

Transporte de sodio en pacientes con insuficiencia renal crónica

C. Martín, M. A. García Donas*, C. Montilla*, R. Montes, A. Guerrero, J. Muñoz Terol y C. Navarro
Servicio de Nefrología y Bioquímica*. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

RESUMEN

La insuficiencia renal crónica se asocia con alteraciones en el transporte de cationes. Estas anomalías, así como su relación con la uremia no están totalmente establecidas. Analizamos el Na⁺ intracelular, la actividad de la bomba Na⁺, K⁺, el cotransporte Na⁺, K⁺, el contratransporte Na⁺, Li⁺ y la permeabilidad pasiva en 43 pacientes (17 mujeres) con aclaramiento de creatinina $11 \pm 4,5$ cc/min, que aún no recibían diálisis. Edad $52,8 \pm 16,7$ años. En el grupo control había 13 mujeres y 17 hombres con edad de $44,8 \pm 13,5$ años. Los eflujos de Na⁺ fueron medidos por el método de Garay en hematíes suspendidos en: 1º. 2 mmol/l CLK; 2º. 1 mmol/l de ouabaina; 3º. 1 mmol/l de ouabaina + 0,1 mmol/l de bumetanida; 4º. 1 mmol/l ouabaina + 0,1 mmol/l bumetanida + 10 mmol/l CLi. La actividad de la bomba Na⁺, K⁺ se calculó restando los eflujos de Na⁺ del medio 2 de los del 1. El cotransporte Na⁺, K⁺ restando los eflujos de Na⁺ del medio 3 de los del 2. El contratransporte Na⁺, Li⁺ restando los eflujos de Na⁺ del medio 4 de los del 3. La permeabilidad pasiva se midió como los eflujos de Na⁺ en el medio 3, divididos por el Na⁺ intracelular inicial. Todos los transportadores y el Na⁺ intracelular estaban disminuidos en los pacientes: bomba Na⁺, K⁺ (1134 ± 277 vs 1520 ± 309 ; $p = 0,0005$), cotransporte (102 ± 78 vs 149 ± 99 ; $p = 0,03$), contratransporte (77 ± 44 vs 115 ± 65 ; $p = 0,01$) y Na⁺ intracelular ($6,3 \pm 1,5$ vs $7,8 \pm 1,7$; $p = 0,0005$). La actividad de la bomba Na⁺, K⁺ se relacionó con el aclaramiento de creatinina ($r = 0,42$, $p = 0,01$). Así, en la uremia, los principales transportadores de Na⁺ están disminuidos pero sólo la actividad de la bomba Na⁺, K⁺ guarda una relación directa con el nivel del daño renal.

Palabras clave: **Transporte catiónico. Insuficiencia renal crónica. Bomba Na⁺, K⁺. Cotransporte Na⁺, K⁺. Contratransporte Na⁺, Li⁺.**

SODIUM TRANSPORT IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

SUMMARY

Chronic renal failure is associated with abnormalities in cation transport but these alterations and their relation with uremia is not well established. We studied

Recibido: 18-XII-97
En versión definitiva: 22-IV-98
Aceptado: 26-IV-98

Correspondencia: Dra. Carmen Martín Herrera
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Virgen del Rocío
C/. Manuel Siurot, s/n
41013 Sevilla

intracellular sodium (Nai), Na⁺, K⁺ pump activity (Pump), Na⁺, K⁺ cotransport (COT), Na⁺, K⁺ countertransport (CTT) and passive permeability in uremic patients not receiving dialysis. 43 patients (17 female) with creatinine clearance (Ccr) 11 ± 4.5 cc/min participated in the study. Their age was 52.8 ± 16.7 years. The normal population consisted of 13 women and 17 men aged 44.8 ± 13.5 years. The Na⁺ efflux were measured by the Garay method in erythrocytes suspended in four media containing: 1) 2 mmol/l KCl, 2) 1 mmol/l ouabain, 3) 1 mmol/l ouabain + 0.1 mmol/l bumetanide, and 4) 1 mmol/l ouabain + 0.1 mmol/l bumetanide + 10 mmol/l LiCl. Na⁺, K⁺ pump activity was calculated by subtracting Na⁺ efflux in medium 2 from that in medium 1. Na⁺, K⁺ COT was calculated by subtracting Na⁺ efflux in medium 3 from that in medium 2. Na⁺, Li⁺ CTT was calculated by subtracting Na⁺ efflux in medium 3 from that in medium 4. Passive permeability was measured as the efflux of Na⁺ in medium 3, factored by the initial Nai. All transporters and the Nai were diminished in patients: Pump (1134 ± 277 vs 1520 ± 309, p = 0.0005), COT (102 ± 78 vs 149 ± 99, p = 0.03), CTT (77 ± 44 vs 115 ± 65, p = 0.01) and Nai (6.3 ± 1.5 vs 7.8 ± 1.7, p = 0.0005). We found a correlation between pump activity and Ccr (r = 0.42, p = 0.01). These results suggest that most important pathways for Na⁺ transport are diminished in uremic patients; uremia impairs Na⁺, K⁺ pump activity but the Nai is not elevated in uremic patients who do not require dialysis.

Key words: *Cation transport. Chronic renal failure. Na⁺, K⁺ Pump. Na⁺, K⁺ Cotransport. Na⁺, Li⁺ Countertransport.*

INTRODUCCION

El paso de iones a través de la membrana celular es realizado por distintos transportadores cuya disfunción puede tener consecuencias adversas para el metabolismo de la célula. Una aproximación al conocimiento de dichas alteraciones puede ser el estudio del transporte iónico en hematíes u otras células. La insuficiencia renal crónica (IRC) está asociada con trastornos del transporte iónico y se ha sugerido que estas anomalías pueden contribuir a los síntomas de la uremia¹⁻³. La mayoría de los estudios se han centrado en la actividad de la bomba Na⁺, K⁺ con la conclusión general de que la uremia suprime su actividad. La diálisis puede revertir esta alteración⁴⁻⁷. Algunos trabajos sugieren la existencia de un factor circulante como responsable de esta inhibición^{7,8} o defectos en la membrana celular⁹. La contribución de cada uno de estos factores no ha sido completamente definida. La actividad del sistema de cotransporte (COT) Na⁺, K⁺ insensible a la ouabaina e inhibido por la bumetanida se ha encontrado normal o descendida en hematíes urémicos^{8,10-13} y el sistema de contratransporte (CTT) Na⁺, Li⁺ insensible a la ouabaina y a la bumetanida se ha encontrado normal o elevado^{10-12,14}. La permeabilidad pasiva no suele estar alterada en estos pacientes. La mayoría de los estudios del transporte catiónico se han realizado en hematíes por su fácil

acceso y manipulación. Observaciones efectuadas en otros tejidos sugieren que en la IRC existe un trastorno generalizado del transporte iónico²; sin embargo, aún no está demostrado si los datos obtenidos en los hematíes pueden generalizarse a todas las células del organismo^{1,2,15}.

Nosotros analizamos el transporte de Na⁺ por el método del flujo de cationes a través de la bomba Na⁺, K⁺, del sistema de COT Na⁺, K⁺, del CTT Na⁺, Li⁺, la permeabilidad pasiva del Na⁺ y la concentración de Na⁺ intracelular (Nai), en hematíes de pacientes con insuficiencia renal crónica que aún no recibían diálisis.

METODO Y PACIENTES

Pacientes

Cuarenta y tres pacientes (17 mujeres y 26 varones), con edad de 52,8 ± 16,7 años y aclaramiento de creatinina (Ccr) de 11 ± 4,5 cc/min participaron en el estudio. El índice de masa corporal (IMC) era de 27,4 ± 5 kg/m², la tensión arterial sistólica (TAS) 135 ± 20,6 mmHg y la tensión arterial diastólica (TAD) de 82 ± 14 mmHg. El tiempo de evolución de la insuficiencia renal (TEIR) se consideró como el tiempo transcurrido desde el conocimiento por parte del paciente y/o constancia en su historia de

la elevación de urea y/o creatinina en sangre hasta el momento del estudio. Se expresa en años y su valor fue de $6 \pm 4,6$. La etiología de la enfermedad renal y el número de pacientes en paréntesis era: glomerulonefritis crónica (10), nefritis intersticial crónica (13), enfermedad vascular (9) y no filiada (11). Fueron excluidos los pacientes diabéticos. Medicamentos que tomaba: furosemida (22), calcioantagonistas (17), IECA (27), carbonato cálcico (31), acetato cálcico (7), bicarbonato sódico (20), eritropoyetina (15), vit. D (19). Ningún paciente padecía neoplasia, enfermedad hepática ni tiroidea y no habían recibido transfusiones de sangre. Un grupo de 30 personas (13 M) con una edad media de $44,8 \pm 13,5$ años fueron estudiadas como control. Ninguno tenía problemas médicos ni tomaban medicación alguna.

Método

Tras 12 horas de ayuno, se extrajeron 30 ml de sangre venosa en tubos heparinizados y se procesó inmediatamente. La determinación de los flujos de Na^+ se realizó siguiendo el método descrito por Garay y cols.¹⁶ La sangre era centrifugada a 1.750 xg durante cinco minutos a 4°C, aspirándose y eliminándose el sobrenadante y la capa de leucocitos y plaquetas. Luego los eritrocitos se lavaban cuatro veces con una solución de MgCl_2 100 mM a 4°C y eran resuspendidos en una solución que contenía MgCl_2 75 mM, sacarosa 85 mM, MOPS-TRIS (ácido 4 morfolinopropanosulfónico-tris; pH 7,4 a 37°C) 10 mM, glucosa 10 mM y osmolaridad de 295 ± 10 mOsm/l hasta alcanzar un hematocrito de 20-30%. Esta era la «suspensión celular inicial». A continuación se separaba una porción (0,05 ml) de la suspensión celular inicial, se hemolizaba con 5 ml de agua bidestilada y se cuantificaba la concentración de Na^+ intracelular (mediante espectrofotometría de absorción atómica) en mmol/l de células, conforme a la siguiente fórmula: Na^+ medido ($\mu\text{mol/l}$) \times 10/valor del hematocrito.

Alicuotas de la suspensión celular inicial se distribuían en 16 tubos (cuatro para cada sistema de transporte), a los que se añadían las «soluciones específicas» para cada transportador, hasta lograr una suspensión celular con un hematocrito de un 5% aproximadamente. Las soluciones para cada transporte eran preparadas añadiendo a la suspensión celular inicial los siguientes elementos:

Medio 1 (valoración de la extrusión total de Na^+): KCl 2 mM.

Medio 2 (valoración de la actividad de la bomba Na^+ , K^+): ouabaina 0,1 mM.

Medio 3 (valoración de la actividad del COT Na^+ , K^+): ouabaina 0,1 mM y bumetanida 0,02 mM.

Medio 4 (valoración de la actividad del CTT Na^+ , Li^+): ouabaina 0,1 mM, bumetanida 0,02 mM y CLi 10 mM.

DETERMINACION DE LOS FLUJOS DE Na^+

Para cuantificar los cationes extracelulares en el tiempo 0, las soluciones se centrifugaban a 1.750 xg durante 10 min a 4°C. Las soluciones de los medios 1, 2, 3 y 4 eran incubadas al baño maría con agitación continua a 37°C. A los 30 minutos de la incubación se determinaba el Na^+ del sobrenadante del medio 1 y a los 60 minutos, de los medios 2, 3 y 4. Los flujos de Na^+ se cuantificaban según la fórmula: flujo de salida = $(\text{Dcat}) \times 500/t \times \text{Hcto final}$, donde t representa el tiempo de incubación expresado en horas y Dcat (en $\mu\text{mol/litro}$ de sobrenadante) la diferencia entre la concentración externa del catión en el tiempo 0 y en el tiempo 30 y 60 de la incubación. El resultado era expresado en μmol de Na^+ /l de células/hora-1. El flujo de Na^+ dependiente de la bomba Na^+ , K^+ se calculó por diferencia entre el flujo en el medio 2 y el medio 1. El flujo de Na^+ dependiente del COT Na^+ , K^+ se calculó restando el flujo en el medio 3 del medio 2. La actividad del CTT Na^+ , Li^+ se calculó restando el flujo de Na^+ en el medio 3 del medio 4. El flujo pasivo de Na^+ se asumió como aquél que acontecía en el medio 3 en el tiempo 0 y 60 minutos de incubación, siendo expresado por su constante de permeabilidad (KpNa), calculada como el cociente entre el flujo pasivo de Na^+ y su concentración intracelular y quedando expresado en horas^{-1} .

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos son expresados como la media \pm desviación estándar. La diferencia entre las medias se realizó mediante la t de Student. Para estudiar las correlaciones se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

RESULTADOS

El IMC era similar y el sexo proporcional entre ambos grupos. La TAS y TAD estaba elevada significativamente en los pacientes (135 ± 20 y 81 ± 14 en urémicos vs 121 ± 12 y 74 ± 8 en controles). No había diferencias en la actividad de los diferentes transportadores según los pacientes fueran o no hipertensos. El flujo de Na^+ a través de la bomba Na^+ , K^+ , del COT Na^+ , K^+ , del CTT Na^+ , Li^+ y de

la KpNa, así como el Nai no sufrían modificación según tomaran o no los medicamentos descritos, excepto que los pacientes que tomaban calcio-antagonistas tenían un Nai significativamente más elevado que los que no lo tomaban y los pacientes que tomaban IECA tenían una KpNa más elevada que los que no lo tomaban. No obstante, cuando analizamos los datos sin los pacientes que tomaban estas drogas, los resultados eran similares a los obtenidos con todo el grupo. La [tabla I](#) muestra la diferencia entre pacientes y controles para el Nai y los transportadores estudiados. El Nai está significativamente descendido en los pacientes con IRC así como los eflujos de Na⁺ dependientes de la actividad de la bomba Na⁺, K⁺, del COT Na⁺, K⁺ y del CTT Na⁺, Li⁺. En los enfermos, estos parámetros no guardaban relación con las cifras de tensión arterial, con la edad ni con el TEIR. El Nai se relacionó con la actividad de la bomba ($r = 0,58$, $p = 0,005$) y con el IMC ($r = 0,44$, $p = 0,03$). Los eflujos de Na⁺ dependientes de la bomba Na⁺, K⁺ se relacionaron con el Ccr ($r = 0,49$, $p = 0,005$).

Tabla I. Características de los flujos de Na⁺ y del Nai en los pacientes renales y en los controles.

	Pacientes	Controles	Valor de p
Nai (mmol/l)	6,3 ± 1,5	7,8 ± 1,7	0,0005
Actividad bomba Na ⁺ , K ⁺ (μmol/l/h)	1.133,8 ± 276,9	1.520 ± 309,4	0,0005
Actividad Cotransporte Na ⁺ , K ⁺ (μmol/l/h)	102,2 ± 78,3	149,2 ± 99,9	0,03
Actividad contratransporte Na-Li (μmol/l/h)	77,2 ± 43,7	114,9 ± 65,6	0,01
KpNa (h ⁻¹)	16,9 ± 5,4	17,7 ± 6,7	0,63

Nai: Na⁺ intracelular. NpNa: constante de permeabilidad para el Na⁺.

DISCUSION

Estudios pioneros de Welt y cols. mostraron un aumento en la concentración celular de Na⁺ en 25% de los pacientes con uremia severa¹⁷. Posteriormente se ha confirmado que algunos pacientes con IRC tienen elevado el Nai y una disminución de la actividad ATPasa y se ha llegado a hablar de estos parámetros como índices de toxicidad urémica^{2,7,8,12}. Nosotros hemos encontrado un Nai significativamente descendido en los pacientes urémicos. Estos resultados están de acuerdo con los expresados por algunos autores¹⁸⁻²⁰. Nuestros pacientes no estaban

gravemente enfermos y no padecían otras enfermedades que pueden modificar el Nai^{5,19}. Esto puede ser una razón para los niveles bajos de Nai encontrados. También se ha sugerido que los cambios en los electrolitos celulares pueden ser observados más consistentemente en leucocitos o células musculares que en los eritrocitos¹ y pudiera deberse a esto los diferentes resultados de uno y otros trabajos. El Nai y el IMC están significativamente relacionados en nuestros pacientes. Esta relación se ha encontrado también en estudios de población normal y en obesos sugiriéndose un posible papel de las anomalías del transporte de sodio en la patofisiología de la obesidad^{21,22}. De acuerdo con nuestros datos, en la uremia también existiría una influencia entre el Nai y el peso y esto podría explicar las cifras elevadas de Nai encontradas en otros estudios en los que no se ha considerado el IMC del paciente.

La relación directa entre el Nai y los eflujos de Na⁺ sensibles a ouabaina simplemente refleja el hecho documentado de que los sistemas de transporte del Na⁺ aumentan con el aumento del Nai^{7,9}. De acuerdo con nuestros resultados en la uremia se sigue manteniendo esta relación.

El descenso de los eflujos de Na⁺ sensibles a la ouabaina que hemos encontrado está de acuerdo con los resultados en la mayoría de los trabajos publicados en pacientes urémicos^{4,6,7,13,23,24}. Varios factores parecen interferir con la actividad de la bomba Na⁺, K⁺ en las células urémicas: toxinas urémicas e inhibidores de la bomba Na⁺, K⁺⁴, cambios en la composición lipídica de la membrana⁹ y alteraciones hormonales². En nuestro estudio encontramos una relación fuerte y positiva entre los eflujos de Na⁺ dependientes de la bomba Na⁺, K⁺ y el Ccr. Estos hallazgos apoyan la influencia del estado urémico sobre la actividad de la bomba Na⁺, K⁺, mencionada en algunos trabajos^{4,8}.

La actividad del sistema del COT Na⁺, K⁺, también estaba descendida en nuestros pacientes. Resultados similares se han publicado en pacientes urémicos, fundamentalmente en diálisis^{2,6,9,10,23,25,26}. Toxinas urémicas, cambios en la membrana celular y alteraciones iónicas dentro y fuera de la célula se han implicado en el descenso de este transportador en la IRC. En la población normal, la actividad del COT se ha relacionado con la edad y las cifras de tensión arterial²⁷. En este estudio no hemos encontrado relación con la edad, tensión arterial ni con el Ccr por lo que otros factores deben estar implicados.

La actividad del CTT Na⁺, Li⁺ en la uremia se ha encontrado normal o elevada y se ha sugerido que puede estar modulado por la duración y el estado de la enfermedad renal¹⁰⁻¹⁴. En nuestro estudio, el descenso de este transportador no se relacionaba

con el TEIR ni con parámetros de función renal por lo que es poco probable esta explicación. El peso, embarazo, enfermedad tiroidea, diabetes y el sexo pueden modificar la actividad del CTT^{21,28-31} pero dichos factores fueron excluidos en nuestro estudio y el IMC y la distribución de sexos no era diferente entre pacientes y controles. Kelvin³² encontró una Vmax y km del contratransporte descendida en los pacientes urémicos y especulan la posibilidad de que la actividad de este transportador en la IRC está relacionada con cambios microambientales en las membranas celulares influenciados por cambios en los lípidos plasmáticos. No sabemos si cambios lipídicos en la membrana y/o en el plasma de nuestros pacientes es la causa de la alteración del CTT ya que estos parámetros no han sido analizados en este estudio.

En conjunto, nuestro estudio sugiere que en la IRC se producen alteraciones en la concentración celular de Na⁺ y en la actividad de los principales sistemas de transporte, en sentido opuesto. Por una parte los sistemas encargados de la extrusión del Na⁺ están disminuidos con lo que el Nai debería estar elevado. Pero el Nai está claramente descendido, lo que sugiere que otros factores en relación o no con la uremia estén implicados en la concentración de dicho catión. El grado de función renal influye sobre la actividad de la bomba Na⁺, K⁺ pero no parece explicar el descenso del COT Na⁺, K⁺ ni del CTT Na⁺, Li⁺. Las implicaciones clínicas de estas alteraciones aún no están definidas pero es de suponer que estas anomalías a nivel celular preceden durante algún tiempo a la clínica urémica y nos ayudarán a comprender mejor la fisiopatología de la uremia.

Agradecimiento

Queremos agradecer a Dña. Maribel Sánchez su valiosa ayuda en al trabajo de laboratorio.

BIBLIOGRAFIA

1. Cotton JR, Woodard T, Carter W, Knochel P: Resting skeletal muscle membrane potential as an index of uremic toxicity: a proposed new method to assess adequacy of hemodialysis. *J Clin Invest* 63: 501-506, 1979.
2. Druml WL, Kelly RA, May RC, Mich WE: Abnormal cation transport in uremia. Mechanisms in adipocytes and skeletal muscle from uremic rats. *J Clin Invest* 81: 1197-1203, 1988.
3. Bosch RJ, López Novoa: La Na⁺, K⁺ ATP-asa en la uremia. *Nefrología* 10: 343-351, 1990.
4. Izumo H, Izumo S, DeLuise M, Flier JS: Erythrocyte Na, K pump in uremia. Acute correction of a transport defect by hemodialysis. *J Clin Invest* 74: 581-588, 1984.
5. Welt LG, Smith EKM, Dunn MJ y cols.: Membrane transport defect: the sick cell. *Trans Assoc Am Physicians* 80: 217-226, 1967.
6. Quarello F, Boero R, Guarena C, Rosati C, Giraud G, Giachino F, Piccoli G: Acute effects of hemodialysis on erythrocyte sodium fluxes in uremic patients. *Nephron* 41: 22-25, 1985.
7. Krzesinski JM, Du F, Pequeux ML, Rorive GL: Plasma Na⁺-K⁺ ATPase inhibitor activity and intracellular ions during hemodialysis. *Int J Artif Organs* 16: 23-30, 1993.
8. Fervenza FC, Hendry BM, Ellory JC: Effects of dialysis and transplantation on red cell Na pump function in renal failure. *Nephron* 53 (2): 121-128, 1989.
9. Kelly RA, Canesa ML, Steinman TI, Mitch W: Hemodialysis and red cell cation transport in uremia: role of membrane free fatty acids. *Kidney Int* 35: 595-603, 1989.
10. Corry DB, Tuck ML, Brickman AS y cols.: Sodium transport in red blood cells from dialyzed uremic patients. *Kidney Int* 20: 1197-1202, 1986.
11. Krolewski As, Canesa M, Warram JH y cols.: Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 3: 140-145, 1988.
12. Sechi LA, Orecchione C, Melis A, Pala A, Tedde R: Transmembrane cationic flow and hemodialysis. *Boll Soc Ital Biol Sper* 66 (10): 1001-1008, 1990 oct.
13. Cole CH: Decreased ouabain-sensitive adenosine triphosphatase activity in the erythrocyte membrane of patients with chronic renal disease. *Clin Sci Mol Med* 45: 775-784, 1973.
14. Jones SL, Trevisan R, Tariq T, Semplicina A y cols.: Sodium-lithium countertransport in microalbuminuric insulin-dependent diabetic patients. *Hypertension* 6: 570-575, 1990.
15. Druml WL, Kelly RA, England BK, O'Hara DS, Mitch W: Effects of acute and chronic uremia on active cation transport in rat myocardium. *Kidney Int* 38: 1061-1067, 1990.
16. Rosati C, Meyer P, Garay R: Sodium transport kinetics in erythrocytes from spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 11 (1): 41-48, 1988.
17. Welt LG, Sachs JR, McManus TJ: An ion transport defect in erythrocytes from uremic patients. *Trans Assoc Am Physicians* 77: 169-181, 1964.
18. Cumberbatch M, Morgan DB: Relations between sodium transport and sodium concentration in human erythrocytes in health and disease. *Clin Sci* 60: 555-564, 1981.
19. Czakes JW, Aviram A, Keynan A, Ullmann TD: Red blood cell content of water, sodium and potassium in body fluid disturbances. *Isr J Med Sci* 3: 137-142, 1967.
20. Swaminathan R, Clegg G, Cumberbatch M y cols.: Erythrocyte sodium transport in chronic renal failure. *Clin Sci* 62: 489-494, 1982.
21. Williams RR, Hunt Sc, Wu LL, Hasstedt SJ y cols.: Genetics and epidemiological studies on electrolyte transport systems in hypertension. *Clin Physiol Biochem* 6: 136-149, 1988.
22. De Luise M, Blackburn GL, Flier JS: Reduced activity of the red-cell sodium-potassium pump in human obesity. *N Engl J Med* 303 (18): 1017-1022, 1980.
23. De Franceschi L, Olivieri O, Girelli D, Lupo A y cols.: Red blood cell cation transports in uremic anaemia: evidence for increased K/Cl cotransport activity. Effects of dialysis and erythropoietin treatment. *Eur J Clin Invest* 25: 762-768, 1995.
24. Bosch RJ, Hernando M, Plaza JJ, Casado S, López Novoa: Estudio del factor endógeno similar a digoxina y el transporte de Na⁺ eritrocitario en la insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 10: 405-410, 1990.

TRANSPORTE DE Na⁺ EN INSUFICIENCIA RENAL

25. Díez J, Virto R, Yap L, Díaz-Tejeiro R, Errasti P, Purroy A: Uremia and red blood cell sodium transport. *Nephron* 43: 155-157, 1986.
26. Corry DB, Ellis CC, Tuck M: Increased inward passive permeability in vitro to sodium in uraemic erythrocytes. *Clin Sci (Colch)* 90 (1): 3-8, 1996 jan.
27. Hannaert P, Moreau T, Huel G, Sahuquillo J, Garay RP: Blood pressure and erythrocyte Na⁺ transport systems in a french urban male population. *J Hypertens* 6: 905-911, 1988.
28. Trevisan M, Ostrow D, Cooper RS, Sempos C, Stamler J: Sex and race differences in sodium-lithium countertransport and red cell sodium concentrations. *Am J Epidemiol* 120: 537-541, 1984.
29. Hunt SC, Williams RR, Smith JB, Ash KO: Association of three erythrocyte cation transport systems with plasma lipids in utah subjects. *Hypertension* 8: 30-36, 1986.
30. Carr S, Mbanya JC, Thomas T, Keavey P y cols.: Increase in glomerular filtration rate in patients with insulin-dependent diabetes and elevated erythrocyte sodium-lithium countertransport. *N Engl J Med* 8: 500-505, 1990.
31. Brent GA, Canesa M, Dluhy RG: Reversible alteration of red cell lithium sodium countertransport in patients with thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 68: 1-7, 1989.
32. Ko KKL, Thomas T, Rutherford P, Wilkinson R: Sodium-lithium countertransport kinetics in IgA nephropathy: relation to plasma lipids and renal impairment. *Nephron* 69: 391-396, 1995.