



Universidad de Valladolid

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

La hiperkalemia del enfermo cardio-renal: un obstáculo franqueable con nanofármacos

Presentada por Don Frank Lizaraso Soto

para optar al grado de **Doctor por la Universidad de Valladolid**

Directores:

Prof. Dr. Francisco M. Herrera Gómez

Prof. Dr. Félix J. De Paz Fernández

Año 2022

Guardo inmensa gratitud a mis co-directores de tesis, Francisco Magno Herrera Gómez y Félix Jesús de Paz Fernández, por su dedicación y tiempo valioso invertido para obtener un importante producto de investigación.

Es justo reconocer y agradecer a Francisco, por su gran profesionalismo, su perseverancia, y sus importantísimos consejos que hicieron posible que esta tesis se haya culminado con éxito.

Mi agradecimiento eterno a mi esposa María Elena y a mis hijos Valeria y Álvaro, que en todo momento me dieron apoyo emocional y la tranquilidad necesaria para continuar mi carrera como investigador y culminar con este importante tesis.

Y, por supuesto, doy gracias a Dios y a mis padres, Frank y Judith, seres maravilloso, quiénes me brindaron siempre e incondicionalmente su invaluable apoyo durante toda las etapas de mi vida y en todos los ámbitos. Los valores que tengo y el gran nivel de educación a la que accedí fue gracias a ellos.

Por su puesto que también doy gracias al resto de mi familia, a mis hermanos María del Rosario y Marco Antonio, y a mis numerosos amigos y colegas docentes e investigadores que siempre han estado a mi lado en los buenos y malos momentos para brindarme su apoyo incondicional.

Índice

Resumen/abstract	11
Introducción	17
Hiperkalemia	20
Quelantes de potasio	22
Nanofármacos de moda	24
Revisiones sistemáticas	26
Cálculos en un contexto Bayesiano	27
Ordenamiento probabilístico de los tratamientos	29
Límites de los análisis	30
Presentación de los hallazgos	32
Sesgo de publicación	36
Beneficio o efectividad	38
Hipótesis y objetivos	41
Objetivo principal	44
Objetivos secundarios	44
Material y métodos	47
Indicios de calidad del estudio	49
Criterios de elegibilidad	50
Búsqueda bibliográfica	52
Selección de los estudios	54
Síntesis de la información	54
Tratamiento de las limitaciones	56
Sesgo de publicación	57
Resultados	59
Primer análisis	77

Segundo análisis	84
Discusión	87
Hallazgos en contexto	90
Farmacometría de la quelación del potasio	91
Puntos fuertes	92
Limitaciones	93
Oportunidades abiertas de más investigación	94
Consideraciones finales	95
Conclusiones	97
Bibliografía	101
Aportación presentada	113

Lista de tablas

Tabla 1. Causas medicamentosas de hiperkalemia.

Tabla 2. Resinas de intercambio iónico para tratar la hiperkalemia.

Tabla 3. Ordenamiento probabilístico de los inhibidores del complemento comerciales basado en SUCRA.

Tabla 4. Reuniones internacionales con acceso a sus resúmenes presentados.

Tabla 5. Métodos de cálculo empleados en los análisis.

Tabla 6. Los estudios incluidos clasificados de acuerdo a su intención de tratar o prevenir la hiperkalemia.

Tabla 7: Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Tabla 8. Ordenamiento probabilístico de las dosis de quelantes de potasio estudiadas basado en SUCRA.

Lista de figuras

Figura 1. Clasificación de la severidad de la hiperkalemia basada en la opinión de expertos.

Figura 2. Red Bayesiana presentando cuatro regímenes ficticios de quimioterapia.

Figura 3. Tabla de posiciones de un metaanálisis en red con ensayos clínicos.

Figura 4. Gráfico de rangos de un metaanálisis en red con ensayos clínicos.

Figura 5. Gráfico en embudo de un metaanálisis pareado con ensayos clínicos.

Figura 6. Diagramas de flujo PRISMA presentando el proceso de selección de la pan-revisión sistemática.

Figura 7. Tabla de posiciones con todas las posibles comparaciones con quelantes de potasio.

Figura 8. Red Bayesiana presentando las dosis de quelantes de potasio estudiadas.

Figura 9. Diagrama de bosque con todas las comparaciones posibles con quelantes de potasio.

Figura 10. Gráfico de coherencia de las comparaciones directas e indirectas.

Figura 11. Gráfico de rangos con las dosis de patirómero que permiten aumentar la dosis de espironolactona.

Resumen/Abstract

Este manuscrito de tesis doctoral presenta los hallazgos del primer análisis combinado con datos de ensayos clínicos dirigido a evaluar el beneficio de la quelación de potasio. Los resultados emanan de metaanálisis pareado y en red con el objetivo de evaluar la respuesta a los quelantes de potasio comerciales, es decir, cómo lograr y mantener un potasio sérico normal ($n = 1722$), y la asociación entre esta respuesta y un bloqueo óptimo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que requieren individuos con insuficiencia cardíaca o hipertensión resistente, que pueden estar consumiendo además otros fármacos inductores de hiperkalemia (FIHK; p. ej., β -bloqueantes, heparina, etc.), y frecuentemente presentan enfermedad renal crónica (ERC; $n = 1.044$): Según la superficie de las áreas bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa (SUCRA), ciclosilicato de sodio y zirconio (CSZ; SUCRA $> 0,78$), patirómero (SUCRA $> 0,57$) y sulfonato sódico de poliestireno (SSP) (SUCRA $< 0,38$) fueron distintos en cuanto a su capacidad para permitir alcanzar la normokalemia (nivel de potasio sérico ($K^+(s)$) de 3,5-5,0 mEq/lit) o una kalemia aceptable ($K^+(s) \leq 5,1$ mEq/lit) en individuos con hiperkalemia ($K^+(s) > 5,1$ mEq/lit), y, cuando se alcanza la normokalemia, 16,8 a 25,2 g/día de patirómero (SUCRA = 0,94) y 8,4 a 16,8 g/día de patirómero (SUCRA = 0,41) permiten aumentar la dosis de espironolactona de 25 mg/día a 50 mg/día en sujetos con insuficiencia cardíaca o con hipertensión resistente que necesitan tratamiento con otros inhibidores del SRAA. El potencial de ciclosilicato de sodio y zirconio debe explorarse más a fondo, ya que de momento no existen datos que permitan evaluar adecuadamente su capacidad para optimizar el bloqueo del SRAA, como se ha podido demostrar con patirómero. Se necesitan también estudios con datos del mundo real para confirmar el beneficio de estos nanofármacos que hemos observado con los ensayos clínicos .

This PhD thesis manuscript presents findings from the first data pooling analysis on clinical trials (CT) addressed to evaluate the benefit of binding potassium. The results emanated from pairwise and network meta-analyses aiming evaluation of response to commercial potassium-binding polymers, that is, to achieve and maintain normal serum potassium ($n = 1,722$), and the association between this response and an optimal dosing of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) needing individuals affected by heart failure (HF) or resistant hypertension, who may be consuming other hyperkalemia-inducing drugs (HKID) (e.g., β -blockers, heparin, etc.), and frequently are affected by chronic kidney disease (CKD; $n = 1,044$): According to the surface under the cumulative ranking area (SUCRA), sodium zirconium cyclosilicate (SZC) (SUCRA >0.78), patiromer (SUCRA >0.57) and sodium polystyrene sulfonate (SPS) (SUCRA <0.38) were different concerning their capacity to achieve normokalemia (serum potassium level (sK^+) of 3.5-5.0 mEq/L) or acceptable kalemia ($sK^+ \leq 5.1$ mEq/L) in individuals with hyperkalemia ($sK^+ >5.1$ mEq/L), and, when normokalemia is achieved, patiromer 16.8-25.2 g/day (SUCRA = 0.94) and patiromer 8.4-16.8 g/day (SUCRA = 0.41) can allow to increase the dose of spironolactone up to 50 mg/day in subjects affected by heart failure (HF) or with resistant hypertension needing treatment with other RAASi. The potential of sodium zirconium cyclosilicate should be explored further, as no data exists to assess properly its capacity to optimize dosing of RAASi, contrarily as it occurs with patiromer. Real-world data studies are also needed to confirm the evaluated benefit of binding potassium on clinical trials.

Introducción

Los trastornos del metabolismo del potasio se encuentran entre las alteraciones electrolíticas más frecuentes en la práctica clínica diaria de internistas, cardiólogos, nefrólogos y médicos de familia, entre otros especialistas. Es por demás conocido que todas las alteraciones que involucran a este ión se acompañan de trastornos de la polarización de la membrana celular, que revisten grados variables de gravedad determinados por la afectación, o no, del sistema cardiovascular (ref.: 1).

El potasio es el principal catión del intracelular, representando hasta el 98% del contenido total de potasio del organismo, encontrándose el restante 2% en el compartimento extracelular, donde su concentración es de 3,5–5 mEq/lit (ref.: 2). El equilibrio de los niveles de potasio en el intra- y extracelular ocurre debido al balance entre las entradas y salidas de este ión, descansando esta homeostasis en 3 procesos fundamentales: la ingesta, eliminación renal, y distribución transcelular. El 90% del potasio ingerido a través de la dieta es absorbido, en su mayor parte por el intestino delgado, eliminándose una pequeña cantidad a través de las heces (15%). La mayor cantidad del potasio se elimina a través del riñón (80%), debiéndose considerar una escasísima eliminación por la piel a través del sudor (5%; ref.: 2).

La bomba de sodio-potasio-ATPasa es el factor determinante de la distribución del potasio entre los compartimentos intra- y extracelular, y es responsable de la distribución transcelular de este ión para evitar el aumento de su concentración en el extracelular. Además, varias hormonas y fármacos influyen en esta distribución, como la insulina, aldosterona, los agonistas/antagonistas α y β -adrenérgicos, e inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA; ref.: 3).

El aumento de la osmolalidad plasmática, la acidosis, el ejercicio vigoroso y la lisis celular, entre otros, producen un aumento en la concentración plasmática normal de potasio, básicamente por desplazamiento de este desde el intracelular (Ref.: 4). En condiciones normales, en estas situaciones se

modifica la tasa de eliminación de este ión a través de la orina mediante mecanismos de retroalimentación que se conocen bien y tratan clínicamente (ref.: 2).

El potasio se filtra libremente a través del glomérulo para luego reabsorberse en el túbulo contorneado proximal (70%) por difusión pasiva, y la porción gruesa del asa de Henle (20%) con ayuda del transportador de sodio-potasio-cloro. Ocurrido esto, en el túbulo contorneado distal se lleva a cabo una eliminación regulada, que vendrá marcada por las necesidades sistémicas de este ión y es dependiente de la aldosterona, los aportes de sodio y aniones no reabsorbibles (bicarbonato, sulfato, fosfato) en el flujo tubular distal, la concentración plasmática de potasio, y el pH sistémico, que estimulan la secreción de potasio a este nivel (ref.: 4).

Hiperkalemia

La hiperpotasemia o hiperkalemia es un trastorno electrolítico definido por la elevación del potasio sérico por encima de los 5 mEq/lit (ref.: 5). Aunque su gravedad depende de las alteraciones electrocardiográficas asociadas, esta es la más seria de las alteraciones electrolíticas que pueden verse en la clínica (ref.: 6), ya que puede ser causa de muerte súbita por arritmias ventriculares (Figura 1).

Alteraciones en ECG	+	Moderada	Grave	Grave
	-	Ligera	Moderada	
		5,0* – 5,9	6,0 – 6,4	≥6,5
Concentración sérica de potasio (mmol/lit)				

Figura 1.

Clasificación de la severidad de la hiperkalemia basada en la opinión de expertos.

*5 mEq/lit es el límite considerado a partir del cual se cuantifica el riesgo.

ECG, electrocardiograma.

Esquema (idioma español, adaptación), Clase y col., 2020 (ref.: 6)

La causa subyacente común de toda hiperkalemia es la disminución de la excreción renal de potasio. En este sentido, la población más afectada es la población mayor, sobre todo aquellos tratados con fármacos que pueden asociar un aumento de los niveles de potasio sérico, como los inhibidores del SRAA (I-SRAA), particularmente los diuréticos ahorradores de potasio (o antagonistas de los receptores de la aldosterona), los antagonistas β -adrenérgicos, heparina, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), etc. (Tabla 1), y que en muchos casos se consumen simultáneamente.

Tabla 1.

Causas medicamentosas de hiperkalemia.

Excreción renal		Distribución transcelular
Interferencia con la secreción y/o secreción de aldosterona	Bloqueo directo de la secreción renal de potasio	Aumento del paso de potasio al extracelular
IECA	Diuréticos ahorradores de potasio	Beta-bloqueantes
ARA-II		Digitálicos
Inhibidores de renina	Trimetroprima	Succinilcolina
Heparina	Pentamidina	Agonistas alfa-adrenérgicos
Ciclosporina	L-arginina	Arginina
Tacrólimus		Soluciones hipertónicas
Digitálicos		

Abreviaturas: ARA-II, antagonista de los receptores de angiotensina-II; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II

Por tanto, sólo el aumento de los aportes de potasio (potasio extra en la dieta, fármacos) no es suficiente para producir hiperkalemia. La enfermedad renal crónica (ERC), sobre todo sus estadios 3A hasta 5 según la clasificación del gupo internacional KDIGO (*Kidney Disease–Improving Global Outcomes*), una rápida progresión de una ERC que conduzca a aclaramientos de creatinina menores de 30 ml/min/m², y toda

pérdida aguda de la función renal, rompen un equilibrio inestable en el que se mantienen estos sujetos que presentan hiperkalemia, y que antes no la presentaban a pesar de estar en riesgo (ref.: 7).

Deben considerarse, además, otros factores predisponentes tales como la diabetes mellitus (DM), especialmente aquellas con un mal control metabólico, la insuficiencia cardiaca, y debe prestarse especial énfasis a la co-existencia de estas y otras condiciones (p. ej., una DM que además requiera de tratamiento antiproteinúrico, hipertensión arterial (HTA) mal controlada, necesidad de un bloqueo a más de un nivel del SRAA, consumo de otros fármacos inductores de hiperkalemia (FIHK), etc.).

Frente al perfil del paciente en riesgo de hiperkalemia, mantener en rango normal los niveles de potasio puede requerir, por tanto, además de la restricción de los aportes de potasio en la dieta, de varios ajustes en la medicación y del inicio de tratamiento con quelantes de potasio (ref.: 7). No obstante, en muchos casos, los ajustes del tratamiento pueden conducir a un retroceso en cuanto a los beneficios que pueden aportar determinados fármacos que a veces requieren ser interrumpidos, por ejemplo, los diuréticos ahorradores de potasio (DAP) en los insuficientes cardiacos con ERC (ref.: 8).

Quelantes de potasio

En cifras, aproximadamente 23 millones de personas con insuficiencia cardiaca de todas la causas (ref.: 9) y algo más de 3,2 millones de personas con hipertensión resistente o refractaria, es decir, aquella en la que no se consigue el objetivo de control tensional a pesar de la prescripción de cambios en el estilo de vida y de un tratamiento farmacológico que incluya tres fármacos antihipertensivos, uno de ellos un diurético a dosis adecuada (ref.: 10), se encuentran en riesgo de hiperkalemia.

El común denominador en estos individuos (y de otros en riesgo de hiperkalemia) es la necesidad de un bloqueo del SRAA, multiplicándose este riesgo con el bloqueo a más de un nivel de este sistema, y más si estos individuos consumen otros FIHK.

Los fármacos que actúan a nivel del SRAA han demostrado innumerables beneficios en la insuficiencia cardiaca, hipertensión y otras condiciones, pero estos beneficios se ven mermados por la hiperkalemia que estos producen.

Tabla 2.

Resinas de intercambio iónico para tratar la hiperkalemia.

	SSP/SCP	Patirómero	CSZ
Tipo de sustancia	Polímero	Polímero	Cristal
Sitio de acción	Colon distal	Colon distal	Todo el tracto gastrointestinal
Inicio de acción	> 2 horas	4–7 horas	1 hora
Mecanismo de acción	Intercambio no específico de sodio/calcio por cationes.	Intercambio no específico de calcio por potasio.	Intercambio específico de sodio por potasio.
Dosis	15 g x3–4 VO	8,4–25,2 g x1–2 VO	5–10 g x1–3 VO
Efectos adversos*	Estreñimiento ^b , diarreas ^c , fecaloma ^d , necrosis colónica ^e , hipokalemia ^b .	Estreñimiento ^b , diarrea ^b , flatulencia ^b , nauseas ^c , hipomagnesemia ^b .	Hipokalemia ^b , edemas ^b .
Interacciones	Antiácidos y laxantes no absorbibles donadores de cationes, levotiroxina, digoxina, tetraciclinas, litio, administrados 3–4 horas antes/después.	Ciprofloxacino, levotiroxina, metformina, y quinidina, administrados <3 horas antes/después.	Antifúngicos azoles, medicamentos anti-VIH, inhibidores de la tirosina-quinasa, administrados 2 horas antes/después (aumento pH gástrico).

*Clasificación de los efectos adversos según su frecuencia:

^aMuy frecuentes: $\geq 1/10$

^bFrecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

^cPoco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

^dRaras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

^eMuy raras: $< 1/10.000$

Abreviaturas: CSZ, ciclosilicato de sodio y zirconio; SCP, sulfonato cálcico de poliestireno; SSP, sulfonato sódico de poliestireno.

Las resinas de intercambio catiónico (Tabla 2) que quelan el potasio vienen siendo la opción desde hace algo más de 60 años para que los pacientes que necesitan de I-SRAA puedan beneficiarse de un tratamiento óptimo con estos medicamentos. Sin embargo, la mala tolerancia a estos quelantes, sobre todo gastrointestinal, limita cada vez más su uso en individuos que pueden requerir de importantes dosis de estos fármacos. En este sentido, recientemente disponemos de dos nuevos quelantes del potasio, el patirómero (Veltassa[®]) y el ciclosilicato de sodio y de zirconio (CSZ; Lokelma[®]) que muestran ser tan eficaces o más que los clásicos sulfonato sódico de poliestireno (Kayexalate[®]) y sulfonato cálcico de poliestireno (Resincalcio[®] o Sorbisterit[®]), y mejor tolerados (ref.: 11, 12).

El interés sobre cómo y qué quelante de potasio usar en pacientes que necesitan continuar su tratamiento con varias clases de I-SRAA viene suscitando un interés creciente, y es fuente de controversias ante la escasez de pruebas, que pone límites a un tratamiento óptimo con I-SRAA, con las consecuencias que esta actitud genera (ref.: 13).

Nanofármacos de moda

Los nanofármacos son partículas con dimensiones de 1 a 100 nanómetros, con un mejor perfil farmacocinético dado por su capacidad de rebasar las barreras anatómicas tenida cuenta de su tamaño

reducido, lo que constituye una ventaja comparado con los clásicos fármacos macromoleculares. Estos constituyen el aporte de la nanotecnología y permiten el desarrollo de la nanomedicina (ref.: 14).

Los nanofármacos son moléculas inertes, por lo que su perfil de seguridad ofrece también ventajas respecto al resto de medicamentos conocidos hoy en día. Desde la aprobación del primer nanofármaco por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, de sus siglas en inglés: *Food and Drug Administration*), la doxorubicina liposomal pegilada, en 1995, el espectro de acción de los diferentes tipos y formas de nanomoléculas disponibles hoy en día alcanzan el tratamiento de enfermedades no sólo oncológicas, con aplicaciones que llegan incluso al diagnóstico de determinadas dolencias (ref.: 15).

No obstante, sin entrar en el terreno de sus nuevas aplicaciones, varios nanofármacos se usan desde hace años en el tratamiento de condiciones comunes, con un realce de estas indicaciones en los últimos años con el advenimiento de la nanomedicina. La suplementación con hierro para el tratamiento de la anemia o el uso de quelantes de potasio y de fósforo, son ejemplos “que ponen de moda” a estas moléculas, sobre todo si se destinan al tratamiento de poblaciones susceptibles, como por ejemplo, los individuos con ERC. La evaluación del beneficio de estos tratamientos es un tema en auge con muchas preguntas pendientes de responder.

Por ejemplo, respecto al empleo de suplementos de hierro para el tratamiento de la anemia de la ERC, las distintas formas galénicas de estos son eficaces, pero no todas son igualmente potentes (ref.: 16). Del mismo modo, no todos los quelantes de potasio son similares y, sin considerar su perfil de efectos adversos, no todos quizás permitan un tratamiento óptimo con I-SRAA en quienes lo requieran. Poder responder a estas preguntas conducirá a un tratamiento personalizado de los enfermos y guiado por objetivos realistas.

La nanomedicina está todavía en sus primeras etapas de aprovechamiento de las moléculas disponibles. Su enorme potencial se completa con el desarrollo en paralelo de las “ómicas” –proteómica, peptidómica,

transcriptómica, genómica y metabolómica—, y se espera que estas en conjunto abran una ventana que lleve a una revolución en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. Sin embargo, la aplicación de estas herramientas está y seguirá generando una ingente cantidad de información que necesita de métodos y técnicas particulares y adaptados a la gestión y el procesamiento de grandes volúmenes de información.

Revisiones sistemáticas

Las revisiones sistemáticas pueden permitir la evaluación del beneficio del empleo de los quelantes de potasio, así como de otros nanofármacos. Las revisiones sistemáticas son investigaciones originales y hacen uso de métodos explícitos que incluyen criterios de elegibilidad preestablecidos —orientados por una pregunta de investigación dirigida a recuperar únicamente estudios primarios—, con el fin de presentar un resumen de todas las pruebas disponibles al respecto de un tema en concreto (ref.: 17).

Se suele buscar en fuentes de literatura publicada y no publicada haciendo uso de una estrategia de búsqueda de estudios clara, sensible, y a la vez específica para la pregunta de investigación formulada. Desde una perspectiva farmacométrica, es decir, orientados a buscar el beneficio de tratar con determinados medicamentos, los estudios identificados permitirán la elaboración de un resumen que intentará apoyar las decisiones sobre el empleo de los medicamentos estudiados.

Sin embargo, las revisiones sistemáticas por sí solas garantizan únicamente una síntesis cualitativa de la información recopilada, que es incapaz de satisfacer las dudas referentes al beneficio de tratar con quelantes de potasio o cualquier otro fármaco. Por tanto, es necesario extender este resumen al metaanálisis.

Con el metaanálisis se calcula el efecto que produce cada medicamento, y este efecto se pondera de acuerdo con la cantidad de individuos tratados en todos y cada uno de los estudio incluidos. Se toman en cuenta covariables en el seno de la población tratada con los fármacos de interés (características demográficas, comorbilidades, etc.) y otras diferencias entre los estudios que proporcionan la

información recogida. Por esta razón, los metaanálisis constituyen herramientas fundamentales en la toma de decisiones referente al uso de los medicamentos.

Cálculos en un contexto Bayesiano

En el ámbito más realista de la toma de decisiones referente al empleo de determinados medicamentos pueden existir más de dos alternativas compitiendo por ser la mejor, encontrándose limitado el tradicional metaanálisis pareado para informar sobre los efectos relativos atribuibles a cada uno de los tratamientos disponibles y el efecto resumen o combinado correspondiente a todos estos tratamientos. En metaanálisis pareado sólo se puede calcular para dos intervenciones de manera simultánea (ref.: 18).

El metaanálisis es una técnica de la estadística inferencial, que en su extensión para comparaciones “múltiples” o “mixtas” –conocido más frecuentemente con el apelativo de “en red”– puede esclarecer los beneficios incluso de determinadas dosis de medicamentos, así como de esquemas de tratamiento incluyendo otros medicamentos, siendo capaz de discernir entre el efecto de los fármacos estudiados de los que acompañan a estos en los esquemas descritos.

Los cálculos en metaanálisis en red tienen su base en supuestos Bayesianos, siguiendo argumentos matemáticos similares a los asumidos en el análisis pareado, a través de los cuales es posible adaptar las inferencias respecto al beneficio de los medicamentos a estudiar, en concordancia con la realidad actual que impone la multi-farmacía (ref.: 18).

Además, en caso de no existir información respecto al efecto combinado de dos fármacos dados, por ejemplo, cuando estos se los compara frente a placebo o al tratamiento de referencia, el metaanálisis en red es capaz de estimar el efecto combinado de estos dos medicamentos en lo que se denomina estimación indirecta del efecto (ref.: 18).

Gráficamente, la mecánica del metaanálisis en red puede esquematizarse a manera de una tela de araña.

En el ejemplo que se presenta a continuación (Figura 2), dados los tratamientos A, B, C y D representados

como nudos, las conexiones visibles entre estos nudos representarán las comparaciones descritas para estos tratamientos o “directas”. Sin embargo, por la ley de la transitividad, el efecto combinado en la comparación de los fármacos D y B no descrito hasta ahora o “indirecto” puede interpretarse como un promedio de las dos rutas desde D a B pasando por A ($D - A - B$) o pasando por C ($D - C - B$). De la misma forma, el efecto combinado entre C y D puede interpretarse como el promedio de la ruta desde C a D pasando por A ($C - A - D$).

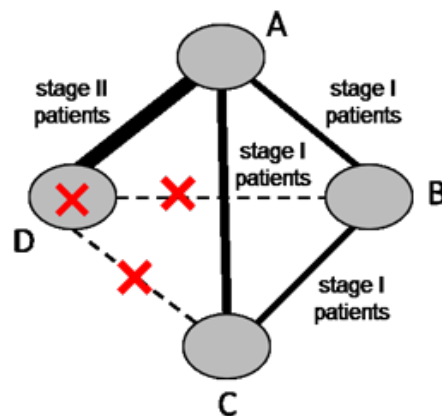


Figura 2.

Red Bayesiana presentando cuatro regímenes ficticios de quimioterapia.

De los tratamientos A, B, C y D se señala en conflicto a D y las comparaciones entre D y B, y entre D y C.

Esquema (idioma inglés), Cochrane Training (<https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-11>)

La realidad de la atención en salud hoy en día ha relegado a un segundo plano al metaanálisis convencional. Entender, por tanto, el funcionamiento de la extensión de este análisis al nivel de las comparaciones múltiples, y saber interpretar sus resultados es un aspecto importante. No obstante, la forma de presentación de los resultados de un metaanálisis en red puede solicitar de un esfuerzo importante si no se está acostumbrado a tales cálculos.

Ordenamiento probabilístico de los tratamientos

Tras los cálculos de un metaanálisis en red, los fármacos y dosis de estos fármacos estudiados en tanto que intervenciones deben clasificarse y ordenarse por su desempeño, estableciéndose una jerarquía de acuerdo con el beneficio de usarlos en determinada enfermedad o para tratar determinada manifestación de esta enfermedad. Este ordenamiento debe llegar a clínicos, investigadores, autoridades, y cualesquiera involucrado en la decisión de tratar con estos medicamentos las dolencias implicadas.

Acordes al contexto Bayesiano de análisis, este ordenamiento de los tratamientos es probabilístico, es decir, obedece a la certidumbre de que un evento ocurre con independencia del influjo del azar. En este sentido, el conocimiento del "nivel" de beneficio que cada intervención aporta permitirá la identificación de la mejor opción terapéutica.

Este ordenamiento probabilístico se puede calcular de varias maneras. Sin embargo, a efectos de introducir a la comprensión de los métodos empleados en esta tesis doctoral, este comúnmente se calcula a través de las áreas bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa (SUCRA, de sus siglas en inglés: *surface under the cumulative ranking area*). SUCRA permite ordenar los tratamientos de acuerdo a su probabilidad de ser el mejor, segundo mejor, tercero mejor, y así sucesivamente (ref.: 19), según lo expresa la fórmula siguiente:

$$P(i = m), m = 1, \dots, a.$$

Por tanto, si un medicamento dado o dosis de este medicamento tiene un 100% de probabilidades de ser el mejor, su valor de SUCRA será 1 (100%), lo que se obtiene de calcular el vector a de probabilidad acumulativa $cum_{i,m}$ para que este se encuentre entre las mejores intervenciones, $m = 1, \dots, a$. El resto de tratamientos obtendrán subsiguientemente valores intermedios correspondientes a la probabilidad de ser los menos buenos hasta llegar al peor de todos.

No obstante, esta jerarquización de las intervenciones se obtiene tras la estimación de los efectos atribuibles a cada intervención. Este es un proceso de cálculo similar al del metaanálisis pareado, aunque

en este no es posible llegar al ordenamiento de los tratamientos como en los cálculos de las comparaciones múltiples. En metaanálisis en red los efectos se calculan gracias a la integración de Monte Carlo en cadenas de Markov—dada la necesidad de trabajar con distribuciones de dimensión elevada—, para poder conocer la función a posteriori $\pi(\theta|x)$ que se requiere (ref.: 20).

Como en metaanálisis pareado, las medidas de efecto empleadas son el cociente o razón de probabilidades (OR, de sus siglas en inglés: *odds ratio*) y el cociente o razón de incidencias (RR, de sus siglas en inglés: *relative risk*). Sin embargo, a diferencia de lo propio de las comparaciones por pares, para medir la incertidumbre de los efectos en las comparaciones múltiples se emplean intervalos de credibilidad (ICr), el equivalente Bayesiano de los intervalos de confianza (IC) comunes a otros análisis (ref.: 21).

Límites de los análisis

Los cálculos en un metaanálisis deben hacerse con el menor y menos dispar influjo de covariables en el seno de la población de estudio entre los estudios comparados (características demográficas, comorbilidades, etc.), y partiendo de la base de una similitud entre los trabajos incluidos en lo referente a los métodos empleados (diseño, definiciones, mediciones, seguimiento, co-intervenciones, etc.). La validez de los resultados de todo metaanálisis depende del grado de repercusión de estas diferencias en las estimaciones de los efectos de la intervención de interés.

La heterogeneidad estadística, es decir, las diferencias clínicas y metodológicas susceptibles de ser cuantificadas, se miden comúnmente empleando la prueba de Chi-cuadrado, que evalúa propiamente la heterogeneidad—este estadístico muestra la variabilidad entre los efectos estimados que son independientes del azar—, y del estadístico I^2 o prueba de inconsistencia que evalúa el impacto que tiene la heterogeneidad medible en los resultados de un metaanálisis. A efectos prácticos, con el estadístico I^2 es posible una mejor y más intuitiva evaluación de los hallazgos de un metaanálisis respecto a su validez en relación con la heterogeneidad (ref.: 22). Su fórmula que incluye a Chi-cuadrado y considera sus grados de libertad (gl) se muestra a continuación:

$$I^2 = \left(\frac{Q - gl}{Q} \right) \times 100\%$$

Con el estadístico I^2 se establecen umbrales que muestran en porcentajes el alcance de la heterogeneidad en los resultados de un metaanálisis, con una interpretación –esta depende sobre todo de la fuerza de la prueba del Chi-cuadrado, es decir, de su p-valor– que se muestra a continuación:

1. 0–40%: pudiera no ser importante;
2. 30–60%: puede representar heterogeneidad moderada;
3. 50–90%: puede representar heterogeneidad significativa;
4. 75–100%: la heterogeneidad es considerable.

No obstante, el hecho de no cuantificar heterogeneidad no ofrece garantía de que los estudios comparados sean homogéneos (error tipo II), ni tampoco de la validez de las comparaciones efectuadas con estos trabajos (ref.: 22). Tampoco, conformando subgrupos o haciendo uso de otros métodos (p. ej., análisis de sensibilidad, meta-regresión) para limitar la heterogeneidad en los cálculos ofrece garantía de la validez de estos. Por tanto, la interpretación de los resultados de todo metaanálisis debe hacerse en el contexto real del conocimiento de los tratamientos evaluados.

Por otra parte, calculando al nivel de las comparaciones múltiples, los efectos pueden no ser consistentes entre las comparaciones directas e indirectas, lo que se denomina incoherencia, y que ocurre por el influjo de los mismos factores que ocasionan la heterogeneidad en el seno de las comparaciones efectuadas (ref.: 18). El tratamiento estadístico de esta limitación (y otras en los modelos construidos), también obliga a ser cautelosos en la interpretación de sus resultados, sobre todo porque es posible detectar falsamente su existencia con las herramientas disponibles actualmente (error tipo I).

Frente a los límites que impone la realización de todo metaanálisis, resulta por tanto imperativo ceñirse estrictamente a los criterios de buena calidad requeridos en toda revisión sistemática que constituye la base de todo metaanálisis.

Presentación de los hallazgos

Las comparaciones directas e indirectas a través de las cuales se calculan los efectos de los tratamientos estudiados en un metaanálisis en red, y el ordenamiento de estos tratamientos de acuerdo con el beneficio que aportan pueden presentarse gráficamente.

Gracias a la sofisticación que aporta informática, además de poder realizar los cálculos en un metaanálisis de manera sencilla, es posible presentar los resultados obtenidos de forma atractiva para que estos lleguen a todo público, sobre todo a los que tienen que ver con la decisión de usar o no los medicamentos evaluados.

Como en metaanálisis pareado, los resultados obtenidos de cada par de comparaciones (directas e indirectas) se presentan empleando los clásicos gráficos de bosque –*Forest plot* en inglés–, en los que se muestran los efectos y sus correspondientes intervalos de credibilidad calculados. Sin embargo, debido a que las intervenciones que se analizan entre sí en un metaanálisis en red superan el par y suelen ser numerosas, la disposición de los resultados en tablas denominadas de posiciones –*league table* en inglés– facilita la interpretación de todas las comparaciones posibles entre las intervenciones estudiadas, presentando la información correspondiente a todas estas en un solo esquema.

A continuación, presentamos un ejemplo extraído de un trabajo llevado a cabo en nuestro laboratorio (ref.: 23) en que se estudió el beneficio que aportan los inhibidores del complemento en una serie de patologías, muchas de ellas tratadas con estos medicamentos con la consideración de usos “fuera de etiqueta”. En este metaanálisis se pudo cuantificar el impacto que tienen los inhibidores del componente C5 del complemento, eculizumab y ravulizumab, en la hemólisis de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), y la microangiopatía trombótica y el fracaso renal agudo del síndrome hemolítico-urémico atípico (SHUa), presentándose estos hallazgos en una tabla de posiciones (Figura 3).

Basados en su valor de SUCRA, Bernuy-Guevara y colaboradores encontraron, además, que eculizumab (> 0,6) y ravulizumab ($\geq 0,7$) eran similares en cuanto los efectos calculados para los desenlaces

considerados, y observaron una marcada diferencia entre tratar y no tratar con cualquiera de estos dos fármacos (<0.01) en comparación con el tratamiento considerado como patrón (grupos placebo en los ensayos controlados aleatorios) y los estados previo al y sin tratamiento (grupos control en los ensayos no aleatorios de un solo brazo; Tabla3; ref.: 23).

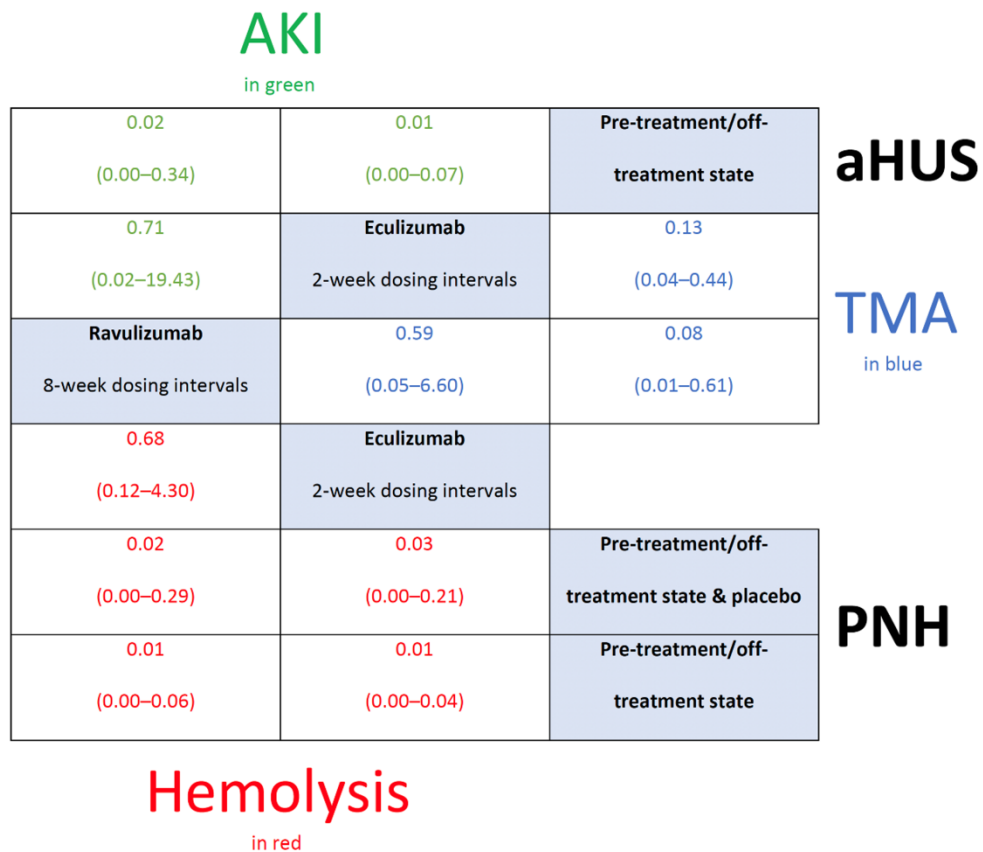


Figura 3.

Tabla de posiciones de un metaanálisis en red con ensayos clínicos.

Para cada par de comparaciones y los tres desenlaces se presentan los correspondientes OR e ICr-95%.

aHUS, *atypic hemolytic uremic síndrome* (síndrome hemolítico urémico atípico); AKI, *acute kidney injury*

(fracaso renal agudo); ICr-95%, intervalo de credibilidad al 95%; OR, *odds ratio* (cociente de

probabilidades); PHN, *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria* (hemoglobinuria paroxística nocturna); TMA, *thrombotic microangiopathy* (microangiopatía trombótica).

Esquema (idioma inglés), Bernuy-Guevara y col., 2021 (ref.: 23)

Tabla 3.

Ordenamiento probabilístico de los inhibidores del complemento comerciales basado en SUCRA.

Intervención	SUCRA calculado Desenlaces: Hemolisis HPN / MAT SHUa / FRA SHUa
Eculizumab	0,637 / 0,642 / 0,797
Ravulizumab	0,860 / 0,850 / 0,700
Estado previo al/sin tratamiento	0,002 / 0,007 / 0,003

Extraído del trabajo de Bernuy-Guevara y colaboradores (ref.: 23).

Abreviaturas: FRA, fracaso renal agudo; HPN, hemoglobinuria paroxística nocturna; MAT, microangiopatía trombótica; SHUa, síndrome hemolítico urémico atípico; **SUCRA, surface under the cumulative ranking area** (áreas bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa).

El beneficio obtenido para cada tratamiento puede también presentarse en gráficos denominados de rangos *–rankogram* en inglés– en los que se enfrentan los rangos asumidos de beneficio para los tratamientos estudiados con la probabilidad que cada tratamiento tiene de alcanzar cada uno de estos rangos de beneficio.

Extraído del trabajo de Chen y colaboradores (ref.: 24) en que se estudiaron las diferencias entre los distintos discos cervicales para artroplastias en términos de su durabilidad, de acuerdo al valor de SUCRA, los autores muestran un gráfico de rangos mostrando que los discos Mobi-C (0,826), Prestige (0,816), y Prodisc-C (0,815) se asocian a menos re-intervenciones (Figura 4).

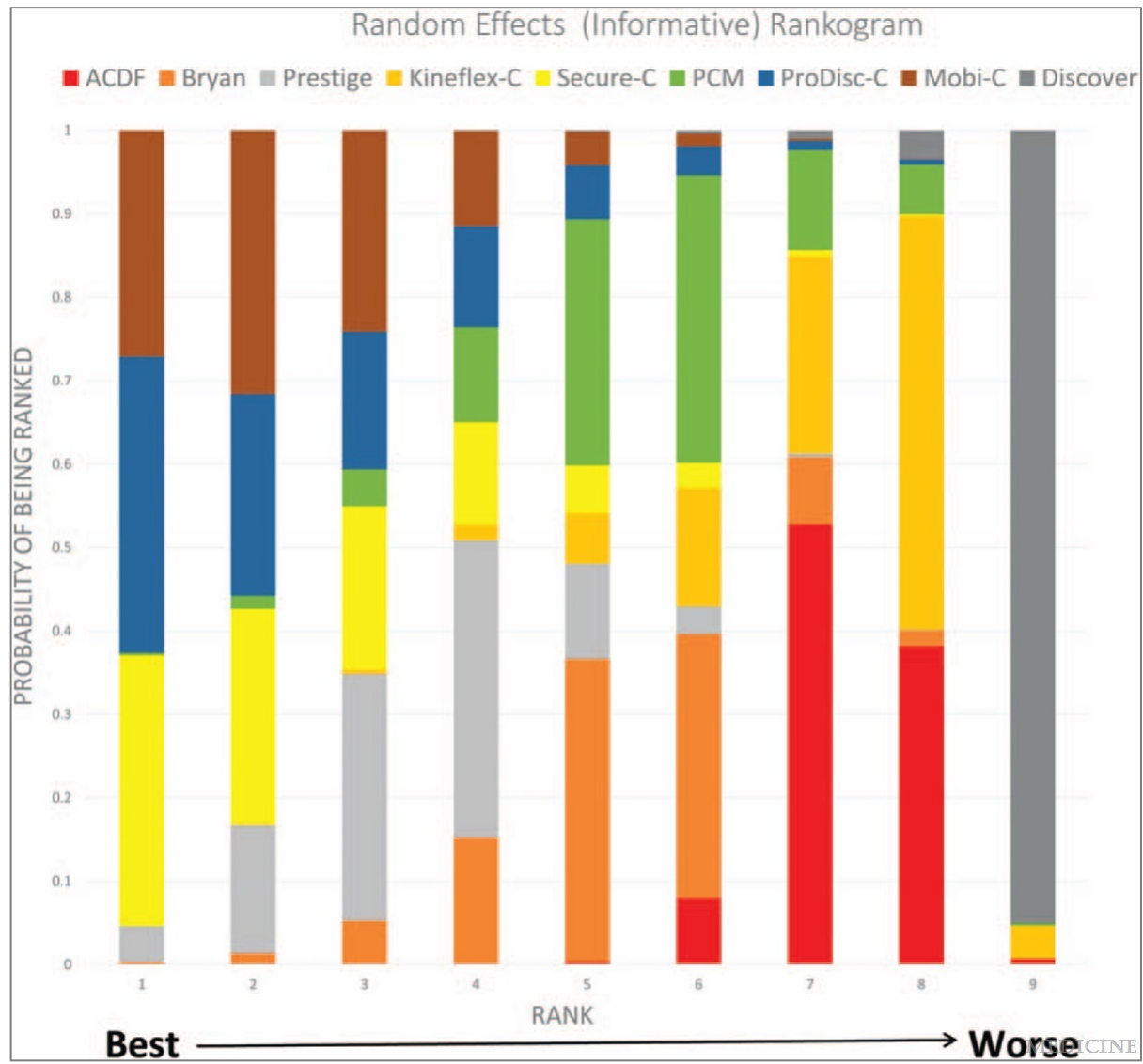


Figura 4.

Gráfico de rangos de un metaanálisis en red con ensayos clínicos.

El eje de las ordenadas (Y) muestra la probabilidad que cada tratamiento tiene para alcanzar cualquiera de los rangos de beneficio mostrados en el eje de las abscisas (X).

Esquema (idioma inglés), Chen y col., 2021 (ref.: 24)

Los autores de este trabajo asumieron la hipótesis de que la durabilidad de las artroplastias depende de los diferentes diseños de los discos implantados y concluyen en la necesidad de una imitación precisa de la biomecánica del disco cervical normal, como un valor añadido a una implantación apropiada y llevada a cabo por manos expertas.

Sesgo de publicación

En todo metaanálisis se debe valorar la posible existencia de sesgo de publicación. Este sesgo es el equivalente al sesgo de notificación selectiva que surge de la tendencia de mostrar sólo los hallazgos que el investigador cree que llamarán la atención por su dirección y magnitud, en detrimento del resto de información hallada.

En la misma línea que el resto de investigaciones, en un metaanálisis el sesgo de publicación resulta de preferir aquellos estudios que muestran diferencias aparentemente favorables al respecto de una intervención determinada, es decir que rechazan la hipótesis nula (estudios positivos), sobre aquellos que no son capaces de hacerlo (estudios negativos). En este sentido, no son los investigadores sino los editores y revisores de las revistas quienes son los responsables de esta notificación selectiva de la investigación.

En base a esta sobrestimación del impacto de las intervenciones, se publicarán por tanto más fácilmente los estudios con resultados significativos en revistas indizadas –con una mayor probabilidad de ser publicados en revistas de más impacto si la magnitud del efecto descrito es mayor–, pudiendo publicarse

estos estudios incluso más de una vez, y reunir muchas citas (ref.: 25). Los estudios publicados son más fácilmente identificables y se incluirán con muchas más posibilidades en los cálculos de un metaanálisis respecto a aquellos que se tengan que obtener con mayor dificultad (p.ej., comunicaciones a congreso, protocolos de estudios jamás publicados, etc.).

Se evalúa la existencia de sesgo de publicación en un metaanálisis usando los gráficos en embudo –*Funnel plot* en inglés– en los que se enfrenta el error típico (ET) –este se usa como medida del tamaño muestral– con la magnitud del efecto de la intervención calculada. Se dirá que existe sesgo de publicación si aparecieran estudios con un número pequeño de participantes y mostrando efectos importantes, observándose una asimetría en la disposición del conjunto de estudios en el gráfico.

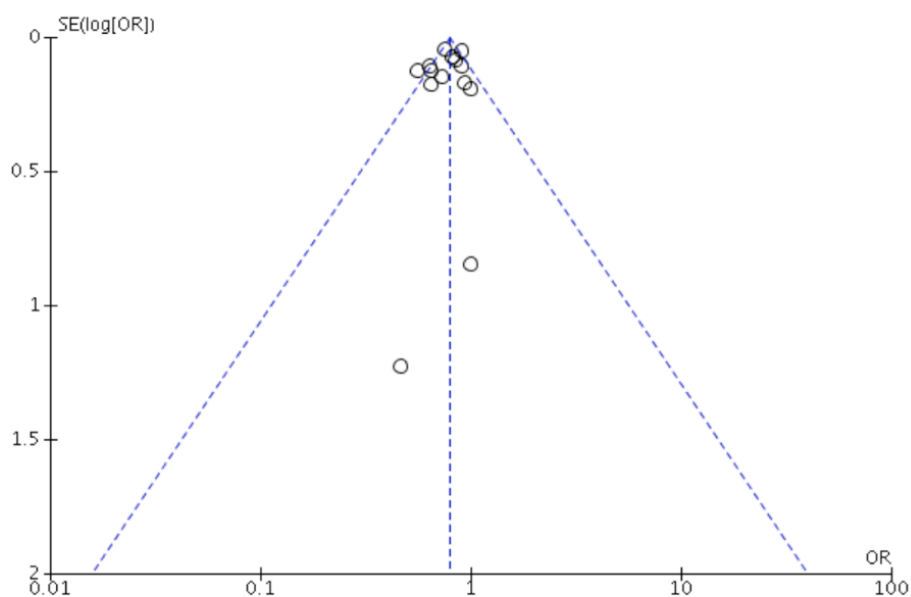


Figura 5.

Gráfico en embudo de un metaanálisis pareado con ensayos clínicos.

Los estudios se disponen en el embudo invertido por su tamaño muestral expresado a través de su ET.

ET, error típico.

Esquema (idioma inglés), Herrera-Gómez y col., 2019 (ref.: 26)

A manera de ejemplo, extraído de otro trabajo llevado a cabo en nuestro laboratorio, se muestra el gráfico en embudo (Figura 5) correspondiente a un análisis que midió el efecto del tratamiento reductor del colesterol en individuos que presentaban función renal normal (FRN) hasta un deterioro leve compatible con estadios 1 y 2 de ERC según KDIGO (ref.: 26). Se aprecia una ligerísima asimetría en la disposición de los estudios comparados, pudiéndose observar la presencia de dos de estos en la parte central del embudo invertido debido al menor número de participantes que estos incluyeron respecto a los doce trabajos restantes.

No obstante, con la prueba de Egger (ref.: 27) se puede complementar la evaluación de aquellos gráficos en embudo con dudas respecto a la asimetría en la disposición de los estudios en ellos. Esta prueba de regresión lineal calcula la intercepción β_0 con el inverso del ET que es equivalente a la precisión (variable independiente) y el efecto referenciado $|z|$ que resulta de aplicar la fórmula siguiente:

$$|z| = \frac{\theta}{ET}$$

Los valores de dividir el efecto correspondiente a la intervención de interés θ entre su ET se considerarán significativos cuando sean $\geq 1,96$ ó $\leq -1,96$, que es lo que se esperará encontrar con estudios pequeños que, con su poca precisión, muestran un efecto importante. En estos casos se obtendrán intercepciones β_0 importantes, con amplios grados de libertad (gl), confirmándose la asimetría en un gráfico en embudo.

Beneficio o efectividad

En farmacometría en que se busca optimizar el uso de los medicamentos, las conclusiones emitidas respecto a tratar con determinados fármacos se basan en el beneficio que estos pueden aportar. En este sentido, hablar de beneficio no es igual que hablar de efectividad, y cabe aclarar esto para quienes quizás se encuentren familiarizados con la diferencia entre efectividad y eficacia, y se vean invitados erróneamente a comparar beneficios de los fármacos con eficacia.

Un fármaco puede ser eficaz, es decir, producir el efecto deseado (p. ej., doxazosina como agente hipotensor), pero ser poco efectivo si, por ejemplo, se asocia a demasiados efectos adversos que hacen que los pacientes dejen de tomarlo. Un medicamento también puede ser poco efectivo si se prescribe inapropiadamente, obligando a que se use menos o no se use porque no se alcanza el efecto que se desea (p. ej., doxazosina a dosis bajas) o porque resulta perjudicial usarlo como se está empleando (p. ej., tratamiento con doxazosina de adultos jóvenes con hipertensión).

Resulta por tanto más apropiado decidir sobre el uso de un medicamento determinado basándose en el beneficio o bienestar que este puede aportar. A este respecto, un medicamento se puede evaluar a través del impacto que puede tener en determinados desenlaces denominados “orientados al paciente”, de los que la supervivencia, mejora de la función de determinado órgano o sistema, o el alivio de los síntomas constituyen ejemplos.

No obstante, en virtud de una atención centrada en el enfermo, pueden definirse muchos otros desenlaces relevantes para estos individuos, en función de los fármacos o en su defecto de las intervenciones a evaluar (ref.: 28).

Por tanto, evaluar un medicamento determinado a través del beneficio que este aporta ayudará a tomar una decisión certera y más ágil respecto a usarlo para tratar una enfermedad determinada, o no.

Podemos poner de ejemplo los hallazgos del trabajo de Bernuy-Guevara y colaboradores (ref.: 23) en que los investigadores observaron una marcada diferencia entre tratar y no tratar con cualquiera de los dos inhibidores del componente C5 del complemento, eculizumab y ravulizumab, considerando los desenlaces definidos.

Por tanto, para una correcta decisión respecto al empleo de los quelantes de potasio, la evaluación de estos medicamentos a través de metaanálisis en red debe centrarse en desenlaces adecuadamente definidos, con el fin de aclarar las incertidumbres en el cuerpo de metadatos disponible respecto al beneficio de usar estos medicamentos.

Hipótesis y objetivos

Las decisiones sobre el uso de los medicamentos se basan en la información que se compila a partir de los estudios con estos. No obstante, poder hablar de cuánto y cada cuándo se debe administrar un medicamento determinado para obtener su máximo beneficio, puede requerir de la realización de análisis asumiendo rígidos supuestos algorítmicos, además de necesitar de destrezas en la identificación de la información relevante que se ha de evaluar matemáticamente.

Desde una perspectiva farmacométrica que busca optimizar el uso de los medicamentos, es necesario cuantificar el impacto real que los fármacos de interés ejercen en desenlaces adecuadamente definidos. Además, los análisis deben centrarse en los auténticos beneficiarios de este impacto –los pacientes que necesitan ser tratados– (ref.: 29), con vistas a permitir un avance en el manejo del(los) problema(s) de salud que estos presentan.

Simplificados gracias a la informática, los complejos cálculos que demandan los análisis en contextos Bayesianos realizados deberán transmitirse en mensajes claros a clínicos, investigadores y cualesquiera involucrado en las decisiones de usar estos medicamentos.

Esta tesis doctoral presenta un análisis del beneficio de tratar con quelantes de potasio, y sus resultados se dirigen a todos los implicados en el tratamiento de individuos con ERC que presentan además otras patologías. En este sentido, los beneficiarios de estos fármacos constituyen una población vulnerable, que, estando afectados por más enfermedades, no pueden tratarse adecuadamente con ciertos medicamentos. Nuestro trabajo aborda el límite que impone la hiperkalemia para un tratamiento óptimo con I-SRAA. La disfunción de este sistema enzimático constituye el sustrato fisiopatológico común de una serie de enfermedades como la hipertensión, insuficiencia cardíaca, diabetes, etc.

Específicamente, este estudio presenta las pruebas referentes al empleo de quelantes de potasio para alcanzar y mantener la normokalemia, y a la relación entre esta respuesta y el tratamiento con dosis óptimas de espironolactona en asociación con otros I-SRAA.

La farmacometría se encuentra hoy en día en el centro del paradigma de la medicina traslacional, resultando difícil imaginar una evaluación de los medicamentos más eficiente, poderosa e informativa que aquella desarrollada siguiendo este nuevo enfoque.

Objetivo principal

A efectos de definir el objetivo primordial de nuestro trabajo, esta tesis doctoral tiene bien presentar los resultados de un análisis basado en beneficios, con cálculos sobre desenlaces orientados al paciente definidos por nuestro grupo, al juzgarse como los más idóneos en lo que se refiere al favor atribuible de tratar con quelantes de potasio.

Nuestro trabajo se centró en la posibilidad de un tratamiento óptimo del paciente cardiorrenal y propone una alternativa para vencer los límites que produce la hiperkalemia en estos individuos, que constituyen los quelantes de potasio.

La pregunta de investigación que se ha formulado y pretendido responder, por tanto, conduce a desvelar el impacto que presentan estos nanofármacos, incluidas sus dosis en los esquemas de tratamiento disponibles con estos, sobre un bloqueo óptimo del SRAA, y, específicamente para procurar mejores dosis de espironolactona (y probablemente de otros DAP). Estamos seguros de que nuestros hallazgos permitirán entender mejor el empleo de estos medicamentos en comparación con la información disponible hoy en día referente a su eficacia y efectividad.

Objetivos secundarios

Este trabajo ha buscado evaluar las pruebas respecto al uso de quelantes de potasio en el manejo de la hiperkalemia. Se ha intentado presentar el beneficio de estos medicamentos referente al uso de dosis

óptimas de espironolactona en asociación con otros I-SRAA. Se ha procurado presentar la mayor cantidad de hallazgos matemáticos posibles realizando metaanálisis, e intentando llegar al nivel de las comparaciones múltiples. A manera de complemento, se ha buscado acompañar nuestros hallazgos matemáticos con una evaluación cualitativa con el resto de información no susceptible de entrar en cálculo matemático alguno. Además, se ha procurado presentar toda la información recabada y sintetizada en el contexto actual del uso de estos medicamentos.

El trabajo que se presenta ha reunido a clínicos con experiencia en el uso de quelantes de potasio e investigadores en farmacometría en un trabajo cooperativo que buscó aunar fuerzas en lo referente a tratar mejor con estos medicamentos. En las secciones siguientes se presenta el desarrollo de este estudio que se publicó en la revista en abierto *Frontiers in Medicine* el 19 de agosto de 2021 (ref.: 30).

Material y Métodos

Esta tesis doctoral presenta los resultados de una evaluación farmacométrica que requirió de cálculos de metaanálisis en red complementados con cálculos de metaanálisis pareado con el fin de apoyar las decisiones respecto a tratar con quelantes de potasio. Junto a este resumen cuantitativo, se presenta el resto de información no susceptible de entrar en cálculo matemático alguno, a manera de complemento de respaldo de nuestros hallazgos matemáticos.

Teniendo su base en una revisión sistemática de la literatura, el resumen generado se presenta en el contexto actual del uso de estos nanofármacos. En los párrafos siguientes se proporcionan los mayores detalles posibles respecto a los materiales y métodos empleados. No obstante, cualquier aclaración respecto de estos puede solicitarse a cualquiera de los autores de este trabajo que se publicó en la revista en abierto *Frontiers in Medicine* el 19 de agosto de 2021 (ref.: 30).

Indicios de calidad del estudio

El 14 de mayo y 9 de junio de 2020 se sometieron los protocolos de estudio correspondientes a tres revisiones sistemáticas para su evaluación por el comité editorial del Registro Internacional de Revisiones Sistemáticas Prospero (dirección electrónica: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>), dos de ellos inscribiéndose, registrándose y publicándose el 5 de julio con las referencias CRD42020185558 y CRD42020185614, y el protocolo restante el 10 de julio con la referencia CRD42020191430. Versiones actualizadas del protocolo con referencia CRD42020185614 y los protocolos con referencias CRD42020185558 y CRD42020191430 se encuentran disponibles, siendo de libre acceso a través del portal de Prospero desde, respectivamente, el 15 de diciembre de 2020 y 18 de enero de 2021.

Estos protocolos de estudio presentan los métodos, al equipo investigador, y demás detalles importantes de las revisiones sistemáticas llevadas a cabo. Con el registro de estos protocolos se cumplen las

exigencias de las guías del grupo de trabajo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) que son actualmente la referencia para el desarrollo y la presentación de toda revisión sistemática que no se ciñe a los patrones de las revisiones Cochrane (ref.: 31).

Habiéndose registrado nuestros protocolos de estudio se garantiza el carácter prospectivo de la anotación de todos los detalles referentes a los métodos que hemos empleado, así como de cualquier cambio justificado de estos (ref.: 32), la idoneidad del trabajo en su totalidad (ref.: 33), y muy particularmente la prevención de la aparición de cualquier tipo de sesgo evitable que pudiera limitar y restar calidad a esta revisión sistemática (ref.: 34).

Además, queda garantizada la transparencia de la totalidad de nuestro análisis al haberse seguido las recomendaciones propuestas en la extensión de estas guías para la realización de metaanálisis en red (ref.: 35). Pueden consultarse los textos de todas las guías PRISMA disponibles en el siguiente hipertexto:

<http://www.prisma-statement.org/>

Criterios de elegibilidad

Las tres revisiones sistemáticas que conformaron la pan-revisión sistemática que presenta esta tesis doctoral se diseñaron para recolectar las pruebas referentes al empleo de quelantes de potasio para alcanzar y mantener la normokalemia, y a la relación entre esta respuesta y el tratamiento con dosis óptimas de espironolactona en asociación con otros I-SRAA.

Basados en búsquedas no sistemáticas de la literatura, se definieron los elementos en base a los cuales se juzgó sobre la elegibilidad de los estudios a incluir. En las líneas siguientes, a través del acrónimo en inglés PICOS (*Participants, Interventions, Comparators, Outcomes, Study type*), se presentan a los participantes (población objetivo), las intervenciones, el comparador, los desenlaces, y los tipos de estudio que se consideraron elegibles.

Se seleccionaron todos los estudios en que los participantes o la población de estudio eran adultos afectados por o en riesgo de presentar hiperkalemia. Estos individuos podían presentar insuficiencia cardiaca de cualquier causa o hipertensión resistente o refractaria. Además, los participantes en estos trabajos podían presentar una FRN o ERC en cualquiera de los 5 estadios definidos por KDIGO. También se podían incluir estudios con sujetos con enfermedad renal en etapa terminal (ERT), que estuvieran sometidos diálisis o que ya hubieran recibido un trasplante renal.

La intervención principal fueron los quelantes de potasio, considerándose como co-intervenciones el tratamiento con I-SRAA, FIHK (p. ej., β -bloqueantes, heparina, etc.), diuréticos, quelantes de fosfato, la insulina y otros fármacos antidiabéticos y la restricción dietética.

Los hallazgos que presentamos corresponden a los estudios que compararon la intervención principal con, en los ensayos controlados aleatorios (ECA), el placebo, restricción dietética, y quelantes de potasio a dosis más bajas que las consideradas dentro de la intervención principal, y, en los ensayos no aleatorios de un solo brazo (ENAU), el estado previo al tratamiento.

Esta pan-revisión sistemática se centró en el fracaso del tratamiento o de la prevención de la hiperkalemia, para las que se evaluó el efecto de la intervención principal, considerándose nuestro trabajo por el tipo de resultado en sus desenlaces como una revisión de desenlaces negativos.

Esta tesis doctoral presenta sólo los hallazgos de las tres revisiones sistemáticas llevadas a cabo con ensayos clínicos, en las que se incluyeron los estudios de extensión de seguimiento (EES), y análisis provisionales y post-hoc, cuando los hubo, de los ECAs y ENAUBs. No obstante, se tiene previsto continuar con un resumen con estudios observacionales que conformarán el cuerpo de estudios con datos del mundo real (EDMR) para confrontar y extender nuestros hallazgos con los ensayos clínicos (ref.: 36).

Búsqueda bibliográfica

Con la misma combinación de términos referentes a los participantes y la intervención principal, se procedió a la búsqueda bibliográfica en cada una de las bases de datos, repositorios y archivos para identificar los estudios a incluir, adaptándose las fórmulas de búsqueda construidas al lenguaje, dicción y restricciones terminológicas de cada una de las bases de datos con las que se trabajó.

Para incluir a los participantes en estas fórmulas se empleó la indicación principal para el tratamiento con quelantes de potasio, es decir, la hiperkalemia, considerándose todos los posibles sinónimos y términos relacionados (p. ej., hiperpotasemia, hiperkalemia, potasio, etc.). Los quelantes de potasio se incluyeron en las fórmulas haciendo uso de sus nombres comerciales, genéricos, y su código en el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC, de sus siglas en inglés: *Anatomical, Therapeutic, Chemical*).

Las búsquedas no se filtraron por tipo de informe (p. ej., artículo original o carta al editor), tipo de acceso (p. ej., acceso abierto), o año/fecha de publicación de los trabajos.

A efectos de su elegibilidad, sólo se incluyeron las investigaciones desarrolladas, tanto aquellas publicadas y no publicadas, hasta el 30 de junio de 2020. Aunque se accedieron a trabajos en idioma chino, español, francés, y portugués, nuestra búsqueda bibliográfica se diseñó para identificar únicamente trabajos en idioma inglés.

Se buscaron estudios publicados en revistas indizadas en los buscadores PubMed, Ovid y WOS (*Web of Science*) que dan acceso a Medline, Scopus de Elsevier que permite acceder a Embase, y en el buscador del Registro CENTRAL de la Colaboración Cochrane. Se revisaron también los registros de estudios ClinicalTrials.gov, Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea y Registro de ISRCTN (*International Standard Randomised Controlled Trial Number*) de Reino Unido, en busca de los protocolos de los estudios publicados identificados, y, a través de esta búsqueda de protocolos, de otros estudios pendientes de identificar.

Además, nuestra búsqueda se extendió a las fuentes de literatura gris –estas fuentes recogen todas las investigaciones no publicadas en revistas indizadas– que incluyeron los repositorios de tesis doctorales y trabajos de fin de máster DART-Europe (*Digital Access to Research Theses - Europe*) y OATD (*Open Access Theses and Dissertations*), así como los archivos de resúmenes de reuniones internacionales relacionadas con el uso de quelantes de potasio (Tabla 4).

Tabla 4.

Reuniones internacionales con acceso a sus resúmenes presentados.

Nombre de la reunión	Sesiones
<i>ESC - Heart Failure Congress</i>	2001 hasta 2019
<i>HFSA - Annual Scientific Meeting</i>	2003 hasta 2019
<i>ASN - Kidney Week</i>	2003 hasta 2019
<i>ERA - EDTA Congress</i>	2003 hasta 2019
<i>ISN - World Congress of Nephrology</i>	2001, 2003, 2005, 2007, 2009, 2011, 2013, 2015, 2017 y 2019.

Nombre completo de las reuniones:

European Society of Cardiology (ESC) - Heart Failure Congress

Heart Failure Society of America (HFSA) – Annual Scientific Meeting

American Society of Nephrology (ASN) - Kidney Week

European Renal Association (ERA) - European Dialysis and Transplant Association (EDTA) Congress

International Society of Nephrology (ISN) - World Congress of Nephrology

Asimismo, las referencias bibliográficas de los estudios incluidos también se revisaron a fin de no dejar de identificar ningún estudio potencialmente elegible de entre aquellos citados por los trabajos incluidos.

Selección de los estudios

Los ensayos clínicos identificados tras las búsquedas se sometieron al proceso de selección correspondiente según la sistemática del grupo PRISMA para revisiones sistemáticas nuevas en las que se buscaron en bases de datos, repositorios y otras fuentes (ref.: 37).

Dos investigadores realizaron un primer cribado a través de la revisión de los títulos y resúmenes de los estudios publicados y no publicados identificados, para eliminar aquellos trabajos claramente irrelevantes, y para dar lugar a un segundo cribado que llevaron a cabo otros dos investigadores distintos, para identificar los estudios potencialmente elegibles.

A continuación, los investigadores responsables del segundo cribado revisaron de forma independiente el texto completo de todos los trabajos que juzgaron como potencialmente elegibles, para decidir formalmente sobre su inclusión en base a los criterios de elegibilidad definidos.

Cuando existieron dudas, siempre que fue posible, se contactó con los investigadores de los trabajos que se estaban revisando en busca de aclaraciones, y en caso de persistir las dudas, estas se resolvieron bien mediante el diálogo o transfiriendo el trabajo en conflicto a otro investigador que actuó de conciliador. La identidad de los investigadores que participaron en este proceso de selección puede consultarse en nuestros protocolos de estudio registrados en Prospero.

Síntesis de la información

Recabamos toda la información por la que los trabajos incluidos cumplían con los criterios de elegibilidad definidos, es decir, todos los detalles referentes a los participantes (población objetivo), la intervención principal y co-intervenciones, el comparador, los desenlaces, y los tipos de estudio que interesaron, con los que se desarrolló la síntesis perseguida.

Previamente al desarrollo de este resumen, se evaluó el riesgo de sesgo en los estudios incluidos con la herramienta metodológica de la Colaboración Cochrane destinada para este fin, que incluye los siguientes

dominios de evaluación: 1) generación aleatoria de la secuencia, 2) ocultamiento de la asignación, 3) cegamiento de los participantes y del personal, 4) cegamiento de los evaluadores de los desenlaces, 5) datos incompletos de los desenlaces, 6) notificación selectiva de los resultados, y 7) otras fuentes de sesgo (ref.: 38).

Asimismo, todos los hallazgos de esta síntesis se sometieron a una evaluación por clínicos expertos en el tratamiento de las patologías concernientes, para confirmar si nuestros hallazgos seguían la dirección correcta y se encontraban acordes al contexto actual, participando en una técnica de supervisión ya empleada por otros investigadores de otras áreas (ref.: 39).

Junto al resumen cualitativo, se llevaron a cabo cálculos de metaanálisis con datos agregados, no habiéndose pretendido en ningún momento aspirar a una síntesis con datos individuales de los participantes en los estudios seleccionados. Tanto en lo que respecta al tratamiento como a la prevención de la hiperkalemia, se definieron los siguientes desenlaces: 1) normokalemia o potasio sérico ($K^+(s)$) de 3,5 a 5,0 mEq/lit, y 2) kalemia aceptable o $K^+(s) \leq 5,1$ mEq/t.

Tabla 5.

Métodos de cálculo empleados en los análisis.

Método	Técnica de metaanálisis	Finalidad
Procedimiento de Mantel-Haenszel	Comparación por pares	Medición del efecto de la intervención
Integración de Monte Carlo en cadenas de Markov	Comparaciones mixtas	Medición del efecto de la intervención
SUCRA	Comparaciones mixtas	Ordenamiento de las intervenciones

Abreviaturas: SUCRA, *surface under the cumulative ranking area*.

Hemos trabajado utilizando el cociente o razón de probabilidades para medir el efecto de la intervención principal en los desenlaces definidos, calculando en supuestos comunes en metaanálisis pareado y en red, y considerando todas las dosis de quelantes de potasio descritas (Tabla 5).

Además, basados en su valor de SUCRA, presentamos el ordenamiento correspondiente a estas dosis de quelantes de potasio como debe hacerse en todo metaanálisis en red (Tabla 5). En un primer análisis, este ordenamiento permitió clasificar a las distintas dosis descritas respecto a su efecto para tratar la hiperkalemia, y en un segundo análisis, según el efecto de estas dosis para prevenir una nueva hiperkalemia, que se evaluó a través de su capacidad para permitir un aumento de la dosis de espironolactona de 25 a 50 mg/día en esquemas con otros I-SRAA. Este último fue nuestro desenlace orientado al paciente que definimos para evaluar el favor de tratar con quelantes de potasio.

Hemos utilizado RevMan (*Review Manager*) versión 5.3 (Colaboración Cochrane) para los análisis al nivel pareado y NetMetaXL (Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud; CADTH, de sus siglas en inglés: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) para los análisis al nivel de las comparaciones múltiples.

Todos los cálculos se han realizado en modelos de efectos aleatorios, y específicamente aquellos en el metaanálisis en red calibrados para tener en cuenta las distribuciones previas desconocidas o “imprecisas”, como se describe en las Series de Síntesis de Evidencia del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, de sus siglas en inglés: *National Institute for Health and Clinical Excellence*) de Reino Unido (ref.: 40), previniendo la inestabilidad del modelo de análisis en las comparaciones múltiples corrigiendo los valores cero, como permite NetMetaXL (ref.: 41).

NetMetaXL es una herramienta construida en Microsoft Excel de descarga libre, que proporciona una interfaz para poder realizar y presentar como exigido según las recomendaciones actuales los hallazgos de un metaanálisis en red (ref.: 35) utilizando WinBUGS con la sencillez de trabajar con Office. WinBUGS es un paquete de programas informáticos diseñados para realizar cálculos comunes de inferencia Bayesiana,

y, en lo que respecta a nuestro trabajo, con el que hemos realizado los cálculos de metaanálisis en red que presentamos (ref.: 42).

Tratamiento de las limitaciones en los cálculos

Con RevMan se presenta la heterogeneidad estadística en las comparaciones por pares empleando la prueba de Chi-cuadrado, y el impacto que esta ejerce en las estimaciones a través del estadístico I^2 . Este programa muestra los grados de libertad y el p-valor correspondiente a los valores de Chi-cuadrado obtenidos, junto con el valor de I^2 en los gráficos de bosque confeccionados (ref.: 43).

Con NetMetaXL se comprobó la coherencia entre las comparaciones directas e indirectas a lo largo de toda la red de comparaciones efectuadas, como describe en las Series de Síntesis de Evidencia del NICE (ref.: 44), comparando los estadísticos desviación residual (D_{res}) y criterio de información de desviación (DIC, de sus siglas en inglés: *deviance information criterion*) en modelos ajustados de consistencia e inconsistencia, y que se representan gráficamente a los efectos de su examen.

Con NetMetaXL se comprobó también la convergencia en la integración Monte Carlo empleando el método de Brooks-Gelman-Rubin que compara la variabilidad dentro y entre las cadenas de Markov construidas y verifica que el error de Monte Carlo es menor del 5% de la desviación típica (DT) de los efectos estimados y la variabilidad inter-estudios (ref.: 41).

Sesgo de publicación

Con METAFOR (*META-analysis package FOR R*) version 2.4 (Entorno R), evaluamos también la existencia de sesgo de publicación, complementando la evaluación visual de los gráficos en embudo que confecciona RevMan con la prueba de Egger, para confirmar una asimetría en estos que pudiera haber pasado desapercibida.

Resultados

Se desarrolló la pan-revisión sistemática con la información procedente de 2.279 personas que participaron en 11 ensayos clínicos, de los cuales el 82,2 % (n = 1.873), 63,5 % (n = 1.447), 41,5 % (n = 946) y 19,4 % (n = 412), respectivamente, se encontraban en tratamiento con FIHK (p. ej., β -bloqueantes, heparina, etc.), presentaban DM, insuficiencia cardiaca, o hipertensión resistente o refractaria (ref.: 45–69). Del total de participantes en los estudios incluidos, el 79,2 % (n = 1.805) tenían ERC en estadios 3A hasta 5 de KDIGO, y el resto FRN o ERC en estadios 1 ó 2 de KDIGO.

Todos los participantes en los ensayos incluidos eran adultos afectados por o en riesgo de presentar hiperkalemia. Sin embargo, con excepción del ensayo AMBER (*A randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study of patiromer for the enablement of spironolactone use for Blood pressure control in patients with Resistant hypertension and chronic kidney disease*) que estudió sólo a pacientes con hipertensión resistente (ref.: 69), el resto de los ensayos incluyeron pacientes con insuficiencia cardiaca y sin insuficiencia cardiaca. Estos individuos presentaban, además, otras patologías, como una DM, HTA, y estaban en tratamiento con I-SRAA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina-II (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina-II (ARA-II), antagonistas de la renina) y FIHK.

Ninguno de los estudios incluidos en la pan-revisión sistemática y con los que se calcularon los metaanálisis incluyeron pacientes en diálisis o trasplantados renales.

A continuación, se presenta la información por la que los estudios seleccionados cumplían con los criterios de elegibilidad definidos, es decir, todos los detalles referentes a los participantes (población objetivo), la intervención principal y co-intervenciones, el comparador, los desenlaces, y los tipos de estudio que interesaron, con los que se desarrolló la síntesis que presenta esta tesis doctoral (Tabla 6).

Tabla 6.

Los estudios incluidos clasificados de acuerdo a su intención de tratar o prevenir la hiperkalemia.

Ensayos en tratamiento de la hiperkalemia							
Estudio	Diseño	Seguimiento (días)	Participantes (características)	Intervención (n)	Comparador (n)	Desenlaces	Co- intervenciones
Bushinsky et al. Europa del este Ref.: 45, 46	ENaub	6	Edad media en años (DT), hombres (%), DM (%), ICC (%), FIHK (%): 58,7 (12,3), 60,0, 60,0, 28,0, 100,0. ERC estadios 3A a 5 (KDIGO)/TRS (%): 88,0/0,0 Causas de ERC (%): SI.	Patirómero 8,4 g x2 VO durante 2 días (25).	Estado pre-tratamiento (25)	Cambios de K ⁺ (s) desde el inicio/en puntos temporales determinados. Normokalemia/kalemia aceptable. Tiempo de efecto. Efectos adversos.	Restricción dietética. I-SRAA, diuréticos, β-bloqueantes, insulina y otros antidiabéticos.

TOURMALINE NCT02694744 E.E.U.U. Ref.: 47–49	ECA	28	Edad media en años (DT), hombres (%), DM (%), ICC (%), FIHK (%): 66,6 (11,9), 65,1, 82,1, 9,0, 58,9. ERC estadios 3A a 5 (KDIGO)/TRS (%): 69,6/0,0 Causas de ERC (%): SI.	Patirómero 8,4 g x1 VO con restricción dietética estandarizada durante 28 días (57).	Patirómero 8,4 g x1 VO sin restricción dietética estandarizada durante 28 días (57)	Normokalemia/kalemia aceptable. Diferencia entre grupos por media de K ⁺ (s). Cationes en sangre. Efectos adversos.	I-SRAA, diuréticos, β-bloqueantes, insulina y otros antidiabéticos.
OPAL-HK NCT01810939 E.E.U.U., U.E., y Europa del este Ref.: 50–56	ENAU B estratificado (paso 1) con ECA estratificado (paso 2)	28 + 56	Edad media en años (DT), hombres (%), DM (%), ICC (%), FIHK (%): 64,2 (10,5), 58,0, 57,0, 42,0, 100,0.	Patirómero 4,2 g ó 8,4 g x1 VO durante 28 días (243), luego 4,2 g ó 8,4 g x2 VO con	Patirómero 4,2 g o 8,4 g x2 VO durante 28 días (243), luego placebo con I-SRAA	Cambios de media de K ⁺ (s) desde el inicio. Normokalemia/kalemia aceptable. Tiempo de hiperkalemia, tiempo de cambio de dosis de ISRAA. Efectos adversos.	Sin restricción dietética. I-SRAA (incluye antagonistas de

			ERC estadios 3A a 5 (KDIGO)/TRS (%): 90,9/0,0 Causas de ERC (%): SI.	I-SRAA durante 56 días (55).	durante 56 días (52).		aldosterona), diuréticos, β- bloqueantes
AMETHYST-DN NCT01371747 Europa del este Ref.: 57, 58	ENAUB estratificado (paso 1) con ECA estratificado (paso 2) y EES	392 + 28 + 365	Edad media en años (DT), hombres (%), DM (%), ICC (%), FIHK (%): 66,3 (8,6), 63,2, 100,0, 34,5, 100,0. ERC estadios 3A a 5 (KDIGO)/TRS (%): 88,2/0,0 Causas de ERC (%): SI.	Losartán 100 mg x1 VO (u otro I-SRAA) con espironolactona 25 o 50 mg x1 VO durante 28 días, luego patirómero 8,4 g, 12,6 g ó 16,8 g x2 VO	Losartán 100 mg x1 VO (u otro I-SRAA) con espironolactona 25 o 50 mg x1 VO durante 28 días, luego patirómero 4,2 g, 8,4 g ó 12,6 g x2 VO	Cambios de K ⁺ (s) desde el inicio/en puntos temporales determinados. Normokalemia/kalemia aceptable. Efectos adversos.	Sin restricción dietética. I-SRAA (incluye antagonistas de aldosterona).

				durante 365 días (222)	durante 365 días (84)		
ZS-002 NCT01493024 E.E.U.U. Ref.: 59	ECA	7	Edad media en años (DT), hombres (%), DM (%), ICC (%), FIHK (%): 71,1 (9,0), 55,8, 55,4, 10,8, 64,8. ERC estadios 3A a 5 (KDIGO)/TRS (%): 69,4/0,0 Causas de ERC (%): SI.	CSZ 0,3 g, 3 g ó 10 g x3 VO durante 2–4 días (60).	Placebo durante 2–4 días (30).	Tasa de reducción de K ⁺ (s). Diferencia entre grupos por K ⁺ (s). Cambios de K ⁺ (s) desde el inicio/en puntos temporales determinados. Normokalemia/kalemia aceptable. Cationes y aniones en sangre y orina. Efectos adversos.	Sin restricción dietética. I-SRAA (incluye antagonistas de aldosterona), insulina y otros antidiabéticos.
ZS-003/ZS-005 NCT01737697 NCT02163499	ECA (paso 1) con ECA (paso 2) y EES	21 + 365	Edad media en años (DT), hombres (%), DM (%), ICC (%), FIHK (%): 65,7	CSZ 1,25 g, 2,5 g, 5 g ó 10 g x3 VO durante 2 días, luego	Placebo durante 2 días, luego CSZ 1,25 g ó 2,5 g x1 VO	Diferencia entre grupos por K ⁺ (s)/media de K ⁺ (s). Normokalemia/kalemia aceptable.	Sin restricción dietética. I-SRAA, diuréticos,

E.E.U.U., Australia, y Sudáfrica Ref.: 60–62			(12,2), 59,5, 59,9, 39,8, 66,7. ERC estadios 3A a 5 (KDIGO)/TRS (%): 74,5/0,0 Causas de ERC (%): SI.	1,25 g, 2,5 g, 5 g ó 10 g x1 VO durante 12 días durante 12 días (595), y luego 10 g x3 VO durante 1–3 días más 5 g x1 VO durante 365 días (posibilidad de aumento de dosis hasta 15 g/día).	durante 12 días (158), y luego 10 g x3 VO durante 1–3 días más 5 g x1 VO durante 365 días (posibilidad de aumento de dosis hasta 15 g/día).	Tiempo de normokalemia, tiempo de aumento de K ⁺ (s) 0,5 mmol/lit, tiempo de reducción de K ⁺ (s) 0,5 mmol/lit. Efectos adversos. Varios marcadores sustitutos.	insulina y otros antidiabéticos.
HARMONIZE NCT02088073 NCT02107092	ENAU estratificado (paso 1) con ECA estratificado	2 + 28 + 335	Edad media en años (DT), hombres (%), DM (%), ICC (%), FIHK (%): 63,7	CSZ 10 g x3 VO durante 2 días, luego 5 g, 10 g ó 15 g x1 VO durante 28 días	Placebo durante 28 días (85), luego (solo algunos participantes)	Diferencia entre grupos por media de K ⁺ (s). Normokalemia/kalemia aceptable. Tiempo de hiperkalemia. Días acumulados de normokalemia.	Sin restricción dietética. Interrupción de I-SRAA.

E.E.U.U., Australia, y Sudáfrica Ref.: 63, 64	(paso 2) y EES		(12,9), 58,8, 66,3, 37,4, 68,9. ERC estadios 3A a 5 (KDIGO)/TRS (%): 69,4/0,0 Causas de ERC (%): SI.	(152) y luego (solo algunos participantes) 10 g x1 durante 335 días (123).	CSZ 10 g x1 VO durante 335 días (123).	Media intra-sujeto de K ⁺ (s). Cambios en los niveles séricos de aldosterona y renina. Efectos adversos. Varios marcadores sustitutos.	
SKIP NCT02065076 Canadá Ref.: 65	ECA	7	Edad media en años (DT), hombres (%), DM (%), ICC (%), FIHK (%): 72,3 (10,6), 69,5, 72,7, 18,8, 94,0. ERC estadios 3A a 5 (KDIGO)/TRS (%): 100,0/0,0	SSP 30 g x1 VO durante 7 días (16).	Placebo durante 7 días (17).	Diferencia entre grupos por media de K ⁺ (s). Normokalemia/kalemia aceptable. Cationes y aniones en sangre. Efectos adversos.	Restricción dietética. I-SRAA, insulina.

			Causas de ERC (%): vascular (87,5), PQRAD (6,3), otras (6,2).				
Ensayos en prevención de la hiperkalemia							
Patiromer- 204 NCT01130597 Europa del este Ref.: 66, 67	ENAUB	56	Edad media en años (DT), hombres (%), DM (%), ICC (%), FIHK (%): 70,8 (8,5), 61,9, 42,9, 100,0, 100,0. ERC estadios 3A a 5 (KDIGO)/TRS (%): 100,0/0,0 Causas de ERC (%): vascular (57,2), desconocida (30,2),	Espironolactona 25 ó 50 mg x1 VO más patirómero hasta 50,4 g x1 VO durante 56 días (63).	Estado pre- tratamiento no habiendo iniciado aún espironolactona (63).	Aumento de dosis de espironolactona hasta 50 mg/día. Normokalemia/kalemia aceptable. Aumento/disminución de dosis de patirómero. Dosis media de Patirómero.	Restricción dietética. Prohibición de otros polímeros de unión a K ⁺ y PO ₄ ³⁻ , y FIHK. I-SRAA, diuréticos, β- bloqueantes.

			DM (6,3), urológica/congénita (6,3).				
PEARL-HF NCT00868439 E.E.U.U, U.E., Europa del este, y Rusia Ref.: 68	ECA	28	Edad media en años (DT), hombres (%), DM (%), ICC (%), FIHK (%): 68,0 (10,0), 60,6, 31,7, 100,0, 100,0. ERC estadios 3A a 5 (KDIGO)/TRS (%): 26,9/0,0 Causas de ERC (%): SI.	Espironolactona 25 ó 50 mg x1 VO más patirómero 16,8 g x2 VO durante 28 días (60).	Espironolactona 25 ó 50 mg x1 VO más placebo durante 28 días (60).	Cambios de media de K ⁺ (s) desde el inicio. Aumento de dosis de espironolactona hasta 50 mg/día. Normokalemia/kalemia aceptable. Efectos adversos.	Restricción dietética. Prohibición de otros polímeros de unión a K ⁺ y PO ₄ ³⁻ , y FIHK. I-SRAA, diuréticos, β- bloqueantes.
AMBER NCT03071263	ECA	112	Edad media en años (DT), hombres (%), DM (%), ICC (%),	Espironolactona 25 mg x1 VO más patirómero	Espironolactona 25 mg x1 VO más placebo	Diferencia entre grupos por dosis acumulada de espironolactona/PAS/espironolactona.	I-SRAA, diuréticos, β- bloqueantes.

E.E.U.U., Reino Unido, U.E., Europa del este, y Sudáfrica Ref.: 69			FIHK (%): 68,2 (11,7), 52,0, 49,5, 45,0, 100,0. ERC estadios 3A a 5 (KDIGO)/TRS (%): 100,0/0,0 Causas de ERC (%): SI.	8,4 g x1 VO durante 84 días (148).	durante 84 días (147).	Normokalemia/kalemia aceptable. Cambio en PAS de 7 días/albuminuria. Calidad de vida. Efectos adversos	
---	--	--	--	--	---------------------------	---	--

Estudios incluidos:

AMBER, A randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study of patiromer for the enablement of spironolactone use for Blood prEssure control in patients with Resistant hypertension and chronic kidney disease

AMETHYST-DN, A Multicenter, randomized, open-label, dose ranging study to Evaluate The EfficacY and Safety of patiromer in the Treatment of hyperkalemia in patients with hypertension and Diabetic Nephropathy receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor and/or angiotensin II receptor blocker drugs, with or without spironolactone

HARMONIZE, multicenter, multi-pHase, multi-dose, pRospective, double-blind, placebo-controlled, Maintenance study Of safety aNd efficacy of ZS (mIcroporous, fractionated, protonated Zirconium silicate) in HypErkalemia

OPAL-HK, a twO-Part, single-blind, phAse 3 study evaLUating the efficacy and safety of patiromer for the treatment of HyperKalemia

PEARL-HF, *a multicenter, randomized, double-blind, Placebo-controlled, parallel-group, multiple-dose study to evaluate the effects of patiromer in Heart Failure patients*

RLY5016-204, *a multicenter, open-label, single-arm study to evaluate a titration regimen for patiromer in heart failure patients with chronic kidney disease*

SKIP, *efficacy of Sodium polystyrene sulfonate in the treatment of hyperkalemia In ambulatory Pre-dialysis outpatients: a randomized triple-blind placebo-controlled trial*

TOURMALINE, *The effect of food: an Open-label, randomized, parallel group phase 4 study of the efficacy and safety of patiromer for oral suspension with or without food for the treatment of hyperkalemia*

ZS-002, *multicenter, prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind dose escalating study of safety, tolerability and pharmacodynamics of zirconium silicate in chronic kidney disease and moderate kidney dysfunction with mild hyperkalemia*

ZS-003/ZS-005, *multicenter, two-phase, multi-dose, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of safety and efficacy of microporous, fractionated, protonated zirconium silicate in mild to moderate hyperkalemia.*

Abreviaturas: CSZ, ciclosilicato de sodio y zirconio; DM, diabetes mellitus; DT, desviación típica; EES: estudio de extensión de seguimiento; ECA, ensayo controlado aleatorio; ENAUB, ensayo no aleatorio de un solo brazo; ERC, enfermedad renal crónica; FIHK, fármacos inductores de hiperkalemia; ICC, insuficiencia cardiaca congestiva; I-SRAA, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona; KDIGO; *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; K⁺(s), nivel de potasio sérico; PAS, presión arterial sistólica; PQRAD, poliquistosis renal autosómica dominante; SI, sin información; SSP, sulfonato sódico de poliestireno; TRS, terapia renal sustitutiva.

Tabla 7.

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos.

Estudios	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los desenlaces	Datos incompletos de los desenlaces	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
Bushinsky et al.	A	A	I	I	I	I	I
TOURMALINE	B	B	I	I	I	I	I
OPAL-HK	I	B	B	B	B	B	B
AMETHYST- DN	I	B	B	B	B	I	I
ZS-002	B	B	B	I	B	B	I
ZS-003	B	B	B	I	B	I	I
HARMONIZE	I	B	I	I	B	I	I
SKIP	B	B	B	I	I	B	I
Patiromer-204	A	A	I	I	I	I	I
PEARL-HF	B	B	I	I	I	I	I
AMBER	B	B	B	I	B	B	B

El juicio para cada dominio de riesgo de sesgo se presenta como (B), (I) o (A) para indicar un riesgo de sesgo bajo, incierto o alto, respectivamente.

También se presenta el riesgo de sesgo en estos trabajos, que evaluamos con la herramienta de la Colaboración Cochrane destinada para este fin, y que en base a la cual podemos afirmar que los estudios seleccionados eran de calidad moderada a alta (Tabla 7).

La industria farmacéutica patrocinó estos 11 ensayos clínicos, de los cuales 8 consistieron en la evaluación de fase 1 a 3 de la eficacia de patirómero (ref.: 45–58), ciclosilicato de sodio y de zirconio (ref.: 59–64) y sulfonato sódico de poliestireno (ref.: 65) para tratar la hiperkalemia (potasio sérico $K^+(s) > 5$ mEq/lt). Estos pacientes que presentaron hiperkalemia (n = 1.801) presentaban insuficiencia cardiaca o hipertensión resistente. Las causas de hiperkalemia en estos sujetos fueron: 1) ERC en estadios 3A hasta 5 de KDIGO, 2) DM en tratamiento con insulina y otros fármacos antidiabéticos, y 3) tratamiento con I-SRAA y FIHK.

Cinco ensayos de fase 2 y 3 de los 11 que fueron incluidos evaluaron patirómero para prevenir la hiperkalemia, es decir, para mantener la normokalemia ($K^+(s)$ de 3,5 a 5,0 mEq/lt). En estos ensayos, la prevención de la hiperkalemia se evaluó a través la capacidad de este quelante para mantener la normokalemia con el fin de facilitar una dosificación óptima de espironolactona en esquemas con otros I-SRAA. Los participantes en estos ensayos (n = 1.135) presentaban insuficiencia cardiaca o hipertensión resistente, con/sin ERC en estadios 3A hasta 5 de KDIGO (ref.: 50–58, 66–69).

Dos de los cinco ensayos destinados a evaluar a patirómero para prevenir la hiperkalemia, OPAL-HK (*a two-Part, single-blind, phase 3 study evaluating the efficacy and safety of patiromer for the treatment of HyperKalemia*; ref.: 50–56) y AMENTHYST-DN (*A Multicenter, randomized, open-label, dose ranging study to Evaluate The Efficacy and Safety of patiromer in the Treatment of hyperkalemia in patients with hypertension and Diabetic Nephropathy receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor and/or angiotensin II receptor blocker drugs, with or without spironolactone*; ref.: 57, 58), evaluaron también a este quelante para tratar la hiperkalemia. De esta manera, en realidad 6 ensayos en total evaluaron a los quelantes de potasio para tratar la hiperkalemia (ref.: 45–49, 59–65).

En los ensayos incluidos se evaluó también el efecto de los quelantes de potasio en medidas continuas centradas en el efecto de estos nanofármacos en los niveles de potasio sérico.

Los ensayos con los que se calcularon los metaanálisis fueron distintos en cuanto a su diseño de estudio. OPAL-HK (ref.: 50–56) y AMENTHYST-DN (ref.: 57, 58) estratificaron a sus participantes con hiperkalemia en grupos de hiperkalemia leve ($K^+(s) < 5,5$ mEq/l) e hiperkalemia moderada a grave ($K^+(s) < 6,5$ mEq/t), y AMENTHYST-DN estratificó a sus participantes con normokalemia en grupos de losartán 100 mg/día más espironolactona y otros I-SRAA más espironolactona.

OPAL-HK, AMENTHYST-DN, ZS-003/ZS-005 (*multicenter, two-phase, multi-dose, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of safety and efficacy of microporous, fractionated, protonated zirconium silicate in mild to moderate hyperkalemia*; ref.: 60–62) y HARMONIZE (*multicenter, multi-pHase, multi-dose, prospective, double-blind, placebo-controlled, Maintenance study Of safety aNd efficacy of ZS (microporous, fractionated, protonated Zirconium silicate) in HypErkalemia*; ref.: 63, 64) fueron análisis en dos pasos. Sin embargo, OPAL-HK, AMENTHYST-DN y HARMONIZE contenían exploraciones de un solo brazo considerando el estado previo al tratamiento como comparador. AMENTHYST-DN, ZS-003/ZS-005 y HARMONIZE se continuaron con estudios de extensión de seguimiento (ref.: 58, 61, 62, 64).

Este metaanálisis evaluó dos ENAUBs (ref.: 45, 46, 66, 67) junto con ECAs controlados con placebo (ref.: 50–56, 60–65, 68, 69) o con comparador activo que consistió en restricción dietética (ref.: 47–49) o dosis bajas de quelantes de potasio que no consideradas dentro de la intervención principal (ref.: 57, 58, 60–62).

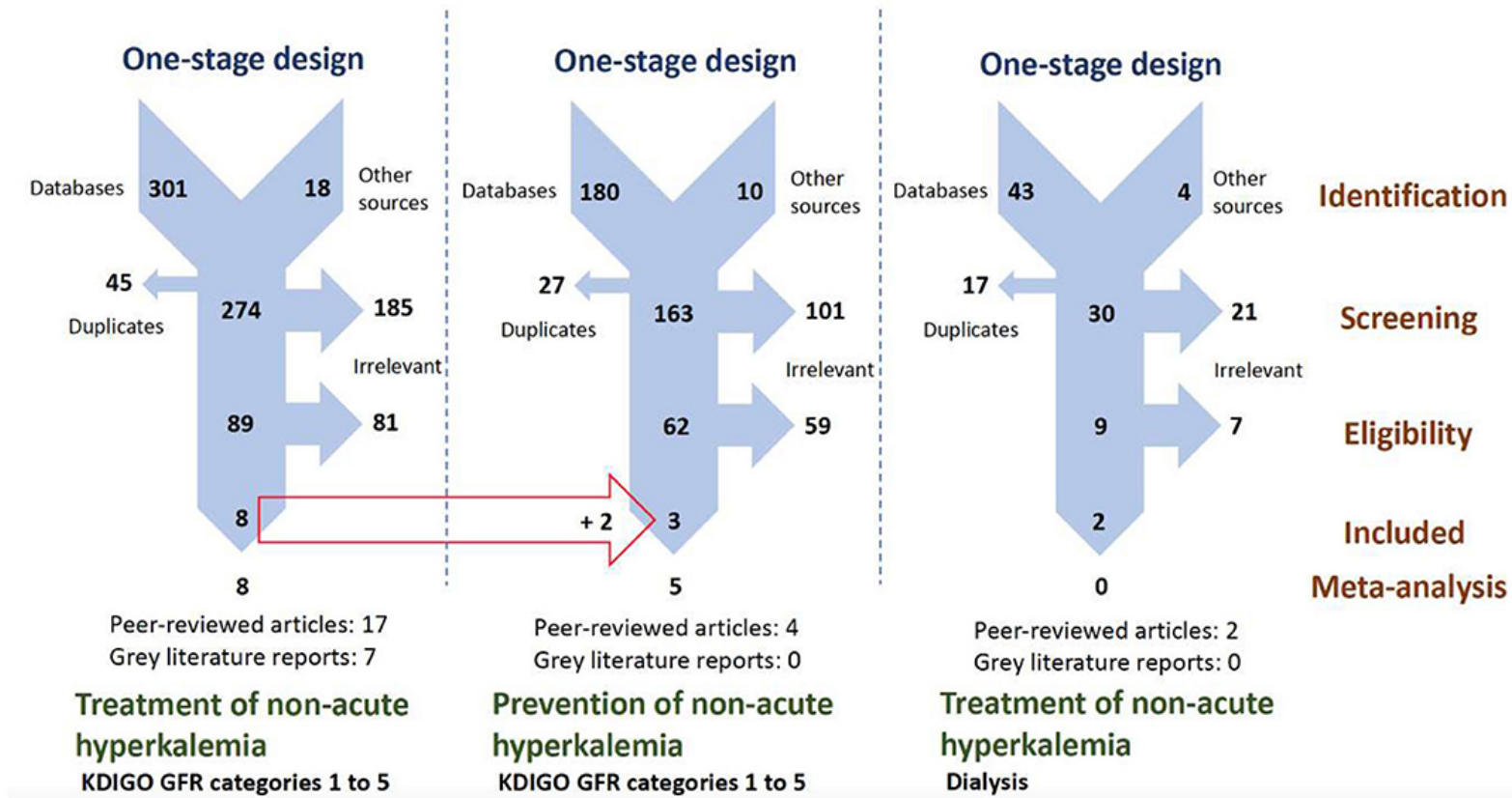


Figura 6.

Diagramas de flujo PRISMA presentando el proceso de selección de la pan-revisión sistemática.

GRF, *glomerular filtration rate* (tasa de filtrado glomerular); KDIGO, *Kidney Disease–Improving Global Outcomes*; PRISMA, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*.

Esquema (idioma inglés), Lizaraso-Soto y col., 2021 (ref.: 30)

Las fuentes de la literatura gris proporcionaron 7 informes no publicados (resúmenes de reuniones internacionales) que aportaron información crucial de los estudios publicados que se seleccionaron (ref.: 46, 53–56, 61, 62). Sin embargo, la literatura gris no proporcionó nuevos ensayos a mayores de los incluidos a partir de las fuentes de estudios publicados. Los diagramas de flujo PRISMA correspondientes a las tres revisiones sistemáticas desarrolladas y que conformaron la pan-revisión sistemática, presentando el proceso de selección de los estudios incluidos, se muestran arriba (Figura 6).

Los estudios que resultaron excluidos fueron editoriales y otros artículos de opinión, estudios observacionales incluyendo EDMRs y ensayos preclínicos y clínicos que no evaluaron los desenlaces que consideramos elegibles. Sin embargo, se encontraron tres y dos ensayos que estudiaron sulfonato cálcico de poliestireno y sulfonato sódico de poliestireno en, respectivamente, pacientes con ERC en estadios 3A hasta 5 de KDIGO (ref.: 70–72) y pacientes en diálisis (ref.: 73, 74), pero se excluyeron porque al no proporcionar el tipo de datos numéricos requerido para el análisis dicotómico que planificábamos.

Primer análisis

Con los datos de pacientes con hiperkalemia extraídos de 8 ensayos ($n = 1.722$), los cálculos de metaanálisis en red muestran medidas de efecto significativas en comparación con el placebo o estado previo al tratamiento para la normokalemia y kalemia aceptable ($K^+(s) \leq 5,1$ mEq/t) en base a los cocientes de probabilidades e intervalos de credibilidad obtenidos con patirómero 8,4–25,2 g/día (OR/ICr-95%: 0,02/0,01–0,08, 0,02/0,00–0,12) (ref.: 45–58), patirómero 16,8–33,6 g/día (0,05/0,01–0,34, 0,07/0,00–0,29) (ref.: 45–58), CSZ 15 g/día (0,01/0,00–0,14, 0,00/0,00–0,15) (ref.: 59–64), CSZ 3–10 g/día

(0,01/0,00–0,12, 0,00/0,00–0,12) (ref.: 59–64) y SSP 30 g/día (0,02/0,00–0,13, 0,01/0,00–0,16) (ref.: 65).

Los efectos calculados para estas dosis no se modificaron considerando sólo al placebo y no al conjunto de placebo y estado previo al tratamiento (Figura 7).

No obstante, la red Bayesiana correspondiente a este análisis permite destacar lo sucinto del cuerpo de pruebas con el que fue posible realizar los cálculos, y que puede apreciarse tanto en la densidad de las comparaciones efectuadas (grosor de las conexiones dado por el número de ensayos en cada comparación), como en el tamaño muestral (dimensión de los nudos según el número de participantes sometidos al tratamiento con las distintas dosis de quelantes de potasio estudiadas; Figura 8).

A pesar de lo sucinto de las pruebas, fue posible confirmar el impacto que tienen en la hiperkalemia las distintas dosis de los quelantes de potasio que fueron evaluadas, lo que puede apreciarse en el diagrama de bosque confeccionado con NetMetaXL, en el que se presentan todas las comparaciones que fueron posibles calculando en modelos de efectos aleatorios para distribuciones previas desconocidas o “imprecisas” (aunque por defecto se presentan también los resultados de cálculos en modelos de efectos fijos; Figura 9).

Figura 7.

Tabla de posiciones con todas las posibles comparaciones con quelantes de potasio.

Para cada par de comparaciones y ambos

desenlaces (normokalemia y kalemia

aceptable) se presentan los

correspondientes OR e ICr-95%.

ICr-95%, intervalo de credibilidad al 95%;

OR, *odds ratio* (cociente de probabilidades);

sK⁺, potasio sérico (abreviatura en inglés);

SPS, *sodium polystyrene sulfonate* (sulfonato

sódico de poliestireno); SZC, *sodium*

zirconium cyclosilicate (ciclosilicato de sodio

y zirconio).

Esquema (idioma inglés), Lizaraso-Soto y

col., 2021 (ref.: 30)

Acceptable kalemia (sK⁺ ≤5.1 mEq/L) in green

SZC 15 g/day	0.61 0.02 to 14.39	0.27 0.00 to 25.73	0.10 0.00 to 6.75	0.03 0.00 to 4.04	0.02 0.00 to 0.45	0.00 0.00 to 0.15
0.79 0.09 to 6.04	SZC 3 to 10 g/day	0.46 0.01 to 17.88	0.17 0.01 to 5.67	0.05 0.00 to 3.95	0.03 0.00 to 0.24	0.00 0.00 to 0.12
0.52 0.02 to 10.41	0.66 0.05 to 8.02	SPS 30 g/day	0.35 0.01 to 10.57	0.11 0.00 to 6.08	0.07 0.00 to 0.54	0.01 0.00 to 0.16
0.34 0.02 to 6.12	0.45 0.04 to 4.47	0.69 0.06 to 5.70	Patiromer 8.4 to 25.2 g/day	0.31 0.02 to 5.57	0.19 0.01 to 0.81	0.02 0.00 to 0.12
0.16 0.00 to 5.81	0.21 0.01 to 4.72	0.32 0.02 to 5.01	0.48 0.06 to 3.64	Patiromer 16.8 to 33.6 g/day	0.62 0.01 to 0.37	0.07 0.00 to 0.29
0.08 0.01 to 0.66	0.11 0.03 to 0.40	0.16 0.02 to 0.76	0.24 0.04 to 0.21	0.25 0.03 to 0.57	Placebo & pre-treatment state	0.10 0.00 to 1.95
0.01 0.00 to 0.14	0.01 0.00 to 0.12	0.02 0.00 to 0.13	0.02 0.01 to 0.08	0.05 0.01 to 0.34	0.50 0.04 to 2.11	Placebo

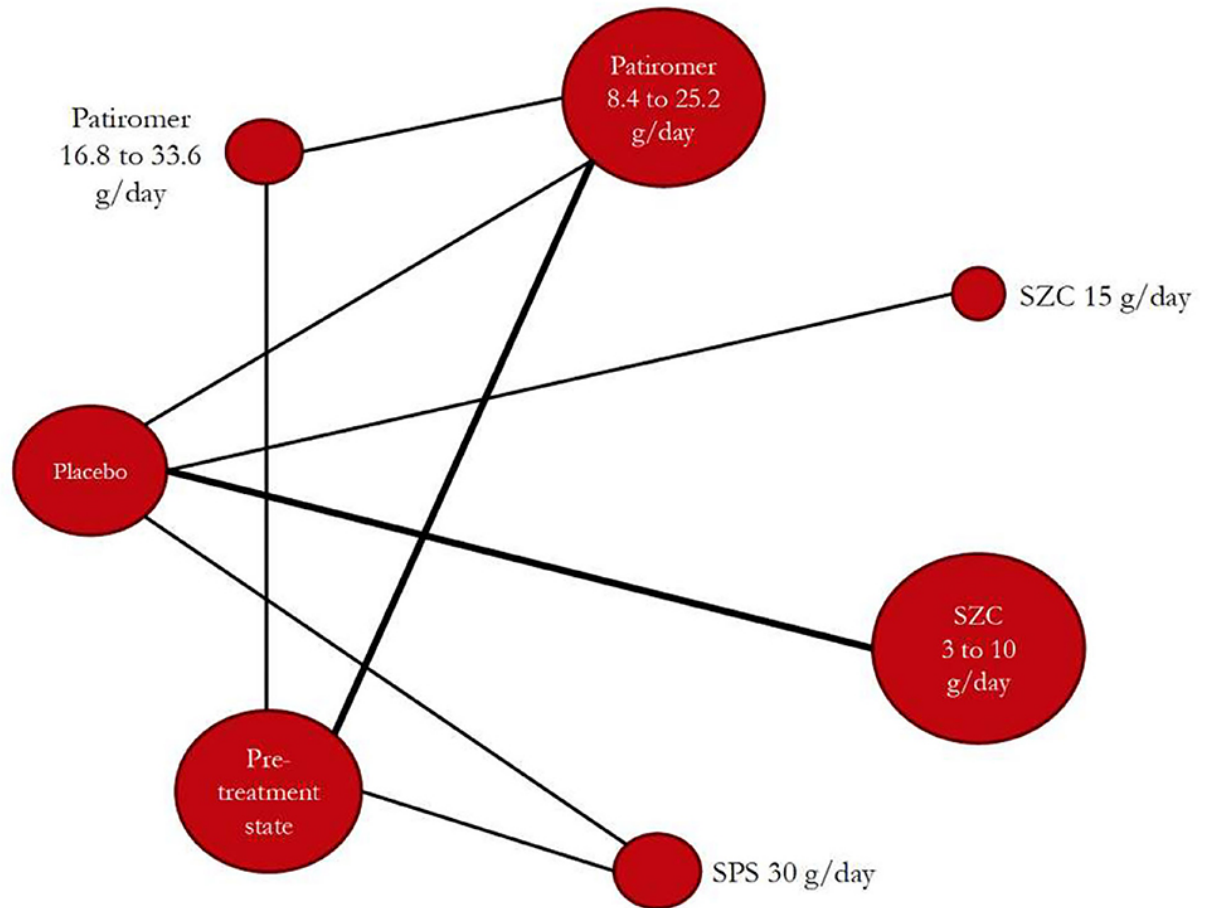
Normokalemia (sK⁺ 3.5 to 5.0 mEq/L) in blue

Figura 8.

Red Bayesiana presentando las dosis de quelantes de potasio estudiadas.

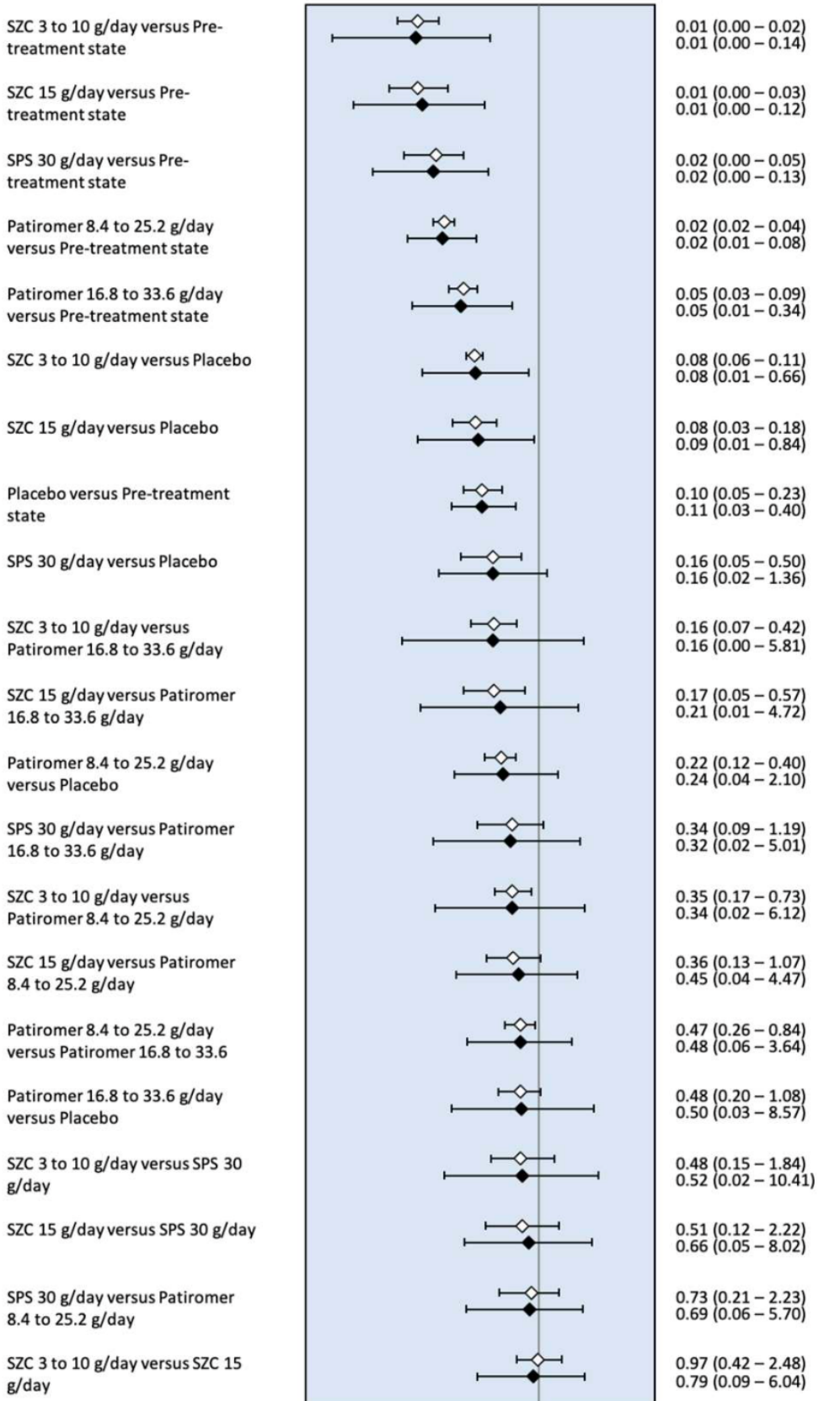
SPS, *sodium polystyrene sulfonate* (sulfonato sódico de poliestireno); SZC, *sodium zirconium cyclosilicate* (ciclosilicato de sodio y zirconio).

Esquema (idioma inglés), Lizaraso-Soto y col., 2021 (ref.: 30)



Treatment 1 vs. Treatment 2

O.R. (95% Cr.I.)



Heterogeneity (Vague) = 0.8834
95% CrI (0.4144 – 1.789)

◊ Fixed Effects ◼ Random Effects (Vague Prior)

Figura 9.

Diagrama de bosque con todas las comparaciones posibles con quelantes de potasio.

Para cada par de comparaciones y un desenlace (nomokalemia) se presentan los correspondientes OR e

ICr-95%.

ICr-95%, intervalo de credibilidad al 95%; OR, *odds ratio* (cociente de probabilidades); sK+, potasio sérico (abreviatura en inglés); SPS, *sodium polystyrene sulfonate* (sulfonato sódico de poliestireno); SZC, *sodium zirconium cyclosilicate* (ciclosilicato de sodio y zirconio).

Esquema (idioma inglés), Lizaraso-Soto y col., 2021 (ref.: 30)

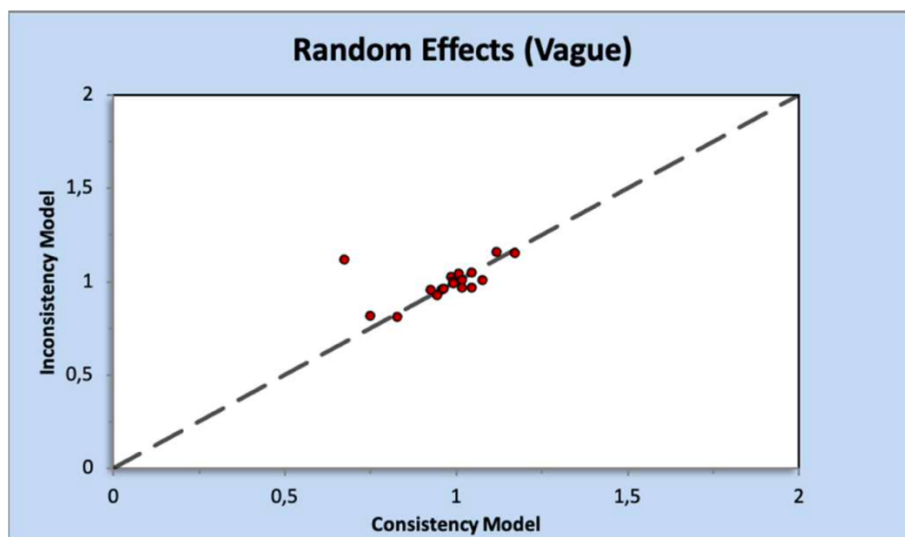


Figura 10.

Gráfico de coherencia de las comparaciones directas e indirectas.

Los cálculos corresponden a modelos de efectos aleatorios para distribuciones previas desconocidas o "imprecisas".

Esquema (idioma inglés), Lizaraso-Soto y col., 2021 (ref.: 30)

Asimismo, todas las comparaciones fueron aceptablemente coherentes en su conjunto (Figura 10), lo que concordó con la heterogeneidad obtenida en el seno de las comparaciones por pares ($I^2 > 65\%$), y con aquella de las comparaciones múltiples obtenida calculando en modelos de efectos aleatorios para distribuciones previas desconocidas o “imprecisas”.

El sesgo de publicación fue importante de acuerdo a los valores obtenidos con la prueba de Egger (intercepción β_0 /grados de libertad (gl)/p-valor: $-2,9135, 21, <0,0001$).

Basados en su valor de SUCRA, encontramos diferencias entre CSZ (SUCRA $> 0,78$), patirómero (SUCRA $> 0,57$) y SSP (SUCRA $< 0,38$) para alcanzar la normokalemia y la kalemia aceptable. Estas diferencias fueron sobre todo perceptibles entre CSZ o patirómero respecto a SSP, por lo que CSZ y patirómero, respectivamente, a las dosis estudiadas, se los puede considerar como los mejores tratamientos frente a la hiperkalemia (Tabla 8).

Tabla 8.

Ordenamiento probabilístico de las dosis de quelantes de potasio estudiadas basado en SUCRA.

Intervención	SUCRA calculado
	Desenlaces: Normokalemia / Kalemia aceptable
CSZ 15 g/día	0,8294 / 0,8524
CSZ 3–10 g/día	0,7830 / 0,8025
Patirómero 8,4–25,2 g/día	0,6832 / 0,6959
Patirómero 16,8–33,6 g/día	0,5797 / 0,5348
SSP 30 g/día	0,3890 / 0,3557
Placebo	0,1317 / 0,1510
Estado previo al tratamiento	0,0041 / 0,0177

Abreviaturas: SPS, *sodium polystyrene sulfonate* (sulfonato sódico de poliestireno); SZC, *sodium zirconium cyclosilicate* (ciclosilicato de sodio y zirconio); SUCRA, *surface under the cumulative ranking area* (áreas bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa).

Segundo análisis

Basados en su valor de SUCRA, una vez alcanzada la normokalemia, dosis de patirómero de 16,8 a 25,2 g/día (SUCRA = 0,94) y de 8,4 a 16,8 g/día (SUCRA = 0,41) permitieron aumentar la dosis de espironolactona de 25 a 50 mg/día –sin correr el riesgo de presentar una nueva hiperkalemia– en pacientes con insuficiencia cardiaca o hipertensión resistente, con/sin ERC en estadios 3A hasta 5 de KDIGO, y que tomaban además otros I-SRAA, (n = 1.044).

No obstante, parecen resultar mejores las dosis de patirómero hasta 16,8 g/día, aunque se observe en el gráfico de rangos confeccionado que dosis hasta 25,2 g/día también alcanzan el primer rango de beneficio asumido en lo referente a su capacidad para optimizar el tratamiento con espironolactona en estos sujetos (Figura 11). Contrariamente a lo que se pudo hacer en el primer análisis, no fue posible evaluar el beneficio de dosis hasta 33,6 g/día. En todo caso, sin usar patirómero (SUCRA = 0,15), no fue posible ningún aumento de dosis de espironolactona (ref.: 50–58, 66–69).

Al no haber el tipo de datos apropiado para realizar este mismo cálculo con SZC, no fue posible el segundo análisis con este nanofármaco.

Random Effects (Vague) Rankogram

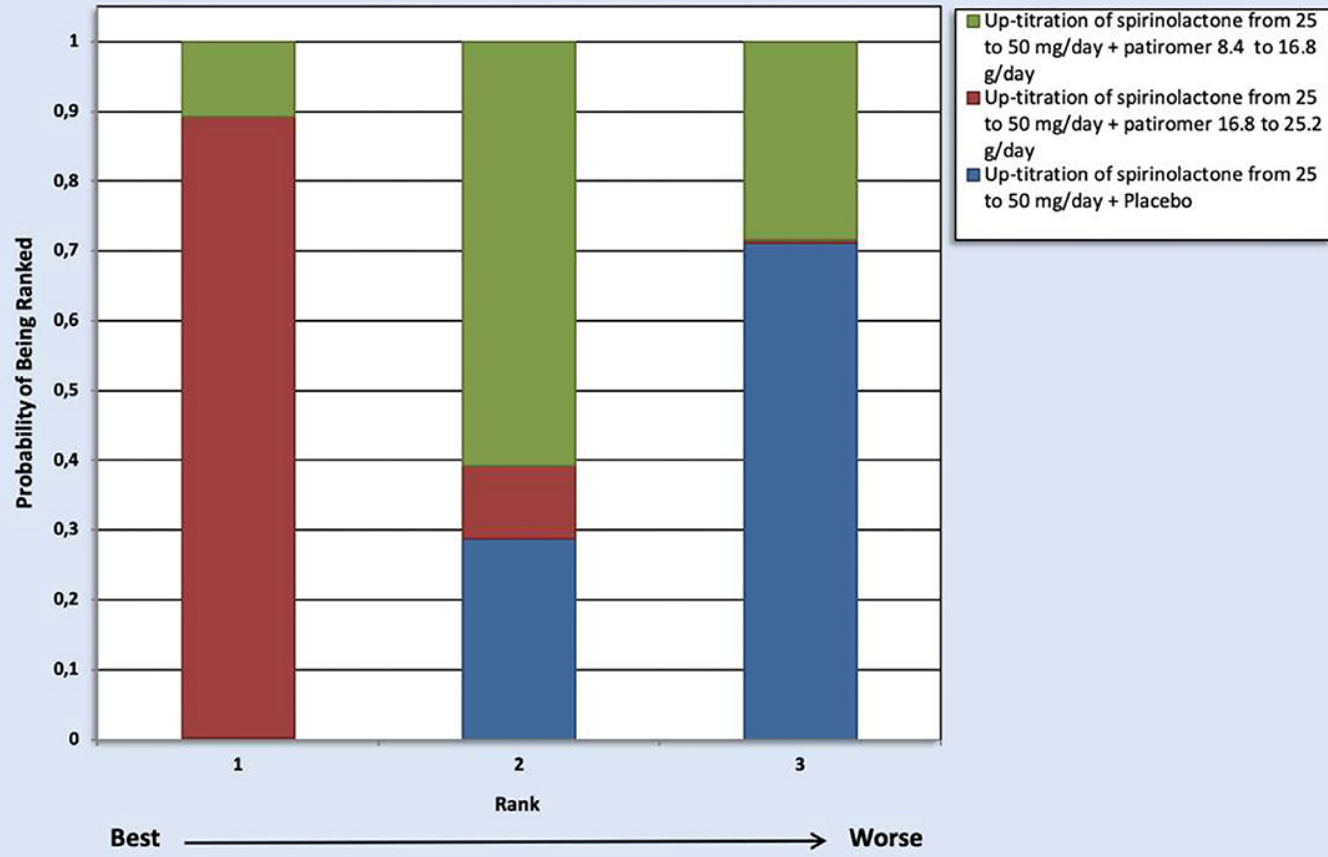


Figura 11.

Gráfico de rangos con las dosis de patirómero que permiten aumentar la dosis de espironolactona.

Dosis de patirómero hasta 16,8 g/día alcanzan los mejores rangos de beneficio.

Esquema (idioma inglés), Lizaraso-Soto y col., 2021 (ref.: 30)

Discusión

Esta tesis doctoral tiene bien presentar los resultados de un análisis que propone el uso de quelantes de potasio para optimizar el tratamiento del paciente con y en riesgo de presentar hiperkalemia, que concierne a individuos con ERC y una elevada carga cardiovascular, teniendo por finalidad una individualización del tratamiento de estos sujetos.

A través de la pregunta de investigación planteada, este trabajo desvela el impacto que presentan los quelantes de potasio, incluidas sus dosis en los esquemas de tratamiento disponibles con estos, sobre un bloqueo óptimo del SRAA, y, específicamente para procurar mejores dosis de espironolactona (y probablemente de otros DAP).

Esta tesis doctoral presenta los hallazgos de cálculos de metaanálisis en red complementados con cálculos de metaanálisis pareado, respaldados con los resultados de una síntesis narrativa, que provee de un resumen cualitativo con el resto de información no susceptible de entrar en cálculo matemático alguno, para acometer al objetivo trazado.

Todos los hallazgos de esta síntesis se sometieron a una evaluación por clínicos expertos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, hipertensión resistente, y enfermedad renal crónica, a quienes se los eligió por su especial dedicación al manejo del enfermo cardiovascular. Participando en una técnica de supervisión ya empleada en otras áreas de investigación (ref.: 39), estos especialistas confirmaron que nuestros hallazgos seguían la dirección correcta y se encontraban acordes al contexto actual del tratamiento de estos enfermos.

Hallazgos en contexto

Según nuestros hallazgos, los quelantes de potasio son distintos respecto a su capacidad para permitir alcanzar niveles de potasio sérico normales o aceptables en individuos con hiperkalemia y problemas cardiovasculares. En este sentido, ciclosilicato de sodio y zirconio es mejor que patirómero, y estos dos son mejores que sulfonato sódico de poliestireno para corregir una hiperkalemia asociada a aportes y consecuencia del tratamiento con fármacos que interfieren en la eliminación del ión potasio (ref.: 30).

Dado su contexto fisiopatológico, el tratamiento con estos nanofármacos concierne sobre todo a individuos con ERC en estadios 3A hasta 5 de KDIGO, y especialmente a aquellos con aclaramientos de creatinina menores de 30 ml/min/m² (ref.: 7).

Este trabajo no ha abordado el perfil de seguridad de estas moléculas, por lo que los hallazgos que presentamos sólo inciden en el impacto de estos medicamentos, yendo más allá del concepto de efectividad, y presentando un análisis orientado a los beneficios que puede asociar tratar con estos fármacos.

Cuando se alcanza la normokalemia, considerándose como un favor atribuible para aquellos en tratamiento con otros I-SRAA, el tratamiento con patirómero permite prevenir la aparición de una nueva hiperkalemia si se requiere del aumento de dosis de espironolactona de 25 a 50 mg/día. Estos hallazgos proceden de cálculos con individuos con insuficiencia cardíaca o hipertensión resistente, con deterioro de la función renal.

De momento, no es posible recomendar un tratamiento conjuntamente con ciclosilicato de sodio y zirconio y espironolactona u otro diurético ahorrador de potasio, aunque es posible que CSZ se comporte como patirómero si se necesita optimizar un boqueo del SRAA.

Farmacometría de la quelación de potasio

Las decisiones referentes al uso de los medicamentos dependen de la información que se compila principalmente a partir de los ensayos clínicos. No obstante, para decidir cuánto y cada cuándo se debe administrar un medicamento determinado es necesario conocer el beneficio que ofrecen las dosis de este fármaco, y el favor atribuible a estas dosis necesita haberse estudiado a través de desenlaces adecuadamente definidos y siendo conocedores de los auténticos beneficiarios de este impacto.

Desde una perspectiva farmacométrica que busca optimizar el uso de los medicamentos, es necesario cuantificar el impacto real que los fármacos de interés ejercen, y buscar que en quienes lo ejerzan sean realmente los que más necesitan ser tratados con estos medicamentos (ref.: 29). En este sentido, el tratamiento de poblaciones susceptibles se ha convertido en los últimos años en el centro de un importante número de investigaciones clínicas, muchas de ellas vinculadas al uso de nanofármacos. La suplementación con hierro para tratar la anemia de la ERC (ref.: 16) y este mismo trabajo que presentamos (ref.: 30) son algunos ejemplos.

Partiendo de la hipótesis de que no todos los quelantes de potasio son similares, no todos permitirán un tratamiento óptimo con I-SRAA que requieren los individuos con ERC, quienes además presentan una importante carga cardiovascular –ya se los llama en la clínica “pacientes cardiorrenales”–, y esto sin considerar el perfil de efectos adversos de estos nanofármacos. Responder a estas preguntas conducirá a un tratamiento personalizado de estos enfermos y a la definición de objetivos que el clínico hará que estos pacientes alcancen.

Pensados en apoyar las decisiones referentes a tratar con quelantes de potasio, nuestro trabajo reúne y presenta las pruebas del estudio de estos medicamentos en los ensayos clínicos que se requirieron para su autorización, calculando sobre el beneficio de estos nanofármacos en quienes realmente los necesitan.

Este es el primer metanálisis llevado a cabo sobre desenlaces orientados al paciente, que definimos para conocer el favor de tratar con quelantes de potasio. Hasta ahora, los metaanálisis publicados sólo se han

limitado a confirmar la eficacia de estos medicamentos en el manejo de las cifras de potasio sérico que los distintos ensayos con estos fármacos concluían haber encontrado (ref.: 75–78).

La hiperkalemia constituye un límite importante para el tratamiento del paciente cardiorrenal. Desde hace algo más de 60 años, los quelantes de potasio ofrecen la oportunidad de poder continuar con un tratamiento con I-SRAA adecuado (ref.: 79). Sin embargo, por sus efectos adversos muchas veces puede no quedar más remedio que interrumpir el tratamiento de estos pacientes con, por ejemplo, un DAP, con las consecuencias que esto genera.

Con el recurso a moléculas de gran potencial –y con un mejor perfil de seguridad– como patirómero o ciclosilicato de sodio y zirconio, la optimización del tratamiento del paciente cardiorrenal es una ya una realidad, y este beneficio podría extenderse al uso de más combinaciones que las que presenta este trabajo, pudiendo incluir, por ejemplo, a los usuarios de sacubitrilo/valsartán cuando necesitan un DAP (aún si al parecer esta combinación es más segura que aquellas con, por ejemplo, IECAs; ref.: 80).

Puntos fuertes

Las revisiones sistemáticas cuando se acompañan metaanálisis permiten la evaluación del beneficio del uso de los medicamentos. Este tipo de trabajos constituye la base de toda investigación farmacométrica que tiene por finalidad mejorar el tratamiento de las enfermedades, centrándose en el paciente que las padece, y proponiendo el uso de los mejores medicamentos para tratar a estas personas (ref.: 29).

No obstante, a diferencia de otras revisiones de la literatura, se requieren de ciertas destrezas en la identificación de la información que se ha de evaluar matemáticamente –la realización de metaanálisis es obligatoria al ser necesaria una síntesis cuantitativa con los datos disponibles–, lo que hace necesario una sofisticación de los diseños de revisión con el fin de incluir todos los estudios disponibles y necesarios para disponer de los datos requeridos para los cálculos.

Referentes al análisis matemático, aún con las facilidades que provee la informática, estos pueden alcanzar una complejidad tal que pueden ser necesarias habilidades extras a las de otros investigadores, sobre todo para hacer llegar los mensajes de los cálculos obtenidos a clínicos, investigadores y cualesquiera involucrado en las decisiones de usar los medicamentos estudiados.

Asimismo, resulta imperativo que estos trabajos se ciñan estrictamente a criterios que demuestren su idoneidad (ref.: 33) y garanticen su calidad en lo referente a los métodos empleados, incluyendo cualquier modificación de estos que será justificada (ref.: 32), así como a la correcta y detallada presentación de los hallazgos libres de sesgos evitables (ref.: 34). Estos criterios afectan incluso al desarrollo y presentación de los cálculos de los metaanálisis, sobre todo los del metaanálisis en red (ref.: 35). En todo caso, se busca demostrar transparencia y resaltar la reproducibilidad del análisis en su conjunto (ref.: 31).

Nuestro estudio se basó en un diseño de pan-revisión sistemática (ver sección Material y Métodos) que buscó reunir todas las pruebas para responder a la pregunta de si los quelantes de potasio pueden permitir aumentar las dosis de espironolactona y así optimizar un bloqueo del SRAA en los pacientes que lo requieren. Su realización y presentación, que incluye al metaanálisis llevado a cabo, cumple con los criterios de buena calidad que recomienda en sus guías el grupo de trabajo PRISMA, que son actualmente la referencia para toda revisión sistemática y metaanálisis no realizada según las exigencias de la Colaboración Cochrane (ref.: 31).

Nuestro estudio contribuye a enriquecer el cuerpo de investigación en farmacometría, en que se evalúa la información sobre determinados medicamentos y enfermedades que se tratan con estos medicamentos para apoyar las decisiones referentes a su uso (ref.: 29).

Limitaciones

Al igual que toda investigación, este trabajo se halla afectado de varias carencias que deben mencionarse. A continuación, se presentan estas y se ofrecen todas las explicaciones pertinentes sobre cómo se han abordado para minimizar su influencia en la validez de nuestros hallazgos.

La heterogeneidad es quizá el límite más importante de nuestros cálculos. Esta es perfectamente esperable sin consideramos el número de participantes en los ensayos incluidos que no alcanzaron los 1.000 pacientes. A este respecto, el desarrollo de este estudio contribuye por tanto a desmentir los posibles falsos efectos sustanciales informados por estos ensayos pequeños (ref.: 81).

Por causa de la heterogeneidad, es posible asimismo presentar el beneficio de conseguir mejores dosis de espironolactona sólo para 1.044 pacientes con insuficiencia cardiaca o hipertensión resistente, del total de las 2.279 personas que participaron en los 11 ensayos seleccionados. Por esta razón, quedamos a la espera de los resultados de más estudios para poder actualizar nuestros hallazgos que en poco tiempo se nos lo requerirá.

La heterogeneidad es causa también de la incoherencia detectada en el seno del análisis del nivel de las comparaciones múltiples (ref.: 18) que, aunque su magnitud es aceptable, invitan a ser prudentes en la interpretación de los mensajes transmitidos por este trabajo. En todo caso, la interpretación de los resultados de este metaanálisis debe hacerse en el contexto real del conocimiento de los tratamientos evaluados. Con las herramientas disponibles hoy en día no es posible asumir categóricamente que estas limitaciones estén presentes (error tipo I), ni tampoco que no existan del todo (error tipo II).

Oportunidades abiertas de más investigación

De momento, no es posible concluir en que el uso de ciclosilicato de sodio y zirconio permita, como es el caso de patirómero, un aumento de las dosis de espironolactona, o del tratamiento con otro diurético ahorrador de potasio a dosis óptimas para individuos con insuficiencia cardiaca o hipertensión resistente y deterioro de la función renal. No obstante, es posible que CSZ se comporte como patirómero dado el control sobre la kalemia que este ejerce. De hecho, CSZ es mejor que patirómero según nuestros cálculos, con un perfil de seguridad entre ambos que es similar. Quedamos, por tanto, a la espera de los resultados de más estudios para poder actualizar nuestros hallazgos y poder confirmar un eventual beneficio de CSZ, como hemos podido confirmar con patirómero.

Las decisiones respecto al uso de los medicamentos dependen principalmente de la información recogida a partir de los ensayos clínicos, pero también de aquella obtenida a partir del resto de investigación post-comercialización. Estas pruebas que aportan los estudios realizados tras la autorización de los medicamentos se tratan fundamentalmente de estudios observacionales, pudiéndose considerar (dependiendo de los fármacos estudiados) a las series de casos y descripción de casos aislados, con el fin de tener acceso a toda la información del uso de los medicamentos de interés en situaciones “de la vida real”.

Con este tipo de pruebas observacionales, a sabiendas de sus limitaciones metodológicas –básicamente por la ausencia de aleatorización y el sesgo de confusión que hacen temer por mistificar sus hallazgos–, además de confirmar lo que encontraron los ensayos pre-comercialización, se resalta el valor y potencial de contar con la experiencia de los clínicos que son lo que prescriben finalmente estos medicamentos (ref.: 36).

Este trabajo presenta sólo los hallazgos de la pan-revisión sistemática llevada a cabo con ensayos clínicos, teniéndose previsto continuar con un resumen con estudios observacionales que conformarán el cuerpo de estudios con datos del mundo real para confrontar y extender nuestros hallazgos con los ensayos clínicos.

Consideraciones finales

Este trabajo se concibió con el fin de promover el uso de los medicamentos que aportan el mayor beneficio en los pacientes en los que nos centramos. Creemos que es difícil que con un enfoque distinto al empleado en este estudio se puedan alcanzar los objetivos de un mejor tratamiento de estos pacientes, y centrados en sus problemas como sustrato de la individualización de sus terapias.

La investigación en farmacometría se encuentra hoy en día en el centro del paradigma de la medicina traslacional. En este sentido, el tratamiento de la información del empleo de los medicamentos

desempeña un papel crucial con los fines de asignar eficientemente los recursos, siempre cumpliendo con el objetivo de un mejor tratamiento de las enfermedades y de los individuos que las padecen.

Esta tesis doctoral presenta una evaluación farmacométrica con la información más actual respecto al tratamiento con nanofármacos que han encontrado una aplicación preponderante en el enfermo cardiorenal.

Quedan pendientes extender nuestros hallazgos hacia cálculos con estudios observacionales y confirmar el beneficio que hemos demostrado con patirómero, para ciclosilicato de sodio y zirconio. La hiperkalemia es ahora un límite franqueable en el enfermo cardiorenal.

Conclusiones

Primera:

Los quelantes de potasio son distintos respecto a su capacidad para permitir alcanzar niveles de potasio sérico normales o aceptables en individuos con hiperkalemia por presentar enfermedad renal crónica y problemas cardiovasculares.

Segunda:

Ciclosilicato de sodio y zirconio es mejor que patirómero, y estos dos son mejores que sulfonato sódico de poliestireno para corregir una hiperkalemia asociada a aportes y consecuencia del tratamiento con fármacos que interfieren en la eliminación del ión potasio.

Tercera:

Cuando se alcanza la normokalemia, considerándose como un favor atribuible para aquellos en tratamiento con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con patirómero permite prevenir la aparición de una nueva hiperkalemia si se requiere del aumento de dosis de espironolactona de 25 a 50 mg/día. Estos hallazgos proceden de cálculos con individuos con insuficiencia cardíaca o hipertensión resistente, con deterioro de la función renal.

Cuarta:

Los hallazgos que presentamos sólo inciden en el impacto de estos medicamentos, presentando un análisis basado en el beneficio que puede asociar tratar con estos nanofármacos.

Quinta:

De momento, no es posible recomendar un tratamiento conjuntamente con ciclosilicato de sodio y zirconio y espironolactona u otro diurético ahorrador de potasio, aunque es posible que CSZ se comporte como patirómero si se necesita optimizar un boqueo del SRAA.

Bibliografía

1. Palmer, D.F.; Clegg, D.J. Diagnosis and treatment of hyperkalemia. *Cleve Clin. J. Med.* 2017, 84, 934–942. <https://doi.org/10.3949/ccjm.84a.17056>
2. Gumz, M.L.; Rabinowitz, L.; Wingo, C.S. An Integrated View of Potassium Homeostasis. *N. Engl. J. Med.* 2015, 373, 60–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1313341>
3. Clausen, T. Hormonal and pharmacological modification of plasma potassium homeostasis. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2010, 24, 595–605. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2010.00859.x>
4. Palmer, B.F. Regulation of Potassium Homeostasis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015, 10, 1050–1060. <https://doi.org/10.2215/CJN.08580813>
5. Evans, K.J.; Greenberg, A. Hyperkalemia: a review. *J. Intensive Care Med.* 2005, 20, 272–290. <https://doi.org/10.1177/0885066605278969>
6. Clase, C.M.; Carrero, J.-J.; Ellison, D.H.; Grams, M.E.; Hemmelgarn, B.R.; Jardine, M.J.; Kovesdy, C.P.; Kline, G.A.; Lindner, G.; Obrador, G.T.; *et al.* Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2020, 97, 42–61. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.018>
7. De Nicola, L.; Di Lullo, L.; Paoletti, E.; Cupisti, A.; Bianchi, S. Chronic hyperkalemia in non-dialysis CKD: controversial issues in nephrology practice. *J. Nephrol.* 2018, 31, 653–664. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0502-6>
8. House, A.A.; Wanner, C.; Sarnak, M.J.; Piña, I.L.; McIntyre, C.W.; Komenda, P.; Kasiske, B.L.; Deswal, A.; deFilippi, C.R.; Cleland, J.G.F.; *et al.* Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019, 95, 1304–1317. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.022>
9. Orso, F.; Fabbri, G.; Maggioni, A.P. Epidemiology of Heart Failure. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017, 243, 15–33. https://doi.org/10.1007/164_2016_74
10. Noubiap, J.J.; Nansseu, J.R.; Nyaga, U.F.; Sime, P.S.; Francis, I.; Bigna, J.J. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart.* 2019, 105, 98–105. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313599>

11. Laureati, P.; Xu, Y.; Trevisan, M.; Schalin, L.; Mariani, I.; Bellocco, R.; Sood, M.M.; Barany, P.; Sjölander, A.; Evans, M.; *et al.* Initiation of sodium polystyrene sulphonate and the risk of gastrointestinal adverse events in advanced chronic kidney disease: a nationwide study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020, 35, 1518–1526. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz150>
12. Noel, J.A.; Bota, S.E.; Petrich, W.; Garg, A.X.; Carrero, J.J.; Harel, Z.; Tangri, N.; Clark, E.G.; Komenda, P.; Sood, M.M. Risk of hospitalization for serious adverse gastrointestinal events associated with sodium polystyrene sulfonate use in patients of advanced age. *JAMA Intern. Med.* 2019, 179, 1025–1103. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0631>
13. Lindner, G.; Burdmann, E.A.; Clase, C.M.; Hemmelgarn, B.R.; Herzog, C.A.; Małyszko, J.; Nagahama, M.; Pecoits-Filho, R.; Rafique, Z.; Rossignol, P.; *et al.* Acute hyperkalemia in the emergency department: a summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes conference. *Eur. J. Emerg. Med.* 2020, 27, 329–337. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000691>
14. Kim, B.Y.S.; Rutka, J.T.; Chan, W.C.W. Nanomedicine. *N. Engl. J. Med.* 2010, 363, 2434–2443. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0912273>
15. Joo, J. Diagnostic and Therapeutic Nanomedicine. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021, 1310, 401–447. https://doi.org/10.1007/978-981-33-6064-8_15
16. Adler, M.; Herrera-Gómez, F.; Martín-García, D.; Gavid, M.; Álvarez, F.J.; Ochoa-Sangrador, C. The Impact of Iron Supplementation for Treating Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease: Results from Pairwise and Network Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020, 13, 85. <https://doi.org/10.3390/ph13050085>
17. Oxman, A.D.; Guyatt, G.H. The science of reviewing research. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1993, 703, 125–134. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb26342.x>
18. Mills, E.J.; Thorlund, K.; Ioannidis, J.P.A. Demystifying trial networks and network meta-analysis. *BMJ.* 2013, 346, f2914. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2914>
19. Mbuagbaw, L.; Rochweg, B.; Jaeschke, R.; Heels-Andsell, D.; Alhazzani, W.; Thabane, L.; Guyatt, G.H. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Syst. Rev.* 2017, 6, 79. <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0473-z>

20. Spiegelhalter, D.J.; Best, N.G.; Gilks, W.R.; Inskip, H. Hepatitis B: A case study in MCMC methods. *In* Gilks, W.R.; Richardson, S.; Spiegelhalter, D.J. (Eds.). *Markov Chain Monte Carlo in practice*. Chapman and Hall; London, UK: 1996; pp. 21–43.
21. Jaynes, E.T. Confidence Intervals vs Bayesian Intervals. *In* Harper, W.L.; Hooker, C.A. (Eds.). *Foundations of probability theory, statistical inference, and statistical theories of science*. D. Reidel Publishing; Dordrecht, Holland: 1976; pp. 175–257.
22. Deeks, J.J.; Altman, D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003, 327, 557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
23. Bernuy-Guevara, C.; Chehade, H.; Muller, Y.D.; Vionnet, J.; Cachat, F.; Guzzo, G.; Ochoa-Sangrador, C.; Álvarez, F.J.; Teta, D.; Martín-García, D.; *et al.* The inhibition of complement system in formal and emerging indications: results from parallel one-stage pairwise and network meta-analyses of clinical trials and real-life data studies. *Biomedicines*. 2020, 8, 355. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8090355>
24. Chen, C; Zhang, X; Ma, X. Durability of cervical disc arthroplasties and its influence factors A systematic review and a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017, 96, e5947. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005947>
25. Montori, V.M., Smieja, M., Guyatt, G.H. Publication bias: a brief review for clinicians. *Mayo Clin Proc*. 2000, 75, 1284–1288. <https://doi.org/10.4065/75.12.1284>
26. Herrera-Gómez, F.; Chimenó, M.M.; Martín-García, D.; Lizaraso-Soto, F.; Maurtua-Briseño-Meiggs, Á.; Grande-Villoria, J.; Bustamante-Munguira, J.; Alamartine, E.; Vilardell, M.; Ochoa-Sangrador, C.; *et al.* Cholesterol-lowering treatment in chronic kidney disease: multistage pairwise and network Meta-analyses. *Sci Rep*. 2019, 9, 8951. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45431-5>
27. Egger, M.; Smith, G.D; Schneider, M.; Minder, C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997, 315, 629–634. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>
28. Kersting, C.; Kneer, M.; Barzel, A. Patient-relevant outcomes: what are we talking about? A scoping review to improve conceptual clarity. *BMC Health Serv. Res*. 2020, 20, 596. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05442-9>

29. Zheng, Q.-S.; Li, L.-J. Pharmacometrics: a quantitative tool of pharmacological research. *Acta Pharmacol. Sin.* 2012, 33, 1337–1338. <https://doi.org/10.1038/aps.2012.149>
30. Lizaraso-Soto, F.; Gutiérrez-Abejón, E.; Bustamante-Munguira, J.; Martín-García, D.; Chimeno, M.M.; Nava-Rebollo, A.; Maurtua-Briseño-Meiggs, A.; Fernández-Zoppino, D.; Bustamante-Munguira, E.; de Paz, F.J.; *et al.* Binding potassium to improve treatment with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: results from multiple one-stage pairwise and network meta-analyses of clinical trials. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021, 8, 686729. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.686729>
31. Page, M.J.; Moher, d.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; *et al.* PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ* . 2021, 372, n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
32. Stewart, L.; Moher, D.; Shekelle, P. Why prospective registration of systematic reviews makes sense. *Syst. Rev.* 2012, 1, 7. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-7>
33. Moher, D. The problem of duplicate systematic reviews. *BMJ*. 2013, 347, f5040. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5040>
34. Kirkham, J.J.; Altman, D.G.; Williamson, P.R. Bias due to changes in specified outcomes during the systematic review process. *PLoS One*. 2010, 5, e9810. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009810>
35. Hutton, B.; Salanti, G.; Caldwell, D.M.; Chaimani, A.; Schmid, C.H.; Cameron, C.; Ioannidis, J.P.; Straus, S.; Thorlund, K.; Jansen, J.P.; *et al.* The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations. *Ann. Intern. Med.* 2015, 162, 777–784. <https://doi.org/10.7326/M14-2385>
36. Sherman, R.E.; Anderson, S.A.; Dal Pan, G.J., Gray, G.W.; Gross, T.; Hunter, N.L.; LaVange, L.; Marinac-Dabic, D.; Marks, P.W.; Robb, M.A.; *et al.* Real-world evidence - what is it and what can it tell us? *N. Engl. J. Med.* 2016, 375, 2293–2297. <https://doi.org/10.1056/NEJMsb1609216>

37. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
38. 8.5: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias. *In* Higgins, J.P.T.; Green, S. (Eds.). *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions*, Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; London, UK: 2011.
39. Trivedi D.; Goodman C.; Dickinson A.; Gage H.; McLaughlin J.; Manthorpe J.; Ashaye, K.; Iliffe, S. A protocol for a systematic review of research on managing behavioural and psychological symptoms in dementia for community-dwelling older people: Evidence mapping and syntheses. *Syst. Rev.* 2013, 2, 70. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-2-70>
40. Dias, S.; Sutton, A.J.; Ades, A.E.; Welton, N.J. Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Med. Decis. Making.* 2013, 33, 607–617.
<https://doi.org/10.1177/0272989X12458724>
41. Brown, S.; Hutton, B.; Clifford, T.J.; Coyle, D.; Grima, D.T.; Wells G.A.; Cameron, C. A Microsoft-Excel-based tool for running and critically appraising network meta-analyses: an overview and application of NetMetaXL. *Syst. Rev.* 2014, 3, 110. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-110>
42. Lunn, D.J.; Thomas, A.; Best, N.; Spiegelhalter, D. WinBUGS—a Bayesian modelling framework: concepts, structure, and extensibility. *Stat. Comput.* 2000, 10, 325–337.
<https://doi.org/10.1023/A:1008929526011>
43. 9.5.2: Identifying and measuring heterogeneity. *In* Higgins, J.P.T.; Green, S. (Eds.). *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions*, Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; London, UK: 2011.
44. Dias, S.; Welton, N.J.; Sutton, A.J.; Caldwell, D.M.; Lu, G.; Ades, A.E. Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials. *Med. Decis. Making.* 2013, 33, 641–656. <https://doi.org/10.1177/0272989X12455847>
45. Bushinsky, D.A.; Williams, G.H.; Pitt, B.; Weir, M.R.; Freeman, M.W.; Garza, D.; Stasiv, Y.; Li, E.; Berman, L.; Bakris, G.L. Patiromer induces rapid and sustained potassium lowering in patients

with chronic kidney disease and hyperkalemia. *Kidney Int.* 2015, 88, 1427–1433.

<https://doi.org/10.1038/ki.2015.270>

46. Bushinsky, D.A.; Bakris, G.L.; Williams, G.; Pitt, B.; Mayo, M.; Garza, D.; Stasiv, Y.; Li, E.; Berman, L. SA-PO153: Patiromer induced a rapid onset of action and sustained K⁺ lowering throughout the dosing period in CKD patients with hyperkalemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014, 25, 669A.
<https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/archives/KW14Abstracts.pdf>
47. Pergola, P.E.; Spiegel, D.M.; Warren, S.; Yuan, J.; Weir, M.R. Patiromer lowers serum potassium when taken without food: Comparison to dosing with food from an open-label, randomized, parallel group hyperkalemia study. *Am. J. Nephrol.* 2017, 46, 323–332.
<https://doi.org/10.1159/000481270>
48. Bushinsky, D.A.; Spiegel, D.M.; Yuan, J.; Warren, S.; Fogli, J.; Pergola, P.E. Effects of the potassium-binding polymer patiromer on markers of mineral metabolism. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019, 14, 103–110. <https://doi.org/10.2215/CJN.04500418>
49. Kloner, R.A.; Gross, C.; Yuan, J.; Conrad, A.; Pergola, P.E. Effect of patiromer in hyperkalemic patients taking and not taking RAAS inhibitors. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2018, 23, 524–531.
<https://doi.org/10.1177/1074248418788334>
50. Weir, M.R.; Bakris, G.L.; Bushinsky, D.A.; Mayo, M.R.; Garza, D.; Stasiv, Y.; Wittes, J.; Christ-Schmidt, H.; Berman, L.; Pitt, B. Patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 2015, 372, 211–221. <https://doi.org/10.2215/CJN.01541005>
51. Weir, M.R.; Mayo, M.R.; Garza, D.; Arthur, S.A.; Berman, L.; Bushinsky, D.; Wilson, D.J.; Epstein, M. Effectiveness of patiromer in the treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease patients with hypertension on diuretics. *J. Hypertens.* 2017, 35, S57–S63.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001278>
52. Pitt, B.; Bakris, G.L.; Bushinsky, D.A.; Garza, D.; Mayo, M.R.; Stasiv, Y.; Christ-Schmidt, H.; Berman, L.; Weir, M.R. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. *Eur. J. Heart Fail.* 2015, 17, 1057–1065. <https://doi.org/10.1002/ejhf.402>

53. Weir, M.R.; Bakris, G.L.; Bushinsky, D.A.; Mayo, M.; Garza, D.A.; Stasiv, Y.; Hou, Y.; Christ-Schmidt, H.; Berman, L. FR-PO792: Patiromer lowers serum K⁺ and prevents recurrent hyperkalemia in patients with diabetes and CKD on RAAS Inhibitors: Subgroup results. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014, 25, 550A–551A. <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/archives/KW14Abstracts.pdf>
54. Weir, M.R.; Bakris, G.L.; Bushinsky, D.A.; Mayo, M.; Garza, D.A.; Stasiv, Y.; Wittes, J.; Christ-Schmidt, H.; Berman, L. FR-PO810: Patiromer reduced RAASi dose discontinuations in CKD patients with moderate-to-severe hyperkalemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014, 25, 555A–556A. <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/archives/KW14Abstracts.pdf>
55. Weir, M.R.; Bushinsky, D.A.; Mayo, M.; Garza, D.A.; Stasiv, Y.; Wilson, D.J.; Arthur, S.; Bakris, G.L. TH-OR035: Patiromer lowers serum K⁺ and prevents recurrent hyperkalemia in CKD patients ≥65 years of age on RAAS inhibitors. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015, 26, 10A. <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/archives/KW15Abstracts.pdf>
56. Weir, M.R.; Mayo, M.; Garza, D.A.; Stasiv, Y.; Arthur, S.; Berman, L.; Bushinsky, D.A.; Wilson, D.J.; Epstein, M. TH-PO658: Chronic diuretic therapy does not impair the effectiveness of patiromer in hyperkalemic patients with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015, 26, 240A. <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/archives/KW15Abstracts.pdf>
57. Bakris, G.L.; Pitt, B.; Weir, M.R.; Freeman, M.W.; Mayo, M.R.; Garza, D.; Stasiv, Y.; Zawadzki, R.; Berman, L.; Bushinsky, D.A. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: The AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA.* 2015, 314, 151–161. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7446>
58. Pitt, B.; Bakris, G.L.; Weir, M.R.; Freeman, M.W.; Lainscak, M.; Mayo, M.R.; Garza, D.; Zawadzki, R.; Berman, L.; Bushinsky, D.A. Long-term effects of patiromer for hyperkalaemia treatment in patients with mild heart failure and diabetic nephropathy on angiotensin-converting enzymes/angiotensin receptor blockers: results from AMETHYST-DN. *ESC Heart Fail.* 2018, 5, 592–602. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12292>
59. Ash, S.R.; Singh, B.; Lavin, P.T.; Stavros, F.; Rasmussen, H.S. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap,

ZS-9, is safe and efficient. *Kidney Int.* 2015, 88, 404–411.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810742>

60. Packham, D.K.; Rasmussen, H.S.; Lavin, P.T.; El-Shahawy, M.A.; Roger, S.D.; Block, G.; Qunibi, W.; Pergola, P.; Singh B. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N. Engl. J. Med.* 2015, 372, 222– 231. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411487>
61. Tumlin, J.A.; Kosiborod, M.; Pergola, P.E.; Qunibi, W.E.; Packham, D.K.; Roger, S.D.; Lerma, E.V.; Fishbane, S.; Rasmussen, H.S.; Spinowitz, B.S. SA-PO1101: Long-term (52-Week) efficacy and safety of ZS-9 in the treatment of hyperkalemia: Interim results from a phase 3 open-label, multi-center, multi-dose maintenance study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015, 26, B6. <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/archives/KW15Abstracts.pdf>
62. Fishbane, S.; Pergola, P.E.; Packham, D.K.; Roger, S.D.; Lerma, E.V.; Butler, J.; Von haehling, S.; Spinowitz, B.S.; Block, G.A.; Adler, S.H.; *et al.* TH-PO1112: Efficacy and Safety of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Hyperkalemia: 12-Month, Open-Label, Phase 3 Study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017, 28, 390. <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/archives/KW17Abstracts.pdf>
63. Kosiborod, M.; Rasmussen, H.S.; Lavin, P.; Qunibi, W.Y.; Spinowitz, B.; Packham, D.; Roger, S.D.; Yang, A.; Lerma, E.; Singh, B. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: The HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA.* 2014, 312, 2223–2233. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15688>
64. Anker, S.D.; Kosiborod, M.; Zannad, F.; Piña, I.L.; McCullough, P.A.; Filippatos, G.; van der Meer, P.; Ponikowski, P.; Rasmussen, H.S.; Lavin, P.T.; *et al.* 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. *Eur. J. Heart Fail.* 2015, 17, 1050–1056. <https://doi.org/10.1002/ejhf.300>
65. Lepage, L.; Dufour, A.C.; Doiron, J.; Handfield, K.; Desforges, K.; Bell, R.; Vallée, M.; Savoie, M.; Perreault, S.; Laurin, L.P.; *et al.* Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015, 10, 2136–2142. <https://doi.org/10.2215/CJN.03640415>

66. Pitt, B.; Bushinsky, D.A.; Kitzman, D.W.; Ruschitzka, F.; Metra, M.; Filippatos, G.; Rossignol, P.; Du Mond, C.; Garza, D.; Berman, L.; *et al.* Evaluation of an individualized dose titration regimen of patiromer to prevent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease. *ESC Heart Fail.* 2018, 5, 257–266. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12265>
67. Pitt, B.; Bushinsky, D.; Halfon, S.; Kitzman, D.; Lainscak, M.; Mathur, V.; Stasiv, Y.; Huang, I.-Z. 1085-44: A multicenter study of dose titration or the oral potassium binder RLY5016 to maintain normal serum potassium in patients with heart failure and chronic kidney disease treated with renin-angiotensin-aldosterone inhibitors and/or β -blockers. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011, 57, E301. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(11\)60301-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(11)60301-X)
68. Pitt, B.; Anker, S.D.; Bushinsky, D.A.; Kitzman, D.W.; Zannad, F.; Huang, I.Z. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur. Heart J.* 2011, 32, 820–828. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq502>
69. Agarwal, R.; Rossignol, P.; Romero, A.; Garza, D.; Mayo, M.R.; Warren, S.; Ma, J.; White, W.B.; Williams, B. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019, 394, 1540–1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32135-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32135-X)
70. Li, X.; Xu, G.; Lin, H.; Hu, Z.; Yu, X.; Xing, C.; Mei, C.; Zuo, L.; Ni, Z.; Din, X.; *et al.* MP341: Calcium polystyrene sulfonate in treating hyperkalemia patients with renal insufficiency. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013, 28, i405. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft140>
71. Nasir, K.; Ahmad, A. Treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease: a comparison of calcium polystyrene sulphonate and sodium polystyrene sulphonate. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* 2014, 26, 455–458. <https://jamc.ayubmed.edu.pk/jamc/index.php/jamc/article/view/1177/560>
72. Nakayama, Y.; Ueda, K.; Yamagishi, S.-I.; Sugiyama, M.; Yoshida, C.; Kurokawa, Y.; Nakamura, N.; Moriyama, T.; Kodama, G.; Minezaki, T.; *et al.* Compared effects of calcium and sodium polystyrene sulfonate on mineral and bone metabolism and volume overload in pre-dialysis

- patients with hyperkalemia. *Clin. Exp. Nephrol*, 2018, 22, 35–44. <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1412-y>
73. Wang, J.; Lv, M.-M.; Zach, O.; Wang, L.-Y.; Zhou, M.-Y.; Song, G.-R.; Zang, X.; Lin, H.-L. Calcium-polystyrene sulfonate decreases inter-dialytic hyperkalemia in patients undergoing maintenance hemodialysis: a prospective, randomized, crossover study. *Ther. Apher. Dial.* 2018, 22, 609–616. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12723>
74. Gruy-Kapral, C.; Emmett, M.; Santa Ana, C.A.; Porter, J.L.; Fordtran, J.S.; Fine, K.D. Effect of single dose resin-cathartic therapy on serum potassium concentration in patients with end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998, 9, 1924–1930. <https://doi.org/10.1681/ASN.V9101924>
75. Meaney, C.J.; Beccari, M.V.; 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, 401–411. <https://doi.org/10.1002/phar.1906>
76. Palaka, E.; Leonard, S.; Buchanan-Hughes, A.; Bobrowska, A.; Langford, B.; Grandy, S. Evidence in support of hyperkalaemia management strategies: a systematic literature review. *Int. J. Clin. Pract.* 2018, 72, e13052. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13052>
77. Das, S.; Dey, J.K.; Sen, S.; Mukherjee, R. Efficacy and safety of patiomer in hyperkalemia: a systematic review and meta-analysis. *J. Pharm. Pract.* 2018, 31, 6–17. <https://doi.org/10.1177/0897190017692921>
78. Varallo, F.R.; Trombotto, V.; Lucchetta, R.C.; Mastroianni, P.C. Efficacy and safety of the pharmacotherapy used in the management of hyperkalemia: a systematic review. *Pharm. Pract.* 2019, 17, 1361. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2019.1.1361>
79. Llubani, R.; Vukadinović, D.; Werner, C.; Marx, N.; Zewinger, S.; Böhm, M. Hyperkalaemia in heart failure-pathophysiology, implications and therapeutic perspectives. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2018, 15, 390–397. <https://doi.org/10.1007/s11897-018-0413-9>
80. Desai, A.S.; Vardeny, O.; Claggett, B.; McMurray, J.J.V.; Packer, M.; Swedberg, K.; Rouleau, J.L.; Zile, M.L.; Lefkowitz, M.; Shi, V.; *et al.* Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with

enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *JAMA Cardiol.* 2017, 2, 79–85.

<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4733>

81. Ioannidis JPA. Why most discovered true associations are inflated. *Epidemiology.* 2008, 19, 640–

648. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31818131e7>

Aportación presentada:

Frank Lizaraso-Soto, Eduardo-Gutiérrez-Abejón, Juan Bustamante-Munguira, Débora Martín-García, María Montserrat Chimeno, Álvaro Nava-Rebollo, Álvaro Murtua-Briseño-Meiggs, Darío Fernández, Elena Bustamante-Munguira, Félix Jesús de Paz, Jesús Grande-Villoria, Carlos Ochoa-Sangrador, Manuel Pascual, F. Javier Álvarez, Francisco Herrera-Gómez

Binding potassium to improve treatment with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: results from multiple one-stage pairwise and network meta-analyses of clinical trials.

Nombre de la revista, nombre abreviado:	Frontiers in Medicine , Front. Med. (Lausanne)
ISSN/EISSN:	–/2296-858X
Editorial:	Frontiers Media S.A.
Año:	2021
Volumen/fascículo:	8/–
Páginas inicio y fin:	686729
DOI:	https://doi.org/10.3389/fmed.2021.686729

Indicios de calidad de la aportación

Base de indización: Journal Citation Reports

Índice de impacto de la revista:	5,058
Cuartil y posición en base (año):	Q1 , 63/329 (2021)
Categoría en base:	MEDICINE, GENERAL & INTERNAL
Edición en base:	Science Citation Index Expanded (SCIE)



Binding Potassium to Improve Treatment With Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors: Results From Multiple One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials

OPEN ACCESS

Edited by:

Hoon Young Choi,
Yonsei University, South Korea

Reviewed by:

Mark Dominik Alscher,
Robert Bosch Hospital, Germany
Jae Il Shin,
Yonsei University Health System,
South Korea

*Correspondence:

Juan Bustamante-Munguira
jbustamantemunguira@gmail.com

[†] These authors share first authorship

[‡] These authors share senior authorship

Specialty section:

This article was submitted to
Nephrology,
a section of the journal
Frontiers in Medicine

Received: 27 March 2021

Accepted: 12 July 2021

Published: 19 August 2021

Citation:

Lizaraso-Soto F, Gutiérrez-Abejón E, Bustamante-Munguira J, Martín-García D, Chimeno MM, Nava-Rebollo Á, Maurtua-Briseño-Meiggs Á, Fernández-Zoppino D, Bustamante-Munguira E, de Paz FJ, Grande-Villoria J, Ochoa-Sangrador C, Pascual M, Álvarez FJ and Herrera-Gómez F (2021) Binding Potassium to Improve Treatment With Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors: Results From Multiple One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials. *Front. Med.* 8:686729. doi: 10.3389/fmed.2021.686729

Frank Lizaraso-Soto^{1,2†}, Eduardo Gutiérrez-Abejón^{1,3†}, Juan Bustamante-Munguira^{4*}, Débora Martín-García⁵, María Montserrat Chimeno⁶, Álvaro Nava-Rebollo⁷, Álvaro Maurtua-Briseño-Meiggs⁸, Darío Fernández-Zoppino⁹, Elena Bustamante-Munguira¹⁰, Félix Jesús de Paz¹, Jesús Grande-Villoria⁷, Carlos Ochoa-Sangrador¹¹, Manuel Pascual¹², F. Javier Álvarez^{1,13‡} and Francisco Herrera-Gómez^{1,7,12,14‡}

¹ Pharmacological Big Data Laboratory, University of Valladolid, Valladolid, Spain, ² Centro de Investigación en Salud Pública, Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Peru, ³ Technical Direction of Pharmaceutical Assistance, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, Valladolid, Spain, ⁴ Cardiac Surgery Department, University Clinical Hospital of Valladolid, Valladolid, Spain, ⁵ Clinical Nephrology Unit, University Clinical Hospital of Valladolid, Valladolid, Spain, ⁶ Internal Medicine Department, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, Spain, ⁷ Nephrology Department, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, Spain, ⁸ Woodland Medical Practice—NHS, Lincolnshire, United Kingdom, ⁹ Department of Health Sciences, Faculty of Health Science, University of Burgos, Burgos, Spain, ¹⁰ Intensive Care Unit, University Clinical Hospital of Valladolid, Valladolid, Spain, ¹¹ Clinical Epidemiology Support Office, Sanidad de Castilla y León, Zamora, Spain, ¹² Transplantation Center, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland, ¹³ Ethics Committee of Drug Research—East Valladolid Area, University Clinical Hospital of Valladolid, Valladolid, Spain, ¹⁴ Castile and León's Research Consolidated Unit n° 299, Valladolid, Spain

This manuscript presents findings from the first dichotomous data pooling analysis on clinical trials (CT) regarding the effectiveness of binding potassium. The results emanated from pairwise and network meta-analyses aiming evaluation of response to commercial potassium-binding polymers, that is, to achieve and maintain normal serum potassium ($n = 1,722$), and the association between this response and an optimal dosing of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) needing individuals affected by heart failure (HF) or resistant hypertension, who may be consuming other hyperkalemia-inducing drugs (HKID) (e.g., β -blockers, heparin, etc.), and frequently are affected by chronic kidney disease (CKD) ($n = 1,044$): According to the surface under the cumulative ranking area (SUCRA), sodium zirconium cyclosilicate (SZC) (SUCRA >0.78), patiromer (SUCRA >0.58) and sodium polystyrene sulfonate (SPS) (SUCRA <0.39) were different concerning their capacity to achieve normokalemia (serum potassium level (sK⁺) 3.5–5.0 mEq/L) or acceptable kalemia (sK⁺ ≤ 5.1 mEq/L) in individuals with hyperkalemia (sK⁺ >5.1 mEq/L), and, when normokalemia is achieved, patiromer 16.8–25.2 g/day (SUCRA = 0.94) and patiromer 8.4–16.8 g/day (SUCRA = 0.41) can allow to increase the dose of spironolactone up to 50 mg/day in subjects affected by heart failure (HF)

or with resistant hypertension needing treatment with other RAASi. The potential of zirconium cyclosilicate should be explored further, as no data exists to assess properly its capacity to optimize dosing of RAASi, contrarily as it occurs with patiromer. More research is also necessary to discern between benefits of binding potassium among all type of hyperkalemic patients, for example, patients with DM who may need treatment for proteinuria, patients with early hypertension, etc.

Systematic Review Registration: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>, identifier: CRD42020185614, CRD42020185558, CRD42020191430.

Keywords: hyperkalemia, mineralocorticoid receptor antagonists, nanomedicine, meta-analysis (as topic), potassium-binding polymers

INTRODUCTION

Hyperkalemia [serum potassium level (sK⁺): >5.1 mEq/L] is a life-threatening situation. Individuals with heart failure (HF) may be affected, particularly when they present chronic kidney disease (CKD). Indeed, potassium excretion is impaired in a non-acute manner in such individuals, and physicians are aware of avoiding this situation when estimated glomerular filtration rate (eGFR) falls to 60 ml/min/1.73 m², that is, in patients into the Kidney Disease–Improving Global Outcomes (KDIGO) GFR categories G3a–G5 (1). HF patients need treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) and/or angiotensin II receptor blockers (ARB), and, in most cases, the addition of a mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) is imperative (2).

Treatment with MRA in addition to other renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) is also frequently observed among patients with resistant hypertension (i.e., uncontrolled blood pressure when tacking three or more classes of antihypertensive drugs, one of which is a diuretic). Resistant hypertension patients should not be considered as patients with hypertension responding to drugs. These individuals are also affected frequently by CKD, and a sizable proportion of them present some degree of HF (3).

Hyperkalemia is also a concern among individuals with diabetes mellitus (DM), especially with uncontrolled glycemia levels, and for those taking RAASi (e.g., from early hypertension stages, for controlling diabetic proteinuria, etc.), especially when needing other hyperkalemia-inducing drugs (HKID) (e.g., β -blockers, heparin, etc.).

Hypothesis and Study Objective

RAASi have demonstrated to improve mortality and other patient-relevant outcomes in HF and resistant hypertension, and substantial benefits in other conditions (e.g., from early hypertension stages patients, to treat diabetic proteinuria, etc.); however, hyperkalemia limits the use of optimal doses of these drugs (4). In figures, hyperkalemia affects globally approximately 23 millions of people having HF and 100 millions of people affected by resistant hypertension (5, 6). In this sense, potassium-binding polymers may allow an optimal treatment with RAASi (7); particularly, new polymers patiromer [Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code:

V03AE09] and sodium zirconium cyclosilicate (SZC) (ATC code: V03AE10) face their attractive safety profile compared to classic molecules (8).

Notwithstanding, in order to elucidate the beneficial impact of binding potassium, Bayesian network meta-analysis are necessary to evaluate the capacity of such polymers to facilitate optimal dosing of RAASi, after confirmation of independent effects from all available potassium-binding polymers on correction of hyperkalemia (i.e., efficacy as treatment agent) and on maintaining normal serum potassium (i.e., efficacy as preventive agent) (9).

Individuals along the wide spectrum of CKD should be considered into the evaluation of these nanodrugs, that is, not only patients into KDIGO GFR categories G3a to G5, but also patients with early CKD (KDIGO GFR categories G1 and G2) including subjects with normal kidney function (NKF), as well as dialysis patients and kidney transplant recipients (KTR), as performed in other pharmacometrical studies assessing drugs to treat CKD patients (10).

This manuscript presents findings from pairwise and network meta-analyses aiming evaluation of the efficacy of commercial potassium-binding polymers (i.e., their capacity to achieve and maintain normal serum potassium), and the association between this efficacy and optimal dosing in RAASi-based schemes needing individuals affected by HF or resistant hypertension.

MATERIALS AND METHODS

A dichotomous effects meta-analysis following a multiple parallel one-stage systematic review design was performed on clinical trials (CT) having assessed the use of commercial potassium-binding polymers to treat and prevent hyperkalemia. The analysis presented here was not intended to present a summary of continuous data on binding potassium, nor a qualitative systematic review of evidence on these drugs.

Independent study searching, screening, selection, data extraction, and synthesis were carried out in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) recommendations (11), and its extension statement for the reporting of systematic reviews incorporating

network meta-analyses of healthcare interventions (12). Such details and those on registration and prospective study updating are consultable online at the site of the International Prospective Register of Systematic Reviews PROSPERO on <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/> (reference IDs: CRD42020185614, CRD42020185558, CRD42020191430).

Systematic Review Question Elements, Literature Search, and Synthesis Strategy

Study participants were subjects affected by or at risk of developing hyperkalemia, and they may have HF or resistant hypertension, and may have NKF, CKD into KDIGO GFR categories G1–G5, end-stage kidney disease (ESKD) necessitating dialysis, or received a kidney transplant.

The main intervention was binding potassium either used with the intention to treat or prevent hyperkalemia. Classical and new commercial potassium-binding polymers were considered. Treatment with RAASI, HKID (e.g., β -blockers, heparin, etc.), dietary restriction, diuretics, insulin and other antidiabetic drugs, phosphate-binding drugs, were considered as co-interventions. Comparators were, for randomized controlled trials, placebo and potassium-binding polymers at lower doses, and, for single-arm trials, pre-treatment state.

The same syntaxis of search formulae was used in the three systematic reviews performed. Search formulae was constructed by associating the name of each potassium-binding polymer, including trade names, ATC code, and other names, and the main indication of these drugs, that is, hyperkalemia, considering all possible term variations (e.g., potassium, hyperpotassemia, and hyperkalemia). Searches were not filtered by report type, access type (e.g., open access), or publication year/date. Published studies were searched in MEDLINE (PubMed, Ovid and Web of Science), EMBASE (Elsevier's Scopus), and in Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL), up to June 2020. Study registries (ClinicalTrials.gov, the EU Clinical Trials Register, and the United Kingdoms' ISRCTN registry) and unpublished study sources (PhD and Master theses, meeting abstracts archives) were also searched. The reference lists of included studies were scanned to identify all relevant studies cited by included studies, so that they did not remain unnoticed.

Risk of bias assessment using the standard tool produced by the Cochrane Collaboration (13) preceded data synthesis.

This meta-analysis presents effect estimates on aggregate data. The first-step analysis assessed the efficacy of binding potassium (i.e., the capacity of commercial potassium-binding polymers to achieve and maintain normal serum potassium) at network and pairwise level. Pooled odds ratios (OR) and 95% credible intervals (95% CrI) for the outcomes of normokalemia (sK+ 3.5 to 5.0 mEq/L) and acceptable kalemia (sK+ \leq 5.1 mEq/L) corresponding to each of the assessed potassium-binding polymers at all possible doses, were obtained via Bayesian network meta-analysis (Markov chain Monte Carlo simulation on the vague priors random-effects method for "bad" outcomes and zero values correction) with calculation of SUCRA value corresponding to all assessed doses, after verifying convergence (Brooks-Gelman-Rubin method) and

inconsistency, using the NetMetaXL software (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health and Cornerstone Research Group) (14). Previously, all potassium-binding polymers as a whole were evaluated via pairwise meta-analysis (Mantel-Haenszel random-effects method) after verifying heterogeneity (χ^2 , I^2) and the presence of reporting bias (visual inspection of funnel plots and calculation of Egger's test value), using the Review Manager software (RevMan) version 5.3 (Cochrane Collaboration) and META-analysis package FOR R (METAFOR) version 2.4 (R project).

In the second-step Bayesian network meta-analysis using the same mathematical assumptions as in the first-step network meta-analysis, calculations present the effects from binding potassium considering the outcome of increase in the dosing of spironolactone up to 50 mg/day in normokalemic patients with HF or resistant hypertension (who were also receiving other RAASI).

Recommendations of the Centre for Reviews and Dissemination (University of York) were followed in qualitative synthesis, that is, to assess all skewed and non-quantitative data (15).

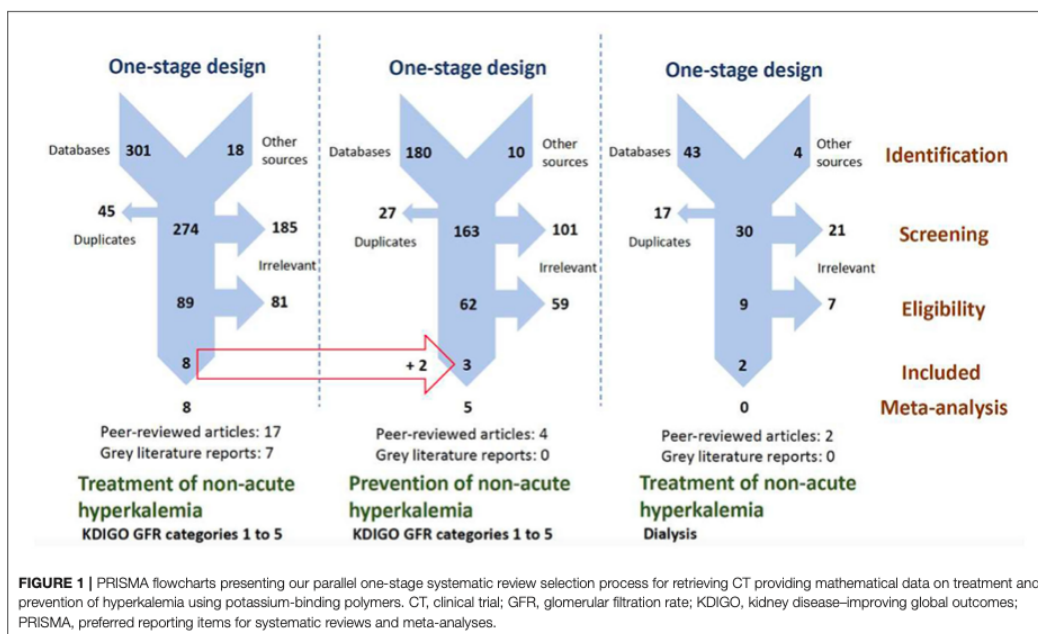
RESULTS

This meta-analysis presents data on 2,279 individuals having participated in 11 clinical trials, of which 82.2% ($n = 1,873$), 63.5% ($n = 1,447$), 41.5% ($n = 946$), and 19.4% ($n = 412$) were, respectively, under treatment with HKID (e.g., RAASI, β -blockers, heparin, etc.), presented history of DM, had HF, or had resistant hypertension (16–40). Of the study participants, 79.2% ($n = 1,805$) had CKD into KDIGO GFR categories G3a–G5 and, the rest, NKF/early CKD (KDIGO GFR categories G1 and G2).

All participants in the included trials were either affected by or were at risk of developing hyperkalemia. However, with the exception of AMBER that studied only resistant hypertension patients (40), the rest of CT included patients with HF and other conditions (i.e., patients without known HF but with DM, and patients without HF but taking RAASI and other HKID were included in these trials). Dialysis patients and KTR did not participate in the included trials. Characteristics of the study population and key study details, in addition to the interventions, comparators, and outcomes, are available for readers online (**Supplementary Table 1**).

The pharmaceutical industry sponsored all these 11 CT, of which eight consisted in the phase 1–3 evaluation of the efficacy of patiromer (16–29), zirconium cyclosilicate (30–35), and sodium polystyrene sulfonate (SPS) (36) to treat hyperkalemia. Hyperkalemic patients may have HF or resistant hypertension or may present other causes for their hyperkalemia ($n = 1,801$): CKD into KDIGO GFR categories G3a–G5, DM under treatment with insulin and other antidiabetic drugs, or treatment with RAASI and other HKID. The impact of binding potassium as a treatment agent was measured on dichotomous and continuous outcomes centered on the influence on serum potassium levels.

Five phase 2 and 3 trials out of the retrieved 11 CT evaluated patiromer to prevent hyperkalemia, that is, for maintaining normokalemia (sK+ 3.5 to 5.0 mEq/L). Prevention



of hyperkalemia was evaluated in these five trials as the impact of facilitating optimal dosing of spironolactone in schemes based on RAASi used by normokalemic patients, who had HF or resistant hypertension, with/without CKD into KDIGO GFR categories G3a to G5 ($n = 1,135$) (21–29, 37–40). Nevertheless, prevention of hyperkalemia was also measured on continuous outcomes concerning the influence on serum potassium levels.

Two CT out of the five CT on prevention of hyperkalemia, OPAL-HK (21–27) and AMENTHYST-DN (28, 29), were intended to assess patiromer also to treat hyperkalemia. Thus, six CT evaluated binding potassium exclusively to treat hyperkalemia (16–20, 30–36).

Trials included in this analysis were different concerning study design. OPAL-HK (21–27) and AMENTHYST-DN (28, 29) stratified study participants with hyperkalemia into the groups of mild hyperkalemia ($sK^+ < 5.5$ mEq/L) and moderate-to-severe hyperkalemia ($sK^+ < 6.5$ mEq/L) (21–29), and AMENTHYST-DN (28, 29) stratified participants with normokalemia into the groups of losartan 100 mg/day plus spironolactone and other RAASi plus spironolactone (28, 29). OPAL-HK (21–27), AMENTHYST-DN (28, 29), ZS-003/ZS-005 (31–33), and HARMONIZE (34, 35) were two-stage analyses. OPAL-HK, AMENTHYST-DN, and HARMONIZE contained single-arm explorations considering pre-treatment state as comparison (21–29, 34, 35). AMENTHYST-DN, ZS-003/ZS-005 and HARMONIZE were continued by extension follow-up studies (29, 32, 33, 35).

This analysis assessed two single-arm trials (16, 17, 37, 38) together with randomized trials controlled with placebo (21–27, 31–36, 39, 40) or with active comparisons consisting of standardized dietary restriction (18–20) or low doses of the potassium-binding polymers used as intervention (28, 29, 31–33).

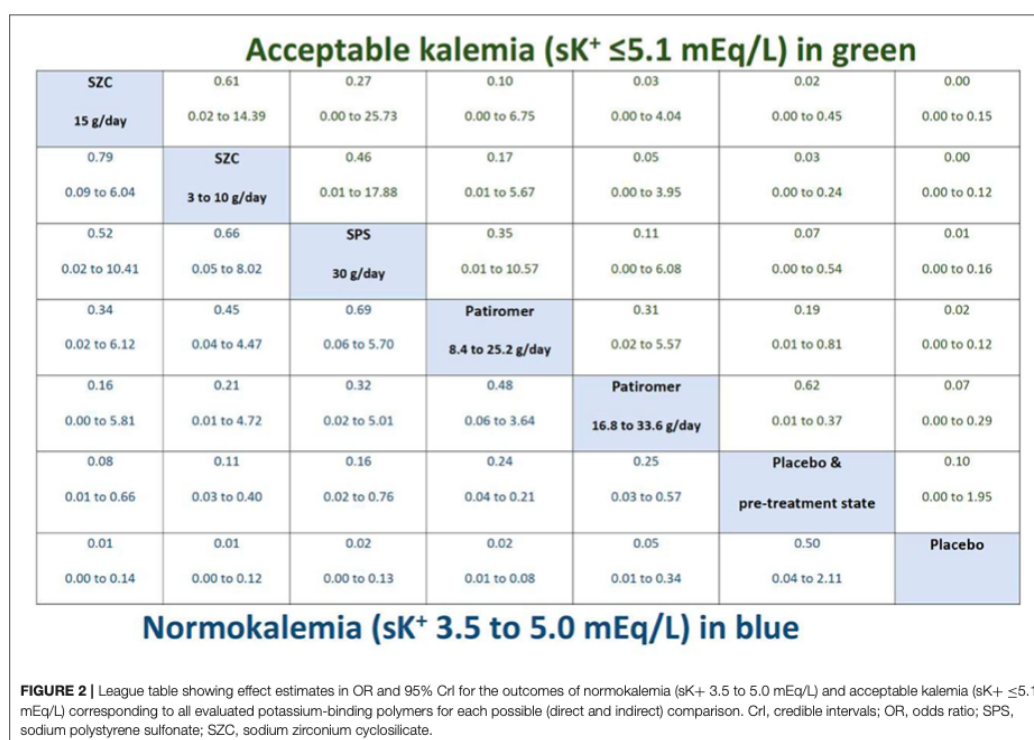
Figure 1 presents the selection procedure followed that takes into account gray literature sources and allow the inclusion of seven unpublished reports (oral or posted communications) that provided important information from the published studies that were retrieved (17, 24–27, 32, 33). Gray literature did not provide new trials in addition to those retrieved from published sources.

Exclusions for this meta-analysis consisted of editorials and other opinion reports, observational studies that included real-world data evidence, and pre-clinical and clinical trials that did not evaluate our eligible outcomes. However, three and two trials studying calcium polystyrene sulfonate (CPS) and SPS in, respectively, CKD patients into KDIGO GFR categories G3a to G5 (41–43) and dialysis patients, were found (44, 45) but excluded as these CT did not provide the type of numerical data for our planned dichotomous analysis.

First-Step Quantitative Analysis

Mathematical findings presented here came from moderate- to high-quality studies. Full assessment of risk of bias in the assessed CTs are consultable for readers online (**Supplementary Table 2**).

Figure 2 presents the league table from multiple-treatment meta-analysis calculations with eight CT studying hyperkalemic patients ($n = 1,722$) and shows significant positive effects



compared to placebo according to the values of ORs and their corresponding 95% CrIs considering normokalemia (sK⁺ 3.5 to 5.0 mEq/L) and acceptable kalemia (sK⁺ ≤5.1 mEq/L) for patiromer 8.4–25.2 g/day (OR/95% CrI: 0.02/0.01–0.08, 0.02/0.00–0.12) (16–29), patiromer 16.8–33.6 g/day (0.05/0.01–0.34, 0.07/0.00–0.29) (16–29), SZC 15 g/day (0.01/0.00–0.14, 0.00/0.00–0.15) (30–35), SZC 3–10 g/day (0.01/0.00–0.12, 0.00/0.00–0.12) (30–35), and SPS 30 g/day (0.02/0.00–0.13, 0.01/0.00–0.16) (36). Size effects corresponding to such doses did not change when placebo and pre-treatment state were considered together.

The network level forest plot with estimates done on vague prior random-effects (Supplementary Figure 1) that presents a more comprehensive analysis extending our results at the pairwise level (data not shown) confirms effects from the assessed potassium-binding polymers and doses.

Low inconsistency was perceivable at the network level (Supplementary Figure 2), probably as a consequence of statistical heterogeneity observed both in pairwise and network calculations ($I^2 > 65\%$). Risk for reporting bias [Egger's test (t)/degrees of freedom (df)/ p : -2.9135, 21, <0.0001] was also important.

On the basis of the surface under the cumulative ranking area (SUCRA), there were differences between SZC (SUCRA

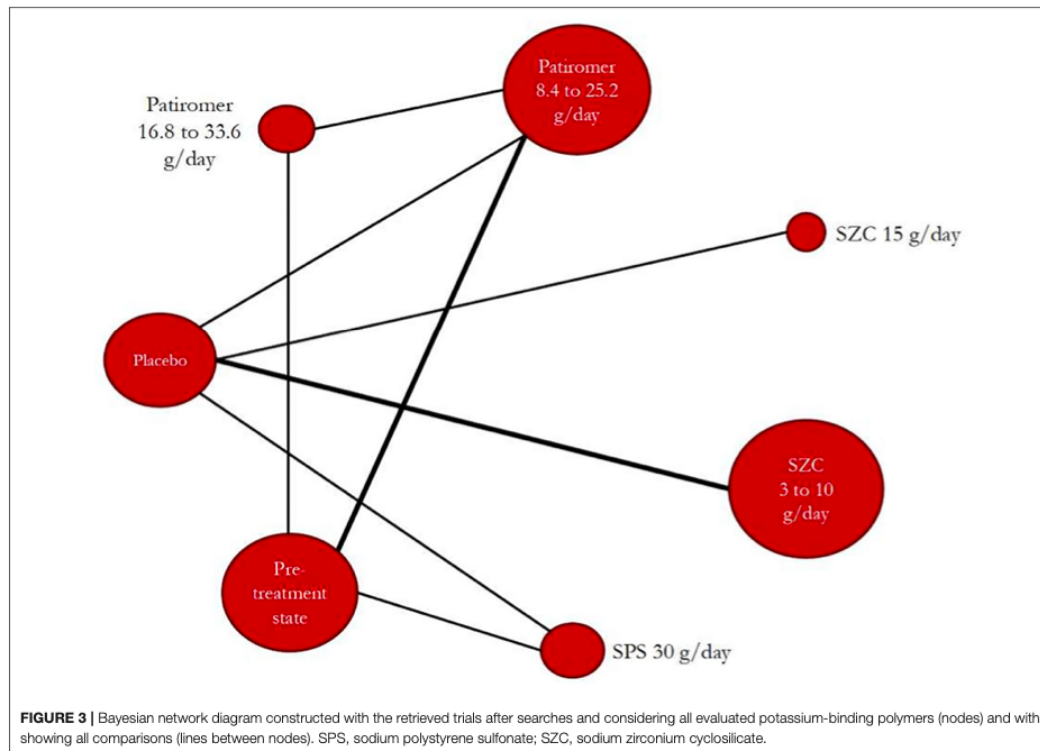
TABLE 1 | SUCRA-based ranking of the evaluated commercial potassium-binding polymers.

Drug intervention [†]	SUCRA [‡]
Potassium-binding polymers	Outcomes: A [§] /B [§]
SZC 15 g/day	0.8294/0.8524
SZC 3–10 g/day	0.7830/0.8025
Patiromer 8.4–25.2 g/day	0.6832/0.6959
Patiromer 16.8–33.6 g/day	0.5797/0.5348
SPS 30 g/day	0.3890/0.3557
Placebo	0.1317/0.1510
Pre-treatment state	0.0041/0.0177

[§]Normokalemia (sK⁺ 3.5–5.0 mEq/L) and [§]acceptable kalemia (sK⁺ ≤5.1 mEq/L) were the outcomes assessed at network level. [†]The commercial potassium-binding polymers analyzed were ranked according to probabilities for being the best, the second best, the third best, and so on $P(v = b)$, $b = 1, \dots, a$ following Markov chain Monte Carlo methods.

[‡]SUCRA for each polymer v out of the a competing polymers requires calculation of the a vector of the cumulative probabilities $cum_{v,b}$ to be among the b best drug, $b = 1, \dots, a$. SPS, sodium polystyrene sulfonate; SUCRA, surface under the cumulative ranking area; SZC, sodium zirconium cyclosilicate.

>0.78), patiromer (SUCRA >0.58), and SPS (SUCRA <0.39) regarding their effects on the assessed outcomes. Indeed, mathematically, these molecules were different with respect



to their capacity to achieve normokalemia and acceptable kalemia. However, such differences were more perceivable between either SZC or patiromer compared to SPS, so SZC and patiromer, respectively, were the best interventions against hyperkalemia (Table 1).

Figure 3 shows the Bayesian network diagram corresponding to the main analysis that shows the limited size of CT evidence, both in comparison density (thickness of lines according to the number of CTs in each comparison) and into the evidence for each potassium-binding polymer evaluated (node size according to the number of participants undergoing each polymer).

Second-Step Quantitative Analysis

As depicted in Figure 4, according to the SUCRA value, the dose of spironolactone can be increased up to 50 mg/day in normokalemic patients with HF or resistant hypertension (who may have or not CKD into KDIGO GFR categories G3a–G5, and were also receiving other RAASi), when such individuals ($n = 1,044$) were treated with patiromer 16.8–25.2 g/day (SUCRA=0.94) or patiromer 8.4–16.8 g/day (SUCRA = 0.41). However, the dose of spironolactone cannot be increased

when patiromer was not used (SUCRA = 0.15) (21–29, 37–40).

There were no data on SZC to perform calculations as those presented in Figure 4 for patiromer.

DISCUSSION

Important Messages

According to our findings, there were differences between potassium-binding polymers concerning their capacity to achieve normal or acceptable serum potassium levels in individuals with hyperkalemia (with independence to the safety profile of the studied molecules). When normokalemia was achieved, as a measurable benefit for those using RAASi, current evidence shows association between the use of patiromer for maintaining normokalemia (i.e., as prevention drug against hyperkalemia) and optimal dosing of spironolactone (an increase of up to 50 mg/day) in subjects with HF or resistant hypertension using RAASi and needing the addition of an MRA. Nevertheless, for the moment, such an association for the use of zirconium cyclosilicate was not assessable. The lack of evidence should thus promote more research destined to confirm benefits from this new polymer in order to enlarge the armamentarium for

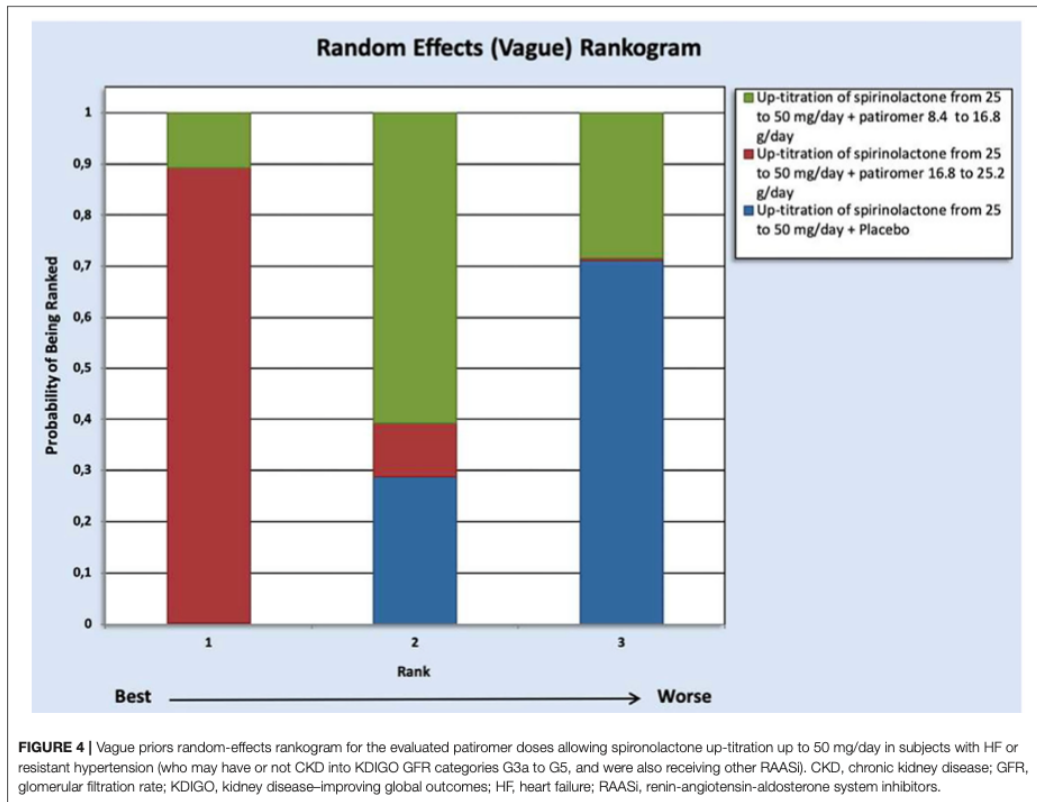


FIGURE 4 | Vague priors random-effects rankogram for the evaluated patiromer doses allowing spironolactone up-titration up to 50 mg/day in subjects with HF or resistant hypertension (who may have or not CKD into KDIGO GFR categories G3a to G5, and were also receiving other RAASI). CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; KDIGO, kidney disease-improving global outcomes; HF, heart failure; RAASI, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors.

managing patients affected by HF or resistant hypertension. These patients are commonly affected by CKD. In any case, all those needing treatment with RAASI who may be potentially at risk for hyperkalemia (e.g., patients with DM who may need treatment for proteinuria, patients with early hypertension, etc.) may also be included when assessing benefits for binding potassium.

This manuscript gathers and presents clinical trial evidence on the effectiveness of binding potassium. To our knowledge, this is the first dichotomous effects meta-analysis carried out on potassium-binding polymers that confirms findings from other summaries presenting data on conventional continuous outcomes (46–49). With a pharmacometrical perspective, the independent effects from the studied polymers and allowed doses are presented, in addition to the impact on optimizing treatment with RAASI requested by clinicians (50). In any case, even if more research is necessary to discern between benefits among all type of hyperkalemic patients, this study provides hard arguments to improve physicians' decision-making against this situation.

Hyperkalemia is associated with poorer clinical outcomes (51). Mainly caused by using RAASI and other hyperkalemia-inducing drugs such as β -blockers, heparin, etc. (52), hyperkalemia is more common in individuals with HF or resistant hypertension and CKD, especially when having DM (53–55). Therefore, by maintaining normokalemia, potassium-binding polymers may contribute to achieve better outcomes among those necessitating treatment with RAASI. In this sense, our findings show that hyperkalemia related to treatment by the combination of ACEi and/or ARBs with spironolactone is countered efficaciously by patiromer, and probably by zirconium cyclosilicate. Importantly, our analysis did not consider eplerenone, although its potential to induce hyperkalemia is probably similar to spironolactone (56–59), nor the first-in-class angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) sacubitril/valsartan that may be associated to moderate hyperkalemia in the cases of schemes including an MRA (60).

Hyperkalemia is a complication proper of CKD, as the kidneys are the main regulators of potassium homeostasis (61). In subjects with HF, DM, and in all those needing treatment

with RAASI, potassium excretion is impaired in a non-acute manner, such requiring dietary restriction and pharmacological interventions (e.g., potassium-binding polymers, use of drugs with improved hyperkalemic profile, avoidance of other drugs increasing serum potassium levels, etc.) (62). Therefore, given the known safety profile of new polymers, their efficacy against hyperkalemia should from now on be taken into account and, particularly, the benefit elucidated here for patiromer. Such effectiveness is pending to be clarified for SZC.

The benefit of using patiromer will likely to be extended to SZC. Sodium zirconium cyclosilicate was authorized for use by the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicine Agency (EMA) in 2018. Nevertheless, trial data on this new polymer as those already existing on patiromer are necessary. This analysis is, thus, a starting point and an inspiration of further evaluations on the benefit of these and other nanomolecules with interest by their profile to improve clinical outcomes. In any case, for the moment, results from the ongoing trial DIAMOND (NCT03888066) studying patiromer in 2,388 participants are expected, as they will contribute to clarify findings presented here. Regular updating of analyses like this is very important.

Strengths and Limitations

Current recommendations to perform systematic reviews (63) and the standards to present optimally findings from network meta-analysis (64) proposed by the PRISMA research group were followed (14, 15). A multiple parallel one-stage systematic review design was used to retrieve dichotomous data on the studied outcomes. Prospective updating of the three systematic review protocols registered at the International Prospective Register of Systematic Reviews PROSPERO guarantees the transparency of all our methods and the entire analysis (65), confirming non-duplicity of the evaluation (66), and preventing the apparition of undesirable reporting biases (67).

Therefore, conclusions from this first-published dichotomous data pooling analysis can provide strong arguments on the kindness of the drugs assessed. Nevertheless, prudence is requested to readers when interpreting all messages transmitted here, as various limitations should be honestly declared. For the interest of clinicians, there were no data on SZC to perform calculations as those presented for patiromer in order to clarify a clinical impact of SZC on better dosing of MRA. More research will thus provide clinicians of more tools to combat hyperkalemia. Even if strength is the systematic approach, proper limitations of all systematic reviews should also be mentioned. Heterogeneity is an important limitation (66). Hyperkalemia was the common denominator of this analysis, leading to present effect sizes considering patients not only affected by HF or resistant hypertension; however, heterogeneity leads to present a benefit of binding potassium only for a subgroup of 1044 individuals with either HF or resistant hypertension (not for all patients with or at risk for hyperkalemia). A low inconsistency may influence in some degree the reliability of findings presented here, even if it is probably a reflection of heterogeneity (68). Publication bias was also observed and measured, and it is a discouraging finding, leading to overly optimistic conclusions

in a meta-analysis (69): It is important to note, however, that our assessments include trials of <1,000 participants, so this study contributes to clarify potential false substantial effects reported by small trials (70). Furthermore, restricted evidence was an important problem to perform calculations that may be noted in effect sizes of overlapping doses of patiromer. In this context, the results obtained in our analysis, considering the outcome definitions that are in accordance to established limits in guidelines and studies (71–80), may change when performing calculations that consider other upper limits of normal (ULN) for serum potassium levels. Finally, non-assessable data on CPS involving patients before dialysis and on CPS and SPS involving patients undergoing dialysis may be considered also as arguments of restricted evidence.

Research Opportunities

The potential of zirconium cyclosilicate should be explored further, as no data exist to assess properly its capacity to optimize the dosing of RAASI, contrarily as it occurs for patiromer. In any case, considering their safety profile, new potassium-binding polymers may be considered as clinically relevant nanomolecules. In this way, regular intervals updating of evidence will be particularly important to improve the treatment of susceptible patient populations as those involved in this study, which may include observational evidence, if required (81).

Findings presented here correspond only to analyses carried out on clinical trials. This study belongs to an ongoing project aiming to assess clinical trial evidence and observational real-life evidence on the effectiveness of all commercial potassium-binding polymers, as performed by our team in a previous project (82), so further results are pending to be presented.

CONCLUSIONS

This manuscript presents findings from the first dichotomous data pooling analysis on the effectiveness of binding potassium. The assessed molecules were different with respect to their capacity to achieve normokalemia ($sK^+ 3.5\text{--}5.0\text{ mEq/L}$) and acceptable kalemia ($sK^+ \leq 5.1\text{ mEq/L}$) in individuals with hyperkalemia ($sK^+ > 5.1\text{ mEq/L}$), and current evidence shows that patiromer can lead to the optimal dosing of spironolactone (and probably of other MRA) into schemes based on RAASI used by individuals with HF or resistant hypertension. These patients commonly have CKD. For the moment, there is no evidence to conclude that using zirconium cyclosilicate may allow optimizing treatment with MRA in RAASI-based schemes needing these patients. The lack of evidence should thus promote more research destined to confirm the benefits from this new polymer in order to enlarge options to control hyperkalemia. More research is also necessary to discern between the benefits of binding potassium among all type of hyperkalemic patients, for example, patients with DM who may need treatment for proteinuria, patients with early hypertension, etc. Future meta-analyses for updating findings presented here require more research for more homogenous findings on interventions against hyperkalemia.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/**Supplementary Material**, further inquiries can be directed to the corresponding author/s.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

EG-A, FH-G, FÁ, and FL-S developed the hypothesis and study design. AM-B-M, AN-R, DF-Z, DM-G, EB-M, EG-A, FP, FL-S, JB-M, JG-V, MC, and MP performed the literature searches and/or screened papers. CO-S, FH-G, FÁ, and MC performed the data analyses. All authors contributed to the drafting and critical revision of all manuscript versions.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank B. Muñoz (Clinical Epidemiology Support Office, Sanidad de Castilla y León, Zamora, Spain) and Begoña Valdés (Pharmacological Big Data Laboratory, University of Valladolid, Valladolid, Spain) who helped coordinate the data retrieval.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.686729/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Sarwar CMS, Papadimitriou L, Pitt B, Piña I, Zannad F, Anker SD, et al. Hyperkalemia in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. (2016) 68:1575–89. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.060
- House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int*. (2019) 95:1304–17. doi: 10.1016/j.kint.2019.02.022
- Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, Bakris G, Ritz E, Covic A, et al. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet*. (2015) 386:1588–98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00418-3
- Evans M, Palaka E, Furland H, Bennett H, Linde C, Qin L, et al. The value of maintaining normokalaemia and enabling RAASi therapy in chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. (2019) 20:31. doi: 10.1186/s12882-019-1228-y
- Orso F, Fabbri G, Maggioni AP. Epidemiology of heart failure. *Handb Exp Pharmacol*. (2017) 243:15–33. doi: 10.1007/164_2016_74
- Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Sime PS, Francis I, Bigna JJ. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart*. (2019) 105:98–105. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313599
- Zannad F, Ferreira JP, Pitt B. Potassium binders for the prevention of hyperkalemia in heart failure patients: implementation issues and future developments. *Eur Heart J Suppl*. (2019) 21:A55–A60. doi: 10.1093/eurheartj/suy034
- Butler J, Khan MS, Anker SD. Novel potassium binders as enabling therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail*. (2019) 21:550–2. doi: 10.1002/ehf.1474
- Mills EJ, Thorlund K, Ioannidis JPA. Demystifying trial networks and network meta-analysis. *BMJ*. (2013) 346:f2914. doi: 10.1136/bmj.f2914
- Herrera-Gómez F, Chimenó MM, Martín-García D, Lizaraso-Soto F, Maurtua-Briseño-Meiggs Á, Grande-Villoria J, et al. Cholesterol-lowering treatment in chronic kidney disease: multistage pairwise and network meta-analyses. *Sci Rep*. (2019) 9:8951. doi: 10.1038/s41598-019-45431-5
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. (2015) 350:g7647. doi: 10.1136/bmj.g7647
- Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med*. (2015) 162:777–84. doi: 10.7326/M14-2385
- Higgins J, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration. (2011). Available online at: www.handbook.cochrane.org (accessed March 10, 2020).
- Brown S, Hutton B, Clifford T, Coyle D, Grima D, Wells G, et al. A Microsoft-Excel-based tool for running and critically appraising network meta-analyses—an overview and application of NetMetaXL. *Syst Rev*. (2014) 3:110. doi: 10.1186/2046-4053-3-110
- Systematic Reviews: Centre for Reviews and Dissemination's (CRD). *Guidance for Undertaking Reviews in Health Care*. University of York: York, UK. (2008). Available online at: https://york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf (accessed March 10, 2020).
- Bushinsky DA, Williams GH, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Garza D, et al. Patiromer induces rapid and sustained potassium lowering in patients with chronic kidney disease and hyperkalemia. *Kidney Int*. (2015) 88:1427–33. doi: 10.1038/ki.2015.270
- Bushinsky DA, Bakris GL, Williams GH, Pitt B, Mayo MR, Garza D, et al. SA-PO153: Patiromer induced a rapid onset of action and sustained K+ lowering throughout the dosing period in CKD patients with hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol*. (2014) 25:669A. Available online at: <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/archives/KW14Abstracts.pdf>
- Pergola PE, Spiegel DM, Warren S, Yuan J, Weir MR. Patiromer lowers serum potassium when taken without food: comparison to dosing with food from an open-label, randomized, parallel group hyperkalemia study. *Am J Nephrol*. (2017) 46:323–32. doi: 10.1159/000481270
- Bushinsky DA, Spiegel DM, Yuan J, Warren S, Fogli J, Pergola PE. Effects of the potassium-binding polymer patiromer on markers of mineral metabolism. *Clin J Am Soc Nephrol*. (2019) 14:103–10. doi: 10.2215/CJN.04500418
- Kloner RA, Gross C, Yuan J, Conrad A, Pergola PE. Effect of patiromer in hyperkalemic patients taking and not taking RAAS inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. (2018) 23:524–31. doi: 10.1177/1074248418788334
- Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med*. (2015) 372:211–21. doi: 10.1056/NEJMoa1410853
- Weir MR, Mayo MR, Garza D, Arthur SA, Berman L, Bushinsky D, et al. Effectiveness of patiromer in the treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease patients with hypertension on diuretics. *J Hypertens*. (2017) 35 (Suppl 1):S57–S63. doi: 10.1097/HJH.0000000000001278
- Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, Garza D, Mayo MR, Stasiv Y, et al. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. *Eur J Heart Fail*. (2015) 17:1057–65. doi: 10.1002/ehf.402
- Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. FR-PO792: patiromer lowers serum K+ and prevents recurrent hyperkalemia in patients with diabetes and CKD on RAAS inhibitors: subgroup results. *J Am Soc Nephrol*. (2014) 25:550A–551A. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.11.011
- Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. FR-PO810: patiromer reduced RAASi dose discontinuations in CKD patients with moderate-to-severe hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol*. (2014) 25:555A–556A. doi: 10.1016/j.kisu.2016.01.004
- Weir MR, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Wilson DJ, et al. TH-OR035: patiromer lowers serum K+ and prevents recurrent hyperkalemia in CKD patients ≥65 years of age on RAAS inhibitors. *J Am Soc Nephrol*.

- (2015) 26:10A. Available online at: <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/archives/KW15Abstracts.pdf>
27. Weir MR, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Arthur SA, Berman L, et al. TH-PO658: chronic diuretic therapy does not impair the effectiveness of patiromer in hyperkalemic patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* (2015) 26:240A. Available online at: <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/archives/KW15Abstracts.pdf>
 28. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, et al. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA.* (2015) 314:151–61. doi: 10.1001/jama.2015.7446
 29. Pitt B, Bakris GL, Weir MR, Freeman MW, Lainscak M, Mayo MR, et al. Long-term effects of patiromer for hyperkalaemia treatment in patients with mild heart failure and diabetic nephropathy on angiotensin-converting enzymes/angiotensin receptor blockers: results from AMETHYST-DN. *ESC Heart Fail.* (2018) 5:592–602. doi: 10.1002/ehf2.12292
 30. Ash SR, Singh B, Lavin PT, Stavros F, Rasmussen HS. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient. *Kidney Int.* (2015) 88:404–11. doi: 10.1038/ki.2014.382
 31. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med.* (2015) 372:222–31. doi: 10.1056/NEJMoa1411487
 32. Tumlin JA, Kosiborod M, Pergola PE, Qunibi W, Packham DK, Roger SD, et al. SA-PO1101: long-term (52-Week) efficacy and safety of ZS-9 in the treatment of hyperkalemia: Interim results from a phase 3 open-label, multi-center, multi-dose maintenance study. *J Am Soc Nephrol.* (2015) 26:B6. Available online at: <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/archives/KW15Abstracts.pdf>
 33. Fishbane S, Pergola PE, Packham DK, Roger SD, Lerma E, Butler J, et al. TH-PO1112: efficacy and safety of sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalemia: 12-month, open-label, phase 3 study. *J Am Soc Nephrol.* (2017) 28:390. Available online at: <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/archives/KW17Abstracts.pdf>
 34. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, Qunibi WY, Spinowitz B, Packham D, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA.* (2014) 312:2223–33. doi: 10.1001/jama.2014.15688
 35. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, Piña IL, McCullough PA, Filippatos G, et al. 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. *Eur J Heart Fail.* (2015) 17:1050–6. doi: 10.1002/ehf.300
 36. Lepage L, Dufour A-C, 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) 10:2136–42. doi: 10.2215/CJN.03640415
 37. Pitt B, Bushinsky DA, Kitzman DW, Ruschitzka F, Metra M, Filippatos G, et al. Evaluation of an individualized dose titration regimen of patiromer to prevent hyperkalemia in patients with heart failure and chronic kidney disease. *ESC Heart Fail.* (2018) 5:257–66. doi: 10.1002/ehf2.12265
 38. Pitt B, Bushinsky D, Halfon S, Kitzman D, Lainscak M, Mathur V, et al. A multicenter study of dose titration of the oral potassium binder rly5016 to maintain normal serum potassium in patients with heart failure and chronic kidney disease treated with renin-angiotensin-aldosterone inhibitors and/or beta-blockers. *J Am Coll Cardiol.* (2011) 57:E301. doi: 10.1016/S0735-1097(11)60301-X
 39. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang I-Z, et al. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J.* (2011) 32:820–8. doi: 10.1093/eurheartj/ehq502
 40. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* (2019) 394:1540–50. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32135-X
 41. Li X, Xu G, Lin H, Hu Z, Yu X, Xing C, et al. MP341: Calcium polystyrene sulfonate in treating hyperkalemia patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant.* (2013) 28:i405. doi: 10.1093/ndt/gfr140
 42. Nasir K, Ahmad A. Treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease: a comparison of calcium polystyrene sulphonate and sodium polystyrene sulphonate. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* (2014) 26:455–58.
 43. Nakayama Y, Ueda K, Yamagishi S-I, Sugiyama M, Yoshida C, Kurokawa Y, et al. Compared effects of calcium and sodium polystyrene sulfonate on mineral and bone metabolism and volume overload in pre-dialysis patients with hyperkalemia. *Clin Exp Nephrol.* (2018) 22:35–44. doi: 10.1007/s10157-017-1412-y
 44. Wang J, Lv M-M, Zach O, Wang L-Y, Zhou M-Y, Song G-R, et al. Calcium-polystyrene sulfonate decreases inter-dialytic hyperkalemia in patients undergoing maintenance hemodialysis: a prospective, randomized, crossover study. *Ther Apher Dial.* (2018) 22:609–16. doi: 10.1111/1744-9987.12723
 45. Gruy-Kapral C, Emmett M, Santa Ana CA, Porter JL, Fordtran JS, Fine KD. Effect of single dose resin-cathartic therapy on serum potassium concentration in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* (1998) 9:1924–30. doi: 10.1681/ASN.V9101924
 46. Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J. Systematic review and meta-analysis of patiromer and sodium zirconium cyclosilicate: a new armamentarium for the treatment of hyperkalemia. *Pharmacotherapy.* (2017) 37:401–11. doi: 10.1002/phar.1906
 47. Palaka E, Leonard S, Buchanan-Hughes A, Bobrowska A, Langford B, Grandy S. Evidence in support of hyperkalaemia management strategies: a systematic literature review. *Int J Clin Pract.* (2018) 72:e13052. doi: 10.1111/ijcp.13052
 48. Das S, Dey JK, Sen S, Mukherjee R. Efficacy and safety of patiromer in hyperkalemia: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pract.* (2018) 31:6–17. doi: 10.1177/0897190017692921
 49. Varallo FR, Trombottto V, Lucchetta RC, Mastroianni P de C. Efficacy and safety of the pharmacotherapy used in the management of hyperkalemia: a systematic review. *Pharm Pract.* (2019) 17:1361. doi: 10.18549/PharmPract.2019.1.1361
 50. Llubani R, Vukadinović D, Werner C, Marx N, Zewinger S, Böhm M. Hyperkalaemia in heart failure-pathophysiology, implications and therapeutic perspectives. *Curr Heart Fail Rep.* (2018) 15:390–7. doi: 10.1007/s11897-018-0413-9
 51. Kovcsdy CP, Matsushita K, Sang Y, Brunskill NJ, Carrero JJ, Chodick G, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis consortium meta-analysis. *Eur Heart J.* (2018) 39:1535–42. doi: 10.1093/eurheartj/ehy100
 52. Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N, Slim R, Hmouda H. Drug-induced hyperkalemia. *Drug Saf.* (2014) 37:677–92. doi: 10.1007/s40264-014-0196-1
 53. Takaichi K, Takemoto F, Ubara Y, Mori Y. Analysis of factors causing hyperkalemia. *Intern Med.* (2007) 46:823–9. doi: 10.2169/internalmedicine.46.6415
 54. Loutradis C, Tolika P, Skodra A, Avdelidou A, Sarafidis PA. Prevalence of hyperkalemia in diabetic and non-diabetic patients with chronic kidney disease: a nested case-control study. *Am J Nephrol.* (2015) 42:351–60. doi: 10.1159/000442393
 55. Belmar Vega L, Galabía ER, Bada da Silva J, Bentanachs González M, Fernández Fresnedo G, Piñera Haces C, et al. Epidemiology of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Nefrología.* (2019) 39:277–86. doi: 10.1016/j.nefro.2018.11.014
 56. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* (2003) 348:1309–21. doi: 10.1056/NEJMoa030207
 57. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM, DiCarlo L, Mukherjee R, EPHEUSUS Investigators. Serum potassium and clinical outcomes in the eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHEUSUS). *Circulation.* (2008) 118:1643–50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778811
 58. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* (2011) 364:11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492
 59. Eschaliier R, McMurray JJV, Swedberg K, van Veldhuisen DJ, Krum H, Pocock SJ, et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for

- hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* (2013) 62:1585–93. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.086
60. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, McMurray JVV, Packer M, Swedberg K, et al. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *JAMA Cardiol.* (2017) 2:79–85. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4733
61. De Nicola L, Di Lullo L, Paoletti E, Cupisti A, Bianchi S. Chronic hyperkalemia in non-dialysis CKD: controversial issues in nephrology practice. *J Nephrol.* (2018) 31:653–64. doi: 10.1007/s40620-018-0502-6
62. Kim G-H. Pharmacologic treatment of chronic hyperkalemia in patients with chronic kidney disease. *Electrolyte Blood Press.* (2019) 17:1–6. doi: 10.5049/EBP.2019.17.1.1
63. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* (2009) 6:e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
64. Hutton B, Salanti G, Chaimani A, Caldwell DM, Schmid C, Thorlund K, et al. The quality of reporting methods and results in network meta-analyses: an overview of reviews and suggestions for improvement. *PLoS ONE.* (2014) 9:e92508. doi: 10.1371/journal.pone.0092508
65. Stewart L, Moher D, Shekelle P. Why prospective registration of systematic reviews makes sense. *Syst Rev.* (2012) 1:7. doi: 10.1186/2046-4053-1-7
66. Moher D. The problem of duplicate systematic reviews. *BMJ.* (2013) 347:f5040. doi: 10.1136/bmj.f5040
67. Kirkham JJ, Altman DG, Williamson PR. Bias due to changes in specified outcomes during the systematic review process. *PLoS ONE.* (2010) 5:e9810. doi: 10.1371/journal.pone.0009810
68. Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods.* (2013) 4:291–323. doi: 10.1002/jrsm.1085
69. Sterne JA, Gavaghan D, Egger M. Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *J Clin Epidemiol.* (2000) 53:1119–29. doi: 10.1016/S0895-4356(00)00242-0
70. Ioannidis JPA. Why most discovered true associations are inflated. *Epidemiology.* (2008) 19:640–8. doi: 10.1097/EDE.0b013e31818131e7
71. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* (2009) 169:1156–62. doi: 10.1001/archinternmed.2009.132
72. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America. *J Am Coll Cardiol.* (2017) 70:776–803. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509
73. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC)/developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* (2016) 37:2129–200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
74. National Kidney Foundation. Guideline 11: Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in CKD. In: K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. (2002). Available online at: https://www.kidneyfoundation.org/professionals/KDOQI/guidelines_bp/guide_11.htm (accessed June 2, 2021).
75. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [UK]. Chronic kidney disease (CG73): Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. (2008). Available online at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg73> (accessed June 2, 2021).
76. Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JB, Collins SP, Ezekowitz JA, et al. HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail.* (2010) 16:e1–194. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.04.004
77. Weinberg JM, Appel LJ, Bakris G, Gassman JJ, Greene T, Kendrick CA, et al. Risk of hyperkalemia in nondiabetic patients with chronic kidney disease receiving antihypertensive therapy. *Arch Intern Med.* (2009) 169:1587–94. doi: 10.1001/archinternmed.2009.284
78. Iino Y, Hayashi M, Kawamura T, Shiigai T, Tomino Y, Yamada K, et al. Renoprotective effect of losartan in comparison to amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension—a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) study. *Hypertens Res.* (2004) 27:21–30. doi: 10.1291/hyres.27.21
79. Miao Y, Dobre D, Heerspink HJL, Brenner BM, Cooper ME, Parving H-H, et al. Increased serum potassium affects renal outcomes: a post hoc analysis of the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *Diabetologia.* (2011) 54:44–50. doi: 10.1007/s00125-010-1922-6
80. Avapro [package insert]. Bridgewater, NJ: sanofi-aventis U.S. LLC. (2012). Available online at: <https://products.sanofi.us/avapro/avapro.pdf> (accessed June 2, 2021).
81. O'Neil M, Berkman N, Hartling L, Chang S, Anderson J, Motu'apuaka M, et al. Observational evidence and strength of evidence domains: case examples. *Syst Rev.* (2014) 3:35. doi: 10.1186/2046-4053-3-35
82. Bernuy-Guevara C, Chehade H, Muller YD, Vionnet J, Cachat F, Guzzo G, et al. The inhibition of complement system in formal and emerging indications: results from parallel one-stage pairwise and network meta-analyses of clinical trials and real-life data studies. *Biomedicines.* (2020) 8:355. doi: 10.3390/biomedicines8090355

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2021 Lizaraso-Soto, Gutiérrez-Abejón, Bustamante-Munguira, Martín-García, Chimeno, Nava-Rebollo, Maurtua-Briseño-Meiggs, Fernández-Zoppino, Bustamante-Munguira, de Paz, Grande-Villoria, Ochoa-Sangrador, Pascual, Álvarez and Herrera-Gómez. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.