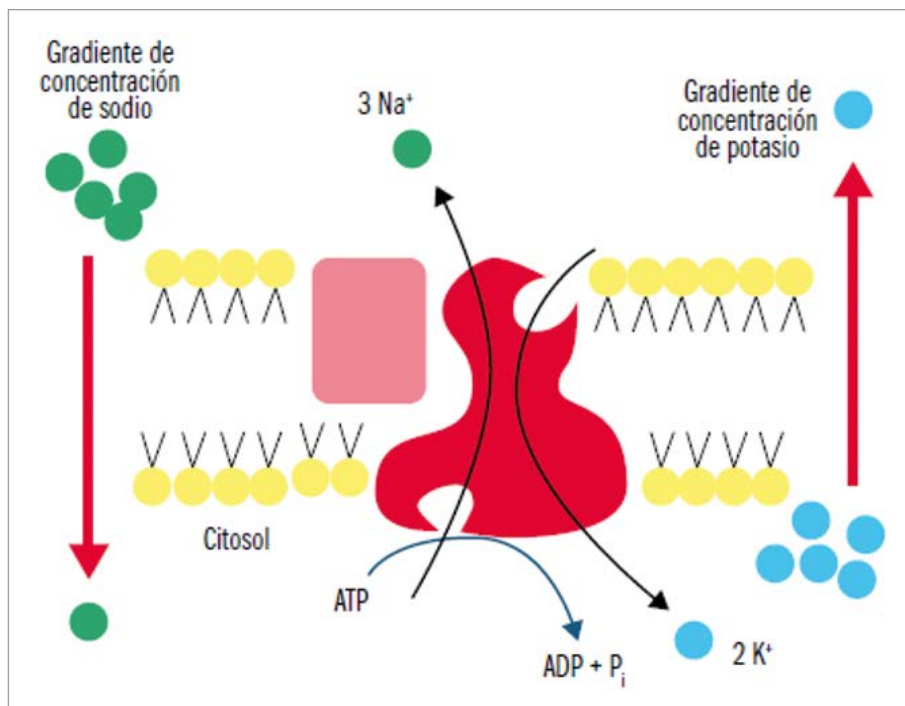
El equilibrio de la potasemia puede alterarse al alza o a la baja.

La **hipopotasemia** (o hipocalemia) se define como la concentración plasmática –en el líquido extracelular– de  $K^+$  por debajo de 3,5 mmol/l. Puede deberse a una disminución de la cantidad absoluta de iones  $K^+$  o bien a su redistribución hacia el interior de la célula (en situaciones de alcalosis metabólica o por tratamientos con insulina, agonistas beta-adrenérgicos, etc.). La disminución de  $K^+$  se produce principalmente por aumento de las pérdidas, sobre todo a nivel renal (bien por un aumento del flujo en tratamientos diuréticos o por aumento de la secreción cuando hay exceso de mineralcorticoides), ya que es excepcional la falta de aporte<sup>1</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la hipopotasemia son muchas y variadas, aunque no suelen aparecer hasta que existen cifras de concentración de potasio en sangre inferiores a 3 mEq/l. Dependen, además, no solo de la cifra de potasio, sino también de la velocidad de instauración y de la existencia concomitante de otras alteraciones metabólicas. Las manifestaciones más frecuentes son la fatiga, el malestar y la debilidad muscular, sobre todo de las extremidades inferiores. La hipopotasemia intensa puede causar debilidad progresiva, con hipoventilación (por afectación de la musculatura respiratoria) e íleo paralítico (por afectación de la musculatura lisa del tubo digestivo), e incluso parálisis completa en los casos más graves.

La hipopotasemia produce también cambios electrocardiográficos bastante característicos, aunque no guardan relación directa con los niveles plasmáticos de potasio y se deben al retraso de la repolarización ventricular. Los cambios iniciales consisten en

Figura 1. Bomba de  $Na^+/K^+$ .



1. La ingesta diaria recomendada oscila entre los 2.000 mg en España y los 4.700 mg en Estados Unidos.

aplanamiento e inversión de la onda T, onda U prominente, depresión del segmento ST y prolongación del intervalo QT. Con hipopotasemias más intensas se produce una prolongación del intervalo PR, disminución del voltaje y ensanchamiento del complejo QRS. Esto puede dar lugar a la aparición de arritmias ventriculares, especialmente en pacientes con cardiopatía previa. Además, la hipopotasemia aumenta el riesgo de toxicidad por cardiotónicos digitálicos.

En el lado contrario, la **hiperpotasemia (o hipercalemia)** se define como una concentración plasmática de  $K^+$  superior a 5,0 mmol/l o, mayoritariamente, a 5,5 mmol/l (nivel límite variable dependiendo del autor consultado). 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). Se produce como consecuencia de la salida de  $K^+$  al exterior de la célula (líquido extracelular) o por disminución de las pérdidas renales como causas mayoritarias. El aumento de la ingesta de potasio es excepcional como causa de hiperpotasemia, aunque sí puede serlo en caso de insuficiencia renal o por administración excesiva de potasio por vía intravenosa. Por su parte, la *pseudohiperpotasemia* consiste en una concentración artificialmente elevada de  $K^+$  por salida de las células en el momento de la venopunción o extracción de muestra sanguínea para estudio; esto se produce por una posible mala técnica en la extracción (principalmente por un excesivo traumatismo).

La elevación de la concentración plasmática de potasio disminuye el ratio de  $K^+$  intracelular/ extracelular, lo cual conduce a la despolarización parcial de la membrana celular. Este efecto fisiológico puede traducirse en las siguientes **manifestaciones clínicas**: debilidad muscular, parálisis y efectos potencialmente mortales en la conducción cardíaca (por ejemplo,

ensanchamiento del complejo QRS), arritmias –como fibrilación ventricular– y muerte súbita. En resumen, la hiperpotasemia representa una situación patológica grave que puede provocar arritmias cardíacas potencialmente mortales y se asocia con un mayor riesgo de mortalidad.

Algunas afecciones clínicas agudas, como el síndrome de lisis tumoral, la rabdomiolisis o la hemólisis intravascular son las causas más comunes de hiperpotasemia por liberación de  $K^+$  al romperse las células. Las acidosis metabólicas también pueden producir hiperpotasemia leve como consecuencia del intercambio de hidrogeniones. Entre otras entidades menos frecuentes que se asocian con hiperpotasemia destaca la *parálisis periódica hiperpotasémica*, un trastorno autosómico dominante en el que se producen debilidad o parálisis con estímulos que, en condiciones normales, dan lugar a hiperpotasemia leve (por ejemplo, el ejercicio o la intoxicación digitálica). Las hiperpotasemias crónicas se deben casi siempre a una disminución de la eliminación renal y, de forma menos frecuente, a hipoaldosteronismo (Cuéllar, 2013).

Así, los pacientes con mayor riesgo de desarrollar este desequilibrio electrolítico son aquellos con una excreción renal de potasio comprometida, principalmente pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y/o tratados con medicamentos que inhiben la excreción renal de potasio, como los IRAAs o inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>2</sup> (que se emplean precisamente en el tratamiento de la ERC, la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva). En la ERC, la excreción urinaria de potasio se reduce y, además, la secreción colónica de aumenta sustancialmente. La diabetes mellitus (concretamente, la cetoadicosis diabética o el estado hiperglucémico hiperosmolar, que provoca la salida no controlada de potasio desde el espacio

intracelular) y el uso de betabloqueantes también pueden aumentar el riesgo de hiperpotasemia.

En todo caso, se trata de una condición poco frecuente en individuos sanos con función renal normal, pero su prevalencia en pacientes con insuficiencia renal (IR) o enfermedad renal crónica varía del 5% al 50%, aumentando a medida que disminuye la función renal y la excreción urinaria de potasio es menor. Se estima que cada año sufren hiperpotasemia hasta 3,8 millones de pacientes en la Unión Europea y unos 2,4 millones en los Estados Unidos. Su incidencia es más frecuente en pacientes hospitalizados, donde puede variar desde el 1,4 al 10%. Se ha descrito que el riesgo de muerte por hiperpotasemia es mayor en pacientes con ERC.

El **tratamiento de la hiperpotasemia** tiene como objetivo primordial el de antagonizar los perjudiciales efectos cardíacos de este trastorno y el riesgo de mortalidad cardiovascular asociado, bien mediante la promoción del paso de potasio desde el espacio extracelular al intracelular y/o forzando la eliminación de potasio. La mayor o menor urgencia del tratamiento vendrá determinada por la presencia de síntomas, la gravedad de la alteración y su causa. Cuando la hipercalemia se presenta como consecuencia de afecciones clínicas agudas que ocurren en un entorno hospitalario, puede ser necesario un tratamiento inmediato, particularmente cuando se considera grave ( $K^+$  sérico  $\geq 6,5$  mmol/l) y/o se asocia a trastornos de la repolarización cardíaca. El manejo terapéutico difiere en caso de pacientes cuya hipercalemia tiene un carácter persistente y prolongado, derivada de condiciones subyacentes crónicas.

A grandes rasgos, los pacientes se pueden clasificar en **tres niveles de tratamiento**:

2 La evidencia científica y las guías de práctica clínica respaldan el uso de estos fármacos para reducir el riesgo cardiovascular y renal en ciertas poblaciones de pacientes. El tratamiento con los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede verse limitado por la hiperpotasemia a la que pueden dar lugar como evento adverso.

- Los pacientes con **hiperpotasemia aguda severa** ( $K^+$  sérico  $\geq 7$  mmol/l, o al menos  $\geq 6,5$  mmol/l) o alteraciones en el electrocardiograma y con presencia de síntomas relacionados con hiperpotasemia (debilidad o parálisis muscular y arritmias o alteraciones de la conducción cardiaca, entre otros), que generalmente están hospitalizados o son enviados al hospital, se consideran una **emergencia de tratamiento**. En estos casos, el manejo clínico debe buscar la estabilización temporal del miocardio y un cambio relativamente rápido y a corto plazo en el potasio intracelular, para reducir el riesgo de eventos arrítmicos fatales.

Suelen administrarse: a) tratamientos que antagonicen los efectos del  $K^+$  sobre el miocardio con un inicio de acción rápida ( $< 10$  min), como es el caso del  $Ca^{2+}$  intravenoso (cloruro o gluconato cálcico) y del suero salino hipertónico, este último solo eficaz en pacientes hiponatémicos; b) insulina intravenosa, para favorecer la entrada de  $K^+$  al espacio intracelular (administrada concomitantemente con glucosa para evitar la hipoglucemia), con un inicio de acción de unos 30 min; c) bicarbonato sódico intravenoso, si además hay presencia de acidosis metabólica, con el mismo mecanismo que la insulina pero mayor rapidez de acción; y d) agonistas  $\beta$ -adrenérgicos como salbutamol (uso *off label*), capaces de estimular la bomba  $Na^+/K^+$ -ATPasa para promover la entrada de  $K^+$  al interior celular y de promover la secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas. También se administrarán fármacos que favorecen la eliminación de  $K^+$ , tales como diuréticos del asa, si la función renal no está muy alterada, o resinas de intercambio catiónico (poliestirensulfonato de sodio o de poliestirensulfonato de calcio, con un inicio de acción a las 1-2 h y duración de hasta 6 h) y el empleo de técnicas de sustitución renal (hemodiálisis), si la afectación renal es relevante.

- Los pacientes en que la **hiperpotasemia es leve o moderada** ( $K^+$  sérico

5,5-5,9 mmol/l o 6-6,4 mmol/l, respectivamente) y la etiología de la hiperpotasemia no es reversible sino **crónica**, por ERC subyacente o el empleo prolongado de fármacos IRAAs, se manejan tradicionalmente con un tratamiento que busca reducir el potasio lentamente. Esto incluye la restricción del potasio en la dieta (difícil, dada la ubicuidad de este elemento en los alimentos), la reducción o interrupción de la dosis de fármacos IRAAs, la administración de diuréticos y de bicarbonato oral (para contrarrestar la acidosis metabólica crónica), la evitación del uso de AINEs y, si corresponde, el uso de las resinas de intercambio catiónico, patiromero o ciclosilicato de sodio y zirconio.

- El caso intermedio lo constituyen pacientes con **hiperpotasemia leve-moderada** (5,5-6,4 mEq/L) que están asintomáticos pero que tienen una **necesidad de inicio temprano** (6-12 h) del tratamiento –no urgente– por insuficiencia renal severa o cirugía próxima. Éstos suelen manejarse con medidas como la hemodiálisis, la administración de bicarbonato intravenoso, la infusión de glucosa nocturna (para estimular la liberación de insulina), o el empleo de resinas de intercambio catiónico, ciclosilicato de sodio y zirconio o diuréticos del asa.

El **poliestirensulfonato de sodio** y el **poliestirensulfonato de calcio** son dos resinas de intercambio catiónico actualmente aprobadas en la UE para el tratamiento de la hipercalemia, que fueron introducidos en la década de 1960. No obstante, no han sido rigurosamente estudiadas y solo se dispone de datos limitados de ensayos clínicos prospectivos a largo plazo para comprender su seguridad y eficacia clínica. Su autorización de comercialización, cuando las técnicas de hemodiálisis no estaban todavía disponibles, se basó en un estudio que incluyó 32 pacientes con hiperpotasemia, en que la administración de poliestirensulfonato de sodio redujo la potasemia en 0,9 mEq/l en las primeras 24 horas.

Posteriormente, se estudió la eficacia de poliestirensulfonato sódico frente a placebo en un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, en 31 pacientes con ERC y valores basales de potasio de 5,2-5,3 mEq/l. Tras 7 días de tratamiento, la reducción en la potasemia fue estadísticamente superior para el grupo de pacientes tratados con la resina intercambiadora de cationes frente a placebo ( $3,99 \pm 0,59$  mmol/l vs.  $5,03 \pm 0,34$  mmol/l;  $p < 0,001$ ) (Le-page *et al.*, 2015).

Sin embargo, estos fármacos no son bien tolerados y su uso se ha asociado en ocasiones con eventos adversos potencialmente mortales, incluida la necrosis intestinal. El uso de poliestirensulfonato de sodio se ha asociado, además, a una sobrecarga de sodio que obliga a extremar la precaución de uso en pacientes sensibles a hiponatremia, lo cual dificulta el uso de este fármaco en periodos prolongados. Por sus riesgos de seguridad, las dos resinas de intercambio catiónico están contraindicadas en pacientes con niveles de potasio sérico menores a 5,0 mmol/l y requieren frecuentes interrupciones de dosificación, complicando aún más los tratamientos crónicos. Así pues, existe la necesidad de nuevas terapias para la hiperpotasemia cuya eficacia y seguridad estén bien caracterizadas y puedan administrarse a largo plazo (EMA, 2018).

Por su parte, **patiromero cálcico** es un fármaco de más reciente autorización (comercializado por primera vez en España en 2019) para su uso en adultos con hipercalemia: se trata de un anión polimérico reticulado que también actúa como polímero de intercambio de cationes. Por sus características físico-químicas no se absorbe tras su administración oral y es capaz de unirse y formar complejos con los iones  $K^+$  libres en la luz del tracto gastrointestinal (sobre todo, en el colon, donde  $K^+$  es el catión más abundante), con lo que aumenta la excreción en heces de dicho ión y reduce sus niveles en suero. En base a dicho mecanismo, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la hiperpotas-



semia en adultos. No se recomienda su empleo en el tratamiento agudo de hiperpotasemia leve o moderada, sino que más bien se ha posicionado como alternativa de 2ª línea a las resinas de intercambio iónico en el control a medio-largo plazo y prevención de recaídas de la hiperpotasemia leve-moderada, de especial interés en pacientes con enfermedad renal y riesgo cardiovascular que necesiten continuar tratamiento con IRAAs.

Su eficacia clínica fue adecuadamente contrastada en la indicación y dosis autorizada mediante un ensayo pivotal de fase 3, simple ciego, y dividido en dos partes. En la Fase 1 (N=243), no aleatorizada, abierta y de un único brazo, el tratamiento con patirome-ro durante 4 semanas en pacientes con hiperpotasemia leve-moderada (5,1-6,4 mEq/l; promedio basal: 5,58 mEq/l), en tratamiento concomitante

con IRAAs y con alta incidencia de comorbilidades de riesgo cardiovascular, redujo significativamente la potasemia en -1,01 mEq/l respecto al estado basal, de modo que el 76% de los pacientes alcanzó valores normales de potasemia. La Fase 2 del estudio, controlada por placebo y con retirada aleatorizada, demostró la eficacia del fármaco a las 8 semanas para prevenir recurrencias en los pacientes respondedores: la retirada del tratamiento provocó un aumento significativo de la potasemia de +0,72 mEq/l hasta la semana 4, con mayor proporción de pacientes hipercalémicos en el grupo placebo (60% vs. 15% en continuación de tratamiento). Además, patirome-ro permitió la continuación del tratamiento con IRAAs (proporción de retirada de 5% vs. 52% con placebo). Otro estudio de fase 2 de un único brazo (N= 304) demostró que su administración diaria reduce la potasemia

en el entorno de 0,9-1 mEq/l durante al menos 1 año en el tratamiento a largo plazo o crónico en pacientes con hiperpotasemia basal leve.

En términos de seguridad, el tratamiento es bien tolerado, con un perfil toxicológico relativamente benigno y manejable: solo un 20% de pacientes mostró eventos adversos leves-moderados relacionados con el fármaco (principalmente gastrointestinales -estreñimiento, diarrea dolor abdominal o flatulencia- e hipomagnesemia), similares a los descritos para otras resinas intercambiadoras de cationes. El potencial riesgo de interacciones implica la necesidad de distanciar la administración del fármaco al menos 3 horas de cualquier otro medicamento por vía oral, lo cual podría ser una limitación en tratamientos crónicos en pacientes polimedicados (Fernández-Moriano, 2019).

## Acción y mecanismo

El **ciclosilicato de sodio y zirconio**, o también llamado **zirconium ciclosilicato** (en adelante y para abreviar: ZC), es un compuesto no polimérico y no absorbible que, por su alta selectividad por iones potasio demostrada *in vitro* (incluso en presencia de otros cationes como  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ ), captura dichos iones  $\text{K}^+$  a lo largo de todo el tracto gastrointestinal y los intercambia por cationes de sodio e hidrógeno. Así, reduce la concentración de potasio libre y aumenta su excreción a nivel fecal. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la hiperpotasemia en adultos (AEMPS, 2018).

Con su administración por vía oral, el fármaco reduce los niveles séricos de

potasio tras solo 1 hora, de modo que la potasemia normal puede alcanzarse entre las 24 y 48 h siguientes, dependiendo estrecha y directamente la magnitud de su efecto de las concentraciones iniciales de potasio sérico. Como consecuencia de ello, la excreción urinaria de potasio también disminuye. Esto se probó, por ejemplo, en un estudio en individuos sanos, en que la administración de 5-10 g/día de ZC durante 4 días redujo de forma dosis-dependiente los niveles de  $\text{K}^+$  en suero y en orina, aumentando su excreción en heces. En cambio, ZC no afecta sustancialmente a los niveles sanguíneos de calcio o magnesio ni a la excreción urinaria de sodio. Por ahora no se ha estudiado la influencia

de la presencia o no de alimentos en la farmacodinamia del ZC.

Por otro lado, los estudios *in vivo* e *in vitro* han evidenciado que ZC se une al amonio y lo elimina, aumentando así los niveles séricos de bicarbonato: se incrementan en 1,1-2,6 mmol/l según la dosis del fármaco (5-15 g/día), frente a 0,6 mmol/l con placebo. Aunque no se han observado efectos constantes sobre la presión arterial, el fármaco también parece inducir un efecto dosis-dependiente reductor de los niveles de aldosterona (-30% vs. +14% con placebo). También se ha detectado una reducción de los niveles medios de nitrógeno ureico en sangre con el uso diario de ZC.

## Aspectos moleculares

El **ciclosilicato de sodio y zirconio** es un compuesto no polimérico que

presenta una estructura uniforme de microporos que le permite la quela-

ción de los cationes  $\text{K}^+$  en su interior, intercambiándolos por cationes  $\text{H}^+$  y

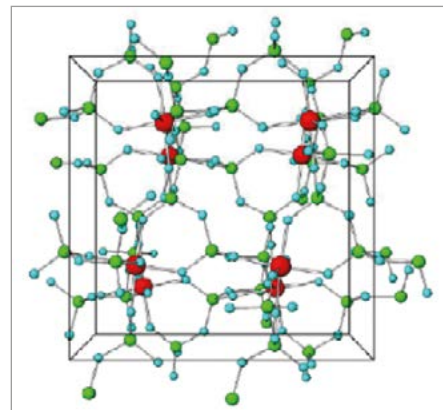
Na<sup>+</sup>. Concretamente, la estructura del fármaco es una celda cúbica constituida por unidades de átomos de zirconio (Zr) coordinados en octaedro y de átomos de silicio (Si) en tetraedro, presentes en un ratio 1:3, que se interconectan a través de puentes de oxígeno Zr-O-Si y Si-O-Si y se repiten ordenadamente para formar una red tridimensional específica (Figura 2). Esa red adquiere su carga negativa de las fracciones octaédricas (ZrO<sub>6</sub>)<sup>2-</sup> y forma canales y cavidades que se interconectan y localizan a los iones positivos que contrarrestan esa carga negativa. Las interacciones electrostáticas entre la red y los cationes permiten la movilidad y la posibilidad de intercambio con otros cationes que encajarían

y pasarían a través de las aperturas de los poros (de unos 3 Å).

La sustancia activa, en su forma de hidrato, se presenta como un polvo cristalino blanco, y tiene como fórmula molecular estimada la Na~<sub>1,5</sub>H~<sub>0,5</sub>Zr-Si<sub>3</sub>O<sub>9</sub> (• 2-3 H<sub>2</sub>O), que se corresponde con un peso molecular relativo en el rango de 390,5-408,5 g/mol. Se considera que los enlaces en la estructura tienen una naturaleza primariamente covalente, con alguna contribución de enlaces iónicos debido a las diferencias de electronegatividad entre las unidades Si-O y Zr-O. Ello hace que el ZC sea insoluble en agua o en solventes orgánicos, no higroscópico, y resistente a la luz o al calor (EMA, 2018).

**Figura 2.** Representación de la estructura principal de microporos de ciclosilicato de sodio y zirconio, tomada de (EMA, 2018). En rojo se representan los átomos de zirconio, en verde los de silicio y en azul los de oxígeno.

La estructura uniforme de microporos permite una alta capacidad de intercambio y la selectividad por los iones potasio (K<sup>+</sup>) y amonio (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), aportando a la molécula su distintiva selectividad de intercambio iónico responsable de su mecanismo de acción.



## Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad de ciclosilicato de sodio y zirconio (ZC) han sido adecuadamente contrastadas en hasta 5 estudios clínicos principales, que han investigado su uso en diferentes supuestos clínicos y poblaciones de pacientes, y se resumen a continuación.

- El estudio aleatorizado de fase 3 **EUZS-003** tuvo un diseño multicéntrico, controlado por placebo, doble ciego y estructurado en dos partes: una primera fase aguda durante 48 h (tratamiento de corrección) con 3 dosis diarias de ZC en distintos niveles o placebo, y una segunda fase subaguda (tratamiento de mantenimiento) de 12 días en que los pacientes que habían alcanzado normopotasemia (3,5-4,9 mmol/l) recibirían de forma aleatoria ZC una vez al día a la misma dosis que en la fase aguda o placebo.

En primera instancia se aleatorizaron un total de 753 pacientes con hiperpotasemia leve y con una edad media de 66 años, en su mayoría hombres (54-65%) y de raza blanca (84-89%), que presentaban niveles de K<sup>+</sup> basales de ≤ 5,3 mmol/l (49-66%), enfermedad renal crónica (71-80%), uso de fármacos IRAAs (63-71%) y diabetes mellitus

(57-61%). Se excluyeron, en cambio, pacientes con pseudohiperpotasemia, antecedentes de leucocitosis o trombocitosis, arritmias cardíacas, cetoacidosis diabética, diálisis o tratamiento con resinas, acetato cálcico, carbonato cálcico o carbonato de lantano en los últimos 7 días. Las variables primarias de eficacia en las dos fases del estudio fueron la proporción de pacientes con normopotasemia tras 48 h y el número de días en normopotasemia a lo largo de 12 días, respectivamente.

Los principales resultados obtenidos en la fase aguda se muestran en la **Tabla 1**. La mayor dosis de ZC (régimen inicial autorizado) redujo el potasio sérico en 0,7 mmol/l al cabo de 48 horas, con una reducción del 14% de los niveles basales ya en la primera hora desde la primera dosis. Los pacientes con niveles iniciales de K<sup>+</sup> sérico elevados fueron los que mostraron una mayor respuesta al fármaco: en quienes tenían niveles de > 5,5 mmol/l (promedio basal: 5,8 mmol/l) se observó una reducción promedio de 1,1 mmol/l tras 48 h con la dosis más alta, en tanto que aquellos con niveles basales de ≤ 5,3 mmol/l presentaron una reducción promedio de 0,6 mmol/l.

En la fase subaguda, la mayor eficacia del fármaco se observó también con las dos dosis más altas, las que han sido posteriormente autorizadas como pauta de mantenimiento. Los pacientes que en la fase aguda recibieron la dosis de 5 g y la mantuvieron 1 vez al día durante la subaguda (N= 41) mantuvieron la normopotasemia 9 días de media (de los 12 totales), frente a los 6 días de media en quienes, procedentes de ese brazo, recibieron placebo durante el mantenimiento (N= 68) (p= 0,001). Así, al final del tratamiento presentaban niveles normales de potasio, respectivamente, el 75% (ZC) y el 49% (placebo) de los pacientes de cada grupo (p= 0,0033). De forma similar, entre los pacientes que inicialmente se aleatorizaron en la pauta de 10 g, los que continuaron con 10 g/día durante la fase subaguda (N= 63) estuvieron 10,2 días en normopotasemia, por los 8,2 días de quienes recibieron placebo en el mantenimiento (N= 61) (p= 0,005), estando en normopotasemia al final del tratamiento el 82% (ZC) vs. 57% (placebo) de los pacientes. Al finalizar esta fase y cesar el tratamiento, se observó en todos los grupos de pacientes que los niveles promedio de K<sup>+</sup> aumentaron hasta casi el nivel basal.

**Tabla 1.** Principales resultados de eficacia en la fase aguda –tratamiento de corrección– para ZC en el estudio EUZS-003 (AEMPS, 2018; EMA, 2018).

FASE AGUDA (tratamiento de corrección)					
Brazo de tratamiento	ZC 1,25 g/ 3 veces al día (N= 154)	ZC 2,5 g/ 3 veces al día (N= 141)	ZC 5 g/ 3 veces al día (N= 157)	ZC 10 g/ 3 veces al día (N= 143)	Placebo (N= 158)
<b>VARIABLE PRIMARIA</b>					
<b>Pacientes con normopotasemia a 48 h (%)</b>	<b>51,3%</b>	<b>67,9%</b>	<b>51,3%</b>	<b>86,4%</b>	<b>48%</b>
Nivel sérico basal de potasio (media en mmol/l)	5,37	5,35	5,37	5,26	5,30
Valor de p (vs. placebo)	NS	< 0,001***	NS	< 0,001***	-
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>					
<b>Cambio medio en los niveles de potasio plasmático respecto al nivel basal (en mmol/l)</b>					
Día 1 – 1 h tras primera dosis	-0,01	-0,08	-0,06	-0,11	0,01
Día 1 – 4 h tras primera dosis	-0,28	-0,34*	-0,31	-0,37**	-0,22
Día 2 – 24 h tras primera dosis	-0,28*	-0,32***	-0,40***	-0,52***	-0,18
Día 3 – 48 h tras primera dosis	-0,30	-0,46***	-0,54***	-0,73***	-0,25

\* Diferencia estadísticamente significativa frente a placebo con  $p \leq 0,05$ ; \*\* diferencia estadísticamente significativa frente a placebo con  $p \leq 0,01$ ; y \*\*\* diferencia estadísticamente significativa frente a placebo con  $p \leq 0,001$ .

NS: no significativa.

• El estudio **ZS-004** tuvo un diseño y criterios de inclusión/exclusión prácticamente idénticos al anterior, y se dividió también en dos fases, con una fase abierta adicional (ZS-004E). En la fase aguda abierta, 258 pacientes adultos (media de edad de 64 años, 58% hombres, 83% de raza blanca, 70% con uso de IRAAs, 69% con enfermedad renal crónica y 66% con diabetes) con un valor promedio basal de potasio de 5,6 mmol/l (46% con  $< 5$  mmol/l, 39% entre 5,5 y 6 mmol/l, y 15% con  $\geq 6$  mmol/l) recibieron 10 g de ZC 3 veces al día. Se observó una disminución de la potasemia tras solo 1 h desde la primera dosis, situándose la mediana del tiempo hasta la normopotasemia en 2,2 h; así, el 66% y el 88% de los pacientes alcanzó niveles normales tras 24 y 48 h, respectivamente. De nuevo, se vio una respuesta más larga en aquellos pacientes con hiperpotasemia más severa: reducciones que oscilaron entre -0,8 mmol/l en pacientes con valores basales de  $K^+$  sérico de  $< 5,5$  mmol/l y -1,5 mmol/l en aquellos con  $\geq 6$  mmol/l al inicio.

En la fase de mantenimiento, los pacientes que alcanzaron normopotasemia (N= 237) se aleatorizaron a tres dosis de ZC -5 g (N= 45), 10 g (N= 51)

o 15 g (N= 56)– o placebo (N= 84) una vez/día durante 28 días. Los resultados revelaron que la proporción de pacientes que mantuvo normopotasemia entre los días 8 y 29 fue significativamente mayor en los tres brazos de ZC en comparación con placebo: 80%, 90% y 94% para las dosis ascendentes de ZC, respectivamente, frente a 46% con placebo. Las medias de los niveles de  $K^+$  séricos entre esos días (variable principal) fueron de 4,75, 4,51 y 4,37 mmol/l, respectivamente, frente a 5,06 mmol/l con placebo, detectándose una reducción estadísticamente significativa con todas las dosis del fármaco.

La fase de mantenimiento ampliada de este estudio (**ZS-004E**) fue una extensión abierta y de un solo brazo, que incluyó 123 pacientes (64 años de media, 58% hombres, 88% de raza blanca) procedentes de la anterior etapa con valores de  $K^+$  séricos entre 3,5 y 6,2 mmol/l, quienes fueron tratados con ZC a la dosis de 10 g/día (ajustable entre 5 g/48 h y 15 g/día según respuesta) durante 11 meses adicionales. No se impusieron restricciones dietéticas ni de uso de IRAAs, y 79 pacientes completaron el seguimiento hasta el día 365. Partiendo de un nivel medio de  $K^+$  de  $4,8 \pm 0,5$  mmol/l, el 88% de los pacientes ( $p < 0,001$ ) mantuvo niveles

normopotasémicos de  $\leq 5,1$  mmol/l (variable principal de eficacia), estando la totalidad de los pacientes por debajo del límite de 5,5 mmol/l (variable secundaria). Además, no se detectó un número significativo de casos de hipopotasemia ( $< 1\%$  de mediciones de  $K^+$  sérico por debajo de 3,5 mmol/l).

• De forma similar, el estudio **ZS005** fue otro ensayo multicéntrico y abierto de fase 3, de un único brazo, con diseño en dos fases: una primera de tratamiento de corrección con 10 g de ZC/3 veces al día durante 48-72 h que incluyó un total de 751 pacientes hiperpotasémicos con valores basales de  $K^+$  sérico de  $\geq 5,1$  mmol/l (niveles medios de 5,6 mmol/l, edad media de 64 años, 60% varones, 83% de raza blanca, 83% hipertensos, 64% diabéticos, 65% con enfermedad renal crónica, 65% en tratamiento con IRAAs y 51% con diuréticos) y una segunda fase de mantenimiento durante 12 meses con 5 g/día de ZC (dosis ajustable entre 5 g/48 h y 15 g/día según niveles séricos de  $K^+$ ) en que se incluyeron los pacientes que alcanzaron normopotasemia (3,5-5,0 mmol/l) en la fase aguda. El protocolo no estableció restricciones dietéticas ni de uso de IRAAs.

Los resultados del estudio (Spinowitz *et al.*, 2019) ponen de manifiesto que el tratamiento de corrección permitió que el 66%, 75% y 78% normalizara sus niveles de  $K^+$  séricos (variable primaria) a las 24, 48 y 72 h, respectivamente, alcanzando reducciones promedio de  $-0,81$  mmol/l a las 24 h y de  $-1,10$  mmol/l a las 72 h. La normopotasemia fue dependiente de la concentración sérica basal: los pacientes con mayores concentraciones tuvieron las reducciones más prominentes con el tratamiento, pero alcanzaron normopotasemia en menor proporción. En los pacientes que accedieron a la fase de mantenimiento (N= 646, de los cuales 466 completaron el año de tratamiento), el tratamiento con una dosis media de 7,2 g de ZC/día permitió mantener entre los meses 3 y 12 niveles medios de  $K^+$  de  $\leq 5,1$  y  $\leq 5,5$  al 88% y 99% de los mismos, respectivamente; el promedio de  $K^+$  sérico fue de 4,8 mmol/l durante ese periodo, con una reducción media de 0,9 mmol/l (15%) desde la fase de corrección. Como en otros estudios, se observó que la normopotasemia se mantenía mientras continuaba el tratamiento, aumentando significativamente los niveles de  $K^+$  tras una semana desde la discontinuación. Además, se consideró como subgrupo relevante el de los pacientes que estaban en terapia habitual con IRAAs (N= 483) –la mayoría mantuvo la misma dosis de esos fármacos (74%), solo un 13% la aumentó y un 11% los suspendió–, manteniendo 3 de cada 4 (76%) normopotasemia a pesar de dicho tratamiento.

- Por otra parte, el estudio **DIALIZE** fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó la eficacia de ZC frente a placebo en 196 pacientes con enfermedad renal terminal y hemodiálisis crónica que padecían

hiperpotasemia persistente prediálisis (niveles medios basales de  $K^+$  de 5,8 mmol/l, media de edad de 58 años, 59% hombres, 52% de raza blanca). Se excluyeron aquellos con niveles de hemoglobina  $< 9$  g/dl, tratamiento con resinas o patiromero, e incumplidores de pauta de diálisis. Se ajustó la dosis del fármaco entre 5 y 15 g/día durante 4 semanas hasta alcanzar normopotasemia (4,0–5,0 mmol/l de  $K^+$  prediálisis) y se mantuvo el tratamiento otras 4 semanas. Los principales resultados (Fishbane *et al.*, 2019) evidencian que la proporción de pacientes respondedores que mantuvieron normopotasemia durante 4 semanas tras el ajuste posológico, sin recibir terapia de rescate, fue significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con ZC que en el de placebo (41% vs. 1%; OR= 68,8;  $p < 0,001$ ). Los análisis *post-hoc* muestran que el número de veces que los pacientes tuvieron medidas de  $K^+$  sérico en los límites definidos como normopotasemia fue mayor en el grupo de ZC (24% en las 4 visitas durante los 8 meses vs. ninguno en el grupo placebo), y que la proporción de pacientes con medidas entre 3,5 y 5,5 mmol/l en al menos 3 de cada 4 tratamientos de diálisis fue también mayor con ZC (70% vs. 21% con placebo).

Finalmente, en relación a la **seguridad** del fármaco se dispone de datos combinados de un total de 220 sujetos sanos y 1.760 pacientes que lo recibieron en 5 ensayos de su desarrollo clínico, 507 de los cuales estuvieron expuestos durante al menos 360 días ( $\approx 1$  año). En las fases agudas de los estudios, se notificaron eventos adversos en un 10,4–12,4% de los tratados con ZC (comparable entre los distintos grupos de tratamiento, desde  $\leq 3$  g a 10 g/3 veces

al día), en proporción similar a placebo (10,6%), y ninguno de ellos grave. Destacaron por su frecuencia las alteraciones gastrointestinales (3,6–4,5% con ZC vs. 5,3% con placebo), siendo la diarrea el único evento adverso comunicado en  $> 2\%$  de los pacientes; hubo una escasa frecuencia de hipopotasemia leve (0,7%) y solo se relacionaron con el fármaco ( $> 1\%$ ): diarrea, náuseas y vómitos, estreñimiento y dolor abdominal.

La incidencia de eventos adversos en el tratamiento de mantenimiento fue mayor con la mayor dosis de ZC (44% con 15 g/día y 24–35% con el resto de dosis evaluadas vs. 27% con placebo), fundamentalmente atribuida a alteraciones generales y eventos relacionados con infecciones, que se asoció con una mayor carga de la enfermedad. Los eventos adversos a largo plazo más frecuentemente notificados fueron eventos gastrointestinales (estreñimiento–2,9%, náuseas–1,6%, diarrea–0,9%). La hipopotasemia fue poco frecuente (2,3%) y fácilmente manejable con interrupción o reducción de dosis de ZC. Los episodios relacionados con el edema, que incluyen sobrecarga y retención de líquidos, edema localizado y generalizado, hipervolemia, edema e hinchazón periférica, se han descrito como eventos de especial interés durante el mantenimiento, pero en escasa proporción (5,7%) y controlables con la instauración o ajuste posológico de un diurético. En todo caso, la mayoría de los eventos adversos con el uso del fármaco fueron leves–moderados, y solo una escasa proporción de ellos se consideraron graves (4,2% vs. 1,7% con placebo), sin relación con la dosis recibida. El perfil de seguridad fue consistente en la población sometida a diálisis y ninguna de las muertes notificadas en los distintos estudios se consideró relacionada con el fármaco.

## Aspectos innovadores

El **ciclosilicato de sodio y zirconio**, o zirconium ciclosilicato (ZC), es un compuesto no polimérico y no absorbible

que tiene una estructura de microporos con elevada selectividad hacia los iones potasio (incluso en presencia

de otros cationes como  $Ca^{2+}$  y  $Mg^{2+}$ ). Así pues, captura dichos iones  $K^+$  a lo largo de todo el tracto gastrointestinal



y los intercambia por cationes sodio e hidrógeno, reduciendo la concentración de potasio libre y aumentando su excreción a nivel fecal. En base a ello, el fármaco reduce los niveles séricos de potasio rápidamente tras su administración oral, y el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la hiperpotasemia en adultos.

La eficacia clínica del fármaco se ha confirmado fundamentalmente frente a placebo en 3 ensayos pivotaes que han incluido un número suficiente de pacientes con hiperpotasemia leve a moderada, mayoritariamente con niveles de  $K^+$  séricos  $< 5,5$  mmol/l, con enfermedad renal crónica (incluyendo insuficiencia renal), uso concomitante de fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, IECAs o ARA-II) y/o diabetes mellitus. Se ha probado su superioridad tanto en tratamiento de corrección de 2-3 días –fase aguda– como en tratamiento de mantenimiento –fase subaguda– de entre 12 y 28 días y de hasta 12 meses de duración. En todos ellos se han empleado variables subrogadas de eficacia, como los niveles séricos de  $K^+$  y la proporción de respondedores con normopotasemia, no habiéndose considerado variables finales que midan la mortalidad cardiovascular asociada a hipercalemia; no obstante, la relación entre la corrección de la hiperpotasemia y el menor riesgo cardiovascular está adecuadamente establecida.

A modo de resumen, en el primero de los estudios (EUZS-003; N= 753), el tratamiento agudo con 3 dosis distintas de ZC 3 veces al día incrementó significativamente respecto a placebo la proporción de pacientes con normopotasemia a las 48 h de tratamiento, casi duplicándolo con la dosis de 10 g (86% vs. 48% con placebo); igualmente, ZC se mostró superior en el número de días de normopotasemia en un periodo de 12 días de mantenimiento: por ejemplo, la continuación en fase subaguda con la dosis de 10 g/día determinó 10,2 días en normopotasemia, frente a los 8,2 días de quienes interrumpieron el fármaco y recibieron placebo en el mantenimiento, estando en normopotasemia al final

del tratamiento el 82% vs. 57% de los pacientes. En el segundo de los estudios (ZS-004; N= 258), el tratamiento de corrección con 10 g/3 veces al día con ZC permitió que el 80% de pacientes alcanzaran normopotasemia a las 48 h, y el posterior tratamiento de mantenimiento con 3 dosis diarias del fármaco durante 28 días fue superior a placebo en la proporción de pacientes que mantuvo normopotasemia (94% con la dosis de 10 g/día vs. 46% con placebo) y en la reducción de los valores promedio de la potasemia (media de 4,37 mmol/l con la dosis de 10 g/día vs. 5,06 mmol/l con placebo). De forma interesante, la fase de extensión de este segundo estudio reveló que, sin detectarse un número significativo de casos de hipopotasemia, el 88% de los pacientes mantenía niveles de  $K^+$   $< 5,1$  mmol/l al cabo de 11 meses de tratamiento con la pauta de 10 g/día (ajustable según respuesta). Igualmente, el tercer estudio (ZS-005; N= 751) confirmó la notable eficacia de ZC a largo plazo: una dosis media de 7,2 g de ZC/día permitió que, entre los 3 y los 12 meses, el 88% y el 99% de pacientes mantuvieron niveles medios de  $K^+$  de  $\leq 5,1$  y  $\leq 5,5$  mmol/l, respectivamente, con un nivel promedio de 4,8 mmol/l y una reducción media de -0,9 mmol/l (15%) respecto al nivel posterior a la fase de corrección. Un estudio adicional en pacientes que requerían hemodiálisis demostró que el mantenimiento con ZC (5-15 g/día) durante 4 semanas, tras una fase de corrección de otras 4 semanas, aumenta significativamente la proporción de pacientes respondedores con normopotasemia frente a placebo (41% vs. 1%).

En los citados estudios se ha probado que la eficacia de ZC en la reducción de los niveles séricos de  $K^+$  es independiente de la causa subyacente de la hiperpotasemia y de otros factores (edad, sexo, raza, comorbilidades o uso de IRAAs), y depende de la concentración sérica basal, siendo mayor en los pacientes con mayores concentraciones, que, no obstante, alcanzan normopotasemia en menor proporción. El efecto de ZC se empieza a manifestar 1 h tras su ingesta y en 24-48 h permite normalizar los valores de potasemia,

lo cual justificaría su uso también a corto plazo. Se ha observado que la normopotasemia se mantiene mientras continúa el tratamiento, aumentando significativamente los niveles de  $K^+$  tras 1 semana desde la discontinuación.

En términos de seguridad, se trata de un fármaco bien tolerado, con un perfil toxicológico adecuadamente definido por eventos adversos esperable y similares a las resinas de intercambio catiónico y a patiromero. Así, con una incidencia de eventos adversos baja ( $< 35\%$ ) y similar a placebo con las dosis autorizadas, tanto en tratamiento de corrección a corto plazo como en el mantenimiento de hasta 1 año, en el perfil de seguridad de ZC predominan los eventos adversos gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos, estreñimiento y dolor abdominal). Entre los de especial interés se notificaron hipopotasemia (poco frecuente y fácilmente manejable con interrupción/ajustes posológicos) y eventos relacionados con edemas (retención hídrica o hipervolemia, también controlables con diuréticos). En todo caso, la práctica totalidad de los eventos adversos con el uso del fármaco fueron leves-moderados, y solo una escasa proporción se consideraron graves (4,2% vs. 1,7% con placebo), sin relación con la dosis recibida. No se dispone de datos de seguridad de con exposiciones a ZC superiores a un año, pero parece que ZC carece de los riesgos de hipernatremia o hipo/hipercalcemia relacionados con las resinas sódica y cálcica de intercambio catiónico, o la hipomagnesemia asociada a patiromero.

Conviene recordar que el tratamiento de la hiperpotasemia depende de la emergencia en el inicio del mismo, determinado por los niveles de  $K^+$  plasmático y las manifestaciones asociadas (con el fin de reducir el riesgo asociado a mortalidad cardiovascular). Las resinas de intercambio catiónico –poliestirensulfonato de sodio y poliestirensulfonato de calcio– pueden usarse tanto en la reducción del potasio a corto plazo como en el tratamiento crónico, con un inicio de acción variable (en torno a unas 2 h) y con una duración de

acción de hasta 6 h. Patiromero cálcico, también de reciente comercialización en España, se emplea fundamentalmente en el tratamiento de mantenimiento de la hiperpotasemia crónica, escenario en que los poliestirensulfonatos no suponen un competidor (su uso se ve dificultado por la contraindicación en potasemias inferiores a 5 mmol/l).

En el tratamiento de la hiperpotasemia leve-moderada a corto plazo, no existen datos de eficacia y seguridad de ZC frente a las resinas intercambiadoras de

cationes, las cuales también se han probado superiores a placebo (la evidencia es muy limitada): en ese contexto, ZC no parece aportar ventajas –en términos de eficacia, vía de administración o pauta posológica– frente a las resinas, y podría considerarse como una nueva alternativa de tratamiento a las mismas con eficacia pareja según los escasos datos disponibles. De forma similar, en el tratamiento de la hiperpotasemia leve-moderada a largo plazo, tampoco existen datos comparativos directos entre ZC y patiromero; ambos han de-

mostrado una capacidad significativamente superior a placebo en el control del K<sup>+</sup> plasmático: ZC también podría considerarse una alternativa de tratamiento a patiromero en ese escenario clínico (AEMPS, 2021). En definitiva, no parece que el nuevo fármaco suponga una innovación clínica notable, ni en términos mecanísticos ni terapéuticos, debiendo tenerse en cuenta que sus datos clínicos en pacientes con hiperpotasemias moderadas son muy limitados y prácticamente nulos para las hiperpotasemias graves.

## Valoración

# Ciclosilicato de sodio y zirconio

▼Lokelma® (AstraZeneca)

**Grupo Terapéutico (ATC):** V03AE10. Fármacos para el tratamiento de la hiperpotasemia e hiperfosfatemia.

**Indicaciones autorizadas:** Tratamiento de la hiperpotasemia en adultos.

### SIN INNOVACIÓN (\*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

## Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Patiromero cálcico	Veltassa	Vifor Fresenius	2019
Poliestirensulfonato cálcico	Resincalcio	Rubio	1968
Poliestirensulfonato sódico	Resinsodio	Rubio	1968

## Bibliografía

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Lokelma® (ciclosilicato de sodio y zirconio). 2018. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171173004/FT\\_1171173004.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171173004/FT_1171173004.pdf).

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ciclosilicato de sodio y zirconio (Lokelma®) en el tratamiento de la hiperpotasemia. IPT, 21/2021. V1. Publicación a 5 de mayo de 2021. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT\\_21-2021-Lokelma.pdf?x12095](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_21-2021-Lokelma.pdf?x12095).

Blair HA. Patiromer: A Review in Hyperkalaemia. Clin Drug Investig. 2018; 38(8): 785-94. DOI: 10.1007/s40261-018-0675-8.

Cuellar Rodríguez S. Vitaminas y minerales. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2013. p. 121-186.

European Medicines Agency (EMA). Lokelma®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMEA/H/C/004029/0000. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lokelma-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lokelma-epar-public-assessment-report_en.pdf).

Fernández Moriano C. Patiromero cálcico (▼Veltassa®) en hiperpotasemia. Panorama Actual Med. 2019; 43(426): 949-56.

Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, McCafferty K, Rastogi A, Spinowitz B *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. 2019; 30(9): 1723-33. DOI: 10.1681/ASN.2019050450.

Lepage L, Dufour AC, Doiron J, Handfield K, Desforges K, Bell R, *et al.* Randomized Clinical Trial of Sodium Polystyrene Sulfonate for the Treatment of Mild Hyperkalemia in CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2015; 10(12): 2136-42. DOI: 10.2215/CJN.03640415.

Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, Roger SD, Lerma EV, Butler J *et al.* ZS-005 Study Investigators. Sodium Zirconium Cyclosilicate among Individuals with Hyperkalemia: A 12-Month Phase 3 Study. Clin J Am Soc Nephrol. 2019; 14(6): 798-809. DOI: 10.2215/CJN.12651018.



Programa  
Formativo  
Medicamentos de  
uso animal

1<sup>er</sup> Curso Online

## Medicamentos de uso animal en la Farmacia Comunitaria

Del 20 sep al 20 dic 2021

Plazo de inscripción:  
hasta el 13 de septiembre 2021

### PROGRAMA<sup>(1)</sup>

1. Medicamentos veterinarios vs. medicamentos humanos.
2. Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios.
3. Formas farmacéuticas en veterinaria y particularidades en la administración de medicamentos.
4. Servicios profesionales farmacéuticos asistenciales.
5. Proyecto ESVAC. (*European Surveillance Veterinary Antimicrobial Consumption*).
6. Repercusión en la salud pública de la sanidad animal.

Acreditación pendiente de solicitud\*

Cuota de inscripción: Colegiado: 30€ | No colegiado: 100€

¡Inscríbete!  
Portalfarma.com



Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos

<sup>(1)</sup>Pendiente solicitud de acreditación para farmacéuticos a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.

PROGRAMA FORMATIVO 2021

Nueva actividad formativa

Online

¡Inscríbete!  
Portalfarma.com

CURSO

# Eje Cardio-Renal-Metabólico

Del 22 nov 2021 al 21 feb 2022

Plazo de inscripción:  
abierto hasta el 15 de nov

## OBJETIVO

Esta actividad formativa está orientada a actualizar el conocimiento de los farmacéuticos sobre el eje cardio-renal-metabólico y la repercusión del conocimiento fisiopatológico del mismo en el abordaje terapéutico actual de la diabetes, la insuficiencia renal y la insuficiencia cardiaca.

## PROGRAMA <sup>(1)</sup>

### Capítulo 1

Eje cardio-renal-metabólico

### Capítulo 2

Diabetes

### Capítulo 3

Insuficiencia cardiaca

### Capítulo 4

Enfermedad renal crónica

### Capítulo 5

Interrelación médico-farmacéutico en la atención al paciente diabético

### Casos clínicos

Duración de la actividad formativa: 40 horas.

Cuota de inscripción:

Colegiado: 10€

No colegiado: 100€

<sup>(1)</sup>El Programa es preliminar y puede estar sujeto a pequeños cambios.

Pendiente solicitud de acreditación para farmacéuticos a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.

Con el patrocinio de:

