

Respuesta a «Carta al Director - Documento de consenso sobre el abordaje de la hiperpotasemia»

Reply to “Letter to the Editor - Consensus document on the management of hyperkalaemia”

Sr. Director,

Agradecemos el interés del Dr. Lorente por el documento de consenso sobre el abordaje de la hiperpotasemia, que estuvo en exposición pública para comentarios entre diciembre de 2022 y enero de 2023¹. El Dr. Lorente tiene varios comentarios, que resumimos y a los que respondemos a continuación²:

Los Box 1 y 2 se refieren al tratamiento agudo de la hiperpotasemia grave, no al mecanismo de acción de las intervenciones. En un apartado referido al tratamiento agudo de la hiperpotasemia grave, es preciso destacar que las primeras medidas siguen siendo: 1) Antagonizar los efectos del potasio sobre la membrana celular: gluconato o cloruro cálcico y 2) Introducir el potasio dentro de las células, tal y como refleja el Box 1. Se debe evitar transmitir la sensación de que la única medida a aplicar es aumentar la eliminación digestiva. En este sentido, ENERGIZE (NCT03337477) fue un ensayo clínico en fase 2, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, donde se evaluó la eficacia del ciclosilicato de sodio y zirconio (CSZ) en el tratamiento de urgencia de la hiperpotasemia, añadido a glucosa e insulina, siendo el objetivo primario el cambio en la potasemia³. No hemos encontrado un ensayo clínico similar para patiromer (medidas habituales más patiromer comparado con medidas habituales más placebo) con resultados publicados⁴, por lo que no ha sido posible incluir patiromer en los Box 1 y 2. Sin embargo, el documento recoge que en el momento actual se encuentra en marcha el estudio PLATINUM (NCT04443608), un ensayo clínico multicéntrico, randomizado, controlado por placebo, que evalúa aspectos relacionados con el uso de patiromer en el contexto de la hiperpotasemia en los servicios de urgencia. Aunque estamos de acuerdo con el Dr. Lorente en que parece razonable iniciar el tratamiento crónico lo antes posible, los Box 1 y 2 se refieren a una situación concreta, que es el tratamiento agudo de la hiperpotasemia grave.

También estamos de acuerdo con el Dr. Lorente en que el documento de consenso «Recomendaciones para el manejo de la hiperpotasemia en urgencias» de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) y de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) de 2022 menciona a los intercambiadores de

cationes gastrointestinales en el algoritmo del tratamiento de la urgencia hiperpotasémica, sin nombrar ninguno en concreto⁵. Y estamos también de acuerdo en que en el texto se presentan a patiromer, CSZ y las resinas de intercambio iónico como el poliestireno sulfonato sódico o cálcico. Sin embargo, el texto no presenta evidencia sobre el uso de patiromer o de resinas de intercambio iónico en este ámbito. El único ensayo clínico que se referencia en el ámbito de la hiperpotasemia urgente es ENERGIZE³, del que resumen que sugirió que CSZ con insulina y glucosa puede proporcionar un beneficio incremental en el tratamiento de emergencia de la hiperpotasemia sobre la insulina y la glucosa solas. Por lo tanto, nuestra interpretación es que si bien SEMES-SEC-SEN no menciona ningún intercambiador de cationes gastrointestinales concreto en el algoritmo del tratamiento de la urgencia hiperpotasémica, el hecho de que solo presente evidencia sobre uno de ellos aclararía su posición. Nos hubiera gustado poder incluir a patiromer en este ámbito para evitar polémicas, pero no podemos hacerlo de forma arbitraria, sino que debemos basar la decisión en la evidencia disponible.

Estamos de acuerdo con el Dr. Lorente en que las «European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances» incluyen a patiromer, CSZ y poliestireno sulfonato cálcico entre las medidas para retirar potasio del organismo en el tratamiento de emergencia de la hiperpotasemia⁶. En el texto explican que CSZ hace efecto ya en la primera hora y baja la potasemia en 1,1 mmol/l en las primeras 48 h, mientras que el comienzo de la acción de patiromer es más lento, siendo evidente a las 4-7 h y bajando la potasemia 0,36 mmol/l en 72 h⁶. Consideran no concluyentes los estudios ya mencionados^{3,4}.

El Dr. Lorente indica que el Box 3 ofrece una amplia descripción de CSZ, pero no de patiromer. La información extra es que CSZ contribuye a corregir la acidosis metabólica. Esta afirmación está basada en un análisis exploratorio de tres ensayos clínicos, tal y como se indica en el texto^{1,7}. El Dr. Lorente indica que patiromer ofrece también efectos pleiotrópicos como la disminución de los niveles de fósforo. Estamos de acuerdo con el Dr. Lorente que esto puede ser una ventaja para pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) e hiperfosfatemia.

Desafortunadamente, la referencia que aporta es de julio de 2023⁸, por lo que está fuera del periodo de revisión de la evidencia. En este sentido, esta información se tendrá en cuenta en actualizaciones posteriores del documento.

Véase contenido relacionado en DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.09.008>.

El Dr. Lorente pregunta en qué estudios se basa la sugerencia incluida en el algoritmo de que CSZ se considere especialmente en pacientes con ERC o acidosis metabólica. La razón para considerar CSZ en pacientes con acidosis metabólica, una condición frecuente y a menudo no diagnosticada en pacientes con ERC, es que puede corregirla⁷. Dada la alta prevalencia de acidosis metabólica no diagnosticada en la ERC se optó por expresarlo como «ERC o acidosis metabólica». No obstante, en un mundo ideal en el que se evaluara periódicamente el estado ácido-base de los pacientes con ERC, se podría usar de forma preferente el término «ERC con acidosis metabólica» además de la acidosis metabólica aislada.

El Dr. Lorente indica que en el metaanálisis citado hay una mayor prevalencia de ERC y de otras comorbilidades expresada porcentualmente en los 654 participantes de los ensayos que testaron patiomer que entre los 1.102 participantes de los ensayos que testaron CSZ⁹. Aunque este es un aspecto menor, merece la pena aclarar que el número total de pacientes con ERC y otras comorbilidades fue mayor en los ensayos que testaron CSZ que en los que testaron patiomer.

El Dr. Lorente indica que no se menciona en el documento de consenso que CSZ tiene una alerta de la European Medicines Agency (EMA) por perforaciones intestinales.

Efectivamente, la EMA indica que «*The risk for intestinal perforation with the use of Lokelma is currently unknown. Since intestinal perforation has been reported with potassium binders including Lokelma, specific attention should be paid to signs and symptoms related to intestinal perforation*»¹⁰. Para patiomer indica que «*Patients with a history of bowel obstruction or major gastrointestinal surgery, severe gastrointestinal disorders, or swallowing disorders were not included in the clinical studies. Gastrointestinal ischaemia, necrosis and/or intestinal perforation have been reported with other potassium binders. The benefits and risks of administering patiomer should be carefully evaluated in patients with current or history of severe gastrointestinal disorders, before and during treatment*»¹¹.

El Dr. Lorente cita a la EMA para indicar que CSZ se debe separar 2 h cuando se administra tacrolimus por una posible interacción con este, una decisión del 10 de enero de 2023 y, por lo tanto, posterior al periodo de análisis de la evidencia¹⁰. En todo caso, es correcto que el documento de consenso no detalla las interacciones medicamentosas de los fármacos discutidos. Es obvio que todo médico prescriptor debe revisar periódicamente las condiciones de uso de los medicamentos que prescribe. En este sentido, el «*summary of product characteristics*» de la EMA para patiomer detalla, el apartado de «*Posology*» que «*Administration of Veltassa should be separated by 3 hours from other oral medicinal products* (ver sección 4.5, que se muestra en el anexo)». A destacar que no hace una excepción para tacrolimus, y la EMA no recoge estudios *in vivo* sobre patiomer y tacrolimus donde se determine el área bajo la curva de tacrolimus, como el estudio que motivó la recomendación de la EMA para CSZ, que analizó una dosis de CSZ (15 g) que no se encuentra entre las presentaciones disponibles en Europa (5 y 10 g)¹¹. El apartado de «*Posology*» del «*summary of product characteristics*» de la EMA para CSZ no presenta lim-

itaciones con respecto a otros fármacos¹⁰. No obstante, en la sección 4.5, que se muestra en el anexo, se indica que «*However, sodium zirconium cyclosilicate should be administered at least 2 hours before or 2 hours after oral medicinal products with clinically meaningful gastric pH dependent bioavailability*».

Finalmente, el Dr. Lorente indica que el uso de patiomer podría asociarse con un menor riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en comparación con CSZ, en práctica clínica real. Sin embargo, el artículo que cita no observó diferencias estadísticamente significativas en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca entre CSZ y patiomer¹².

BIBLIOGRAFÍA

- Ortiz A, del Arco Galán C, Fernández García JC, Gómez Cerezo J, Ibán Ochoa R, Núñez J, et al. Documento de consenso sobre el abordaje de la hiperpotasemia. *Nefrología*. 2023; <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2023.05.004>.
- Lorente A. Documento de consenso sobre el abordaje de la hiperpotasemia (respuesta). *Nefrología*. 2023.
- Peacock WF, Rafique Z, Vishnevskiy K, Michelson E, Vishneva E, Zvereva T, et al. Emergency Potassium Normalization Treatment Including Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (ENERGIZE). *Acad Emerg Med*. 2020;27:475-86.
- Rafique Z, Liu M, Staggers KA, Minard CG, Peacock WF. Patiomer for Treatment of Hyperkalemia in the Emergency Department: A Pilot Study. *Acad Emerg Med*. 2020;27:54-60.
- Álvarez-Rodríguez E, Olaizola Mendibil A, San Martín Díez MA, Burzako Sánchez A, Esteban-Fernández A, Sánchez Álvarez E. Recomendaciones para el manejo de la hiperpotasemia en urgencias. *Emergencias*. 2022;34:287-97.
- Lott C, Truhlář A, Alfonso A, Barelli A, González-Salvado V, Hinkelbein J, et al. ERC Special Circumstances Writing Group Collaborators European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*. 2021;161:152-219.
- Roger SD, Spinowitz BS, Lerma EV, Fishbane S, Ash SR, Martins JG, et al. Sodium zirconium cyclosilicate increases serum bicarbonate concentrations among patients with hyperkalaemia: Exploratory analyses from three randomized, multi-dose, placebocontrolled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:871-83.
- Bushinsky DA, Budden JJ, Kalra PA, Yuan J, Quinn CM, Epstein M. Patiomer Treatment in Patients With CKD Hyperkalemia, and Hyperphosphatemia: A Post Hoc Analysis of 3 Clinical Trials. *Am J Kidney Dis*. 2023;82:97-104.
- Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J. Systematic Review and Meta-Analysis of Patiomer and Sodium Zirconium Cyclosilicate: A New Armamentarium for the Treatment of Hyperkalemia. *Pharmacotherapy*. 2017;37:401-11.
- Summary of product characteristics [accessed 29 Jun 2023] Available from: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lokelma-epar-productinformation_en.pdf
- Summary of product characteristics [accessed 29 Jun 2023] Available from: http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veltassa-epar-productinformation_en.pdf
- Zhuo M, Kim SC, Paterno E, Paik JM. Risk of Hospitalization for Heart Failure in Patients With Hyperkalemia Treated With Sodium Zirconium Cyclosilicate Versus Patiomer. *J Card Fail*. 2022;28:1414-23.

Alberto Ortiz^{a,*}, Carmen del Arco Galán^b,
José Carlos Fernández-García^c, Jorge Gómez Cerezo^d,
Rosa Ibán Ochoa^b, Julio Núñez^e,
Francisco Pita Gutiérrez^c
y Juan F. Navarro-González^{a,*}

^a Sociedad Española de Nefrología (SEN)

^b Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES)

^c Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

^d Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

^e Sociedad Española de Cardiología (SEC)

* Autores para correspondencia.

Correos electrónicos: aortiz@fjd.es (A. Ortiz),
jnavgon@gobiernodecanarias.org (J.F. Navarro-González).

0211-6995/© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.09.009>

Hemodiafiltración en línea extendida asociada a diálisis con albúmina de paso simple, una alternativa factible para pacientes con insuficiencia hepatorenal

Extended online hemodiafiltration associated with single-pass albumin dialysis, a feasible alternative for patients with hepatorenal insufficiency

Sr Director:

La falla hepática es una situación grave, de alta mortalidad, consecuencia de la pérdida de la capacidad de detoxificación de sustancias endógenas (amonio, bilirrubina, glutamina, lactato), regulación y función de síntesis (factores de coagulación, albúmina) del hígado^{1,2}. Las consecuencias son alteraciones de la coagulación, disfunción circulatoria, encefalopatía, y falla multiorgánica entre las que se incluye la renal². El tratamiento de la falla hepática depende de su causa y capacidad de reversibilidad. El trasplante hepático es un tratamiento efectivo en la falla fulminante o progresión de hepatopatía crónica, mientras que en situaciones transitorias (infecciones virales, intoxicaciones) puede existir regeneración del parénquima hepático y recuperación funcional^{1,2}. En estas situaciones (espera de trasplante o mejoría funcional) pueden hacerse necesarias terapias de soporte dirigidas a depurar toxinas hepáticas, a las que se les puede asociar diálisis para contrarrestar la falla renal acompañante². Para el tratamiento del fallo hepático agudo hay 5 sistemas artificiales en uso: sistema de recirculación de adsorbentes moleculares (MARS), diálisis de albúmina de paso simple, separación y adsorción de plasma fraccionado (Prometheus), terapia selectiva de filtración plasmática y hemodiafiltración²⁻⁵. La diálisis con albúmina de paso simple se describió como alternativa a dispositivos sofisticados (MARS) a finales de 1990. Es el dispositivo hepático artificial más simple y se puede aplicar en cualquier

unidad con disponibilidad de un monitor de diálisis estándar. No se requieren columnas o circuitos adsorbentes adicionales. La sangre del paciente se dializa a través de un dializador de alto-flujo usando un líquido de diálisis con albúmina. Después de pasar a través del dializador, el dializado se desecha (en contraste con el MARS, en el que se regenera el dializado de albúmina), y las toxinas se eliminan así del sistema. Se consumen cantidades considerables de albúmina, lo que hace que este tratamiento sea potencialmente costoso⁴. Se describe a continuación un caso de falla hepática asociada a falla renal aguda, en que se realizó hemodiafiltración en línea extendida asociada a diálisis con albúmina de paso simple.

Se trataba de una mujer de 39 años, con diagnóstico de adenocarcinoma de colon con metástasis hepáticas en lóbulo izquierdo. Se optó como estrategia terapéutica la realización de quimioterapia inversa con criterio de neoadyuvancia, presentando buena respuesta con reducción de volumen del tumor primitivo y metástasis hepáticas por lo que se realizó hepatectomía izquierda coordinada. A las 48 h presentó ascenso progresivo de bilirrubinas y transaminasas, asociado a severa disminución del tiempo de protrombina y acidosis láctica (tabla 1). Clínicamente presentaba marcada ictericia, encefalopatía hepática y deterioro hemodinámico sostenido con shock. En este contexto asoció falla renal aguda anúrica (KDIGO 3). Dada la presentación con falla hepática aguda y falla renal aguda anúrica se optó por realizar terapia de reemplazo renal con hemodiafiltración en línea extendida (8 h)