



Revista médica de Panamá

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Las ATPasas-H⁺-K⁺ renales ¿IMPORTANTES EN LA HOMEOSTASIS DEL SODIO?

[Renal H⁺-K⁺ ATPases IMPORTANT IN SODIUM HOMEOSTASIS?]

Delia Jaén de Garrido Z ¹ , Karen Yángüez Piedra ² , Gabriel Pérez Grullón ³

1. Facultad de Medicina, Universidad de Panamá. Panamá. 2. Facultad de Medicina, Universidad de Panamá. Panamá. 3. Complejo Hospitalario Doctor Manuel Amador Guerrero, Panamá.

Resumen

Tradicionalmente las ATPasas H⁺-K⁺ se asocian al intercambio de hidrogeniones y potasio, para lo cual utilizan la energía de la hidrólisis del ATP. Estas ATPasas constan de una subunidad catalítica α , de aproximadamente 100 kDa, con 10 hélices transmembrana y un sitio catalítico, y una subunidad β glicosilada de 30 kDa, esencial para su transporte y procesamiento. En el riñón, hay dos isoformas catalíticas: HK α 1 (gástrica) y HK α 2 (colónica). Numerosos estudios en el nefrón y en ductos colectores, junto con investigaciones en ratones genéticamente modificados, sugieren que estas ATPasas transportan otros iones además de protones y potasio. Recientes evidencias indican que las ATPasas desempeñan un papel crucial en la homeostasis del sodio y potasio, así como en el equilibrio ácido-base. Existen indicios de que las ATPasas H⁺-K⁺ participan en el transporte de sodio a nivel renal. En esta revisión se aborda su función fisiológica, regulación y estructura, destacando su impacto en la homeostasis del sodio y su relevancia clínica en la hipertensión renal. Para comprender mejor el rol de estas ATPasas en el transporte del Na⁺, es fundamental evaluar ratones nulos para HK α 1 y HK α 1,2 en condiciones similares de agotamiento de sodio. Estos modelos animales proporcionan herramientas valiosas para analizar su importancia fisiológica, especialmente en estados patológicos. Son necesarios más estudios para caracterizar la especificidad catiónica de estas enzimas bajo distintas condiciones fisiológicas y así entender completamente su función en la fisiología renal.

Abstract

Traditionally, H⁺-K⁺ ATPases are associated with the exchange of hydrogen ions and potassium, for which they use the energy from ATP hydrolysis. These ATPases consist of a catalytic α subunit, approximately 100 kDa in size, with 10 transmembrane helices and a catalytic site, and a glycosylated β subunit of 30 kDa, essential for its transport and processing. In the kidney, there are two catalytic isoforms: HK α 1 (gastric) and HK α 2 (colonic). Numerous studies in nephron and collecting ducts, together with research in genetically modified mice, suggest that these ATPases transport ions other than protons and potassium. Recent evidence indicates that ATPases play a crucial role in sodium and potassium homeostasis, as well as in acid-base balance. There is evidence that H⁺-K⁺ ATPases participate in sodium transport at the renal level. This review addresses their physiological function, regulation, and structure, highlighting their impact on sodium homeostasis and their clinical relevance in renal hypertension.

Palabras Claves

ATPasas H⁺-K⁺ renales, Hipertensión arterial, Potasio, TRPV4, HK α 2

Keywords:

Renal H⁺-K⁺
ATPasas,
Hypertension,
Potassium, TRPV4,
HK α 2

Correspondencia

Delia Jaén de Garrido Z

deliade Garrido@up.ac.pa

Recibido

10 diciembre 2024

Aceptado

16 de julio 2025

Uso y reproducción

© 2025. Artículo de acceso abierto.
Creative Common CC-BY 4.0

DOI

<https://doi.org/10.48204/medica.v45n2.8425>

suggest that these ATPases transport ions other than protons and potassium. Recent evidence indicates that ATPases play a crucial role in sodium and potassium homeostasis, as well as in acid-base balance.

There is evidence that H⁺-K⁺ ATPases participate in sodium transport at the renal level. This review addresses their physiological function, regulation, and structure, highlighting their impact on sodium homeostasis and their clinical relevance in renal hypertension.

Declaración de conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés alguno asociado en la publicación de este manuscrito.

To better understand the role of these ATPases in Na⁺ transport, it is essential to evaluate HKα 1 and HKα 1,2 knockout mice under similar conditions of sodium depletion. These animal models provide valuable tools for analyzing their physiological importance, especially in pathological states.

Further studies are needed to characterize the specificity of these enzymes under different physiological conditions and thus fully understand their role in renal physiology.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, las interrelaciones entre el equilibrio del sodio, las ATPasas H⁺-K⁺ y la hipertensión arterial han captado la atención de la investigación, revelando aspectos clave de la función renal y la salud cardiovascular. Las células intercalares renales tipo A reabsorben activamente potasio por medio de las ATPasas H⁺-K⁺, localizadas en la membrana apical de los túbulos colectores, en la médula renal tanto interna como externa y permiten que el potasio entre al intersticio a través de la membrana basolateral; por medio de los canales de potasio.

Mantener controlados los niveles de potasio y sodio es fundamental para regular la tensión arterial y el equilibrio electrolítico general. Los problemas en este equilibrio pueden provocar hipertensión, que es uno de los principales factores de riesgo de cardiopatías en todo el mundo. Las ATPasas H⁺-K⁺, especialmente la ATPasa H⁺-K⁺ gástrica y la ATPasa H⁺-K⁺ colónica (HKα2), no solo son importantes para el equilibrio ácido-base y la conservación del K⁺, sino que también desempeñan un papel en la absorción de Na⁺ y el almacenamiento de K⁺ en los riñones y el sistema digestivo [1, 2]. Estas ATPasas H⁺-K⁺ utilizan la energía de la hidrólisis del ATP para este intercambio de cationes, que ocurre en contra de los gradientes de concentración. Debido a que forman un intermediario fosforilado de alta energía durante el ciclo catalítico, estas enzimas se clasifican como ATPasas tipo P. Consisten en dos subunidades: la gran subunidad α, catalítica, de aproximadamente 100 kDa, que contiene 10 hélices de transmembrana y alberga el sitio catalítico y las vías de translocación de iones y una subunidad β, reguladora, glicosilada más pequeña, de

aproximadamente 30 kDa, para las propiedades de transporte y procesamiento de la enzima.

La primera evidencia de una ATPasa H⁺-K⁺ en el riñón, provino de estudios realizados en los conductos colectores medulares externos (OMCD) de conejos mantenidos con dietas bajas en K⁺ [3]. Desde entonces se han identificado dos ATPasas H⁺-K⁺ renales, que contienen las subunidades catalíticas HKα1 y HKα2. Ambas enzimas acidifican el líquido tubular y reabsorben K⁺ en el riñón. Las investigaciones demuestran que ciertos cambios en la dieta, como lo es una mayor ingesta de sodio y un menor consumo de potasio, alteran la función de estas ATPasas y contribuyen al desarrollo de la hipertensión [4, 5]. Además, nuevos estudios están revelando que la aldosterona potencia la expresión y función de estas ATPasas, lo que es importante para la regulación del Na⁺ y K⁺ en la nefrona distal [6].

Informes recientes en ratones que carecen de HKα1 y HKα2 sugieren funciones importantes para las ATPasas H⁺-K⁺ renales en el equilibrio ácido/base, así como en la homeostasis del potasio y el sodio. Los modelos genéticos han demostrado la importancia de la HKα2; cuando se elimina selectivamente de los túbulos renales, los niveles plasmáticos de K⁺ aumentan mientras que la producción urinaria de K⁺ disminuye, lo que pone de relieve cómo el riñón se adapta a dietas variables de potasio [7]. A pesar de estos descubrimientos, todavía existen lagunas notables en nuestra comprensión de cómo la regulación precisa de las ATPasas H⁺-K⁺ afecta al transporte de Na⁺ y K⁺ tanto en estados sanos como enfermos, especialmente en condiciones crónicas como la diabetes y la enfermedad renal crónica [8]. Además, las vías moleculares específicas implicadas -como

los procesos de señalización activados por diversas hormonas en respuesta a cambios en la dieta aún no se conocen del todo, especialmente en lo que respecta a su relevancia para el control de la hipertensión [9]. Estudios anteriores sugieren que las variaciones genéticas en estas ATPasas podrían influir en el riesgo de hipertensión de una persona, señalando posibles vías para enfoques de tratamiento personalizados para los afectados [10]. Además, la relación entre la función de la ATPasas H⁺-K⁺ y los cambios hormonales durante niveles bajos crónicos de potasio es un aspecto menos apreciado del equilibrio electrolítico [11, 12, 13].

El objetivo general de esta revisión bibliográfica es ampliar el conocimiento basado en investigaciones actualizadas sobre las ATPasas H⁺-K⁺, su papel en el equilibrio del sodio, sus mecanismos de regulación, sus vínculos con la hipertensión y la importancia de estas ATPasas en la fisiopatología renal, abordando las contribuciones directas al transporte de iones, así como las funciones indirectas a través de las interacciones hormonas.

Fisiología de las ATPasas-H-K renales: Papel fisiológico en la reabsorción de potasio, la secreción de hidrogeniones y la reabsorción de sodio en el riñón.

- **Localización de la expresión de HKα1 y HKα2 en el riñón.**

Hay dos subunidades catalíticas presentes en el riñón, la isoforma gástrica o HKα1 y la isoforma colónica o HKα2. Los estudios para localización de la expresión de proteínas y ARNm de HKα1 y HKα2 se han realizado en riñón de ratas, conejos y ratones. Si bien hay algunas diferencias, la localización de HKα1 y HKα2 renal es en gran medida consistente entre las diferentes especies. Ambas isoformas se localizan principalmente en el Ducto Colector (CD), aunque varios informes sugieren la expresión de HKα2 en la rama ascendente gruesa (TAL) [14, 15] y en el segmento conector (CNT).

Se identificaron ARNm y proteína de HKα1 en la corteza de rata (16, 17) y conejo (18), en la médula externa de ratón [19], rata [16, 17] y conejo (18), y en la médula interna. de ratón [19] y rata [16].

Específicamente, HKα1 se localizó en células intercaladas del Ducto colector Medular Externo (OMCD de rata [3, 18] y conejo [18]. HKα2 también se expresa en la CD de rata, conejo [14]]y ratón [20].

- **Papel de las ATPasas -H + -K + en la reabsorción de K⁺ y la hipokalemia.**

Es bien conocido el papel de las ATPasas H⁺-K⁺ renales en la homeostasis del potasio en hipocalemias severas. Sin embargo, la localización apical de ATPasas H⁺-K⁺ en estudios inmunohistoquímicos respalda el concepto de que la enzima es importante tanto en la reabsorción de K⁺ , como en la secreción de H⁺ + [15]. La mayoría de los informes indican que la expresión de ARNm y proteínas de HKα2 ,las ATPasas H⁺-K⁺, aumentan con el agotamiento de K⁺ en la dieta, como se observa en el riñón entero y en la médula renal tanto la externa como la interna. Este efecto está bien establecido en estudios en ratas y se ha confirmado a nivel de riñón entero en ratones. Sólo un estudio [21] informó un aumento de la expresión del ARNm de HKα 1 con el agotamiento de K⁺ en la dieta.

- **Papel de las H + -K + -ATPasas en la secreción de hidrogeniones y alteraciones ácido- base.**

El ducto colector exhibe un importante mecanismo de secreción de ácido sensible a Sch-28080 o dependiente de K⁺ en respuesta a la carga ácida aguda [22, 23, 24, 25, 26, 27]. Los datos de los experimentos de flujo de K⁺ y HCO₃⁻ demuestran claramente que la ATPasas H⁺-K⁺ juega un papel importante en el transporte de ambos cationes en todos los segmentos del CD [28, 29]. Mediciones adicionales del flujo de HCO₃⁻ mediado por ATPasas H⁺-K⁺ en CD aislados

revelaron que la actividad de la enzima podría controlarse mediante la aplicación de bario, un bloqueador de los canales de K^+ [30, 31]. Se demostró que el bario bloquea la reabsorción de

HCO_3^- en el Ducto Colector Cortical (CCD) cuando se aplica al perfundido luminal, en condiciones repletas de K^+ , o al líquido peritubular, en condiciones restringidas de K^+ . La reabsorción de K^+ en el CCD también fue inhibida por el bario peritubular en condiciones restringidas de K^+ . A partir de estos datos, se propuso un modelo que correlaciona las ATPasas H^+-K^+ con los canales apicales y basolaterales, lo que sugiere una secreción coordinada de H^+ con el reciclaje de K^+ en la membrana apical, durante la repleción o presencia de K^+ y la reabsorción de K^+ a través de los canales basolaterales de K^+ , durante el agotamiento de K^+ (Ver Figura 1).

Las ATPasas H^+-K^+ renales y su papel en la reabsorción de sodio

En los humanos, una gran parte de la población está expuesta diariamente a una ingesta baja de K^+ , situación que se correlaciona con el desarrollo de hipertensión sensible a la sal [32]. Existe evidencia clínica sustancial que respalda la afirmación de que las dietas con poco contenido de K^+ pueden empeorar la hipertensión en humanos con hipertensión preexistente [33, 34] o predisponer a individuos normotensos a la hipertensión sensible al NaCl [35]. Se postula que la adaptación a la restricción de K^+ implica la estimulación de la ATPasa H^+-K^+ tipo 2 (HKA2) en el riñón y el colon y que esta HKA2 también contribuye a la determinación de la presión arterial. Al utilizar ratones de tipo salvaje (WT) y sin HKA2 (HKA2 KO), se demostró que después de cuatro [4] días de restricción de K^+ , los WT permanecen normokalemicos y normotensos (112 ± 3 mmHg), mientras que los ratones HKA2 KO exhiben hipopotasemia e hipotensión. (104 ± 2 mmHg). La disminución de la Presión Arterial (PA) en HKA2 KO se debe a la ausencia de estimulación del cotransportador de NaCl (NCC), lo que

provoca pérdida renal de sal y disminución del volumen extracelular (en un 20%). Es probable que estos efectos estén relacionados con la resistencia renal a la vasopresina observada en HKA2 KO, que puede explicarse, en parte, por el aumento de la producción de prostaglandina E_2 (PGE_2). En WT, la estimulación de NCC inducida por la restricción de K^+ es responsable de la elevación de la PA cuando aumenta la ingesta de sal, un efecto atenuado en ratones sin HKA2. Por lo tanto, la presencia de una HKA2 activada es necesaria para limitar la disminución de la $[K^+]$ plasmática, pero también contribuye al desarrollo de hipertensión sensible a la sal. Se observa que la depleción leve de potasio empeora la hipertensión al promover la retención renal de sodio [36] y por el contrario, las dietas altas en contenido de K^+ se han asociado con una mejora en la hipertensión sistémica. [37, 38]. Esto independiza el mecanismo de reabsorción de sodio de la aldosterona, la cual está disminuida en hipokalemias crónicas y aumentada en hiperkalemia, lo cual aumentaría la reabsorción renal de sodio y por ende aumentaría la presión arterial. Al menos para $HK\alpha_1$, parece haber una interacción significativa de Na^+ y K^+ para la reabsorción mediante un mecanismo aparentemente común. Esta observación está respaldada por el trabajo realizado en tejidos renales [39]. Específicamente con respecto a $HK\alpha_1$, los estudios bajo diferentes condiciones fisiológicas respaldaron una interacción significativa de Na^+ y K^+ con un mecanismo de absorción sensible a Sch-28080 y concluyeron que K^+ y Na^+ compiten por la misma vía de reabsorción [29, 39]. La unión competitiva entre Na^+ y K^+ en la H^+-K^+ -ATPasa también está respaldada por la observación de que dos inhibidores de ATPasa H^+-K^+ estructuralmente diferentes, Sch-28080 y A80915A, pueden inhibir la reabsorción de Na^+ en el conejo. Si la $HK\alpha_1$ ATPasa H^+-K^+ transporta Na^+ en condiciones fisiológicas, entonces la interrupción del intercambiador $3 Na^+ / H^+$ apical (NHE-3) conduciría a una mayor entrega luminal

distal de Na^+ y posiblemente a una regulación positiva de $\text{HK}\alpha 1$ observado por Nakamura et al. (40). Swarts y cols. [41] concluyeron que tanto Na^+ como K^+ podrían favorecer la desfosforilación de la $\text{ATPasa H}^+-\text{K}^+$ a que contiene $\text{HK}\alpha 1$. Además, la evidencia fisiológica muestra que una o más isoformas de $\text{ATPasa H}^+-\text{K}^+$ son estimuladas por el agotamiento de Na^+ en la dieta, lo que coincide con el papel de la $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ en la reabsorción de Na^+ . La $\text{ATPasa H}^+-\text{K}^+$ ha sido implicada como un mecanismo compensatorio de otras perturbaciones renales. Como se señaló anteriormente, se ha demostrado que el agotamiento de K^+ en la dieta produce una forma de hipertensión dependiente del volumen y del Na^+ a pesar de la reducción de la concentración plasmática de aldosterona. Dicha evidencia sugiere que ciertas isoformas $\text{ATPasa H}^+-\text{K}^+$ podrían participar en la absorción de NaCl , y la evidencia experimental apoya el acoplamiento funcional de una $\text{ATPasa H}^+-\text{K}^+$ y un intercambiador apical $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ en el CCD, posiblemente en el IC tipo B [42]. Por lo tanto, la especificidad catiónica precisa de los sitios de unión luminal y citosólico de las isoformas $\text{ATPasa H}^+-\text{K}^+$, puede tener gran importancia, si las afinidades de unión difieren entre especies. Estas observaciones podrían ayudar a explicar no sólo la conocida interacción de la ingesta de K^+ con la ingesta de Na^+ , sino también la diferencia en las respuestas adaptativas al agotamiento de K^+ de los seres humanos frente a los animales de laboratorio comúnmente estudiados.

Mecanismos de interacción entre $\text{ATPasas H}^+-\text{K}^+$ y TRPV4

La interacción entre las $\text{ATPasa H}^+-\text{K}^+$ y el canal TRPV4 en las células renales es fundamental para regular la homeostasis del sodio y el volumen intravascular, y también contribuye al mantenimiento del equilibrio ácido-base adecuado. Por otro lado, el canal TRPV4 , sensible a la osmolalidad y a estímulos mecánicos, desempeña un papel crucial en la detección de cambios en el entorno renal. Estudios sugieren que la

activación del TRPV4 puede influir en la actividad de las $\text{ATPasa H}^+-\text{K}^+$, potenciando así su función en la reabsorción de sodio mediante un aumento del potencial de membrana en las células tubulares. Esta interacción podría ser clave para entender las modificaciones en el transporte renal en condiciones patológicas, como la hipertensión, donde la disfunción de estos mecanismos contribuye a la progresión de la enfermedad [43, 44]. Por otro lado, la activación de TRPV4 puede influir en la permeabilidad celular y, por lo tanto, en el flujo de iones, lo que sugiere que estos transportadores interactúan en un contexto más amplio de respuestas fisiológicas a la variabilidad en la concentración de potasio extracelular [4]. Además, se postula que la modulación de la actividad de ambos transportadores puede influir en mecanismos adaptativos en situaciones de estrés osmótico o de hipercalcemia, lo que evidencia la interdependencia funcional entre ellos como reguladores clave del equilibrio iónico en los riñones y su potencial impacto en enfermedades renales [46].

Estudios realizados en modelo murino han aportado pruebas experimentales que respaldan la acción inhibitoria del canal TRPV4 permeable al Ca^{2+} sobre la reabsorción de K^+ dependiente de la $\text{ATPasa H}^+-\text{K}^+$ tanto en las células intercalares como en las principales del túbulo colector durante una restricción dietética de K^+ . También han demostrado que la interrupción de la actividad de dicho canal propicia un aumento de la conservación renal de K^+ , lo que evita el desarrollo de hipocalemia durante la dieta baja en K^+ .

De hecho, destacan que una restricción dietética intermedia de K^+ es perjudicial para la salud cardiovascular, ya que provoca alteraciones en la homeostasis del K^+ , con una caída del K^+ sérico hasta aproximadamente 3,5 mM, acompañada de una retención renal de Na^+ e hipertensión. Esto ocurre a pesar de que se conserva notablemente el potasio, con una excreción urinaria de potasio inferior al 1 % de la carga

filtrada. Cabe destacar que la hipocalcemia conduce a poliuria, en parte debido a la reducción de la expresión de los transportadores de Na^+ del nefrón distal: el cotransportador de $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ y el cotransportador de Na^+-Cl^- (NCC) [47, 48]. La interacción entre las ATPasas H^+-K^+ y los receptores TRPV4 en las células renales ofrece un campo potencialmente fructífero para el desarrollo de estrategias terapéuticas. Estas ATPasas son fundamentales para el equilibrio ácido-base y el transporte de iones, mientras que los TRPV4 están implicados en la regulación del volumen celular y la homeostasis del calcio.

Mecanismos moleculares que regulan la expresión y actividad de las ATPasas H^+-K^+ . La regulación de la expresión del gen de la ATPasa H^+-K^+ en el riñón está intrínsecamente vinculada a la acción de diversos factores de transcripción que permiten la respuesta a los diferentes estímulos hormonales como es el caso de la aldosterona y la angiotensina II. Estos factores no solo controlan la transcripción del gen, sino que también modulan la actividad de la ATPasa H^+-K^+ anclada en la membrana celular [49]. Además, la interacción de estos factores de transcripción con las vías de señalización afecta a la expresión de proteínas como la SGK1, que regula diferentes transportadores de sodio a lo largo de la nefrona y, por tanto, afecta a la función renal [50, 59]. Los segundos mensajeros, como el AMP cíclico (AMPc) y el ion calcio (Ca^{2+}), desempeñan un papel fundamental en la modulación de la actividad de estas ATPasas. La interacción de estos mensajeros con las ATPasas permite una rápida y precisa adaptación de la actividad en respuesta a variaciones en el entorno celular. En particular, los segundos mensajeros, desempeñan un papel crucial en la modulación de la actividad de dichas ATPasas al alterar su conformación y funcionalidad, lo que implica que pequeñas fluctuaciones en los niveles de estos mensajeros pueden tener consecuencias

significativas en la fisiología celular, ajustando la reabsorción de potasio y la excreción de hidrogeniones según las necesidades fisiológicas.

La vía de señalización dependiente de calcio es una de las más importantes en la regulación de las ATPasas H^+-K^+ . La activación de los receptores AT1 de angiotensina II en las células intercalares tipo A conduce a un aumento en la concentración de calcio intracelular, un proceso mediado por la liberación de calcio desde los reservorios intracelulares y la entrada de calcio a través de canales en la membrana plasmática [7, 49, 52]. El incremento en el calcio intracelular activa la calmodulina, una proteína que, al unirse al calcio, modula la actividad de varias quinasas, incluidas las proteínas quinasas C (PKC) y la quinasa activada por calcio y calmodulina (CaMK). Estas quinasas fosforilan las subunidades de la ATPasa H^+-K^+ , lo que no solo aumenta su actividad, sino que también puede influir en su inserción en la membrana apical, aumentando así la capacidad de transporte de protones y potasio [7, 49, 59].

Por otro lado, la aldosterona, un mineralocorticoide secretado por la corteza suprarrenal, es un regulador crucial de la actividad de las ATPasas H^+-K^+ en el túbulo colector cortical. Su acción principal se lleva a cabo a través de la activación del receptor mineralocorticoide (MR), lo que desencadena una cascada de señalización intracelular que culmina en la transcripción de genes específicos que codifican para las subunidades de la ATPasa H^+-K^+ . Además, la aldosterona induce cambios postraduccionales que aumentan la estabilidad y actividad de la enzima en la membrana apical de las células intercalares tipo A, las cuales son responsables de la secreción de protones y la reabsorción de potasio. Este proceso es esencial para el mantenimiento de la homeostasis del potasio, especialmente en estados de hipopotasemia [51, 52].

Otra vía es la del AMPc que también desempeña un papel significativo en la regulación de las ATPasas H^+-K^+ .

Hormonas como la vasopresina activan el adenilato ciclasa, una enzima que cataliza la conversión de ATP en AMPc, a través de sus receptores V1aR de las células intercalares tipo A [51]. El aumento de los niveles de AMPc activa la proteína quinasa A (PKA), que puede fosforilar tanto las ATPasas H⁺-K⁺ como sus proteínas reguladoras asociadas. Esta fosforilación, dependiendo del contexto celular y de la naturaleza de los estímulos, puede tanto aumentar como disminuir la actividad de las ATPasas H⁺-K⁺, lo que refleja la versatilidad y la complejidad de esta vía de señalización en la regulación del transporte iónico renal [49, 51, 52].

El empleo de la biología estructural y el análisis de expresión de proteínas han permitido profundizar en el conocimiento de las funciones de transporte de iones en las ATPasas H⁺-K⁺, lo que ha demostrado que las mutaciones específicas pueden alterar estas ATPasas para que funcionen como bombas de sodio, lo que afecta al equilibrio de sodio. [6].

Papel de la ATPasas H⁺-K⁺ en la hipertensión arterial crónica

La hipertensión arterial crónica es un problema cardíaco frecuente que supone un gran desafío para la salud pública, ya que está relacionada con mayores tasas de enfermedad y mortalidad. Más de mil millones de personas en todo el mundo la padecen y es una de las principales causas de cardiopatías, accidentes cerebrovasculares e insuficiencia renal. Estas afecciones sobrecargan los sistemas sanitarios y reducen la calidad de vida. Las causas de la hipertensión arterial crónica son complejas, ya que intervienen muchos factores genéticos, ambientales y de estilo de vida que conducen a un aumento a largo plazo de la resistencia de los vasos sanguíneos y del esfuerzo cardíaco. Además, los cambios en la función renal, especialmente en el papel de la ATPasa H⁺-K⁺, son importantes para controlar los niveles de sodio y potasio, que influyen en la presión arterial.

Los conocimientos sobre las ATPasas H⁺-K⁺ y su relación con el equilibrio del sodio y la hipertensión han cambiado mucho a lo largo de los años. Los estudios iniciales demostraron que la Na⁺/K⁺ ATPasa es clave para la función renal, lo que abrió el camino a posteriores investigaciones sobre otros tipos de ATPasas relacionados, como lo son las ATPasas H⁺-K⁺, especialmente la HKα2, que ayuda a la absorción de potasio y al control del Na⁺. La investigación ha descubierto que las ATPasas H⁺-K⁺ ayudan a la reabsorción de K⁺ y también afectan a los niveles de Na⁺, que desempeñan un papel en la regulación de la presión arterial (53, 54). En años posteriores, se reconoció la compleja interacción entre estas ATPasas y la hipertensión. Los estudios indicaron que los problemas con las ATPasas H⁺-K⁺ podrían provocar una retención excesiva de K⁺ y una escasa de Na⁺, lo que se observa con frecuencia en afecciones como el hiperaldosteronismo (1, 55). La investigación con modelos genéticos, como los ratones HKα2 knockout, ha demostrado la importancia de estas ATPasas para la hipertensión y el equilibrio de líquidos, y ha destacado la influencia de la aldosterona en su función [1]. Los descubrimientos sobre las vías relacionadas con estas enzimas, en particular en lo que respecta a las vías de señalización y el transporte de iones, han revelado cómo los cambios en la actividad de la ATPasa H⁺-K⁺ pueden agravar la hipertensión. Además, estudios recientes sobre la influencia del Na⁺ y el K⁺ dietéticos en la función de la ATPasa H⁺-K⁺ han puesto de manifiesto la importancia de los aspectos dietéticos en el control de la hipertensión. [5, 6].

Estas ATPasas tienen sistemas reguladores complejos que se ven afectados por la dieta, las señales hormonales y la genética, lo que puede influir en el desarrollo de la hipertensión [53, 54]. Las investigaciones demuestran que la HKα2, especialmente en el colon y los riñones, desempeñan un papel fundamental en la gestión de los niveles de K⁺ cuando se producen cambios en el Na⁺ [7]. Por ejemplo, la falta de HKα2 se ha relacionado con dificultades para conservar

el potasio y niveles elevados de K^+ en plasma durante dietas altas en K^+ [1]. Esto ilustra cómo la actividad de esta ATPasa puede equilibrar el Na^+ y el K^+ , conectando las elecciones dietéticas con el control de la presión arterial.

El control de la presión arterial depende en gran medida de varios procesos renales, y uno de los principales es la enzima ATPasas H^+-K^+ . Esta enzima, ayuda a intercambiar iones de potasio e hidrógeno, lo que es importante para reabsorber sodio y liberar potasio. Si la ATPasas H^+-K^+ no funciona bien, puede hacer que se mantenga más sodio en el organismo, lo que aumenta la volemia y puede provocar hipertensión arterial. La hipertensión arterial es un problema de salud importante, que empeora por el exceso de sal en la dieta; el vínculo entre la reabsorción de sodio en el riñón y el control de la presión arterial es especialmente importante, como se ha demostrado en investigaciones recientes (56). Además, los factores del endotelio que promueven la relajación de las células musculares de los vasos sanguíneos también están relacionados con el comportamiento del ion potasio, lo que pone de relieve cómo las funciones del riñón y de los vasos sanguíneos están conectadas en el control de la presión arterial [57].

Los investigadores que utilizan modelos genéticos knockout, en particular ratones deficientes en $HK\alpha 2$, han aclarado la función de las ATPasas H^+-K^+ en la excreción de potasio y la retención de sodio en diferentes escenarios dietéticos, demostrando que la falta de $HK\alpha 2$ provoca un mal manejo del K^+ y la consiguiente hiperpotasemia [7]. Este método resalta la importancia de las ATPasas H^+-K^+ en el control de la presión arterial, al influir en la dinámica del potasio renal. Además, muestra cómo los estudios genéticos

pueden establecer una conexión directa entre las funciones de las ATPasas y la hipertensión. [55].

Por otra parte, los estudios de cohortes que examinan el sodio y el potasio de la dieta a través de muestras de orina de 24 horas muestran la interacción significativa entre estos electrolitos y el control de la presión arterial, lo que indica que las estrategias basadas en la dieta para el tratamiento de la hipertensión son viables [10]. Recientes revisiones sistemáticas mediante metaanálisis han respaldado estos hallazgos, mostrando una clara relación entre el consumo de sodio y el riesgo de hipertensión, al tiempo que subrayan la importancia de una ingesta adecuada de potasio para reducir estos riesgos.

Diferentes puntos de vista teóricos se unen para arrojar luz sobre la función de las ATPasas H^+-K^+ en el equilibrio del sodio y su relación con la hipertensión. Su capacidad para adaptarse a los cambios en la dieta es esencial; por ejemplo, una ingesta elevada de potasio aumenta la excreción renal de este mineral y modifica la forma en que el organismo maneja el sodio a través de la acción de la aldosterona [2]. Los estudios estructurales muestran cómo las mutaciones en estas ATPasas modifican su funcionamiento, lo que puede afectar a la selección de iones y a la eficiencia del transporte, aspectos clave para entender su papel en el desarrollo de la hipertensión.

La interacción entre las ATPasas H^+-K^+ y la regulación hormonal añade complejidad a esta relación. La aldosterona, por ejemplo, influye en la actividad de las ATPasas H^+-K^+ , lo que afecta a la retención de sodio y a la excreción de potasio, y muestra cómo las señales hormonales interactúan con los mecanismos de transporte renal para regular la presión arterial. [5].

CONCLUSIONES

1- Las ATPasas H^+-K^+ juegan un papel fundamental en la regulación del equilibrio

de electrolitos y el mantenimiento del pH en el organismo.

2- En esta revisión se destaca la importancia de investigar en profundidad las

ATPasas H⁺-K⁺, especialmente en relación con su función fisiológica y regulación. Se requiere más investigación para identificar las vías moleculares que regulan las ATPasas H⁺-K⁺ y su interacción con otros procesos biológicos. Además, explorar los efectos de la hipopotasemia crónica y su impacto en condiciones clínicas como la hipertensión.

3- La interacción de las ATPasas H⁺-K⁺ con hormonas como la aldosterona puede tener implicaciones significativas en la regulación de la presión arterial y el desarrollo de hipertensión. Cambios en la regulación de estas enzimas podrían estar vinculados a desórdenes electrolíticos y contribuir a condiciones patológicas.

4- La caracterización de modelos animales, como ratones que carecen de subunidades específicas de las ATPasas H⁺-K⁺, podría ofrecer valiosa información sobre cómo estas enzimas afectan el metabolismo de electrolitos y el balance ácido-base, especialmente en situaciones de estrés fisiológico o dietético. La comparación entre estos modelos ayudará a establecer cómo cada subunidad contribuye a la homeostasis de K⁺ y Na⁺.

5- Es importante realizar investigaciones que utilicen una variedad de enfoques experimentales, incluidos modelos genéticos, métodos fisiológicos y bioquímicos.

6- La obtención de datos sobre la interacción de estas proteínas con cationes específicos también ayudará a clarificar su papel en condiciones fisiopatológicas.

ATPasas and Their Regulation. *Molecular neurobiology*, 53(2), 1343–1354. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-9076-z>

- [3] Wingo CS. Active proton secretion and potassium absorption in the rabbit outer medullary collecting duct—functional evidence for proton-potassium activated adenosine triphosphatase. *J Clin Invest* 84: 361–365, 1989
- [4] Stavniichuk, A., Pyrshev, K., Zaika, O., Tomilin, V. N., Kurdish, M., Lakk, M., Križaj, D., & Pochynyuk, O. (2023). TRPV4 expression in the renal tubule is necessary for maintaining whole body K⁺ homeostasis. *American journal of physiology. Renal physiology*, 324(6), F603–F616. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00278.2022>
- [5] Walter, C., Rafael, C., Genna, A. et al. Increased colonic K⁺ excretion through inhibition of the H,K-ATPase type 2 helps reduce plasma K⁺ level in a murine model of nephronic reduction. *Sci Rep* 11, 1833 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81388-0>
- [6] Lasaad, S., & Crambert, G. (2023). Renal K⁺ retention in physiological circumstances: focus on adaptation of the distal nephron and cross-talk with Na⁺ transport systems. *Frontiers in physiology*, 14, 1264296. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1264296>
- [7] Codina, J., & DuBose, T. D., Jr (2006). Molecular regulation and physiology of the H⁺,K⁺ -ATPasas in kidney. *Seminars in nephrology*, 26(5), 345–351. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2006.07.003>
- [8] McDonough, A. A., & Fenton, R. A. (2022). Potassium homeostasis: sensors, mediators, and targets. *Pflugers Archiv : European journal of*
- [1] Su, X. T., Yang, C. L., & Ellison, D. H. (2020). Kidney Is Essential for Blood Pressure Modulation by Dietary Potassium. *Current cardiology reports*, 22(10), 124. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01359-1>.
- [2] Retamales-Ortega, R., Vio, C. P., & Inestrosa, N. C. (2016). P2C-Type

BIBLIOGRAFÍA

- physiology, 474(8), 853–867. <https://doi.org/10.1007/s00424-022-02718-3>
- [9] Crambert G. (2014). H-K-ATPase type 2: relevance for renal physiology and beyond. *American journal of physiology. Renal physiology*, 306(7), F693–F700. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00605.2013>
- [10] Yang, Y., Wu, Q., Lv, Q., Li, J., Li, L., & Wang, S. (2023). Dietary sodium, potassium intake, sodium-to-potassium ratio and risk of hypertension: a protocol for systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMJ open*, 13(2), e065470. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-065470>
- [11] Kamel, K. S., Schreiber, M., & Halperin, M. L. (2018). Renal potassium physiology: integration of the renal response to dietary potassium depletion. *Kidney international*, 93(1), 41–53. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.08.018>
- [12] Giebisch, G., Krapf, R., & Wagner, C. (2007). Renal and extrarenal regulation of potassium. *Kidney international*, 72(4), 397–410. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002288>
- [13] Young, V.C., Nakanishi, H., Meyer, D.J. et al. Structure and function of H⁺/K⁺ pump mutants reveal Na⁺/K⁺ pump mechanisms. *Nat Commun* 13, 5270 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32793-0>
- [14] Marsy S , Elalouf JM , Doucet A. Quantitative RT-PCR analysis of mRNAs encoding a colonic putative H,K-ATPase alpha subunit along the rat nephron: effect of K⁺ depletion. *Pflügers Arch* 432: 494–500, 1996.
- [15] Verlander JW , Moudy RM , Campbell WG , Cain BD , Wingo CS. Immunohistochemical localization of H-K-ATPase α 2c-subunit in rabbit kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 281: F357–F365 2001.
- [16] Ahn KY , Kone BC. Expression and cellular localization of mRNA encoding the “gastric” isoform of the H⁺-K⁺-ATPase in rat kidney. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 268: F99–F109, 1995.
- [17] Bastani B. Co-localization of H-ATPase and H,K-ATPase immunoreactivity in the rat kidney. *J Am. Soc. Nephrol* 5: 1476–1482, 1995.
- [18] Wingo CS , Madsen KM , Smolka A , Tisher CC. H-K-ATPase immunoreactivity in cortical and outer medullary collecting duct. *Kidney Int* 38: 985–990, 1990.
- [19] Nakamura S , Amlal H , Soleimani M , Galla JH. Pathways for HCO₃⁻-reabsorption in mouse medullary collecting duct segments. *J Lab Clin Med* 136: 218–223, 2000.
- [20] Zhang W , Kunczewicz T , Higham SC , Kone BC. Structure, promoter analysis, and chromosomal localization of the murine H⁺/K⁺-ATPase alpha2 subunit gene. *J Am Soc Nephrol* 12: 2554–2564, 2001.
- [21] Ahn KY, Turner PB, Madsen KM, Kone BC. Effects of chronic hypokalemia on renal expression of the “gastric” H⁺-K⁺-ATPase α -subunit gene. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 270: F557–F566, 1996
- [22] Campbell WG, Weiner ID, Wingo CS, Cain BD. H-K-ATPase in the RCCT-28A rabbit cortical collecting duct cell line. *Am J Physiol Renal Physiol* 276: F237–F245, 1999
- [23] Milton AE, Weiner ID. Intracellular pH regulation in the rabbit cortical collecting duct A-type intercalated cell. *Am J Physiol Renal Physiol* 273: F340–F347, 1997
- [24] Ono S, Guntupalli J, DuBose TD., Jr Role of H⁺-K⁺-ATPase in pHi regulation in inner medullary collecting duct cells in

- culture. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 270: F852–F861, 1996
- [25] Silver RB, Frindt G. Functional identification of H-K-ATPase in intercalated cells of cortical collecting tubule. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 264: F259–F266, 1993
- [26] Weiner ID, Frank AE, Wingo CS. Apical proton secretion by the inner stripe of the outer medullary collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 276: F606–F613, 1999
- [27] Yip KP, Tsuruoka S, Schwartz GJ, Kurtz I. Apical H⁺/base transporters mediating bicarbonate absorption and pH regulation in the OMCD. *Am J Physiol Renal Physiol* 283: F1098–F1104, 2002
- [28] Armitage FE, Wingo CS. Luminal acidification in the K-replete OMCD: contributions of H-K-ATPase and bafilomycin-A1-sensitive H-ATPase. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 267: F450–F458, 1994
- [29] Zhou X, Wingo CS. H-K-ATPase enhancement of Rb efflux by cortical collecting duct. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 263: F43–F48, 1992
- [30] Zhou X, Lynch IJ, Xia SL, Wingo CS. Activation of H⁺-K⁺-ATPase by CO₂ requires a basolateral Ba²⁺-sensitive pathway during K restriction. *Am J Physiol Renal Physiol* 279: F153–F160, 2000
- [31] Zhou X, Wingo CS. Stimulation of total CO₂ flux by 10% CO₂ in rabbit CCD: role of an apical Sch-28080- and Ba-sensitive mechanism. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 267: F114–F120, 1994
- [32] Walter C, Tanfous MB, Igoudjil K, Salhi A, Escher G, Crambert G. H,K-ATPase type 2 contributes to salt-sensitive hypertension induced by K(+) restriction. *Pflugers Arch.* 2016 Oct;468(10):1673–83. Doi: 10.1007/s00424-016-1872-z. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27562425.
- [33] Kaplan NM, Carnegie A, Raskin P, Heller J, Simmons M. Potassium supplementation in hypertensive patients with diuretic-induced hypokalemia. *N Engl J Med* 312: 746–749, 1985
- [34] Krishna GG, Kapoor SC. Potassium depletion exacerbates essential hypertension. *Ann Intern Med* 115: 77–83, 1999
- [35] Krishna GG, Miller E, Kapoor SC. Increased blood pressure during potassium depletion in normotensive men. *N Engl J Med* 320: 1177–1182, 1989
- [36] Krishna GG, Chusid P, Hoeldtke RD. Mild potassium depletion provokes renal sodium retention. *J Lab Clin Med* 109: 724–730, 1987
- [37] Moore TJ, Vollmer WM, Appel LJ, Sacks FM, Svetkey LP, Vogt TM, Conlin PR, Simons-Morton DG, Carter-Edwards L, Harsha DW. Effect of dietary patterns on ambulatory blood pressure: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. DASH Collaborative Research Group. *Hypertension* 34: 472–477, 1999
- [38] Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 344: 3–10, 2001
- [39] Zhou X, Wingo CS. Mechanisms of rubidium permeation by rabbit cortical collecting duct during potassium restriction. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 263: F1134–F1141, 1992

- [40] Nakamura S, Amlal H, Schultheis PJ, Galla JH, Shull GE, Soleimani M. HCO⁻ reabsorption in renal collecting duct of NHE-3-deficient mouse: a compensatory response. *Am J Physiol Renal Physiol* 276: F914–F921, 1999
- [41] Swarts HG, Klaassen CH, Schuurmans Stekhoven FM, De Pont JJ. Sodium acts as a potassium analog on gastric H,K-ATPase. *J Biol Chem* 270: 7890–7895, 1995
- [42] Zhou X, Xia SL, Wingo CS. Chloride transport by the rabbit cortical collecting duct: dependence on H,K-ATPase. *J Am Soc Nephrol* 9: 2194–2202, 1998
- [43] Kim, D. H., Choi, H. I., Park, J. S., Kim, C. S., Bae, E. H., Ma, S. K., & Kim, S. W. (2019). Src-mediated crosstalk between FXR and YAP protects against renal fibrosis. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 33(10), 11109–11122. <https://doi.org/10.1096/fj.201900325R>
- [44] Chen, Yue; Zheng, Shuo; Zeng, Chunyu. 764 SYNERGISTIC EFFECTS OF RENAL DOPAMINE AND GASTRIN RECEPTORS IN HYPERTENSION. *Journal of Hypertension* 30():p e220, September 2012. | DOI: 10.1097/01.hjh.0000420732.68183.b7
- [45] Tamara Rosenbaum, Miguel Benítez-Angeles, Raúl Sánchez-Hernández, Sara L. Morales-Lázaro, Marcia Hiriart, Luis E. Morales-Buenrostro, Francisco Torres-Quiroz (2020). "TRPV4: A Physio and Pathophysiologically Significant Ion Channel". 21. pp. 3837-3837. <https://doi.org/10.3390/ijms21113837>
- [46] Ewout J. Hoorn, Martin Gritter, Catherina A. Cuevas, Robert A. Fenton (2020). "Regulation of the Renal NaCl Cotransporter and Its Role in Potassium Homeostasis". 100. pp. 321-356. <https://doi.org/10.1152/physrev.00044.2018>
- [47] Tomilin, V., Mamenko, M., Zaika, O., Wingo, C. S., & Pochynyuk, O. (2019). TRPV4 deletion protects against hypokalemia during systemic K⁺ deficiency. *American journal of physiology. Renal physiology*, 316(5), F948–F956. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00043.2019>
- [48] Stavniichuk, A., Pyrshev, K., Zaika, O., Tomilin, V. N., Kordysh, M., Lakk, M., Križaj, D., & Pochynyuk, O. (2023). TRPV4 expression in the renal tubule is necessary for maintaining whole body K⁺ homeostasis. *American journal of physiology. Renal physiology*, 324(6), F603–F616. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00278.2022>
- [49] Thomas, W., & Harvey, B. J. (2011). Mechanisms underlying rapid aldosterone effects in the kidney. *Annual review of physiology*, 73, 335–357. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142222>
- [50] Hills, Claire E., Bland, Rosemary and Squires, Paul E. SGK1 in the kidney: disrupted sodium transport in diabetes and beyond. *Asia-Pacific Journal of Endocrinology*, Vol.1 (No.1). pp. 27-34. ISSN 2041-7993.
- [51] Dos Santos, P. M., Freitas, F. P., Mendes, J., Tararhuch, A. L., & Fernandez, R. (2009). Differential regulation of H⁺-ATPases in MDCK-C11 cells by aldosterone and vasopressin. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 87(9), 653–665. <https://doi.org/10.1139/y09-057>
- [52] Gumz, M. L., Lynch, I. J., Greenlee, M. M., Cain, B. D., & Wingo, C. S. (2010). The renal H⁺-K⁺-ATPases: physiology, regulation, and structure. *American journal of physiology. Renal physiology*, 298(1), F12–F21.

- <https://doi.org/10.1152/ajprenal.90723>.
 2008
- [53] Edwards, A., & Crambert, G. (2017). Versatility of NaCl transport mechanisms in the cortical collecting duct. *American journal of physiology. Renal physiology*, 313(6), F1254–F1263.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00369>.
 2017
- [54] Mikusic, Natalia L. Rukavina, Kouyoumdzian, Nicolás M., Mauro, Julieta S. Del, Gironacci, Mariela M., Puyó, Ana M., Toblli, Jorge E., Fernández, Belisario E., & Choi, Marcelo R.. (2018). Alteration of Renal Natriuretic Systems Is Associated with the Development of Hypertension and Precedes the Presence of Renal Damage in a Model of Metabolic Syndrome. *Revista argentina de cardiología*, 86(1), 8-14.
- [55] Do, C., Vasquez, P. C., & Soleimani, M. (2022). Metabolic Alkalosis Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment: Core Curriculum 2022. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 80(4), 536–551.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.12.016>
- [56] Dominiczak, A., Delles, C., & Padmanabhan, S. (2017). Genomics and Precision Medicine for Clinicians and Scientists in Hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 69(4), e10–e13.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA.116.08252>
- [57] Félétou, M., & Vanhoutte, P. M. (2009). EDHF: an update. *Clinical science (London, England : 1979)*, 117(4), 139–155.
<https://doi.org/10.1042/CS20090096>
- [58] Spicer Z, Clarke LL, Gawenis LR, Shull GE. Colonic H⁺-K⁺-ATPase in K⁺ conservation and electrogenic Na⁺absorption during Na⁺ restriction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 281: G1369–G1377, 2001
- [59] Thomas, W., & Harvey, B. (2019). Aldosterone Regulation of Protein Kinase Signaling Pathways and Renal Na⁺Transport by Non-genomic Mechanisms. *IntechOpen*. doi: 10.5772/intechopen.87238