

Adaptación al potasio en la Insuficiencia Renal Crónica (IRC)

Nesmo Levy Yeyati

Profesor Consulto de Medicina UBA. Investigador Clínico principal del CONICET.

RESÚMEN

Una revisión de los diferentes mecanismos que contribuyen a la adaptación al potasio en la insuficiencia renal crónica (IRC) son analizados.

La adaptación al potasio en pacientes con IRC depende de la capacidad para desarrollar un aumento de su secreción por las nefronas remanentes. Varios mecanismos son responsables de dicha adaptación: el potasio corporal total, la oferta de volumen de filtración glomerular y de sodio a los segmentos distales del nefrón y la aldosterona son analizados. La posibilidad de la apertura de maxicanales flujo-dependientes en las nefronas remanentes es postulada. La secreción de potasio a través de los maxicanales contribuiría a la elevada excreción de potasio por nefrón residual, observada en los pacientes con IRC. Mediante la administración de amilorida es posible diferenciar dos fracciones de la excreción fraccional de potasio una amilorido-sensible y otra insensible, ambas fracciones están significativamente aumentadas en los pacientes con IRC. Esta secreción de potasio sería independiente de cambios en la concentración de potasio plasmático, de la reabsorción neta de sodio y de la diferencia de potencial transepitelial pudiendo atribuirse a una secreción activa de potasio. Finalmente, se observó por efecto de la administración de amilorida una disociación entre la reabsorción de sodio y cloro que podría ser atribuida a la persistencia de un intercambiador de cloro por bicarbonato que no sería afectado por el diurético.

ABSTRACT

We have reviewed several studies in patients with chronic renal failure (CRF). K adaptation in these patients depends on the ability to develop an adaptative increase in K secretion by remaining nephrons. Several mechanisms are responsible for this adaptation: total body potassium, sodium and tubular fluid delivery to distal nephrons and aldosterone are analysed. The possibility that maxi-potassium channels fluid dependent were open in remnant nephrons is postulated. These maxi-channels could be contributed to the high fractional potassium excretion observed in these patients. Dissociation between Na and Cl reabsorption by effect of amiloride could be attributed to a

persistent Cl/HCO₃ exchange in distal nephrons, because urine become alkaline by effect of amiloride. Finally, by mean of amiloride we demonstrate two fractions of fractional potassium excretion. One amiloride -sensitive and other amiloride- insensitive. Both fractions are increases in CRF patients. The last fraction of potassium secretion is independent of changes in plasma potassium concentration; net sodium reabsorption and transmembrane potential difference could be an active potassium secretion.

INTRODUCCIÓN

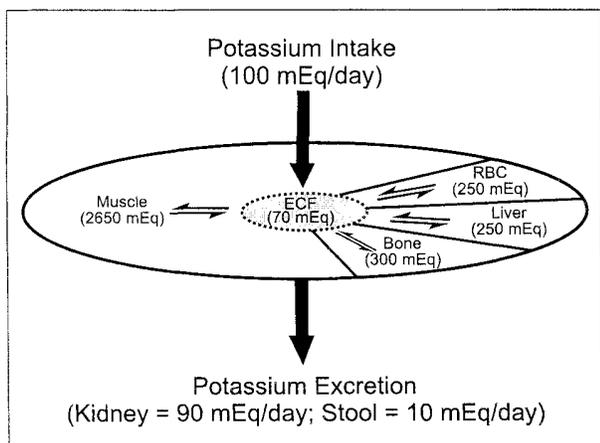
Los pacientes con IRC terminal, mantienen valores de K⁺ plasmático dentro de rango normal a pesar de la marcada reducción de su población nefronal, mientras no surjan otras complicaciones (insuficiencia cardiaca, síndrome nefrótico y otras que contraigan el volumen circulante efectivo y activen el sistema renina-angiotensina-aldosterona SRA). Lo logran merced a un proceso denominado “adaptación al K⁺”⁽¹⁻²⁾.

Aún cuando la cantidad de K⁺ ingerida con la dieta no difiera de la que recibe un sujeto con función renal normal para un paciente con IRC y un VFG menor del 25% una dieta estándar equivale a una sobrecarga de K⁺ 10 veces mayor. Una dieta estándar contiene unos 50 a 100 mEq/día, en pacientes con una severa reducción de su VFG (un 25% o menos) mantienen la homeostasis al K⁺ aumentando su capacidad para excretar K⁺ al máximo, la excreción de K⁺ por unidad nefronal (EFK); puede aumentar a niveles superiores al 50% u ocasionalmente exceden el 100%⁽⁸⁾.

Estos hechos desencadenan los mecanismos de adaptación al K⁺ que aún hoy no han sido totalmente dilucidados.

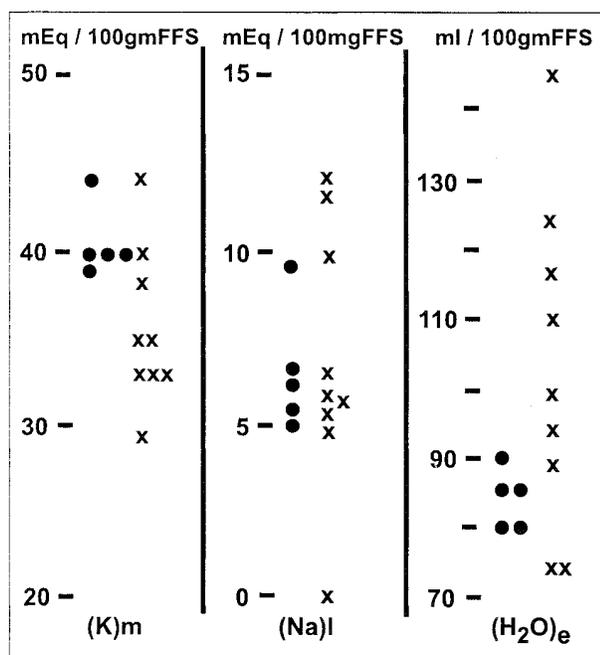
El contenido total de potasio del organismo es distribuido en varios órganos, mayoritariamente en el músculo esquelético (*Fig. 1*), dicho contenido no está aumentado en los pacientes con IRC⁽³⁻⁴⁾. En nuestro laboratorio midiendo el K⁺ intracelular en biopsias de músculo esquelético de pacientes con IRC (*Fig. 2*) expresado por 100g de sólidos libres de grasa (FFS), comparándolos con los valores obtenidos en sujetos normales; tenían valores normales o más bien bajos. En cambio, el Na⁺ y principalmente el agua intracelular sí estaba aumentada. Estos hallazgos estarían indicando una alteración en la actividad de la Na,

Figura 1



La homeostasis del potasio depende del mantenimiento del balance externo e interno del balance del potasio. El balance externo del potasio es determinado por la ingesta de potasio (100 mEq/día) y la excreción urinaria (90 mEq/día) y la excreción fecal (10 mEq/día). El balance interno del potasio depende de la distribución del potasio entre el músculo esquelético, el hueso, hígado y glóbulos rojos y el líquido extracelular. Dicha distribución es regulada por varias hormonas y es afectada por el balance ácido-base y la tonicidad del plasma.

Figura 2



Contenido de sodio, potasio y agua en músculo esquelético expresados en mEq y en ml/100g de sólidos libres de grasas (FFS). Los círculos negros corresponden a valores de control, los puntos en "x" a los valores obtenidos en pacientes con IRC.

K-ATPasa como consecuencia de la uremia. Que así mismo ha sido demostrada en músculo esquelético y eritrocitos de pacientes con IRC⁽²³⁻²⁴⁾.

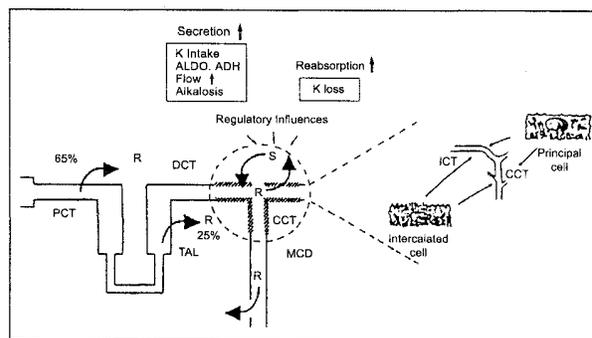
Los dos caminos por los cuales el organismo puede mantener el balance del K⁺ son: el colónico por el que en situaciones normales se elimina un 5% del K⁺ ingerido y fundamentalmente el riñón por el cual se excreta el 95%. En la IRC la excreción colónica puede aumentar a un 20% o más^(5,19,25,26).

Está bien establecido que el K⁺ filtrado es reabsorbido por diferentes mecanismos y en diferentes proporciones⁽⁵⁻⁶⁾. En el túbulo proximal (TP) un 60%, en el asa de Henle un 30% (TAL) y en el túbulo contorneado distal (TCD) un 6%. El K⁺ que se excreta en la orina es exclusivamente producto de la secreción por el túbulo conector inicial (TCI) y el conducto colector cortical (CCC).**(Fig. 3)**

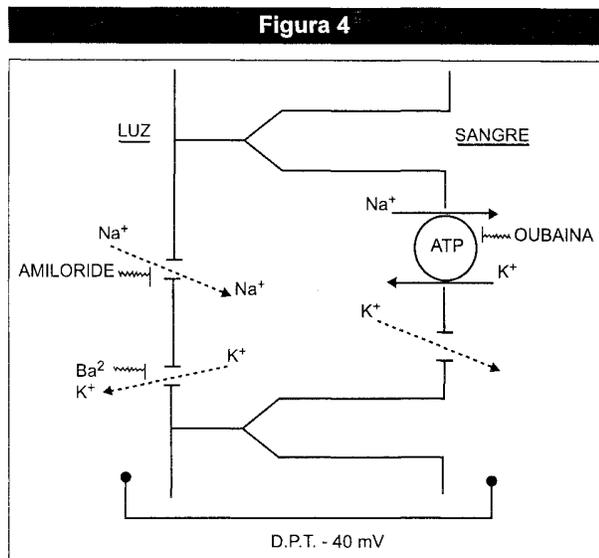
La EFK⁺ calculada por el cociente entre el clearance de K⁺ y el de la creatinina, expresada porcentualmente es habitualmente un 10 a un 15%, dependiendo de la cantidad de K⁺ ingerida.

La secreción de K⁺ se realiza por las **células principales** **(Fig. 4)** localizadas en el TCI y en el CCC. Son células claras por que carecen de anhidrasa carbónica (AC) y presentan un canal de Na⁺ (ENaC) en su membrana apical y una ATPasa-Na⁺, K⁺ dependiente, en su membrana basolateral. El Na⁺ entra por su canal favorecido por el gradiente electroquímico, depolarizando la membrana apical. La K,Na⁺ATPasa, que llamaremos "bomba" tiene una estequiometría por la que expulsa 3 moléculas de Na⁺ e incorpora 2 moléculas de K⁺, es decir es electrogénica. La energía la obtiene de la hidrólisis de la adenosin trifosfato (ATP) y consume un mol de ATP por cada 3 moles de Na⁺ que expulsa. En la membrana apical también se encuentran canales conductivos para la salida del K⁺ del citosol

Figura 3



Transporte de potasio a lo largo del nefrón. El potasio filtrado es reabsorbido en un 90% a lo largo del túbulo proximal y el asa de Henle. El potasio es segregado a lo largo de los túbulos conector inicial y colector cortical. También se muestra dos tipos de células que tapizan el túbulo distal y el conducto colector cortical; las principales y las intercaladas. La secreción neta puede ser reemplazada por reabsorción neta en estados de déficit de potasio.



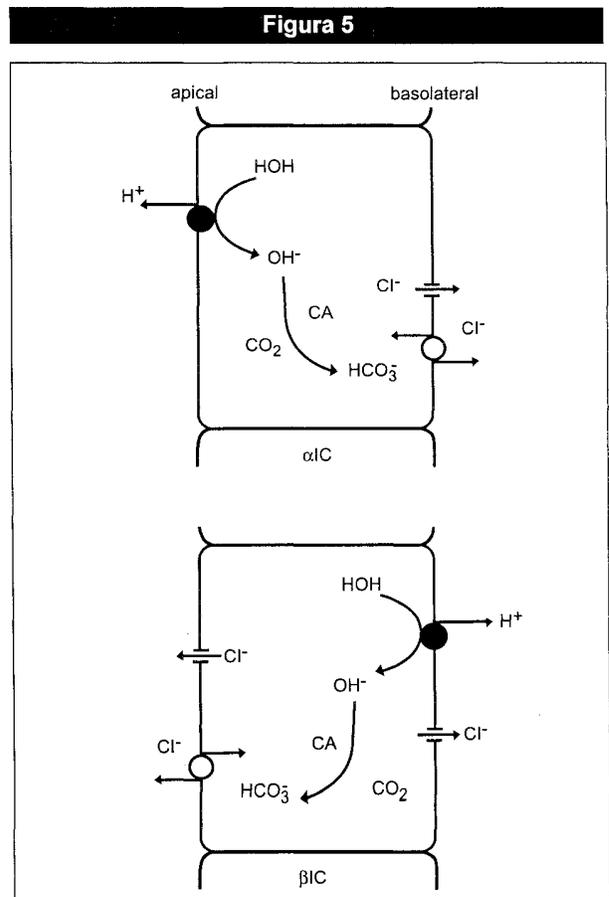
Esquema de una célula principal: en la membrana apical se observa un canal conductivo para sodio (ENAC) y otro para potasio (ROMK). En la membrana basolateral la ATPasa-Na, K dependiente y otro canal de potasio. El sodio entraría por su canal amilorido-sensible por un gradiente electroquímico favorable y la bomba basolateral lo expulsaría incorporando potasio con una estequiometría de 3 Na/2K manteniendo una baja concentración de Na y alta concentración de K intracelular. El desplazamiento transcelular del sodio sería responsable de la diferencia de potencial transepitelial (DPT) de 40 mV negativa en la luz tubular que facilitaría la salida del potasio.

hacia la luz. Son canales de baja conductancia (SK) unos 20 pS, los que operan normalmente para la secreción del K. En la basolateral también existen canales de K que son útiles para mantener la polaridad negativa intracelular, la cantidad que escapa por ellos es mínima por que el potencial de membrana basolateral medido coincide bastante estrechamente con el potencial electroquímico calculado teóricamente por la ecuación de Nerst. No obstante, si la célula se hiperpolariza (por una ingesta alta en K+ o por un aumento de la aldosterona circulante), el K+ revierte su dirección y entra sinérgicamente con el K+ captado por la bomba. Las células intercaladas (Fig. 5) que tapizan también el sistema colector, especialmente en sus segmentos terminales; son células oscuras, ricas en AC que producen gran cantidad de H+ libre, son las responsables de la acidificación final de la orina, especialmente la intercalada tipo alfa. Ellas poseen un intercambiador Na+/H+ y una ATPasa proton-dependiente, capaz de expulsar H+ hacia la luz tubular aún en ausencia de Na. Debemos mencionar un contrartransporte K+/H+ similar al existente en la mucosa gástrica que opera en estados de déficit de K+ y es inhibido por el omeprazol. Este transporte activo es motorizado por varias isoformas de una ATPasa y parecería estar localizada en las células intercaladas del conducto colector. Recientemente se ha sugerido que canales de

K juegan un papel importante en la coordinación del tránsito de K entre la membrana apical y la basolateral. Así mismo, en las células principales existe un cotransporte de Cl-K+ que se activa cuando la concentración de Cl- en la luz tubular es baja (< de 10 mEq/l) (Fig. 6). Este cotransportador sería responsable de una modesta fracción de la secreción de K a concentraciones fisiológicas de Cl en la luz tubular. Pero puede activarse durante situaciones patológicas como en la alcalosis metabólicas cuando la concentración de bicarbonato en la luz tubular es alta y la del Cl es muy baja.

En la IRC todos estos mecanismos están exacerbados, con el objeto de mantener el balance del K+; la EFK llega a ser superior al 100%⁽⁸⁾. Los mecanismos determinantes de esa exacerbación son:

1. La mayor oferta de Na+ a los segmentos distales.⁽¹⁴⁾
2. La mayor oferta de K+ a la membrana peritubular^(2,11), que estimula la actividad de la bomba y aumenta el área de superficie de la membrana basolateral. En nuestro laboratorio en perros anestesiados tratados con amilorida

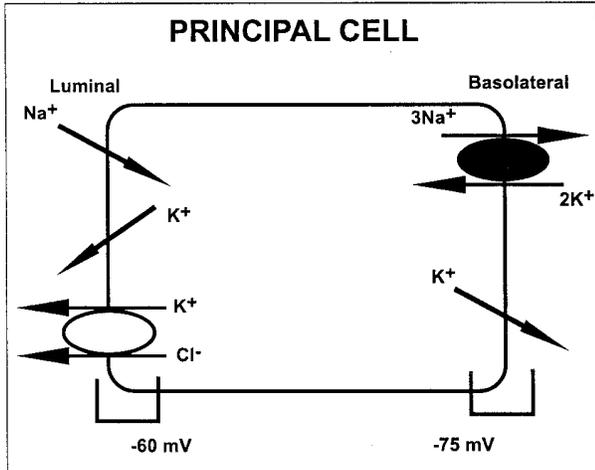


Modelo de células intercaladas αIC y βIC. La bomba de protones localizada en la membrana apical de la célula intercalada tipo alfa. El intercambiador Cl-HCO₃ y el canal de Cl están identificados en la membrana apical de las células intercaladas tipo beta.

la infusión de K⁺ por vía intravenosa determinó su salida a pesar de mantener la infusión de amilorida (*Fig. 7*). Lo cual implicaría que los canales de K⁺ no serían afectados por el diurético. No obstante, como se puede ver en la *Fig. 8* las concentraciones sanguíneas de K⁺ deben alcanzar niveles críticos, por lo cual los diuréticos

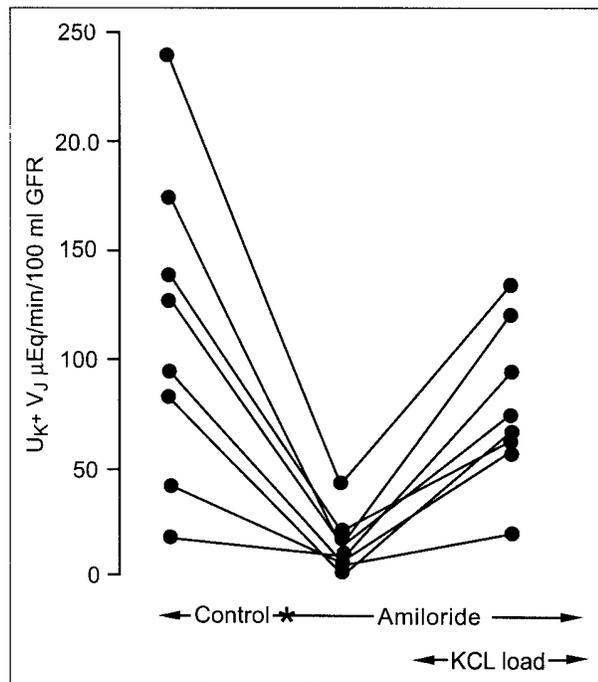
ahorradores de K⁺ deben ser utilizados con precaución. 3. Con respecto al **SRA** también estudiamos en pacientes con IRC la relación entre la actividad renínica plasmática (ARP) y el balance de Na en sujetos normales y en pacientes con IRC⁽¹²⁾. En los sujetos normales la relación entre la ARP expresada por 100 ml de VFG y la EFNa era inversa (*Fig. 9*). En los pacientes con IRC sorprendentemente la correlación era positiva (*Fig. 10*). La ARP expresada por 100 ml sería un índice de la producción de renina por unidad nefronal, como se puede apreciar

Figura 6



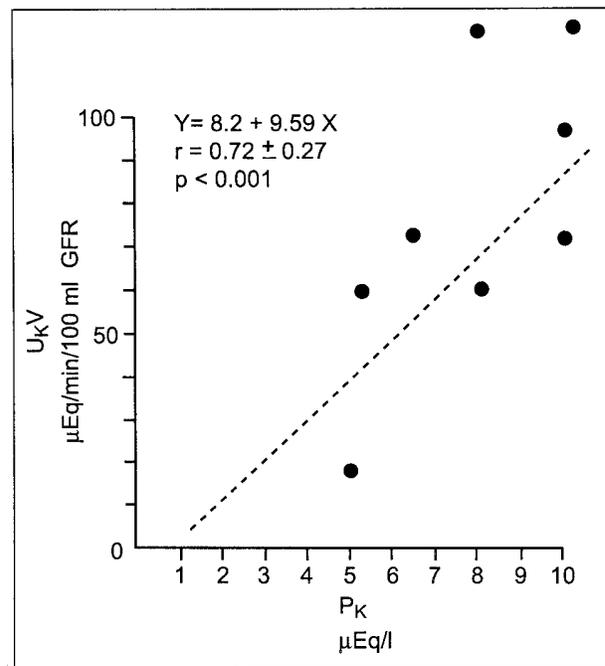
Cotransporte Cl-K ubicado en la membrana apical de la célula apical.

Figura 7



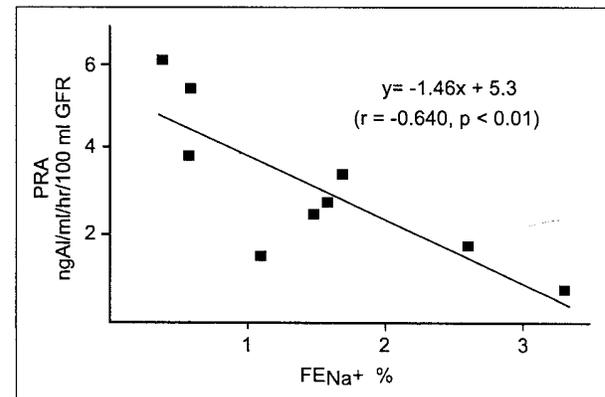
Excreción de potasio (expresada en μEq/min/100ml de VFG) en perros en períodos de control, durante la infusión de amilorida y luego de la sobrecarga de potasio manteniendo la infusión de amilorida.

Figura 8



Correlación entre la excreción de potasio y la concentración plasmática de potasio, en perros tratados con amilorida y sobrecargados de K.

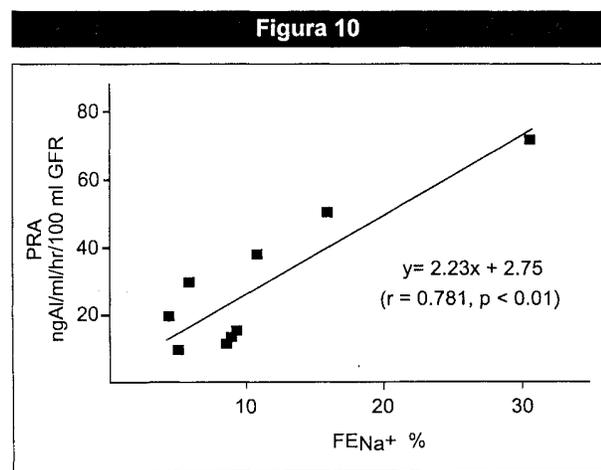
Figura 9



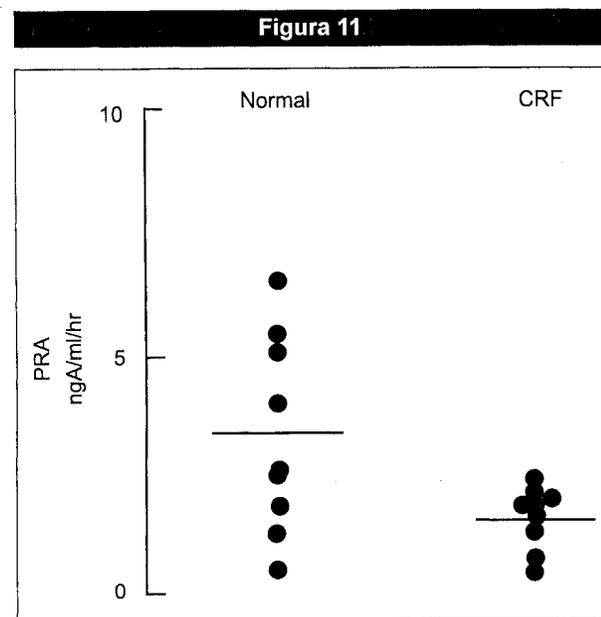
Correlación entre la ARP/VFG y la EFNa en sujetos normales.

cuando se comparan los valores obtenidos en los sujetos normales y en los pacientes con IRC la producción de renina por nefrón (Fig. 11 y 12), en éstos últimos sería de un valor 10 veces superior lo cual implicaría que en las nefronas remanentes de IRC la producción de renina se desvincularía del balance de Na⁺ y el objetivo según Rosenberg y col.⁽²¹⁾ tendría como finalidad mantener la hiperfiltración glomerular por nefrón residual, este sería otro de los malos negocios (*trade off*) que el riñón hace por que la hiperfiltración favorece la esclerosis y acelera la progresión del deterioro glomerular (justificando el uso de los inhibidores de la ECA). Nosotros postulamos que además sería necesaria esta mayor producción de renina por nefrón para mantener la liberación de aldosterona y en consecuencia la homeostasis del K.

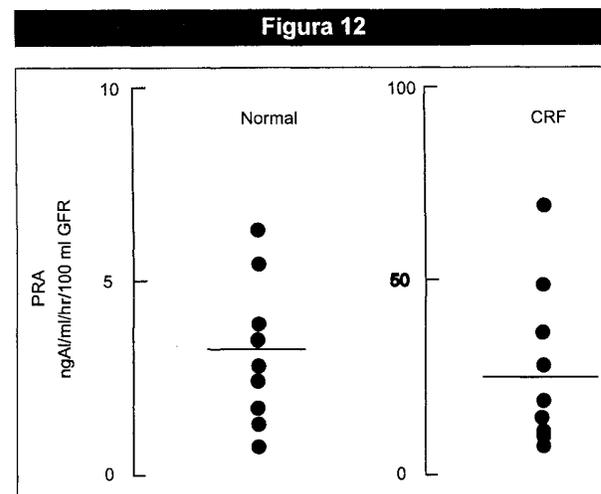
3. La aldosterona. Es conocido que el aumento de la síntesis de los mineralcorticoides⁽²⁵⁾ no es necesaria para el mantenimiento del balance de K en la mayoría de los casos de IRC. Por otra parte, la IRC sin otras complicaciones podría asemejarse a un estado de expansión relativa ya que el volumen del compartimiento extracelular es normal o ligeramente expandido para una masa nefronal significativamente reducida, la elevada EFNa que presentan estos pacientes apoyaría esta hipótesis. Además, la inexistencia de un hiperaldosteronismo lo estaría indicando la normal relación entre las concentraciones de Na y K urinaria observada en nuestros pacientes. Su inversión por efecto de la espironolactona apoyaría la presunción de una mayor sensibilidad y/o densidad de los receptores de la aldosterona en las nefronas remanentes de la IRC. Sus niveles circulantes pueden ser normales, altos o bajos^(9,10,25) no obstante, la respuesta a un antagonista análogo de la aldosterona la espironolactona en los pacientes con IRC es notoria, no reportándose ningún efecto cuando se administra a sujetos con función renal normal. En nuestros laboratorio⁽⁷⁾, administramos espironolactona 300 mg/día durante 7 días a 3 pacientes con IRC avanzada (Tabla 1) observando una significativa reducción de la EFK, un aumento de la EFNa+ también significativo y una elevación de la concentración del K⁺ plasmático de 1.5 mEq/l. Esta diferencia con sujetos con función renal normal, sugeriría que en las nefronas remanentes la sensibilidad y/o la densidad de los receptores de la aldosterona estarían incrementadas. Por otra parte el aumento de la oferta de K a la membrana basolateral provocada por la espironolactona activaría la Na, K-ATPasa de la membrana basolateral, reestablecería la secreción de K⁺ y se crearía un nuevo estado de equilibrio. Además, estos resultados estarían indicando el papel permisivo que la aldosterona tiene sobre el balance del K⁺ en la IRC.



Correlación entre la ARP/VFG y la EFNa en pacientes con IRC.



Actividad renínica plasmática (ARP expresada en ngAl/ml/hr) en sujetos normales y pacientes con IRC.



Actividad renínica plasmática expresada en ng Al/ml/hr/100 ml VFG, en sujetos normales y pacientes con IRC.

Tabla 1 Efectos de la administración de espironolactona (300 mg/día) durante 7 días en 3 pacientes con IRC, sobre la excreción de Na, K y el K plasmático.

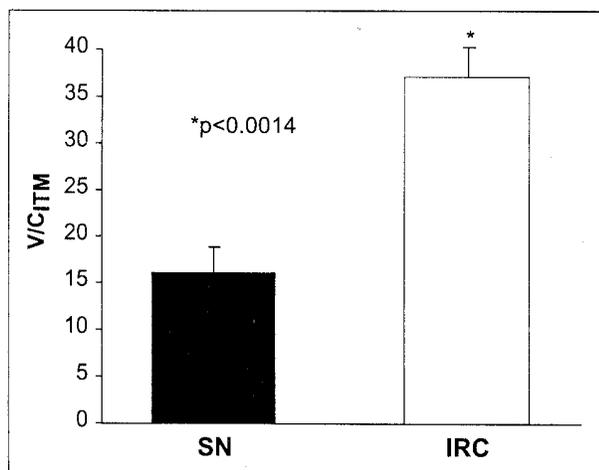
CONDICION	VO _{Na}	VO _K	C _{Cr}	K _p	Na _p	EF _K	EF _{Na}	
	mEq/día							
CONTROL SPIROL.	32	10.8	1.77	4.7	130	118	12.8	
	47	13.0	2.19	5.6	128	89	15.9	
CONTROL SPIROL.	60	54.7	5.61	4.9	127	138	5.9	
	83	46.5	5.60	6.7	130	86	7.9	
CONTROL SPIROL.	244	108.9	14.28	4.8	133	110	9.0	P _K + 1.20 mEq/l (p<0.025) EF _K - 31.0 % (p<0.025) EF _{Na} + 3.43 % (p<0.05)
	288	90.7	11.24	5.7	125	98	14.2	

4. El aumento del volumen de fluido tubular ofertado a los segmentos distales. Es sabido que la secreción de K⁺ es flujo-dependiente, hoy sabemos además, que existen en la membrana apical de las células principales canales de K⁺ de elevada conductancia (100 pS) y baja posibilidad de apertura en condiciones fisiológicas, llamados **Maxicanales**. Los maxicanales son activados por el estiramiento de la membrana apical (stretch channels)⁽¹⁶⁾, por el aumento del Ca⁺⁺ intracelular y la depolarización de la membrana apical, adicionando en dichas circunstancias K⁺ a la secreción de K⁺ por los SK. En la nefrona residual de la IRC la disminución de la reabsorción proximal con el consiguiente aumento de la oferta distal de Na⁺ y

volumen de fluido tubular a los segmentos responsables de la secreción de K⁺ justificaría la apertura de los maxicanales y la elevada excreción de K⁺ por nefrón residual. La elevación de la relación entre el V/CITM con respecto a la observada en sujetos normales como se ve en la **Fig. 13** justificaría su apertura en la IRC⁽²²⁾.

En nuestro laboratorio, estudiamos en pacientes con IRC (GFR < 10 ml/min.) los efectos⁽⁸⁾ de la administración de amilorida sobre la EF_K, Na⁺ y Cl⁻. El clorhidrato de amilorida es un diurético que bloquea los canales de Na⁺ ubicados en la membrana apical (ENaC) e impide la entrada de Na⁺ hacia el citosol, en consecuencia la membrana se hiperpolariza y la diferencia de potencial transepitelial (DPT) cae a cero⁽⁶⁾ anulándose la fuerza electrostática que facilita la salida del K⁺ (es un diurético ahorrador de K⁺). Su administración i.v. a pacientes con IRC (1 mg/kg PC y 1 mg/kg/h). Elevó la EF_{Na} (**Fig. 14**) (que previo a la administración ya era elevada) aumentó 15.6+/-2.3% a 20.5 +/-3.2, es decir un 4.9+/-1.4%. Esto indica que en las nefronas remanentes de la IRC llegaría a los segmentos responsables de la secreción de K⁺ (CCI y CCC) cuatro veces más Na⁺ que en las nefronas normales, la EF_K se redujo de 131 +/- 38 a 39+/- 8 % es decir un 104+/-22 % (**Fig.15**) quedando un 39 +/-8 % magnitud que no descendía aún cuando duplicáramos la dosis de amilorida. Concluyendo que existirían dos fracciones de la secreción de K⁺; una amilorido-sensible y otra insensible. La fracción amilorido-insensible podría atribuirse a la apertura de los maxicanales. No obstante, es difícil aceptar cual sería la fuerza eléctrica motorizante para la salida del K⁺, si el potencial luminal ha sido anulado por el efecto de la amilorida sobre los ENaC. La EF_{Cl} no se modificó por efecto de la amilorida (**Fig. 16**), a pesar del aumento significativo de la EF_{Na}. Es interesante esta disociación entre ambos iones provocada por el diurético. En las células intercaladas que tapizan

Fig. 13 Excreción fraccional de agua en pacientes con IRC y sujetos normales sometidos a máxima diuresis acuosa



el CCC existe un intercambiador de Cl⁻ por HCO⁻ (18). La amilorida a pesar que bloquea el intercambiador Na/H no afectaría al intercambiador Cl⁻/HCO³⁻; apoya esta hipótesis la alcalinización de la orina por la amilorida (13), justificando que la reabsorción del Cl⁻ persista a pesar de la inhibición de la reabsorción del Na⁺.

Fig. 14 Efectos de la A sobre EF_{Na+} en sujetos normales y pacientes con IRC

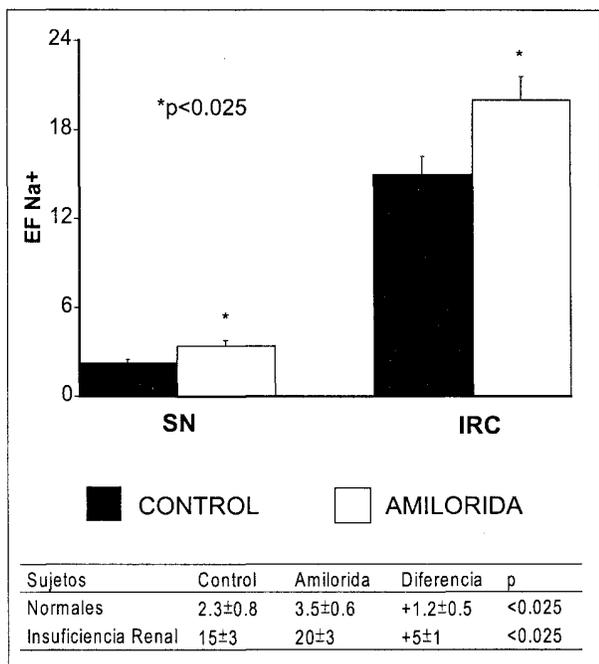


Fig. 15 Fracción de la EF_K % amilorido sensible e insensible en sujetos normales y en pacientes con IRC

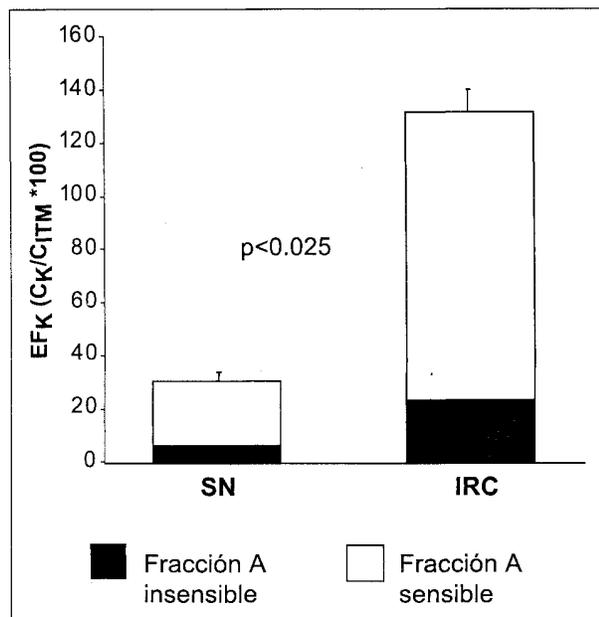
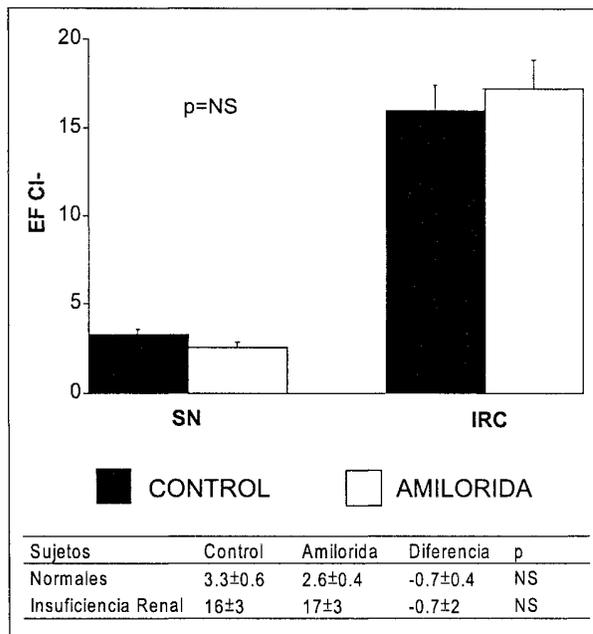


Fig. 16 Efectos de la A sobre EF_{Cl-} en sujetos normales y pacientes con IRC



Como conclusión se plantea la posibilidad de una secreción activa de K⁺, independiente de la entrada de Na⁺ y de la fuerza eléctrica que ella genera. Una secreción activa de K⁺ ha sido postulada para la secreción colónica de K⁺ (19) y para el conducto salival de conejo (20).

La IRC es un excelente modelo de adaptación al K⁺, nuestros experimentos demostrarían que habría dos fracciones de su EF; una sensibles y otra amilorido insensible, ambas estarían notoriamente incrementadas en la IRC.

BIBLIOGRAFIA

- Berlyne GM: Exchangeable potassium and renal potassium handling in advanced chronic renal failure. Nephron 8: 264, 1971.
- Gennari FJ, Segal AS. hiperkalemia: An adaptative response in chronic renal insufficiency. Kidney Int. Jul; 62(1): 1-9, 2002.
- Villamil MF, Yeyati NL, Rubianes C, Taquini AC; Water an electrolyte of muscle in chronic renal failure. Acta Physiol. Lat. A., 13: 184, 1963.
- Bergstrom J, Alvestrand A, Furst P, et al: Muscle intracellular electrolytes in patients with chronic uremia. Kidney Int 24 (Suppl 16) S153-S160, 1983.
- Berns JS, Hayslett JP: Renal and extrarenal excretion of potassium In Seldin DW, Giebisch 9eds): The regulation of balance. Raven Press, new York 1992, p157.
- Gerhard Giebisch, Steven C. Hebert, Wen-Hui Wang. New aspects of renal potassium transport. Pflugers Arch-Eur J Physiol 446:289-297, 2003.
- Yeyati NL. Efectos de la administración de espironolactona sobre la excreción de sodio y potasio en pacientes con IRC. 1er. Premio del 3er. Congreso Argentino de Nefrología. Noviembre 11 de 1977.

8. Yeyati NL, Pertzov G, Barrera E et al. Mechanism of potassium secretion in chronic renal failure studied by means of amiloride. *Medicina (Buenos Aires)* 41:431-438, 1981.
9. García NH, Sandra T, Baigorria ST and Juncos LI. Hiperkalemia, renal failures, and converting-enzyme inhibition. An overrated connection. *Hipertension* 38 (part 2): 639-644, 2001.
10. Woda CB, Btugin A, Kleyman Trand Satlin LM: Flow-dependent K⁺ secretion in the cortical collecting duct is mediated by a maxi-K channel. *Am J Physiol (Renal Physiol)* 280:F786-793, 2001.
11. Yeyati NL, Etcheverry JC and Adrogué HJ. Kaliuretic response to potassium loading in amiloride-treated dogs. *Renal Physiology and Biochemistry* 13: 190-199, 1990.
12. Yeyati NL and Adrogué HJ. Inappropriate plasma rennin activities accompany chronic loss of renal function. *American Journal of Nephrology* 16: 471-477, 1996.
13. Goodman and Gilman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Sixth edition (page 909-910). Edited by AG Gilman, LS Goodman and A Gilman.
14. Villamil MF, Yeyati NL, Ereno MA, Riva de la I, Taquini AC. Solute excretion in chronic renal failure. *Proceded Ist Internat Congress Nephrol (Geneve) Eviann* 592 pp, 1961.
15. Wingo CS, Cain BD, The renal H-K-ATPases: Physiological significance and role in potassium homeostasis. *Annual Rev. Physiol.* 55:323-347, 1993.
16. Taniguchi J, Imani M: Flow dependent activation of maxi-K channels in apical membrane of rabbit collecting tubule. *J. Membr Biol* 164: 35-45, 1998.
17. Weidmann P, Maxwell MH, Rowe P et al: Role of the rennin-angiotensin-aldosterone system in the regulation of plasma potassium in chronic renal disease. *Nephron* 15: 35-49, 1975.
18. Tepel M, Nebit O, Tokman F and Zidek W: Sodium-dependent Cl⁻/HCO⁻ exchange in patients with chronic renal failure: Correlation with renal function. *kidney Int.* 53: 432-438, 1998.
19. Sandle GI, Gaiger E, Tapster S, Goodship TH: Enhanced rectal potassium secretion in chronic renal insufficiency: Evidence for large intestine potassium adaptation in man. *Clin Sci (Lond)* 71 (4): 393-401, 1986.
20. Kanuf H, Lubcke R.: Evidence of Na independent active secretion of K and HCO³⁻ by rat salivary duct epithelium. *Plug. Archiv.* 361:55, 1973.
21. Rosenberg ME, Correa-Rotter, Ingarami T, Kren SM, Hostetter TH: Glomerular rennin synthesis and storage in the remnant in the kidney rat. *Kidney Int.* 40: 677-683, 1991.
22. Yeyati NL y col. Interrelación entre el balance de sodio, potasio y el sistema renina-angiotensina-aldosterona en la insuficiencia renal crónica. Premio Anual "Doctor Luis Güemes" 20 de agosto, 1979.
23. Clausen T, Everts ME: Regulation of the Na, K pump in skeletal muscle. *Kidney Int.* 35: 1-13, 1989.
24. Cheng JT, Kahn T, Kahn DM: Mechanism of alteration of sodium potassium pump of erythrocytes from patients with chronic renal failure. *J.Clin. Invest.* 74: 1811-1820, 1984.
25. Van Ypersele de Strihou: Potassium homeostasis in renal failure. *Kidney Int.* 11:491, 1997.
26. Verón Delma del Valle: Transporte de potasio en el colon de la insuficiencia renal crónica. Rol del hiperaldosteronismo y del transporte asociado de Cloro. Tesis de doctorado en Medicina. 1995.

Recibido en su forma original: 04 de julio de 2006

En su forma corregida: 28 de julio de 2006

Aceptación Final: 24 de agosto de 2006

Dr. Nesmo Levy Yeyati

Profesor Consulto de Medicina UBA.

Investigador Clínico Principal del CONICET.

Jean Jaures 857 piso 5°

(C1215ACO) Buenos Aires - Argentina

Tel.: (54-11) 4962-4235

e-mail: nyeyati@fibertel.com.ar