

“Síndrome urémico”.

La uremia es un síndrome clínico y de laboratorio que refleja una disfunción multiorgánica debido a falta de tratamiento o subtratamiento de una falla renal aguda o crónica. El síndrome urémico puede definirse como el deterioro de las funciones bioquímicas o fisiológicas en conjunto con la progresión de la enfermedad renal, resultando en una sintomatología compleja y variable. Los compuestos que se acumulan en plasma y tejidos durante el desarrollo de estadio terminal de enfermedad renal, directa o indirectamente a una depuración renal deficiente se conocen como solutos de retención urémica.

Urea: Se sintetiza en el hígado como producto final del catabolismo proteico. El riñón puede eliminar grandes cantidades de urea en la orina concentrada para minimizar la pérdida de agua. En eritrocitos y riñón se identificaron transportadores de urea (UT). Los UT-A se encuentran en el riñón. Existen 4 isoformas: UT-A1, UT-A2, UT-A3, UT-A4. En el eritrocito son los UT-B. En el eritrocito humano está el hUT-B (h = humano). En el riñón la permeabilidad de la urea se estimula por la vasopresina, NaCl hipertónico y manitol. Para valorar su importancia se sometieron a ratas nefrectomizadas a dieta con 40% de proteínas durante 8 días. Las cuales presentaron BUN elevado, incrementándose los UT-A1 a nivel hepático a urea se sintetiza a partir de amonio-bicarbonato. Puesto que los niveles de amonio son léxicos, se especuló que la regulación a la alta de los UT-A1 hepáticos permite a los hepatocitos aumentar la producción de urea para evitar la acumulación de amonio. La urea puede ejercer efectos tóxicos directos o indirectos cuando se convierte en amonio- $\text{d}^{10}\text{x}^{10}$ de carbono principalmente por ureasas bacterianas: el amonio liberado difunde a través del epitelio intestinal hacia la circulación portal se convierte en urea a nivel hepático. De tal manera que los niveles de amonio son normales o ligeramente aumentados en la uremia. Con los niveles excesivos de urea. Se desarrolla debilidad. Anorexia. Inatención. Diarrea hemorrágica, vomito, hipotermia y muerte. Varios estudios recientes puntualizan el impacto importante fisiopatológico de la urea. Limet y col. han demostrado que la urea inhibe el transporte Na, K, 2Cl en eritrocitos humanos (la realidad un transporte ubicuo) para mantener el volumen celular y la regulación extrarenal de potasio. También inhibe al monostato adenosina cíclico aunque a niveles muy superiores a los observados en escenarios clínicos: es responsable para una afinidad reducida de oxígeno por la Hb debido a que favorece la unión del ditostoolicerato. A nivel renal los efectos deletéreos de la urea se contrarrestan por metilaminas. Tal como la oxido trimetilamina (IMAO). Betaina y glicerol- fosforilcolina; de otra forma los altos niveles de urea resultan en muerte celular. Se ha sugerido que la hemolipodiálisis mediante la circulación con dializado enriquecido con vitamina E, suplementado con vitamina C, así como cubriendo las membranas del dializado con vitamina E protege contra el estrés oxidativo, siendo un campo no bien explorado y promisorio en hemodiálisis. En pacientes con falla renal pre diálisis, el aumento de la PCR e IL-6 se correlaciona inversamente con la función renal. La técnica dialítica aumenta la PCR en pacientes estables posiblemente a estimulación de macrófagos/monocitos por la retro difusión del dializado.

Metabolismos de la arginina: Se requiere una breve revisión de la arginina para entender aspectos de la fisiopatología del síndrome urémico. El 2-amino-5-ácido guanidinovalérico o arginina, es importante no sólo porque es precursor de la síntesis de proteínas, sino también de óxido nítrico, urea, poliaminas, prolina, glutamato, creatinina y agmatita. Aproximadamente el 60% de la producción neta de arginina en mamíferos, ocurre en el riñón, donde la citrulina se convierte en arginina por acción de la argininosuccinato sintetasa y argininosuccinato lyasa (ASS, ASL) dentro de los túbulos contorneados distales. Como era de esperarse, los individuos con falla renal crónica, tienen niveles elevados de citrulina en plasma, aunque sorprendentemente hay poca o ninguna disminución de arginina en plasma, presumiblemente por mayor síntesis renal de arginina indicando que depende de niveles elevados de citrulina. A nivel hepático, además de urea, puede sintetasa óxido nítrico, aunque sólo una pequeña fracción del ciclo de la urea se deriva en producción de ON El ciclo hepático de la urea funciona también para evitar la hiperamonemia e hiperglutaminemia que de otra manera ponen en riesgo la vida.

Toxinas urémicas: Los factores que contribuyen al síndrome urémico incluyen acidosis metabólica, sobrecarga de líquidos, acumulación de productos finales del catabolismo de proteínas, desnutrición, desequilibrios hormonales, pero particularmente solutos de retención urémica o toxinas urémicas. El ácido guanidinsuccínico (AGS) y el ácido guanidinopropiónico (AGP) inhiben la producción de súper-óxido por los neutrófilos. El AGS, el gammaguanidinobutírico, metilguanidina, homoarginina y creatina inducen crisis convulsivas La dimetilarginina asimétrica (ADMA) es más específica en inhibir el ON en cuanto produce vasoconstricción e inhibe la vaso relajación inducida por acetilcolina.

Productos finales de glicación avanzada (AGES): La glicación avanzada de proteínas fue inicialmente estudiada por bioquímicos en nutrición, conocida también como bioquímica no enzimática de proteínas. La glucosa reacciona no enzimáticamente sobre grupos aminos primarios de proteínas para formar productos glicosados o productos de Amadori; La reacción no enzimática de Maillard se inicia al exponer carbohidratos a proteínas para formar la base reversible de Schiff, que sufren un rearrreglo para formar cuerpos de Amadori que por deshidratación y fragmentación forman adductos covalentes estables llamados productos de glicación avanzada (AGEs). La beta-2-microglobulina (β 2M) es un componente del complejo mayor de histocompatibilidad que contribuye al amiloide relacionado a diálisis, enfermedad ósea amiloide y síndrome del túnel carpal; la beta-2-microglobulina modificada por AGEs (AGE- β 2M) se ha observado en pacientes en hemodiálisis. Al menos 3 AGE β 2M se han identificado: pentosidina- β 2M, CML- β 2M. Imidazol- β 2M. El daño de proteínas mediado por radicales libres de oxígeno resulta en oxidación de residuos de aminoácidos tales como la tirosina. La ditirosina se forma causando agregación de proteínas, puentes cruzados y fragmentación. Hay una relación inversa entre estas proteínas y la depuración de creatinina. La mieloperoxidasa y lipoproteínas inducidas por oxidantes clorinados están presentes en lesiones aterocleróticas. Las proteínas también sufren carbamación como resultado de la reacción con cianato, tal como es la carbamación de la eritropoyetina que reduce su actividad biológica y que puede explicar la falta de respuesta a eritropoyetina cuando hay altos niveles de urea. La oxalosis secundaria en falla

renal crónica sin hiperoxaluria primaria, se caracteriza por depósitos de oxalato de calcio en el miocardio, hueso, superficies articulares y vasos sanguíneos. Se observa con diálisis ineficiente, aunque actualmente es menos frecuente, pero puede obtenerse de precursores como ácido ascórbico, vegetales de hojas verdes, chocolate, y en presencia de enfermedad intestinal inflamatoria. El papel de la piridoxina (vitamina B6) en la acumulación de oxalato en la uremia aún está en debate. En ratas con IRC la depleción de piridoxina resulta en depresión de la función renal por alta excreción de oxalato.³ Los cristales de fosfato resultan en proliferación celular en células tubulares renales con alteración del cito esqueleto.

Homocisteína: Es un aminoácido que contiene sulfuro por desmetilación de la metionina, su retención resulta en la acumulación celular de S-adenosil-homocisteína (AdHcy), extremadamente tóxico que compite con la S adenosil-metionina (AdoMet). Puede producirse por deficiencias enzimáticas o de las vitaminas B6, B12 y folatos. Los pacientes con falla renal tienen 2 a 4 veces su valor normal. Su acumulación depende también del estado nutricional (ingesta de metionina) y del estado de folatos. Resulta en proliferación de la musculatura lisa, e interfiere con la función anticoagulante endotelial. La terapia con ácido fólico, no disminuye la hiperhomocisteinemia cuando los niveles séricos son mayores de 16 micromol/Litro. Se ha demostrado que incrementa su nivel por los polimorfonucleares de manera espontánea o por lipopolisacáridos de las endotoxinas; indicando que el sulfato media la función de los neutrófilos con actividad antimicrobiana y pro-inflamatoria. El sulfato se utiliza como conservante y antioxidante en los alimentos, tiene efectos neuronales en combinación con peroxidonitrato. También actúa sobre el pulmón formando radicales de sulfito (SO₃, SO₄, SO₅), que se sabe producen bronco constricción. Disminuye sus niveles con la hemodiálisis. Un producto del gen Ob de 16 Kda, actualmente se cree que regula el apetito y el gasto energético y se ha sugerido como toxina urémica que contribuye a la desnutrición. Secretadas exclusivamente por los adipocitos. Los riñones cuentan para una proporción sustancial de la remoción sistémica de leptina por captura renal y degradación más bien que por filtrado glomerular y excreción renal. Los pacientes en diálisis peritoneal tienen más leptina que los que están con hemodiálisis. Hallazgos recientes indican su papel en la activación simpática, metabolismo de la insulina, manejo renal del Na y la hematopoyesis. Existen varios factores que contribuyen al catabolismo proteico en la IRC, como son el bajo consumo energético, alteraciones endocrinas (resistencia a la insulina, hiperglucagonemia, resistencia a hormona del crecimiento, resistencia al factor crecimiento semejante a insulina tipo 1, hiperparatiroidismo), insuficiencia cardíaca, anemia y la acidosis metabólica.