



## Ácidos carboxílicos en combinación con quelantes cálcicos de fósforo y bicarbonato de sodio para el tratamiento de la uremia e hiperfosfatemia en pacientes con ERC estadios 3, 4 y 5

Hernández-Miramontes Jorge-Antonio<sup>a</sup>, Hernández-Villanueva Jorge-Alberto<sup>b</sup>, Pacifuentes-Orozco Adán<sup>c</sup>, Méndez-Durán Antonio<sup>d</sup>

(a) *Especialista en Medicina Interna, México*

(b) *Especialista en Endocrinología y Metabolismo, México*

(c) *Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, maestro en Ciencias, México*

(d) *Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Hospitales de Segundo Nivel, nefrólogo y especialista en hipertensión arterial, México*

Recibido el 18 de diciembre de 2018; aceptado el 17 de enero de 2019

### PALABRAS CLAVE

Urea.  
Fósforo.  
Ciclo de Krebs.  
Ácidos carboxílicos.  
Transaminación.

### Resumen:

**Antecedentes.** Actualmente el tratamiento conservador de la enfermedad renal crónica (ERC) consiste en la mejora de parámetros bioquímicos alterados (anemia, dislipidemia, hiperuricemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia, acidosis), tratamiento de la enfermedad de base y sus complicaciones. Este estudio pretende confirmar la efectividad de los ácidos carboxílicos en combinación con carbonato de calcio, lactato de calcio y bicarbonato de sodio en el manejo de la uremia e hiperfosfatemia en pacientes con ERC 3, 4 y 5 (KDIGO).

**Material y Métodos.** Se realizó un estudio clínico abierto, observacional y retrospectivo en 20 pacientes con ERC estadios 3, 4 y 5 que recibieron tratamiento a base de ácidos carboxílicos más quelantes cálcicos de fósforo y bicarbonato de sodio, con un seguimiento mínimo de un mes y máximo de 5.5 años. Ningún paciente ingirió alfa cetoanálogos de aminoácidos, prebióticos o probióticos.

**Resultados.** Los valores basales y finales promedio de urea, 148.5mg/dl y 106.17mg/dL, p 0.043; fósforo, 6.7mg/dL y 4.7mg/dL, p 0.027; ácido úrico, 8.64mg/dL y 6.84mg/dL, p 0.041; albúmina sérica, 4.06 g/dL y 4.07 g/dL, p 0.179; creatinina sérica, 4.01 mg/dL y 4.58 mg/dL, p 0.001; y el potasio, 5.5 mEq/L y 6.08 mEq/L, p 0.34.

**Conclusiones.** El estudio demostró que en pacientes con ERC el tratamiento a base de ácidos carboxílicos en combinación con quelantes cálcicos de fósforo y bicarbonato de sodio, disminuyen de manera significativa los niveles de urea y fósforo, lo cual abre la

consideración a una nueva opción terapéutica en la práctica médica a nivel mundial inmersa en un mecanismo de acción diferente.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Urea.  
Phosphorus.  
Krebs cycle.  
Carboxylic acids.  
Transamination.

### **Carboxylic acids in combination with calcium phosphate chelators and sodium bicarbonate for the treatment of uremia and hyperphosphatemia in patients with CKD stages 3, 4 and 5**

#### **Abstract:**

*Background.* Currently the conservative treatment of Chronic Kidney Disease (CKD) consists of the improvement of altered biochemical parameters (anemia, dyslipidemia, hyperuricemia, hyperkalemia, hyperphosphatemia, acidosis), treatment of the underlying disease and its complications. This study aims to confirm the effectiveness of carboxylic acids in combination with calcium carbonate, calcium lactate and sodium bicarbonate in the management of uremia and hyperphosphatemia in patients with CKD 3, 4 and 5 (KDIGO).

*Material and methods.* An open, observational and retrospective clinical study was conducted in 20 patients with stage 3, 4 and 5 CKD who received treatment based on carboxylic acids plus calcium phosphate binders and sodium bicarbonate, with a minimum of 1 month and maximum of 5.5 years follow-up. No patient ingested alpha keto-analogs of amino acids, prebiotics or probiotics.

*Results.* The baseline and final average values of urea 148.5 mg/dl and 106.17 mg/dL, p 0.043; phosphorus 6.7mg / dL and 4.7mg/dL, p 0.027; uric acid 8.64 mg/dL and 6.84 mg/dL, p 0.041; serum albumin 4.06 g/dL and 4.07 g/dL, p 0.179; serum creatinine 4.01 mg/dL and 4.58 mg/dL, p 0.001; and potassium 5.5 mEq/L and 6.08 mEq/L, p 0.34.

*Conclusions.* The study showed that in patients with CKD the treatment based on carboxylic acids in combination with calcium binders phosphorus and sodium bicarbonate, significantly decrease the levels of urea and phosphorus, which opens the consideration to a new therapeutic option in medical practice worldwide immersed in a different mechanism of action.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

## Introducción

Diversos parámetros clínicos y bioquímicos son empleados para determinar el inicio de la terapia sustitutiva de la función renal (TSFR), sin duda los niveles séricos de urea se relacionan directamente con la sintomatología del ERC. Diversas estrategias han sido utilizadas para tratar de disminuir o eliminar la producción de sustancias nitrogenadas, entre ellas la disminución de proteínas en la dieta, prebióticos, probióticos, catárticos, entre otros. El suministro de ácidos carboxílicos (ácido cítrico, succínico, fumárico y málico) en combinación con bicarbonato de sodio, lactato de calcio y carbonato de calcio para tratar la uremia e hiperfosfatemia, se sustenta en la reposición de intermediarios del ciclo de Krebs, mismos que generan dos moléculas terminales primordiales donde es posible la transaminación: alfa-cetoglutarato y oxalacetato (anaplerosis); el alfa-cetoglutarato captura un grupo amino y forma ácido glutámico, este a su vez captura otro grupo amino y forma glutamina, así como otros aminoácidos no esenciales; el oxalacetato genera ácido aspártico vía transaminación y este a su vez por captura de grupo amino adicional genera asparagina y otros aminoácidos no esenciales; en ambos casos el amonio reutilizado evita la conversión en urea. El suministro de ácidos

carboxílicos constituye una herramienta útil para el clínico en el tratamiento del enfermo renal crónico y potencialmente puede aplazar el inicio de una TSFR al contribuir con disminución de la uremia. Ver tabla I.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y analítico, realizado del 1 febrero al 1 de abril de 2017, atendidos en la consulta externa de Medicina Interna, medicina privada, en Puerto Vallarta, Jalisco, México.

Criterios de inclusión: pacientes con ERC en estadios 3, 4 y 5, >18 años sin TSFR, en un seguimiento de 12 semanas.

Criterios de exclusión: hepatopatía crónica, ingesta de alfacetoanálogos, prebióticos o probióticos. Criterios de eliminación: pacientes críticamente enfermos que requirieron inicio de una TSFR.

Procedimiento: se revisaron los expedientes de la consulta externa de Medicina Interna y se incluyeron los pacientes con ERC estadios 3, 4 y 5 que tomaron una mezcla de ácidos carboxílicos en combinación con carbonato de calcio, lactato de calcio y bicarbonato de sodio, los cuales deberían contar con registros de exámenes de laboratorio basales y por lo menos en dos ocasiones posterior a la ingesta del suplemento con intervalos entre

**Tabla I**  
**Acciones atribuidas a la mezcla de ácidos carboxílicos en combinación con quelantes cálcicos de fósforo y bicarbonato de sodio**

|   |   |
|---|---|
| 1 | Disminución de los niveles de amonio sérico.  |
| 2 | Disminución de urea al combinarse el amonio con oxalacetato y alfacetoglutarato.  |
| 3 | Mejoría en el estado nutricional con neoformación de aminoácidos no esenciales.   |
| 4 | Quelación de fósforo <sup>14</sup> .  |
| 5 | Mejoría de la acidosis metabólica por su contenido en álcalis <sup>6,14</sup> .   |
| 6 | Protección tisular relativa contra la hiperkalemia.   |
| 7 | Aporte de Intermediarios de Krebs (existe evidencia de depleción de los intermediarios del ciclo de Krebs en ERC, tanto en nefropatía diabética como no diabética) <sup>4,5,7</sup> . |

una consulta y otra de por lo menos un mes. Se registraron los resultados de los estudios y notas médicas previo al tratamiento y posterior a la ingesta de ácidos carboxílicos. La dosis empleada osciló de 20 a 60 g/día, lo cual dependió del valor de la TFG y se usó en una dilución de 240 mL de agua, divididas en una a tres tomas al día con los alimentos, lo cual dependió de la comodidad del paciente. Se utilizó estadística descriptiva para identificar las variables demográficas, para la diferencia de la media de los grupos ANOVA de mediciones sucesivas para una sola muestra. Se calculó una taza de Pillai-M. S. Bartlett con valor de  $p < 0.05$  para significancia.

### Resultados

Se incluyó 20 pacientes, 11 varones (55%) y 9 mujeres (45%); 12 (60%) con diagnóstico de nefropatía diabética, 5 (25%) nefropatía hipertensiva y 3 (15%) de causas diversas.

La edad promedio fue 61.2 años (rng: 27 a 88).

La distribución por ERC fueron 4 (20%) pacientes ERC-3, 6 (30%) ERC-4 y 10 (50%) ERC-5. Ver figura 1.

La creatinina basal fue de 4.01 mg/dL ( $\pm 2.04$ ), subsecuentes de 3.5 mg/dL ( $\pm 1.62$ ), 4.16 mg/dL ( $\pm 2.02$ ) y final 4.5 mg/dL ( $\pm 2.23$ );  $p < 0.001$ . Ver figura 2.

Los niveles de urea basal 148.52 mg/dL ( $\pm 49.32$ ), subsecuentes 168.38 mg/dL ( $\pm 96.76$ ), 124.24 mg/dL ( $\pm 51.02$ ) y final 106.18 mg/dL ( $\pm 40.56$ );  $p < 0.043$ . Ver figura 3.

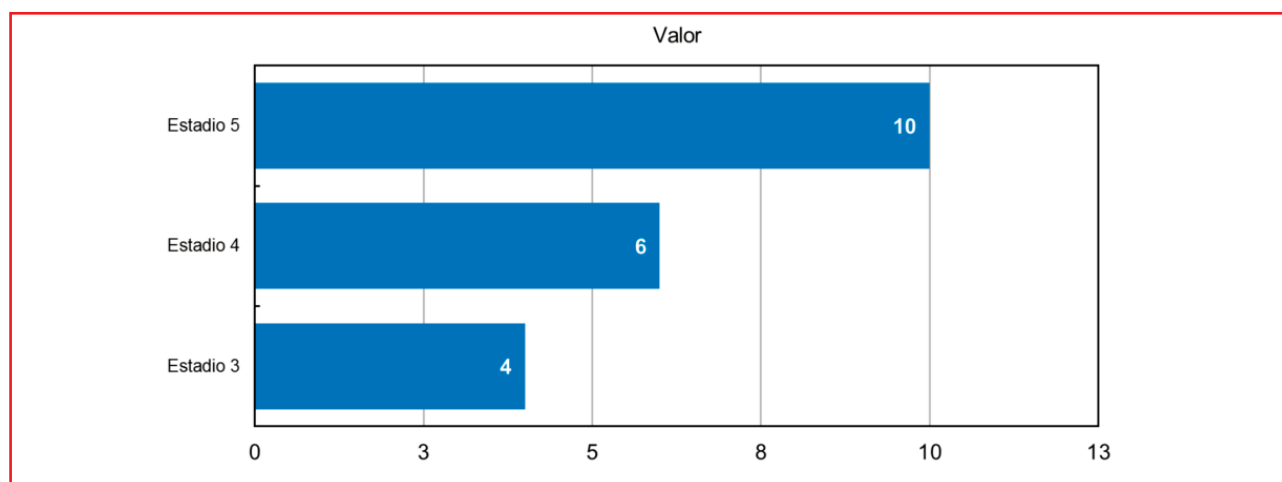
El ácido úrico basal fue de 8.64 mg/dL ( $\pm 4.4$ ), subsecuentes 8.26 mg/dL ( $\pm 3.51$ ), 7.62 mg/dL ( $\pm 3.09$ ) y final 6.8 mg/dL ( $\pm 2.15$ );  $p < 0.041$ .

El fósforo basal tuvo un valor de 6.7 mg/dL ( $\pm 2.9$ ), subsecuentes 5.8 mg/dL ( $\pm 1.79$ ), 5.2 mg/dL ( $\pm 1.43$ ) y final 4.7 mg/dL ( $\pm 1.07$ );  $p < 0.027$ . Ver figura 4.

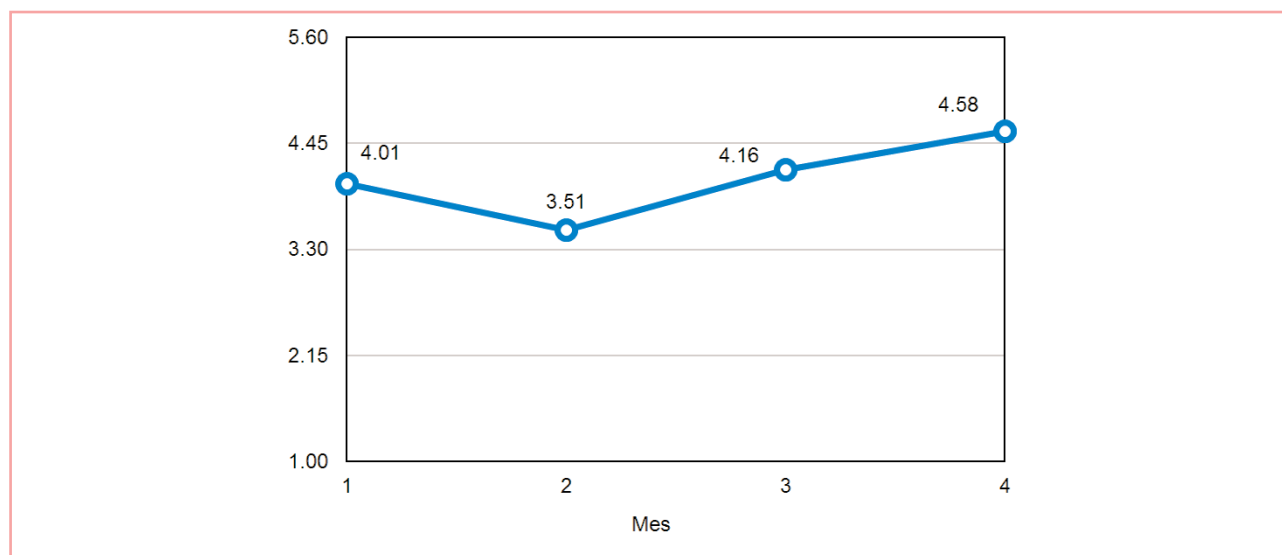
El potasio basal fue de 5 mEq/L ( $\pm 1.85$ ), subsecuentes 5.6 mEq/L ( $\pm 1.96$ ), 5.7 mEq/L ( $\pm 1.88$ ) y final 6.08 mEq/L ( $\pm 1.7$ );  $p < 0.34$ .

La albúmina sérica basal fue de 4.06 g/dL ( $\pm 0.48$ ), subsecuentes de 3.9 g/dL ( $\pm 0.351$ ), 4.1 g/dL ( $\pm 0.75$ ) y final 4.07 g/dL ( $\pm 0.48$ ),  $p < 0.179$ . Ver figura 5.

La hemoglobina basal fue de 10.44 g/dL ( $\pm 1.7$ ), subsecuentes de 10 g/dL ( $\pm 1.6$ ), 10.2 g/dL ( $\pm 1.5$ ) y final 10.18 g/dL ( $\pm 1.4$ );  $p < 0.63$ .



**Figura 1.** Estadio de la ERC al inicio del estudio. TFG (mL/min. K/DIGO).  
 Nota: tasa de filtrado glomerular estimada por la fórmula EPI-CKD.



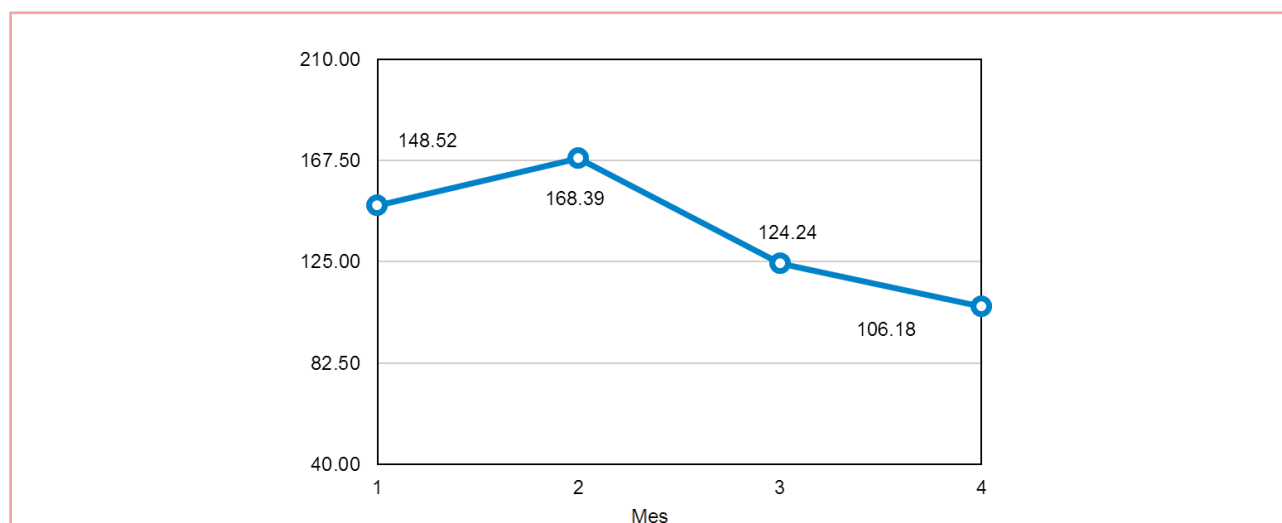
**Figura 2.** Valores de creatinina. Mediciones. Basal 4.01 mg/dL ( $\pm 2.04$ ), final de 4.5 mg/dL ( $\pm 2.23$ ).  $p < 0.001$ .

El suplemento fue bien tolerado, no se observaron reacciones adversas serias, la complicación más referida fue acidez estomacal en 10% de los pacientes y diarrea en un 5%.

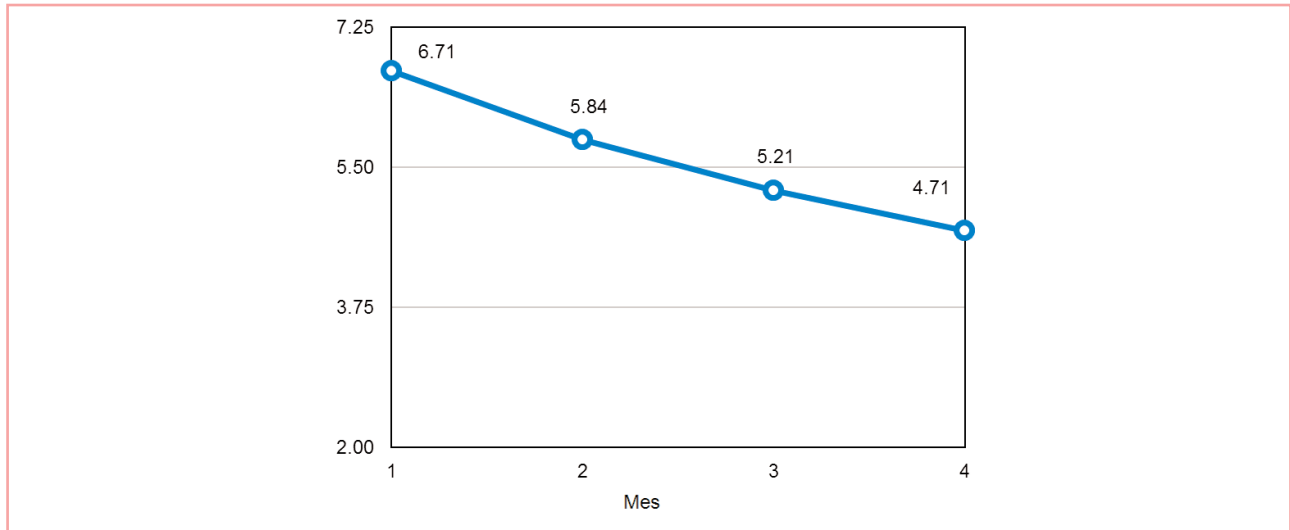
### Discusión

Usualmente dimensionamos al ciclo de Krebs como un ciclo catapletórico cuyo fin es la formación de energía, pero recordar que es un ciclo anfibólico, donde la anaplerosis o reposición de intermediarios produce nuevas moléculas, como aminoácidos no esenciales<sup>16</sup>. El descenso de urea logrado por la presente formulación es mediante un mecanismo de acción nuevo en la práctica médica<sup>1</sup>. El aporte de intermediarios del ciclo de Krebs favorece mediante transaminación, la síntesis de aminoácidos no esenciales y por ende la captura de grupos amino que por consiguiente evitarán que ese excedente de amonio se transforme en urea. Por décadas se consideró a la urea como un compuesto relativamente no

tóxico, basado en información del Haemodialysis Study Group<sup>10</sup> y el estudio ADEMEX<sup>9</sup>, que mostraron que la remoción de urea no estaba asociada con mejoría clínica; sin embargo, nueva evidencia demuestra que la carbamilación de proteínas (inherente al acúmulo de urea y ERCT) resulta en un amplio espectro de consecuencias biológicas y clínicas, demostrado en estudios in vitro, in vivo y en estudios clínicos<sup>8, 17</sup>. La presente composición de ácidos carboxílicos logró disminuir urea, fósforo, mantener un estado de normoalbuminemia a pesar de dietas hipoproteicas y el estado inflamatorio inherente de la ERC. El bicarbonato de sodio trata la acidosis metabólica, evita un mayor catabolismo, permite mejoras en estado nutricional y además retrasa el daño renal<sup>6</sup>. Estudios recientes en metabolismo molecular evidencian estados de disfunción mitocondrial en pacientes con IRC por nefropatía diabética y no diabética, evidenciando que los intermediarios del ciclo de Krebs (cítrico, fumárico, málico, succínico, oxalacetato, alface-



**Figura 3.** Valores de Urea. Mediciones. Basal 148.52 mg/dL ( $\pm 49.32$ ), final 106.18 mg/dL ( $\pm 40.56$ ).  $p < 0.043$ .

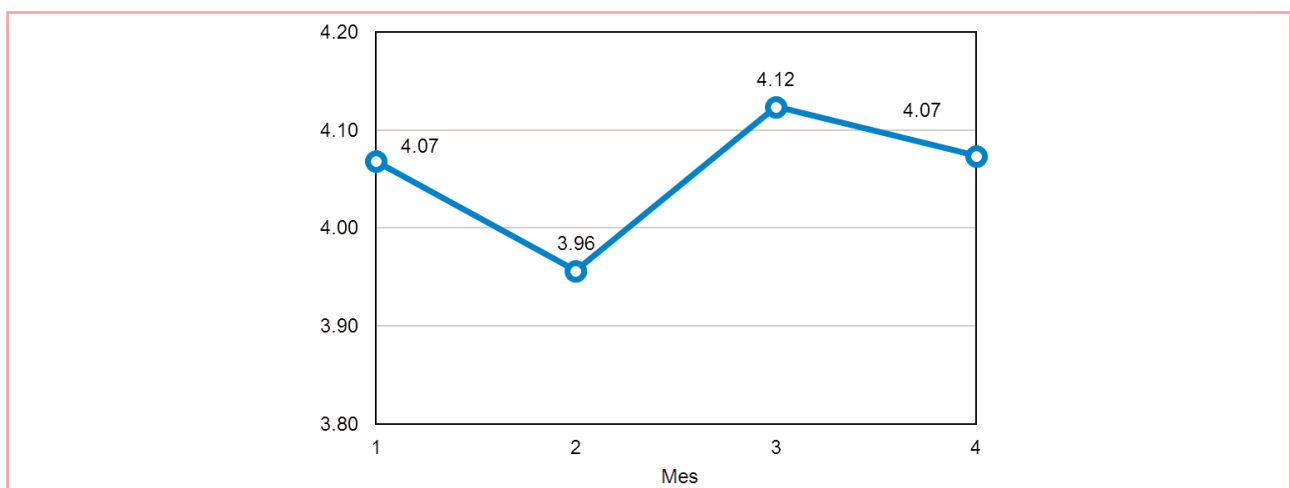


**Figura 4.** Valores de fósforo. Mediciones. Basal 6.7 mg/dL ( $\pm 2.9$ ), final 4.7 mg/dL ( $\pm 1.07$ ).  $p 0.027$ .

toglutarato) se encuentran depletados en la orina y suero<sup>4,5,7</sup>.

El déficit de precursores de Krebs no solo se ha identificado en riñón, existen estudios en corazón donde el aporte de ácidos carboxílicos ofrece excelentes resultados en relación a cardioprotección<sup>3</sup>. Si bien la muestra de 20 pacientes del presente estudio es relativamente pequeña, los estudios en pacientes con ERC son complicados por las características del propio paciente y más en ERC avanzada. Ocho de los pacientes aquí estudiados recibieron tratamiento con ácidos carboxílicos por más de 12 meses, 50% de la población estudiada se encontraba en estadio 5, y la creatinina basal promedio fue de 4.01, obteniendo una reducción de urea de su valor más alto a su valor más bajo de 62mg/dL. Lo previo, en reserva de la opinión del lector, aporta cuestiones interesantes para su análisis. Por mencionar otras terapias conservadoras, Renadyl® marca de probióticos logró reducciones de urea no estadísticamente significativas de 8.5mg/dL, con creatinina sérica promedio de 2.5mg/dL,

con una muestra de 28 pacientes en estadio 3 y 4 estudiados a 6 meses<sup>2</sup>. Si tenemos en cuenta que los probióticos logran escindir la urea en  $\text{NH}_3$  y  $\text{CO}_2$ , esto aporta una mayor carga de amonio para ser reabsorbido nuevamente a través de la circulación enterohepática<sup>15</sup>. En relación a los cetanoálogos de aminoácidos, el estudio MDRD<sup>11</sup> demostró que éstos no son superiores a una dieta hipoproteica, lo cual llevó a que estos compuestos no se comercializaran en Estados Unidos ni en Canadá, hecho que persiste al día de hoy según el estudio "North American experience with low protein diet for Non-dialysis-dependent chronic kidney disease"<sup>12</sup>. Más aún, en 2002, Chile decidió no incorporarlos como arsenal terapéutico para sus pacientes con ERC en sus sistemas de Salud Pública<sup>13</sup>. El uso de ácidos carboxílicos en combinación con quelantes cálcicos de fósforo y bicarbonato de sodio para el tratamiento de la uremia e hiperfosfatemia en pacientes con ERC estadios 3, 4 y 5 requiere de mayor experiencia en poblaciones que empleen un mayor número de pacientes y bajo estudios controlados;



**Figura 5.** Valores de albúmina sérica. Mediciones. Basal 4.06 g/dL ( $\pm 0.48$ ), final 4.07 g/dL ( $\pm 0.48$ ).  $p 0.179$ .

mientras tanto, ofrece la posibilidad de un nuevo mecanismo de acción y una herramienta terapéutica distinta.

### Conclusión

El estudio demostró que en pacientes con ERC el tratamiento a base de ácidos carboxílicos en combinación con quelantes cálcicos de fósforo y bicarbonato de sodio, disminuyen de manera significativa los niveles de urea y fósforo, lo cual abre la consideración a una nueva opción terapéutica en la práctica médica a nivel mundial inmersa en un mecanismo de acción diferente

### Conflicto de intereses

Los autores expresan ser titulares de la solicitud de patente PCT/MX2015/000144, "Mezcla de ácidos carboxílicos para tratar pacientes con insuficiencia renal", ingresada en 127 países.

### Bibliografía

- Hernández JA, Hernández JA. Mezcla de Ácidos Carboxílicos para Tratar Pacientes con Insuficiencia Renal. (PCT/MX2015/000144)
- Ranganathan N, Pechenyak B, Vyas U, Ranganathan P, DeLoach S; et al. Dose Escalation, Safety and Impact of a Strain-Specific Probiotic (Renadyl™) on Stages III and IV Chronic Kidney Disease Patients. *J Nephrol Ther.* 2013;3:141
- Czibik G, Steeples V, Yavari A, Ashrafian H. Citric acid cycle intermediates in cardioprotection. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7:711–9
- Forbes JM, Thorburn DR. Mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14: 291-312
- Sharma K, Karl B, Mathew AV, Gangoti JA, Wassel CL, Saito R, et al. Metabolomics Reveals Signature of Mitochondrial Dysfunction in Diabetic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 1901–12
- De Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate Supplementation Slows Progression of CKD and Improves Nutritional Status. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 2075–84.
- Hallan S, Afkarian M, Zelnick LR, Kestenbaum B, Sharma S, Saito R, et al. Metabolomics and Gene Expression Analysis Reveal Down-regulation of the Citric Acid (TCA) Cycle in Non-diabetic CKD Patients. *EBioMedicine.* 2017; 26: 68–77.
- Delanghe S, Delanghe JR, Speeckaert R, Van Biesen W, Speeckaert MM. Mechanisms and consequences of carbamoylation. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13: 580–93.
- Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 1307–20.
- Eknoyan, G. Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JJ, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2002; 347: 2010–9.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiule AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 330: 877-84.
- Kalantar-Zadeh K, Moore LW, Tortorici AR, Chou JA, St-Jules DE, Aoun A; et al. North American experience with Low protein diet for Non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2016; 17: 1–11.
- Araujo M. Otaiza F. Ministerio de Salud de Chile. Nota Técnica "Efectividad del Ketosteril para retardar e inicio de diálisis en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica". División de Planificación estratégica, Departamento de Calidad en la Red, Unidad de Evaluación de Tecnologías en Salud. 2002. Recuperado en <https://www.minsal.cl/portal/url/item/a1eb6bba3de2ec26e04001011f017993.pdf>. Consultado el 21 de enero de 2019.
- Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 1986; 315: 157–61.
- Ranganathan N, Patel BG, Ranganathan P, Marczyk J, Dheer R, Pechenyak B, et al. In vitro and in vivo assessment of intractable bacteriotherapy in chronic kidney disease. *ASAIO J.* 2006; 52: 70–9.
- Owen OE, Kalhan SC, Hanson RW. The key role of anaplerosis and cataplerosis for citric acid cycle function. *J Biol Chem.* 2002; 277 : 30409–12.
- Mori D, Matsui I, Shimomura A, Hashimoto N, Matsumoto A, Shimada K; et al. Protein carbamoylation exacerbates vascular calcification. *Kidney Int.* 2018; 94: 72–90.
- Nuutinen EM, Peuhkurinen KJ, Pietiläinen EP, Hiltunen JK, Hassinen IE. Elimination and replenishment of tricarboxylic acid-cycle intermediates in myocardium. *Biochem J.* 1981; 194: 867–75.