

La Na^+ , K^+ ATPasa en la uremia

R. J. Bosch y J. M. López-Novoa

Servicio de Nefrología. Laboratorio de Fisiopatología Renal. Fundación Jiménez Díaz-CSIC. Madrid.

El síndrome clínico de uremia afecta a todos los sistemas del organismo y refleja una amplia variedad de alteraciones bioquímicas, siendo una de sus principales características la retención de «toxinas» o productos finales o intermedios del metabolismo. La mejoría de muchos de los signos clínicos, una vez instituido un adecuado tratamiento con diálisis, paralelo a la disminución de la concentración de los metabolitos retenidos en sangre, es una prueba de la importancia de estas toxinas en la patogenia del síndrome urémico¹.

Numerosas sustancias han sido sugeridas como presuntas «toxinas» urémicas^{1,2}; sin embargo, aún no se ha identificado una sustancia como «la responsable» ni se conoce el mecanismo exacto por el cual las toxinas urémicas producen los distintos trastornos orgánicos. En este sentido se ha especulado que alteraciones en el transporte iónico celular fueran responsables de algunos trastornos que se observan en la insuficiencia renal.

Apoya esta hipótesis el hallazgo de una reducción en la actividad de la «bomba de sodio» en presencia de insuficiencia renal en diversos tejidos como eritrocitos y células cerebrales. Además, en otras entidades que pueden asociarse a la uremia, como la hipertensión arterial esencial, se han descrito alteraciones en el transporte iónico en eritrocitos³⁻⁵.

El eritrocito ha sido el modelo celular más ampliamente utilizado para estudiar el transporte iónico, dado su fácil acceso y manipulación y a que posee sistemas de transporte iónico similares a los que existen en las demás células del organismo⁶.

Sistemas de transporte iónico

Gran parte de la energía producida en el organismo es utilizada para establecer en el interior de las células una alta concentración de K^+ y una baja concentración de Na^+ , en oposición a la concentración de estos iones en el líquido extracelular. El gradiente transcelular de sodio y potasio está determinado directa o indirectamente por los siguientes sistemas de transporte:

1. Transporte activo: bomba de Na^+ y K^+ .

2. Disipadores: permeabilidad pasiva de la membrana.

3. Transportes pasivos: o reguladores, el cotransporte y el contratransporte.

Bomba de Na^+

Están en primer lugar los sistemas de transporte activo o «creadores» de gradiente. Este transporte activo creador de gradiente es realizado por la «bomba de sodio», formada por la enzima Na^+ , K^+ ATPasa dependiente de Mg^{++} .

Esta enzima acopla la hidrólisis del ATP a la translocación de dos iones K^+ extracelulares por tres Na^+ intracelulares⁷, produciendo un flujo catiónico neto de salida que va a determinar un gradiente no sólo químico, sino también eléctrico, vital para las funciones celulares⁸. La enzima purificada contiene al menos dos polipéptidos, las subunidades alfa y beta, y un fosfolípido. La subunidad alfa de gran tamaño (95.000 daltons) contiene el sitio activo para la hidrólisis del ATP y, además, el sitio de unión altamente específico para los glucósidos digitálicos, sustancias farmacológicas que estarían ausentes en los organismos animales. La presencia tanto en animales como en el hombre de moléculas con actividad ouabaína ha hecho especular que podrían intervenir en la regulación de la actividad de la bomba de Na^+ . De Warden y McGregor⁹ han sugerido que la hormona natriurética podría ser una sustancia de este tipo.

Sistemas de transportes secundarios

Los sistemas «disipadores» del gradiente son los flujos iónicos pasivos. No es bien conocido el proceso físico que permite la permeabilidad pasiva a través de la bicapa lipídica de las membranas celulares.

Los mecanismos calificados como «reguladores» del gradiente son: el cotransporte $\text{Cl}/\text{Na}^+/\text{K}^+$ y el contratransporte Na^+/Na^+ , $\text{Na}^+/\text{H}^{10-12}$. El gradiente de Na^+ transmembrano establecido por la bomba de sodio representa una fuente de energía electroquímica que permite la existencia de transportes pasivos o «activos secundarios»¹³. De esta forma la energía metabólica generada por la bomba de Na^+ es almacenada en forma de un gradiente de concentración de sodio (similar a una batería) y utilizada en el transporte de otros solutos. Se trata de siste-

Correspondencia: Dr. J. M. López-Novoa.
Departamento de Fisiología y Farmacología.
Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca.
Avda. Campo Charro, s/n.
37007 Salamanca.

mas de transporte donde el movimiento de un soluto contra un gradiente electroquímico potencia el movimiento de otro soluto a favor de dicho gradiente. Se han reconocido sistemas de transporte secundarios «acoplados» en la misma dirección que el movimiento del sodio (cotransporte) y en dirección opuesta (contratransporte). Están constituidos por proteínas transportadoras localizadas en las membranas celulares¹³. Algunos ejemplos de cotransporte incluyen: Na⁺/glucosa y Na⁺/aminoácidos; solutos contratransportados: Na⁺/H; Na⁺/calcio¹⁴.

El sistema de cotransporte que intercambia Na⁺ por K⁺/Cl⁻ interviene en la regulación del volumen celular y es inhibido específicamente por los diuréticos de asa, furosemida, bumetanida^{11, 13, 14}.

El contratransporte que intercambia Na⁺ por Na⁺ o Na⁺ por H⁺ interviene en la regulación del pH celular y es inhibido específicamente por el diurético amiloride^{10, 15}.

Iones intracelulares en la uremia

En 1964, Welt, Sachs y McManus¹⁶ describieron una disminución de la actividad de la Na⁺, K⁺ ATPasa y un aumento en la concentración de Na⁺ en eritrocitos de pacientes con insuficiencia renal crónica. Desde este trabajo pionero, numerosos investigadores han publicado alteraciones similares en eritrocitos^{17, 18} y en otros tejidos, como leucocitos¹⁹, músculo esquelético²⁰, intestino²¹ y cerebro²².

Dado que en la uremia la permeabilidad pasiva de la membrana al Na⁺ está conservada, una disminución de la actividad de la Na⁺, K⁺ ATPasa promovería un aumento en la concentración intracelular de Na⁺^{17, 18, 23}.

La existencia de amplia variación interindividual en la concentración intracelular de Na⁺, así como diferencias genéticas y la existencia de estas alteraciones en otras entidades, como la hipertensión arterial esencial⁵, han hecho especular que esta alteración no sea una consecuencia específica de la uremia. Sin embargo, la relación causa-efecto entre la uremia y la elevación del Na⁺ intracelular está bien establecida desde que hay pruebas de que un tratamiento adecuado de diálisis corrige el incremento del Na⁺ intracelular. Esto ha sido demostrado en leucocitos²⁴ y músculo esquelético²⁰ y en eritrocitos²³.

Cheng y cols.¹⁸ han puesto de manifiesto la heterogeneidad de los pacientes urémicos al clasificarlos de acuerdo con la concentración de Na⁺ eritrocitario. Estos autores los clasificaron en: 1) insuficiencia renal crónica con una concentración de Na⁺ intracelular normal, y 2) insuficiencia renal crónica con alta concentración de Na⁺ intracelular. Resultados similares han sido hallados por otros investigadores²³. Además, estos autores hallaron una correlación significativa entre la concentración del Na⁺ eritrocitario, los niveles de creatinina plasmática y el tiempo de evolución de la uremia. De tal manera que los pacientes urémicos con mayor tiempo de evolución

presentaron un incremento tanto del Na⁺ eritrocitario como de la creatinina plasmática.

Es interesante destacar que el análisis de los resultados de diversos investigadores muestra que la creatinina plasmática es menor en los pacientes de los autores que no han hallado un incremento en la concentración de Na⁺ intracelular^{25, 26} comparada con los pacientes de los autores que han publicado un alto contenido de Na⁺ intracelular^{17, 18}.

En la uremia, además, se han descrito otras alteraciones iónicas, como un incremento del agua y una disminución en la concentración de K⁺ en los leucocitos y en células del músculo esquelético. Recientemente, Barton y cols. han señalado un incremento del Ca⁺⁺ eritrocitario en los pacientes urémicos²⁷.

Transporte celular de Na⁺ y K⁺

En eritrocitos de pacientes urémicos se han descrito alteraciones en la actividad de la bomba de Na⁺ aun antes de requerir tratamiento con diálisis^{28, 29}. Estas alteraciones han sido atribuidas a la retención de metabolitos tóxicos. Entre ellas cabe citar una deficiencia en carnitina, un transportador natural de los ácidos grasos del citoplasma a la mitocondria para la beta-oxidación³⁰. En efecto, en un estudio reciente la administración de L-carnitina aumentó la actividad de la bomba de Na⁺ en eritrocitos de pacientes sometidos a hemodiálisis, sin inducir cambios en la concentración intracelular de Na⁺³¹.

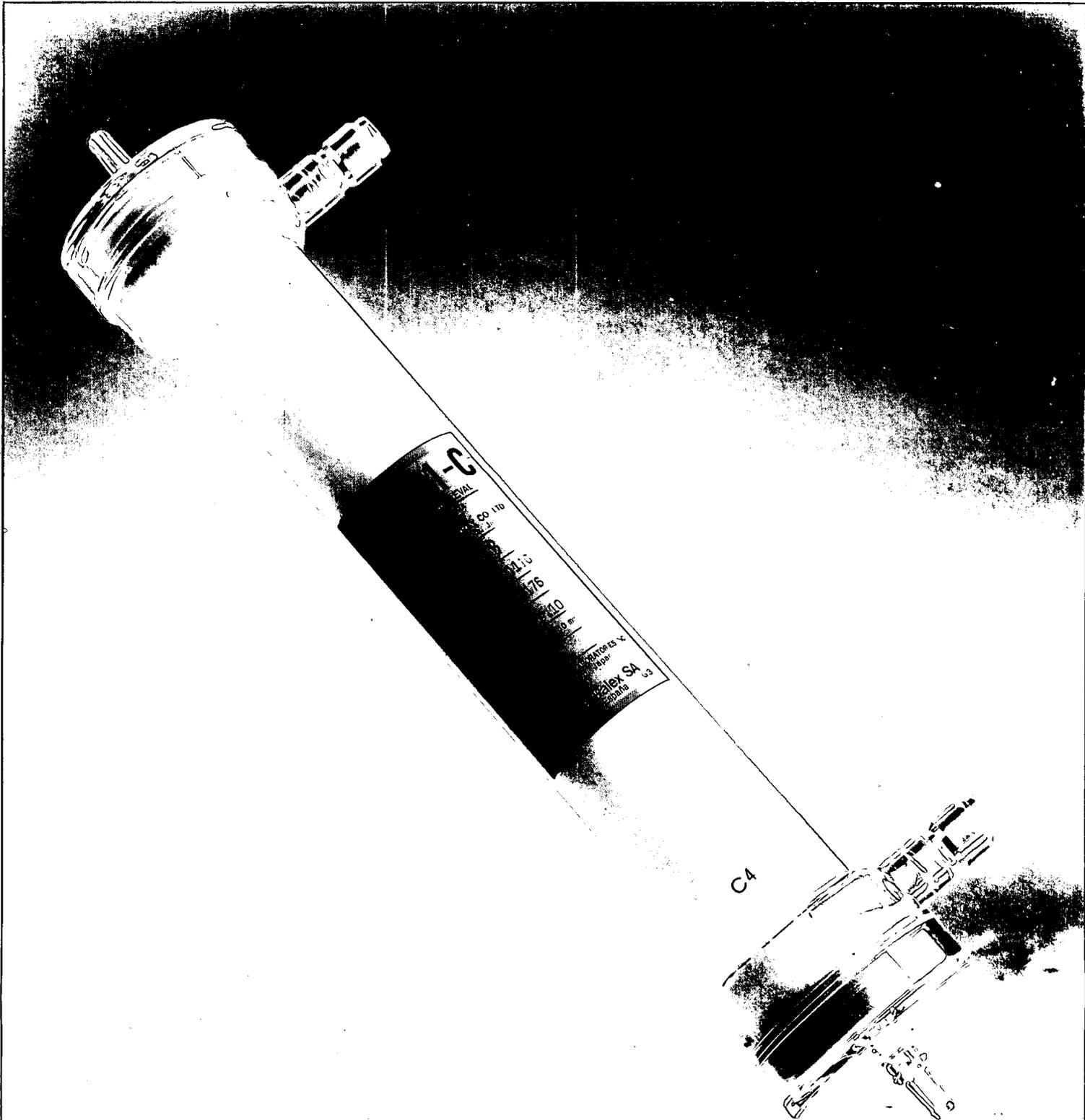
Si bien aún no es bien conocida la importancia del metabolismo de K⁺ en el transporte iónico, existen evidencias de que la depleción de K⁺ en células musculares animales disminuye la actividad de la bomba de Na⁺ y aumenta su concentración de Na⁺³². El ⁴²K total intercambiable y el muscular está disminuido en los pacientes urémicos, corrigiéndose después de seis o doce semanas en diálisis³³.

En la uremia, además, existen alteraciones en el metabolismo de los aminoácidos, con síntesis defectuosa de proteínas³⁴ que podrían alterar el transporte del Na⁺³⁵.

La mejoría de la actividad de la bomba de Na⁺ en eritrocitos urémicos después del trasplante renal ha sido interpretada como una prueba en favor de la eliminación de toxinas urémicas³⁶. Sin embargo, los pacientes con trasplante renal reciben glucocorticoides como prevención de rechazo, y dado que estas sustancias aumentan la actividad de la bomba de Na⁺³⁷, Kaji y Khan¹⁷ han sugerido que la mejoría de la actividad de la Na⁺, K⁺ ATPasa podría ser un efecto de los glucocorticoides más que un efecto del trasplante renal. En efecto, existen evidencias de que los glucocorticoides inducen en eritrocitos un incremento del número de unidades de la Na⁺, K⁺ ATPasa por célula³⁷. Este incremento del número de unidades enzimáticas produce una disminución del contenido de Na⁺ y el aumento de los niveles de K⁺ intracelular. Liddle³⁸ ha sugerido que los glucocorticoi-

KF201-C

Dializador capilar, esterilizado por radiación gamma
Diálisis biocompatible de alta permeabilidad



Productos Palex SA

Avda. Diagonal, 618, 4ª planta
Apartado 1940
Teléfono (93) 201 06 38
Fax (93) 202 20 69
08021 Barcelona



des actúan sobre la etapa de transcripción o postranscripción de un gen represor, permitiendo la translocación del RNA y la síntesis de proteínas en el núcleo. Dado que los eritrocitos maduros circulantes son anucleados y no sintetizan proteínas ni RNA y que la incubación de eritrocitos con metilprednisolona no induce cambios, es razonable concluir que el efecto esteroideo se produce en la etapa de eritropoyesis³⁷.

Recientemente se ha señalado que la mejoría de la uremia inducida por el trasplante sería capaz de corregir el defecto del transporte iónico en eritrocitos. Además, los glucocorticoides producen un incremento en la actividad de la bomba de Na⁺, una disminución en la concentración de Na⁺ intracelular y la inhibición en los sistemas de transportes pasivos (cotransporte, contratransporte y permeabilidad pasiva). Estos efectos perduran cierto tiempo después de suspender la prednisona y son indetectables a los noventa días³⁹.

Actividad enzimática de la Na⁺, K⁺ ATPasa

La actividad enzimática de la Na⁺, K⁺ ATPasa es usualmente estudiada mediante el método de Fiske-Subbarow⁴⁰ o con ligeras variantes⁴¹. Se basa en la liberación de fosfato o en cambios en la concentración de NADH. La reacción se realiza en un medio con concentraciones de máxima activación de Na⁺, K⁺ y ATP. El estudio puede realizarse sobre enzima purificada comercial o sobre membranas celulares. Esto implica que el estudio no puede realizarse a concentración fisiológica de los sustratos (Na⁺, K⁺), resultando imposible realizar cambios de la concentración de sustratos en un solo lado de la membrana. Otro factor que dificulta su correcta interpretación es el hecho de que las preparaciones celulares reciben varios lavados, lo que podría determinar la pérdida de los hipotéticos factores plasmáticos inhibidores.

La actividad de la Na⁺, K⁺ ATPasa está disminuida en eritrocitos de pacientes urémicos^{18,42}. Otros investigadores han comunicado resultados similares en músculo cardíaco^{43,44}, intestino²¹ y cerebro⁴ de animales urémicos. Kramer y cols.²⁹ han descrito un incremento de la Km (afinidad) por el ATP en eritrocitos urémicos. En este sentido existen evidencias de que la diálisis incrementa la afinidad de la Na⁺, K⁺ ATPasa por el K⁺, lo que sugiere que al menos uno de los factores implicados en la afectación de la Na⁺, K⁺ ATPasa en la uremia es una disminución en la afinidad de la enzima por sus sustratos²³.

Influencia hormonal

Diversas hormonas modulan la actividad de la Na⁺, K⁺ ATPasa en sujetos normales. La insulina incrementa la actividad de la Na⁺, K⁺ ATPasa en diversos tejidos, posiblemente aumentando la concentración de Na⁺ por medio del contratransporte y elevando la afinidad de la enzima

por el Na⁺ intracelular⁴⁵. Las hormonas tiroideas también aumentan la actividad de la enzima posiblemente estimulando la síntesis de nuevas unidades enzimáticas⁴⁶.

Las catecolaminas incrementan la actividad de la Na⁺, K⁺ ATPasa posiblemente por medio del AMP-cíclico y activación de proteínas kinasas³². La hormona paratiroidea no parece tener influencia directa sobre la bomba de Na⁺, pero alteraciones del Ca⁺⁺ intracelular pueden secundariamente modular su actividad⁴⁷. Aunque el péptido natriurético auricular no modifica directamente la actividad de la bomba de Na⁺⁴⁸, el dramático efecto natriurético que produce podría secundariamente modular su actividad¹⁷.

En la uremia se han descrito anomalías en la concentración de estas hormonas. A pesar de la presencia de altos niveles de insulina inmunorreactiva, la uremia es una causa conocida de resistencia a esta hormona. Aunque en los pacientes urémicos con K⁺ sérico normal el efecto de la insulina en la translocación de iones K⁺ desde el líquido extracelular se halla conservado⁴⁹, existen pruebas de una resistencia al efecto hipopotásémico de la insulina en pacientes urémicos en presencia de hiperpotasemia⁵⁰. En este sentido no está bien establecido si la activación de la bomba de Na⁺ por la insulina está conservada en la uremia. Dadas las frecuentes alteraciones de las hormonas tiroideas, paratiroideas y de las catecolaminas en la uremia⁵¹, es necesaria una mayor información para evaluar sus posibles implicaciones sobre la actividad de la Na⁺, K⁺ ATPasa.

Inhibidores: vanadato

El vanadato existe en bajas concentraciones en el plasma de sujetos normales. Inhibe la Na⁺, K⁺ ATPasa en el riñón y otros tejidos y produce una importante natriuresis, de donde se ha especulado que sea un modulador natural de la bomba de Na⁺⁵². En la uremia se ha hallado incremento en los niveles de vanadato⁵³ y se ha sugerido que los altos niveles de vanadato estarían implicados en la afectación de la bomba de Na⁺. En efecto, el transporte de K⁺ mediado por la Na⁺, K⁺ ATPasa disminuye al aumentar la concentración de este ion; por lo tanto, la actividad de la bomba de Na⁺ mejora al disminuir el K⁺ del medio. Dado que la inhibición producida por el vanadato se incrementa al aumentar el K⁺ y disminuir el Na⁺ externo⁵⁴, es posible que la acumulación de vanadato esté implicada en la inhibición de la bomba de Na⁺ presente en la uremia¹⁷.

Factor(es) endógeno(s) similar(es) a la digoxina (FESD)

Diversas observaciones han sugerido que en la afectación de la bomba de Na⁺ en la uremia, más importante que los metabolitos tóxicos sería la elaboración de una

sustancia humoral, hormona natriurética, producida ante aumentos del volumen extracelular²⁶. Esta hipótesis está avalada por la evidencia de que la ultrafiltración producida por la diálisis incrementa la actividad de la bomba de Na⁺^{26,28}. Este incremento en la actividad de la bomba de Na⁺ se ha correlacionado con la disminución aguda del volumen extracelular producida por la diálisis^{55,56}. Asimismo la prevención de la disminución del volumen extracelular inducida por la diálisis mediante la infusión de soluciones salinas evita la activación de la bomba de Na⁺ con la diálisis⁵⁵.

En este sentido, la influencia del plasma urémico sobre la actividad de la bomba de Na⁺ en eritrocitos de sujetos normales ha sido utilizada como una prueba a favor de la extracción de un factor circulante inhibidor de la bomba de Na⁺. Kramer y cols.²⁹ han señalado la disminución de la actividad de la bomba de Na⁺ en eritrocitos de sujetos normales después de su incubación con plasma urémico. Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados por otros investigadores¹⁸.

Existe considerable evidencia de que la expansión del volumen extracelular promueve la secreción de un factor endógeno similar a la digoxina (FESD)⁹. Este factor, con capacidad de inhibir la bomba de Na⁺ en diversos tejidos, podría ser análogo a la hormona natriurética postulada por Bricker y cols.⁵⁷ en la modulación de la excreción de Na⁺ por el riñón. Sustancia sobre la cual De Warden, McGregor⁵⁸ y Blaustein⁵⁹ han hipotetizado tenga implicaciones en la patogénesis de la hipertensión arterial esencial. La existencia de receptores altamente específicos para los glucósidos digitálicos en las membranas celulares es una prueba a favor de que el plasma normal contiene sustancias con capacidad de inhibir la Na⁺, K⁺ ATPasa⁹.

La existencia de un FESD ha sido descrita en diversas situaciones: recién nacidos⁶⁰, tercer trimestre del embarazo⁶¹, insuficiencia renal crónica^{23,62,63} y en enfermedades hepáticas⁶⁴. Además, se ha detectado una actividad plasmática con capacidad de inhibir la Na⁺, K⁺ ATPasa en la orina de sujetos normales⁶⁵, en la hipertensión arterial esencial⁶⁶ y en la acromegalia⁶⁷.

Siguiendo a Buckalew⁶⁸, actualmente se considera la existencia de dos tipos distintos de factores u hormonas natriuréticas. Primero, el descubierto por De-Bold⁶⁹, hoy bien caracterizado el péptido natriurético atrial, que no afecta la actividad de la bomba de Na⁺⁴⁸ y produce una respuesta natriurética rápida, en unos cinco minutos, y cuya acción dura aproximadamente treinta minutos. Segundo, dos sustancias cuya estructura química aún no se conoce, que poseen reacción cruzada con la digoxina en el radioinmunoensayo e inhibirían la Na⁺, K⁺ ATPasa. Una de ellas, de bajo peso molecular, produciría una respuesta natriurética en sesenta minutos, y la otra, de alto peso molecular, produciría una respuesta natriurética lenta en unas tres horas.

Muchos investigadores han estudiado mediante radioinmunoanálisis al FESD para investigar los niveles de

un posible inhibidor de la bomba de Na⁺. Estos datos se basan en la premisa de que la sustancia que se une a un receptor endógeno específico debe también unirse a un anticuerpo contra dicha sustancia. Sin embargo, esta presunción puede no ser universalmente válida. En efecto, Yamada y cols.⁷⁰ han comunicado la disociación entre el FESD y la capacidad para inhibir la Na⁺, K⁺ ATPasa en suero de rata después de una expansión del volumen extracelular. En este sentido, Kelly y cols.⁷¹ han identificado cuatro fracciones del plasma humano que reaccionan específicamente contra anticuerpos antidigoxina. Tres de estas fracciones están asociadas a la capacidad de inhibir la Na⁺, K⁺ ATPasa, pero una de ellas no.

Law y Valdés⁷² han propuesto recientemente tres criterios empíricos para definir la capacidad necesaria que debe tener un compuesto endógeno para ser considerado un FESD. Estos criterios incluyen intensidad inmunorreactiva para existir en concentraciones fisiológicas, así como características bioquímicas y propiedades de unirse a las proteínas características de estos compuestos. Recientes estudios han identificado diversas sustancias que pueden actuar como FESD: ácidos grasos no saturados (AGNS), fosfolípidos, hidrocortisona y sulfato de dihidroepiandrosterona. En efecto, se ha sugerido que los AGNS regulan la actividad de la bomba de Na⁺ en leucocitos⁷³. En este sentido, Kelly y cols. han señalado que cambios en los AGNS en la membrana eritrocitaria pueden modular la actividad de la bomba de Na⁺ en eritrocitos de pacientes urémicos⁷⁴.

Estas investigaciones sugieren la existencia de al menos más de una sustancia que puede ser identificada como FESD. En recientes investigaciones, el FESD no se ha correlacionado con la actividad de la bomba de Na⁺ eritrocitaria ni con los cambios del volumen extracelular en pacientes en diálisis²³. Es posible que distintas fracciones del FESD o sustancias distintas al FESD modulen la actividad de la bomba de Na⁺.

Hasta que no sea aislado un factor endógeno inhibidor de la Na⁺, K⁺ ATPasa debemos ser muy cautos al intentar interpretar el papel fisiológico del (los) FESD.

Importancia del número de unidades enzimáticas

Mediante la utilización de un ligando específico radiactivo (ouabaina tritiada) es posible estudiar el número de unidades por célula de la Na⁺, K⁺ ATPasa. Además, se puede correlacionar la ocupación fraccional de la ouabaina marcada con el porcentaje de inhibición del eflujo iónico (Na⁺ o K⁺) tanto en sujetos sanos como en pacientes urémicos¹⁸.

En sujetos normales existe una correlación inversa entre el número de unidades de la Na⁺, K⁺ ATPasa y la concentración de Na⁺ intracelular, sugiriendo que el número de unidades enzimáticas es un factor determinante en la concentración intracelular de Na⁺¹⁸. Existen pruebas de que en la uremia esta correlación se mantiene. En efec-

to, Cheng y cols.¹⁸ han demostrado que en los pacientes urémicos con una concentración normal de Na^+ intracelular existe un número de unidades enzimáticas similar a la de los sujetos control, mientras que los pacientes urémicos con una concentración de Na^+ intracelular alta muestran una reducción significativa del número de unidades de la enzima.

Basados en estas observaciones, Cheng y cols.^{18,19} han propuesto que la disminución del número de unidades enzimáticas por célula es el evento inicial que reduce el eflujo de Na^+ . Dado que la permeabilidad pasiva es normal en la uremia, el Na^+ se acumula dentro de las células. De esta forma el Na^+ intracelular aumenta progresivamente, determinando un incremento del eflujo de Na^+ desde un valor subnormal hasta un valor próximo a la normalidad, a expensas de una activación cinética de la Na^+ , K^+ ATPasa. El Na^+ intracelular aumenta hasta que el eflujo de Na^+ se eleva lo suficiente para compensar la permeabilidad pasiva de la membrana al Na^+ . En este nuevo estado, tanto el influjo de K^+ como el eflujo de Na^+ son normales, a expensas de una elevada concentración de Na^+ intracelular. Estos autores sugieren que la concentración de Na^+ eritrocitaria podría reflejar lo adecuado de la diálisis.

Sin embargo, el mecanismo íntimo de la alteración de la Na^+ , K^+ ATPasa es controvertido, dado que Izumo y cols.²⁶ no han detectado alteraciones en el número de unidades enzimáticas en eritrocitos de pacientes urémicos. Recientemente se han aportado pruebas que apoyan la hipótesis de Cheng y cols. sobre la importancia del número de unidades enzimáticas. En efecto, en un estudio reciente²³ en pacientes urémicos éstos han sido clasificados, según la actividad de la bomba de Na^+ eritrocitaria, en: 1) pacientes con disminución de la actividad de la bomba de Na^+ y normal concentración intracelular de Na^+ , y 2) pacientes con normal actividad de la bomba de Na^+ e incremento en la concentración intracelular de Na^+ . Dado que la actividad de la Na^+ , K^+ ATPasa es estimulada por el Na^+ intracelular, es razonable especular que ante la disminución en las células de unidades enzimáticas la actividad de la bomba de Na^+ sea normal en presencia de una alta concentración de Na^+ intracelular (activación cinética). Mientras que la actividad de la bomba de Na^+ está disminuida en los pacientes que presentan una normal concentración intracelular de Na^+ .

La alteración de la Na^+ , K^+ ATPasa, ¿es intrínseca o extrínseca?

Existe controversia entre los distintos investigadores sobre si la causa de la inhibición de la Na^+ , K^+ ATPasa es intrínseca e implica alteraciones en las proteínas de las membranas celulares o si es secundaria a factores circulantes en el plasma urémico. El hallazgo de un menor número de unidades enzimáticas en diversos tejidos de su-

jetos urémicos y su lenta corrección en eritrocitos^{17,18} y leucocitos⁷⁵, así como la persistencia de la alteración en la bomba de Na^+ en membranas sinápticas cerebrales de ratas semanas después de la mejoría de la uremia⁷⁶, son datos a favor de que el defecto sea intrínseco de la membrana. Por otra parte, la evidencia de que la diálisis corrige el defecto del transporte de la bomba de Na^+ ^{23,26}, así como la inhibición aguda tanto del eflujo de Na^+ mediado por la bomba de Na^+ ²⁹ como de la actividad de la enzima Na^+ , K^+ ATPasa⁷⁷ producida por el plasma urémico, sugieren la existencia de un factor circulante.

Siguiendo a Kaji y Khan¹⁸, existen evidencias de que el defecto del transporte iónico en la uremia tiene más de un factor etiológico. Así, pacientes con uremia severa pueden presentar un defecto en la síntesis de nuevas unidades enzimáticas y tener, además, una alteración intrínseca de la membrana. Mientras, otros pacientes urémicos desarrollarían una inhibición aguda del transporte mediado por la bomba de Na^+ secundario a la presencia en el plasma de factores inhibidores de la Na^+ , K^+ ATPasa. El hallazgo de un incremento en los niveles de ácidos grasos no esterificados en eritrocitos de pacientes urémicos sugiere la posibilidad de que las anomalías en la bomba de Na^+ estén en relación con cambios en los lípidos estructurales de la membrana celular, los cuales impedirían los cambios conformacionales de la enzima durante el ciclo de transporte⁷⁴. Díez y cols.⁷⁸ sugieren que se deben tener en cuenta anomalías bioquímicas en la membrana eritrocitaria para interpretar exactamente los mecanismos involucrados en la alteración del transporte presente en la uremia.

Sistemas de transportes secundarios en la uremia

Duhm y Gobel⁷⁹ han sugerido que el sistema de cotransporte participa en la homeostasis del K^+ plasmático. Ellos demostraron una correlación inversa entre la concentración de K^+ extracelular y la actividad del cotransporte.

En los pacientes urémicos se ha descrito una inhibición del sistema de cotransporte que se corrige con la diálisis^{23,25}. En este sentido, Quarello y cols.⁵⁶ han propuesto que el aumento de la actividad del cotransporte después de la hemodiálisis es debido a la reducción en la concentración plasmática de un factor endógeno similar a la furosemida. Corry y cols.²⁵ han sugerido que, dada la similitud del sistema de cotransporte del sistema tubular renal con el de otras células, una reducción en este sistema de transporte explicaría la natriuresis que frecuentemente se observa en las etapas avanzadas de la insuficiencia renal crónica.

Woods y cols.⁸⁰ han descrito una disminución en la actividad del sistema de contratransporte en pacientes urémicos. Han sugerido la existencia de un factor endógeno circulante responsable de la activación de dicho sistema. Sin embargo, otros investigadores no han obser-

vado alteraciones en el sistema de contrartransporte en los pacientes urémicos^{23, 25}.

Hipertensión arterial

En los últimos años han sido descubiertos subgrupos de pacientes con hipertensión arterial esencial con distintas alteraciones en los sistemas de transporte iónico eritrocitarios⁵: 1) inhibición en la actividad del sistema de cotransporte; 2) un incremento en la actividad del contrartransporte; 3) incremento de la permeabilidad pasiva al Na⁺; 4) inhibición de la bomba de Na⁺.

Es importante destacar que estos hallazgos son específicos de la hipertensión arterial esencial. En este sentido, recientes investigaciones han señalado que los sistemas de transporte de Na⁺ eritrocitarios y el FESD no parecen ser marcadores de la hipertensión arterial secundaria a insuficiencia renal crónica^{23, 81}.

Implicaciones de la alteración de la Na⁺, K⁺ ATPasa

La importancia de la bomba de Na⁺ en el mantenimiento de las funciones vitales sugiere que su alteración puede conducir a consecuencias graves. La disminución del potencial de membrana altera la excitación y la conducción en nervios y músculos^{20, 82}. Se han implicado alteraciones de la bomba de Na⁺ en el desarrollo de la neuropatía diabética⁸³ y se ha sugerido que en la neuropatía urémica puede estar implicado este mismo factor¹⁷, incluyendo la afectación del sistema nervioso central (convulsiones, letargo y apatía). La inhibición de la bomba de Na⁺ renal da como resultado un manejo hidroelectrolítico inadecuado, pudiendo ocasionar diversas alteraciones como la hiperpotasemia⁸⁴.

La disminución en el gradiente transcelular de Na⁺ al aumentar la concentración intracelular de Na⁺ resta energía para diversos transportes activos secundarios¹⁷. Entre ellos, el cotransporte Na⁺/glucosa, Na⁺/aminoácidos, Na⁺/fosfatos y el intercambiador Na⁺/Ca⁺⁺, implicado en la reactividad vascular y la hipertensión arterial.

Las alteraciones de la Na⁺, K⁺ ATPasa como marcador de diálisis adecuada

El manejo terapéutico de los pacientes en diálisis es complicado por la falta de parámetros o marcadores de diálisis adecuada. En este sentido, diversos autores han sugerido que las alteraciones de la bomba de Na⁺, el aumento del Na⁺ intracelular, así como la disminución del potencial de membrana en el músculo, pueden ser considerados como marcadores de diálisis adecuada^{17, 20, 43, 82}. Y aunque esta alteración puede deberse a otras causas, el hallazgo de que el potencial de membrana es inversamente proporcional a la concentración in-

tracelular de Na⁺ en los pacientes urémicos es una prueba a favor de que las alteraciones de la bomba de Na⁺ son, al menos en parte, responsables de la disminución del potencial de membrana en la uremia. Estos autores han descrito una disminución del potencial de membrana muscular cuando el aclaramiento de creatinina es menor de 6 ml/minuto y que está relacionado con la frecuencia de diálisis. Basados en estos hallazgos, los autores sugieren que la estimación del potencial de membrana muscular puede ser considerado un marcador de diálisis adecuada²⁰. Las dificultades técnicas en la estimación del potencial de membrana muscular han limitado el uso de este hallazgo. El aumento del Na⁺ intracelular y la disminución del potencial de la membrana muscular es más evidente en los pacientes urémicos antes de comenzar diálisis, con niveles altos de creatinina.

Además, estudios recientes han señalado que la hemodiálisis es capaz de inducir una disminución de la fragilidad osmótica en eritrocitos de pacientes urémicos⁸⁵. Por lo tanto, se requieren futuras investigaciones para determinar si existe una alta morbilidad o mortalidad en los pacientes con alto contenido de Na⁺ intracelular, así como de la relevancia clínica de las alteraciones de la Na⁺, K⁺ ATPasa en la uremia.

Agradecimientos

R. J. Bosch es becario de la Fundación Iñigo Alvarez de Toledo.

Bibliografía

1. Wills MR: Uremic toxins, and their effect on intermediary metabolism. *Clin Chem*, 31:5-13, 1985.
2. Ringoir S, Achoots A y Vanholder R: Uremic toxins. *Kidney Int*, 33 (suppl.), 24:4-9, 1988.
3. Rose BD: Fisiopatología de la uremia. En *Fisiopatología de las enfermedades renales*. McGraw-Hill, Madrid, 441-482, 1985.
4. Minkoff L, Gaertner G, Darab M, Mercier C y Levin ML: Inhibition of brain sodium-potassium ATPasa in uremic rats. *J Lab Clin Med*, 80:71, 1972.
5. Diez J, Hannaert P y Garay RP: A Kinetic study of the Na⁺, K⁺ pump in erythrocytes from essential Hypertensive patients. *Am J Physiol*, 252:H1-H6, 1987.
6. Panfrey HC y Greengard P: Hormone-sensitive ion transport system in erythrocytes as models for epithelial ion pathways. *Ann NY Acad Sci*, 372:291-308, 1981.
7. Garrahan PL y Glynn IM: 1967, The stoichiometry of the sodium pump. *J Physiol*, 192:217-235, 1967.
8. De Weer P y Geduldig D: Electrogenic sodium pump in squid giant axon. *Science*, 179:1326, 1973.
9. De Wardener HE y McGregor GA: Concept of Natriuretic Hormone. *Physiol Rev*, 65:658-759, 1985.
10. Mahnensmith RL y Aronson PS: The Plasmic Membrane Sodium-Hydrogen Exchanger and Its Role in Physiological and Pathophysiological Processes. *Cir Res*, 57:773-788, 1985.
11. O'Neill WC: Volume-sensitive Cl-dependent K transport in human erythrocytes. *Am J Physiol*, 253:C883-C888, 1987.
12. De Weer P: Cellular Sodium-Potassium Transport. En Seldin DW y Giebisch G (ed.): *The Kidney Physiology and Pathophysiology*. Raven Press, New York, 61-92, 1985.
13. Reeves WB y Andreoli TE: Tubular sodium transport. En Schrier RW y Gottschalk CW (eds.): *Diseases of the kidney*, 4.ª ed. Little Brown, 143-182, 1988.

14. Garay RP: Inhibition of the Na⁺/K⁺ cotransport system by cyclic AMP and intracellular Ca²⁺ in human red cells. *Biochem Biophys Acta*, 688:786-792, 1982.
15. Seifter JL y Aronson PS: Properties and physiologic roles of the plasma membrane sodium-hydrogen exchanger. *J Clin Invest*, 78:859-864, 1986.
16. Welt LG, Sachs JR y McManus: An ion transport defect in erythrocytes from uremic patients. *Trans Assoc Am Phys*, 77:169-181, 1964.
17. Kaji D y Kahn T: 1987, Na⁺-K⁺ pump in chronic renal failure. *Am J Physiol*, 252:F785-F793, 1987.
18. Cheng JT, Khan T y Kaji DM: Mechanism of alteration of sodium potassium pump of erythrocytes from patients with chronic renal failure. *J Clin Invest*, 74:1811-1820, 1984.
19. Edmundson RPS, Hilton PJ, Jones NF y Patrick J: Leucocyte transport in uremia. *Clin Sci Mol Med*, 49:231-216, 1975.
20. Cotton JR, Woodard T, Carter NW y Knochel JP: 1979, Resting skeletal muscle membrane potencial as and index of uremic toxicity: A proposed new method to assess adequacy of hemodialysis. *J Clin Invest*, 63:501-506, 1979.
21. Kramer HL, Backer A y Kruck F: Inhibition of intestinal (Na⁺-K⁺)-ATPase in experimental uremia. *Clin Chim Acta*, 50:13-18, 1974.
22. Minkoff L, Gaertner G, Mercier C y Levin M: Inhibition of brain sodium-potassium ATPase in uremics rats. *J Lab Clin Med*, 80:71, 1972.
23. Bosch RJ, Hemando N, Casado S y López-Novoa JM: Endogenous digoxin-like immunoreactivity and erythrocyte sodium transport in uremic patients undergoing dialysis. *Clin Sci*, 76:157-163, 1989.
24. Patrick IC y Jones NF: Cell sodium, potassium and water in uremia and the effect of regular dialysis as studied in the leucocyte. *Clin Sci*, 46:583-590, 1974.
25. Corry DB, Tuck ML, Brickman AS, Yanagawa N y Lee DBN: Sodium transport in red cells from dialyzed uremic patients. *Kidney Int*, 29:1197-1202, 1986.
26. Izumo H, Izumo S, DeLuise M y Flier JS: Erythrocyte Na⁺, K⁺ pump in uremia. Acute correction of a transport defect by hemodialysis. *J Clin Invest*, 74:581-588, 1984.
27. Barton IK, Mansell MA y Grimes AJ: Red-cell calcium in patients with renal failure. *Nephron*, 47:123-124, 1987.
28. Zannad F, Royer RJ y Robert J: Cation transport in erythrocytes of patients with renal failure. *Nephron*, 32:347-350, 1982.
29. Kramer HL, Gospodinov D y Kruck F: Functional and metabolic studies on red cells sodium transport in uremia. *Nephron*, 16:344-358, 1976.
30. Siliprandi N: Carnitine as a «Drug» affecting lipid metabolism: General considerations. En Paoletti R (ed.): *Hypolipidemic Drugs: Therapeutic Selectivity and Risk/Benefit Assessment*. New York, Raven Press, 265:268, 1982.
31. Labonia WD, Morelli OH Jr, Giménez MI, Freuler PV y Morelli OH: Effects of L-carnitine on sodium transport in erythrocytes from dialyzed uremic patients. *Kidney Int*, 32:754-759, 1987.
32. Clausen T: Regulation of active Na⁺-K⁺ transport in skeletal muscle. *Physiol Rev*, 66:542-580, 1986.
33. Bergström J, Alvestrand A, Furst P, Hultman A y Wildstam-Attorps U: Muscle intracellular electrolytes in patients with chronic uremia. *Kidney Int*, 24 (suppl.), 16:S153-S160, 1983.
34. Mitch WE y Walser M: Nutritional therapy of the uremic patients. En Brenner BM y Rector FC Jr (eds.): *The Kidney*. Philadelphia PA. Saunders, 1772, 1986.
35. Kaplay SS: Erythrocyte membrane Na⁺ and K⁺ activated adenosine triphosphatase in protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr*, 31:579-584, 1978.
36. Cole CH y Maletz R: Changes in erythrocyte membrane ouabain-sensitive adenosine triphosphatase after renal transplantation. *Clin Sci*, 48:239-242, 1975.
37. Kaji DM, Thakkar U y Kahn T: Glucocorticoid-Induce alterations in the Sodium Potassium Pump of Human Erythrocyte. *J Clin Invest*, 68:422-430, 1981.
38. Liddle GW: Adrenal cortex. En Williams R (ed.): *Textbook of Endocrinology*. WB Saunders Company, Philadelphia, 5.^a ed., 233-284, 1974.
39. Bosch RJ, Hemando N, Plaza JJ, Hemando L, Casado S y López-Novoa JM: Effect of glucocorticoids on erythrocyte sodium transport from renal allograft patients. *Nephrol Dial Trans* 4:503, 1989 (abstract).
40. Fiske-Subbarow CH: The calorimetric determination of phosphorus. *J Biol Chem*, 66:375-400, 1925.
41. Schwartz A, Nagao K, Nakao M, Lindenmayer GE, Allen JC y Matsui H: The Na⁺ and K⁺-activated adenosine triphosphatase system. En Martínez Maldonado M (ed.): *Methods in Pharmacology*. Plenum Publishing Co. NY, 361-388, 1976.
42. Cole CD: Decreased ouabain-sensitive adenosine triphosphatase activity in the erythrocyte membrane of patients with chronic renal disease. *Clin Sci*, 45:775-784, 1973.
43. Fiehn W: The effect of experimental uremia on potassium-activated phosphatase from erythrocyte and cardiac membranes. *Clin Chim Acta*, 84:149-152, 1978.
44. Penpargkul S, Bhan AK y Scheuer J: Studies of subcellular control factors in hearts of uremic rats. *J Lab Clin Med*, 88:563-570, 1976.
45. Lytton J: Insulin affects the sodium affinity of the rat adipocyte (Na⁺-K⁺)-ATPase. *J Biol Chem*, 260:10075-10080, 1985.
46. Asano Y, Lieberman UA y Edelman IS: Thyroid thermogenesis. Relationship between Na⁺ dependent respiration and Na⁺-K⁺ adenosine triphosphatase activity in rat skeletal muscle. *J Clin Invest*, 57:368-379, 1976.
47. Yingst D y Hoffman JF: Ca-induced K transport in human red cell ghost containing arsezano III. Transmembrane interactions of Na⁺-K⁺ pump. *J Gen Physiol*, 93:19-45, 1984.
48. Hemando N, Caramelo C, Tejedor A, Fernández-Cruz A y López-Novoa JM: Lack of effect of synthetic atrial natriuretic factor on rubidium uptake by human erythrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 130, núm. 3:1066-1071, 1985.
49. Alvestrand A, Wahren J, Smith D y DeFronzo A: Insulin-mediated potassium uptake is normal in uremic and healthy subjects. *Am J Physiol*, 246:E174-E180, 1984.
50. Better OS, Szyman P, Winaver J y Chaimovitz C: Nonazotemic hyperkalemia associated with renal and extrarenal defects in K⁺ transport. *Kidney Int*, 21:144, 1982.
51. Pérez GO, Stemmer C y Oster JR: Impairment of B₂-adreno-receptorstimulated potassium uptake in end stage renal disease. *Kidney Int*, 29:324-1986.
52. Grantham J: The renal sodium pump and vanadate. *Am J Physiol*, 239:F97-F106, 1980.
53. Bello-Reuss E, Grady TP y Mazumdar DC: Serum Vanadium levels in chronic diseases. *Ann Inter Med*, 91:743, 1979.
54. Beauge LA, Cavieres JD, Glynn IM y Grantham JJ: The effects of vanadium on the fluxes of sodium and potassium through the sodium pump. *J Physiol*, 301:7-23, 1980.
55. Krzeisinski JM y Rorive G: Sodium lithium countertransport in red cells. *N Engl J Med*, 309:987-988, 1983.
56. Quarello F, Boero R, Rosati C, Giraudo G, Giachino F y Piccoli G: Acute effect of hemodialysis on erythrocyte sodium fluxes in uremic patients. *Nephron*, 41:22-25, 1985.
57. Bricker NS, Schmidt RW, Favre H, Fine LG y Bourgoignie JJ: On the biology of sodium excretion: the search for a natriuretic hormone. *Yale J Biol Med*, 48:293, 1975.
58. De Wardener HE y MacGregor GA: Dahl's hypothesis that a saluretic substance may be responsible for a sustained rise in arterial pressure: Its possible role in essential hypertension. *Kidney Int*, 18, núm. 1:1-9, 1980.
59. Blaustein MP: Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reasement and a hypotesis. *Am J Physiol*, 232:C165-C177, 1977.
60. Valdés R Jr y Graves SW: Protein binding of endogenous digoxin-immunoreactive factors in human serum and its variations with clinical condition. *J Clin Endocrinol Metab*, 60:1135-1143, 1985.
61. Graves SW, Valdés R Jr y Brown BA: Endogenous digoxin immunoreactive substance in human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 58:748-751, 1984.
62. Kramer JH, Pennig P, Klingmuller D, Kipnowski J, Glanzer K y Dusing R: Digoxin-like immunoreacting substance(s) in the serum of patients with chronic uremia. *Nephron*, 40:297-302, 1985.
63. Bosch RJ, Hemando N, Casado S y López-Novoa JM: Relationship between endogenous digoxin-like immunoreactivity, erythrocyte

- sodium pump and hypertension in patients with chronic renal disease. En Puschett JB (ed.): *Diuretics III, Chemistry, Pharmacology, and applications*. Elsevier, New York, 663-664, 1990.
64. Pudek MR, Seccombe DW y Humphries K: Digoxin-like immunoreactive Substance and Bile Acids in the Serum of Patients with Liver Diseases. *Clin Chem*, 32:2005-2006, 1986.
 65. Klingmuller D, Weiler E y Kramer HJ: Digoxin-like natriuretic activity in the urine of salt overload healthy subjects. *Klin Wochen*, 60:1249-1253, 1982.
 66. Deray G, Pémollet MG y Devynck MA: Plasma digitalis-like activity in essential hypertension or end-stage renal diseases. *Hypertension*, 8:632-638, 1986.
 67. Deray G, Rieu M, Devynck MA, Pémollet MG, Chanson P, Luton JP y Meyer P: Evidence of an endogenous digitalis-like factor in the plasma of patients with acromegaly. *N Engl J Med*, 316:575-580, 1987.
 68. Buckalew VM Jr: Natriuretic Hormone. En Epstein M (ed.): *The Kidney in Liver diseases*, 3.^a ed. Baltimore, Williams & Williams, 417-428, 1988.
 69. DeBold AJ, Borestein HB, Veress AT y Sonnenberg H: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci*, 28:89-94, 1981.
 70. Yamada K, Goto M, Ishii M, Yoshioka M y Sugimoto T: Dissociation of digoxin-like immunoreactivity and Na⁺, K⁺ ATPase inhibitory activity in rat plasma. *Experientia*, 44:992-993, 1988.
 71. Kelly RA, O'Hara DS, Canessa ML, Mitch WE y Smith TW: Characterization of digitalis-like factors in human plasma: interactions with Na⁺ K⁺ ATPase and cross-reactivity with cardiac glycoside-specific antibodies. *J Biol Chem* 260:11396-11405, 1985.
 72. Lau BWC y Valdés R Jr: Criteria for identifying endogenous compound as digoxin-like immunoreactive factors in humans. *Clin Chim Acta*, 175:67-78, 1988.
 73. NG LL y Hockaday TRD: Non-esterified fatty acids may regulate human leucocyte sodium pump activity. *Clin Sci*, 71:737-742, 1986.
 74. Kelly RA, Canessa ML, Theodore I, Steinman TI y Mitch WE: Hemodialysis and red cell cation transport in uremia: Role of membrane free fatty acids. *Kidney Int*, 35:595-603, 1989.
 75. Patrick J, Jones NF, Bradford B y Gaunt J: Leucocyte potassium in uremia: comparison with erythrocyte potassium and total exchangeable potassium. *Clin Sci*, 43:669-678, 1972.
 76. Fraser CL, Sarnacki P y Arieff I: Abnormal Sodium Transport in Synaptosomes from Brain of Uremic Rats. *J Clin Invest*, 75:2014-2023, 1985.
 77. Cole CD, Balfe JW y Welt LG: 1968, Induction of a ouabain-sensitive ATPase defect by uremic plasma. *Trans Assoc Am Phys*, 81:213-220, 1968.
 78. Díez J, Virto R, Yap L, Díaz-Tejero R, Errasti P y Purroy A: Uremia and red blood cell sodium transport. *Nephron*, 43:155-157, 1986.
 79. Duhm J y Gobel BO: Role of furosemide sensitive Na⁺, K⁺ transport system in determining the steady state Na⁺ y K⁺ content and volume of human erythrocyte in vitro and in vivo. *Membrane Biol*, 77:243-254, 1984.
 80. Woods JW, Parker JC y Watson BS: Perturbation of sodium-lithium countertransport in red cells. *N Engl J Med*, 308:1258-1261, vol. 1983.
 81. Bosch RJ, Hernando N, Plaza JJ, Hernando L, Casado S y López-Novoa JM: Estudio del factor endógeno similar a la digoxina y el transporte de Na⁺ eritrocitario en la insuficiencia renal crónica. *Nefrología* (en este número).
 82. Knochel JP: The pathophysiology of uremia. En Brenner BM y Rector FC Jr (eds.): *The Kidney*. Philadelphia PA. Saunders, 1245-1255, 1981.
 83. Green DA: A sodium pump defect in diabetic peripheral nerve corrected by sorbinil administration: relationship to myoinositol metabolism and nerve conduction slowing. *Metabolism Clin Exp*, 35:60-65, 1986.
 84. Kahn T, Kaji DM, Nicolis G, Krakoff LR y Stein RM: Factors related to potassium transport in chronic stable renal disease in man. *Clin Sci Mol Med*, 54:661-666, 1978.
 85. Sevillano G, Bosch RJ, Rodríguez-Pujol M, Lamas S, Díaz Márquez ML, Hernando L y Rodríguez-Pujol D: Short term influences on hemodialysis membrane on red blood cells. *Nephrol Dial Trans*, 3:550, 1988 (abstract).