

## Captore de toxinas urémicas en el futuro del tratamiento de la enfermedad renal crónica

Dr. Miguel Hueso Val

Servicio de Nefrología. Hospital Universitari de Bellvitge. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL). L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

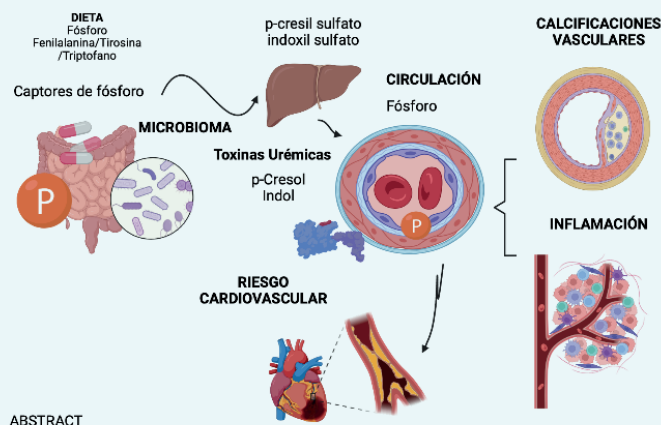
✉ [mhueso@idibell.cat](mailto:mhueso@idibell.cat)

### Palabras clave:

Fósforo, toxinas urémicas, microbiota, estrés oxidativo, inflamación, aterosclerosis, diálisis.

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) presentan calcificaciones vasculares y una elevada morbimortalidad cardiovascular respecto a la población general. Las alteraciones del metabolismo mineral son consideradas uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, pero también han sido implicadas el estrés oxidativo (EOx) y la inflamación crónica. Los captore de fósforo pueden añadir al efecto beneficioso de controlar la absorción de fósforo, la disminución de la absorción de toxinas urémicas y contribuir a reducir el EOx y la inflamación. Todos estos datos abren el horizonte a nuevos tratamientos de la ERC basados en captore de toxinas urémicas (Figura 1).

Figura 1. Interacción entre captore de fósforo y toxinas urémicas en la inflamación y el riesgo cardiovascular.



ABSTRACT

## ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y ESTRÉS OXIDATIVO

El fósforo está considerado un factor importante de riesgo cardiovascular, por lo que la dieta y el uso de captore de fósforo es una práctica habitual. Sin embargo, no todos los captore de fósforo son iguales, ya que se ha observado una menor mortalidad de los captore no cálcicos, sugiriendo que pueden contribuir otros factores<sup>1</sup>, como los relacionados con la retención de toxinas urémicas, el aumento de los radicales libres (RL), la reducción de antioxidante y la inflamación<sup>2</sup>.

## DEFINICIÓN DE ESTRÉS OXIDATIVO Y ANTIOXIDANTES

El EOX es un proceso caracterizado por el desequilibrio entre la producción de RL que se generan durante el metabolismo celular y los antioxidante. Los RL son átomos altamente inestable y reactivos que pueden afectar a la fisiología de las células. Los sistema antioxidante contrarrestan la acción de los RL y se definen como sustancia que previenen o retardan la oxidación de un sustrato.

Se han clasificado en primario si previenen la formación de los RL y capturan los compuesto que propician su transformación en radicales más dañinos, como, por ejemplo, las enzimas superóxido-dismutasa, catalasa y glutatión-peroxidasa. Por otro lado, los antioxidante secundario actúan cediendo electrones para que el RL sea menos reactivo y fácil de eliminar. Entre los antioxidante secundario, hay endógenos, como los estrógenos, el ácido úrico y la bilirrubina, o exógenos, como las vitaminas.

## CAPTORES DE TOXINAS URÉMICAS, MICROBIOMA Y ESTRÉS OXIDATIVO

El sevelámero es una resina de intercambio aniónico no absorbible, libre de metales y de calcio, que está compuesto de múltiples amina, separadas por un carbono del esqueleto del polímero, que se ionizan parcialmente en el intestino e interactúan con moléculas de fosfato mediante enlaces iónicos y de hidrógeno. Estudios clínicos aleatorizados han mostrado que sevelámero, en comparación con los captore de fósforo basados en calcio, disminuyen la progresión de las calcificaciones vasculares y ofrecen una mejor supervivencia en los paciente en diálisis<sup>3-7</sup>. En consecuencia, las guías clínicas actuales (*Kidney Disease Improving Global Outcomes* [KDIGO], 2017) sugieren la restricción de sales cálcicas para reducir el fosfato (con un nivel de evidencia 2B, es decir, moderado)<sup>8</sup>.

Sin embargo, se han descrito otros efectos adicionales más allá del control del fósforo que permite reducir la inflamación, el estrés oxidativo y el estímulo aterogénico, como son la absorción inespecífica de sustancia como los producto final de glicación avanzada, las toxinas bacterianas y los ácido biliar<sup>9</sup>.

También se ha observado que el sevelámero tiene un impacto en el microbioma intestinal, y los estudio *in vitro* han demostrado su capacidad para adsorber algunas toxinas urémicas derivadas de la flora intestinal, como el ácido acético indólico, aunque no de otras, como el p-Cresol o el indol<sup>10</sup>. Este efecto no ha sido confirmado en paciente con ERC estadio 3b/4 después de 12 semanas de tratamiento<sup>10</sup>. Por otro lado, el sevelámero demostró un impacto en la absorción de vitaminas en una cohorte de paciente en diálisis<sup>11</sup>.

En consecuencia, se desconoce si el efecto protector del sevelámero para la progresión de las lesiones vasculares son debidas a que no aportan calcio o a sus efectos pleiotrópicos, entre los que se encuentra el estrés oxidativo, que es otro de los pilares patogénicos de las calcificaciones vasculares.

## CONCLUSIONES

Los metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados han concluido que sevelámero disminuye la progresión de la calcificación vascular y sugieren una disminución de la mortalidad. En consecuencia, las actuales guías clínicas aconsejan la restricción de sales cálcicas para reducir el fosfato.

El futuro desarrollo de nuevos fármacos que, además de quelar el fosfato, sean capaces de captar las toxinas urémicas generadas por el microbioma intestinal, podría contribuir a disminuir el estrés oxidativo y retrasar la progresión de la enfermedad renal y cardiovascular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz-De la Cruz EN, Cerrillos-Gutiérrez JI, García-Sánchez A, Prado-Nevrez CG, Andrade-Sierra J, Jalomo-Martínez B, *et al.* The Influence of Sevelamer Hydrochloride and Calcium Carbonate on Markers of Inflammation and Oxidative Stress in Hemodialysis at Six Months of Follow-Up. *Front Med.* 2021;8:714205.
2. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, Dounousi E, Mertens PR. Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3081856.
3. Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62(1):245-52.
4. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;71(5):438-41.
5. Wang C, Liu X, Zhou Y, Li S, Chen Y, Wang Y, Lou T. New Conclusions Regarding Comparison of Sevelamer and Calcium-Based Phosphate Binders in Coronary-Artery Calcification for Dialysis Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133938.
6. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(2):232-44.
7. Bravo-Soto GA, Madrid T. Sevelamer versus calcium-based phosphate binders for chronic kidney disease. *Medwave.* 2017;17(Supl 2):e6942.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl (2011).* 2017;7(1):1-59.
9. Rastogi A. Sevelamer revisited: pleiotropic effects on endothelial and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2013;7(6):322-42.
10. Bennis Y, Cluet Y, Titeca-Beauport D, El Esper N, Ureña P, Bodeau S, *et al.* The Effect of Sevelamer on Serum Levels of Gut-Derived Uremic Toxins: Results from In Vitro Experiments and A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Toxins.* 2019;11(5):279.
11. Dai L, Meijers BK, Bammens B, De Loor H, Schurgers LJ, Qureshi AR, *et al.* Sevelamer Use in End-Stage Kidney Disease (ESKD) Patients Associates with Poor Vitamin K Status and High Levels of Gut-Derived Uremic Toxins: A Drug-Bug Interaction? *Toxins.* 2020;12(6):351.

VER FICHA TÉCNICA