

LAS TOXINAS UREMICAS

Dr. Miguel Rondón Nucete

Unidad de Nefrología, Diálisis y Transplante Renal. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela.

El síndrome urémico constituye una compleja asociación de anomalías bioquímicas y fisiopatológicas, debido a la acumulación de un importante número de sustancias como resultado de la disminución de la filtración glomerular y de otros factores en relación con la disfunción renal. El propósito del presente trabajo es el de hacer una actualización sobre las toxinas urémicas recordando que además de la retención de estas toxinas también puede existir déficit de otras sustancias indispensables para la homeostasia del organismo (1). Un importante número de sustancias se acumula en la insuficiencia renal y la mayoría de ellas ejercen un efecto deletéreo sobre las múltiples funciones fisiológicas y bioquímicas de todos los sistemas orgánicos, por lo cual el síndrome urémico resulta así de la acumulación global de varias sustancias y no de una sola sustancia, de manera tal que la urea y la creatinina que son los marcadores habituales de la insuficiencia renal no constituyen quizás las más representativas de las toxinas urémicas (2). En la primera parte de este artículo se señalan las características de algunas toxinas urémicas conocidas desde hace tiempo y en la parte final se hará hincapié en la homocisteína como toxina urémica ahora ya mejor estudiada. En este sentido se considera que los principales productos de la retención en la uremia son: la urea, la creatinina, la pseudo-uridina (3), la metilguanidina y otras guanidinas, el sulfato de indoxilo, el ácido orto-hipúrico (4,5), ciertos péptidos (6), la hormona paratiroidea, la beta 2 microglobulina, las poliaminas (7), las purinas, los fenoles e índoles, los fosfatos, los ácidos urofránicos (8), los oligoelementos, la dimetilarginina (9), los oxalatos (10), la glomerulopresina (11), el óxido nítrico y la homocisteína. La urea es un marcador útil de la retención de los solutos urémicos y de su extracción en los pacientes dializados. Se han observado síntomas de toxicidad tales como cefaleas, vómitos, cansancio cuando los pacientes eran dializados con líquidos que contenían grandes cantidades de urea (12), sin embargo en general se acepta que la urea no es realmente tóxica sino a concentraciones más elevadas de las que normalmente se encuentran en los pacientes en insuficiencia renal crónica. Estudios multicéntricos dentro del programa del National Cooperative Dialysis Study (NCDS) en los Estados Unidos muestran una correlación directa entre la cinética de la urea y la morbilidad de los pacientes bajo hemodiálisis crónica (13). La creatinina que es un producto del metabolismo muscular es precursor de ciertos compuestos tóxicos como la metilguanidina sin embargo un efecto tóxico propio de la creatinina no ha sido demostrado y en los pacientes dializados una baja mortalidad y morbilidad ha sido asociadas directamente a una creatinina prediálisis elevada (2,14). El ácido guanidinosuccínico y la metilguanidina se encuentran elevados en el suero de los pacientes urémicos a niveles que son tóxicos *in vitro* y por ejemplo el ácido guanidinosuccínico se encuentra elevado hasta 30 veces su valor normal en pacientes en insuficiencia renal crónica (15,16). Entre otros efectos tóxicos el ácido guanidinosuccínico inhibe la producción del calcitriol (17). El sulfato de indoxilo desempeña un papel importante en la disminución de la unión de los medicamentos a las proteínas y en la alteración del transporte celular de los ácidos orgánicos (1). La parathormona (PTH) cumple con los criterios de una toxina urémica y así una de las mayores alteraciones

hormonales en la uremia es un estado de hiperparatiroidismo secundario y elevación en el plasma de los niveles de PTH. Existen evidencias fisiológicas y moleculares que avalan el concepto que la PTH ejerce su efecto sobre casi todos los órganos y origina: (1) un aumento de la concentración intracelular del calcio; (2) una modificación de la permeabilidad, de la integridad y de la renovación de los fosfolípidos de las membranas celulares; (3) estimula la producción del AMPc; (4) calcificaciones en los tejidos blandos, al aumentar el producto fosfocalcico y (5) aumenta el catabolismo proteico (18). La amiloidosis de la diálisis es una complicación grave de la uremia que aparece en los pacientes tratados por hemodiálisis crónica. Las fibrillas amiloideas constituidas de β -2-microglobulina se depositan selectivamente en los tejidos osteoarticulares y conducen a la destrucción del hueso y las articulaciones lo cual se desarrolla en dos etapas la primera es asintomática y la segunda es sintomática y se acompaña de una reacción inflamatoria de monocitos/macrófagos alrededor de los depósitos de la sustancia amiloidea (19, 20). Varios análogos de las purinas se retienen en la uremia, la xantina y la hipoxantina contribuyen a la pérdida del apetito y del peso del paciente y recientemente se ha demostrado que las purinas participan en la alteración de la producción y del metabolismo del calcitriol (1, 21). El ácido fenólico puede inhibir varios sistemas enzimáticos con relación al metabolismo cerebral, además participan en las alteraciones de la agregación plaquetaria de la uremia y finalmente inhiben la producción de radicales oxigenados activos por los fagocitos (1, 22). Un nivel elevado de fosfatos orgánicos puede causar prurito e hiperparatiroidismo (23). Los oligoelementos se pueden acumular en la uremia, entre ellos el más conocido es el aluminio que puede originar la encefalopatía aluminica y al competir con el calcio en la matriz ósea origina osteomalacia (23). El óxido nítrico puede ser responsable de la hipotensión durante la diálisis y se ha sugerido un papel importante del óxido nítrico en la tendencia al sangramiento de los uremicos (24). La homocisteína es un ácido aminado que se forma durante el metabolismo de la metionina y sus niveles están muy aumentados en el curso de la insuficiencia renal crónica (25). La homocisteína ejerce propiedades aterogénicas y protrombóticas quizás debido a un efecto directo sobre las células endoteliales o también puede estimular la proliferación de las células vasculares lisas (26, 27). La homocisteína debe ser considerada como una toxina uremica y su concentración plasmática muy elevada en la insuficiencia renal crónica podría explicar la alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares en estos pacientes (28).

REFERENCIAS

1. - Vanholder R. Toxines urémiques. Actualités Néphrologiques de l'hôpital Necker. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 279-301, 1996.
- 2.- Yokozawa T, Fujitsuka N, Oura H. Studies on the precursor of methylguanidine in rats with renal failure. Nephron. 58: 90-94, 1991.
- 3.- Dzurik R, Spustova V, Ladjova I. Inhibition of glucose utilization in isolated rats soleus muscle by pseudouridine: implication for renal failure. Nephron. 65: 108-110, 1993.
- 4.- Vanholder R, Van Landschoot N, De Smet R, Schoots A, Ringoir S. Drug protein binding in chronic renal failure: evaluation of nine drugs. Kidney Int, 33: 996-1004, 1988.

- 5.- Zimmerman L, Bergstrom J, Jornvall H. A method for separation of middle molecules by high performance liquid chromatography: application in studies of glucuronyl-o-hydroxyhippurate in normal and uremic subjects. *Clin Nephrol*, 25: 94-100, 1986.
- 6.- Haag-Weber M, Mai B, Horl WH. Impaired cellular host defence in peritoneal dialysis by two granulocyte inhibitory proteins. *Nephrol Dial Transplant*, 9: 1769-1773, 1994.
- 7.- Kushner D, Beckman B, Nguyen L, Chen S, Della Santina C, Husserl F et al. Polyamines in the anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int*, 39: 725-732, 1991.
- 8.- Niwa T, Aiuchi T, Nakaya K, Emoto Y, Miyazaki T, Maeda K. Inhibition of mitochondrial respiration by furancarboxylic acid accumulated in uremic serum in its albumin-bound and non-dialysable form. *Clin Nephrol*, 39: 92-96, 1993.
- 9.- Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 339: 572-575, 1992.
- 10.- Costello JF, Sadovnic MJ, Cottingham EM. Plasma oxalate levels rise in hemodialysis patients despite increased oxalate removal. *J Am Soc Nephrol*, 1: 1289-1298, 1991.
- 11.- Zhou XJ, Vaziri ND, Kaupke CJ. Effects of chronic renal failure and hemodialysis on plasma glomerulopressin. *Int J Artif Organs*. 16: 180-184, 1993.
- 12.- Johnson WJ, Hagge WW, Wagoner RD, Dinapoli RP, Rosevaer JW. Effects of urea loading in patients with far-advanced renal failure. *Mayo Clin Proc*, 47: 21-29, 1972.
- 13.- Owen WF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, 329: 1001-1006, 1993.
- 14.- Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis*, 15: 458-482, 1990.
- 15.- De Deyn PP, Marescau B, Swartz RD, Hogaerth R, Possemiers I, Lowenthal A. Serum guanidino compound levels and clearances in uremic patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron*. 54: 307-312, 1990.
- 16.- Man NK, Rondon-Nucete MR, Kamoun P, Pleau JM, Zingraff J, Jungers P. L'acide guanidino-succinique chez les urémiques traités par hémodialyse périodique. *J Urol Nephrol*, 78: 750-755, 1972.
- 17.- Hsu CH, Patel S. Factors influencing calcitriol metabolism in renal failure. *Kidney Int*, 37: 44-50, 1990.
- 18.- Massry SG, Smogorzewski. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Seminars in Nephrology*. 14: 219-231, 1994.
- 19.- Jadoul M, Garbar C, Noel H, Sennesael J, Vanholder R, Rorive G et al. Histological prevalence of β 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: a prospective post-mortem study. *Kidney Int*, 51: 1928-1932, 1997.
- 20.- Miyata T, Kurokawa K, Van Ypersele de Strihou C. "Stress carbonylé" et complications à long terme de l'urémie. *Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker, Flammarion Médecine-Sciences Paris*, 247-253, 1998.
- 21.- Hsu CH, Patel SR, Young EW, Vanholder R. Effects of purine derivatives on calcitriol metabolism in rats. *Am J Physiol*, 260: F596-F601, 1991.
- 22.- Vanholder R, De Smet R, Waterloos MA, Van Landschoot N, Vogeleere P, Hoste E et al. Mechanisms of uremic inhibition of phagocyte reactive species production: characterization of role of p-cresol. *Kidney Int*, 47: 510-517, 1995.

- 23.- Vanholder R, De Smet R, Hsu CH, Vogeleere P, Ringoir S. Uremic toxicity: the middle molecule hypothesis revisited. *Seminars in Nephrology*. 14: 205-218, 1994.
- 24.- Remuzzi G, Perico N, Zoja C, Corna D, Macconi D, Vigano GL. Role of endothelium-derived nitric oxide in the bleeding tendency of uremia. *J Clin Invest*, 86: 1768-1771, 1990.
- 25.- Chauveau P, Chadeaux B, Coudé M, Aupetit J, Hannedouche T, Kamoun P et al. Hyperhomocysteinemia a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int*, 43: S72-S77, 1993.
- 26.- Berman RS, Martin W. Arterial endothelial barrier dysfunction: actions of homocysteine and the hypoxanthine-xanthine oxidase free radical generating system. *Br J Pharmacol*, 108: 920-926, 1993.
- 27.- Tsai JC, Wang H, Perrella MA, Yoshizumi M, Sibinga NE, Tan LC et al. Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*, 97: 146-153, 1996.
- 28.- Hannedouche T, Kunz K, Muller S, Chantrel F. Homocystéine et insuffisance rénale. *Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 227-245, 1998.