

Valoración de la actividad transcetolasa de los hematíes en pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis periódica

A. Del Río Vázquez, J. M. Sánchez Varela, P. Naranjo Gómez, J. Díaz Mediavilla *

Resumen

Se ha relacionado la disminución de la supervivencia de los hematíes en la IRC con una reducción de la actividad metabólica a través del shunt de las pentosa-fosfatos, que los hace especialmente sensibles a los estímulos oxidantes. La cuantificación de la actividad de los enzimas que intervienen en esta vía muestra la normalidad o incremento de la función de la mayoría de ellos. Existen resultados contradictorios respecto a la actividad transcetolasa en la uremia, y la influencia de la diálisis sobre la misma.

En el presente trabajo, se muestran los valores correspondientes a 11 pacientes con IRC, antes y después de la sesión de hemodiálisis, comparándolos con los de un grupo control. La actividad T. K. fue determinada a través de dos procedimientos: medida del consumo de pentosas y generación de hexosas. El consumo de pentosas fue de $56,59 \pm 15,96$ pre, y $46,94 \pm 13,14$ $\mu\text{mol}/\text{h.}/\text{g Hb.}$ postdiálisis, significativamente superiores a los controles de $33,05 \pm 10,10$ $\mu\text{mol}/\text{h.}/\text{g Hb.}$ ($p < 0,001$ y $0,01$, respectivamente). La producción de hexosas fue de $13,58 \pm 3,79$ pre y $14,60 \pm 5,03$ $\mu\text{mol}/\text{h.}/\text{g Hb.}$ postdiálisis, también significativamente superiores a los controles, $5,88 \pm 2,32$ $\mu\text{mol}/\text{h.}/\text{g Hb.}$ ($p < 0,001$ en ambos casos). Los valores pre y postdiálisis no difieren entre sí.

Estos resultados sugieren que no puede invocarse una deficiente actividad de transcetolasa como causa de la reducción metabólica de la vía de las pentosa-fosfatos y, por ello, del acortamiento en la vida media de los eritrocitos en la uremia.

* II Cátedra de Patología y Clínica Médicas (Profesor Espinós), y Servicio de Diálisis y Regulación Humoral. Hospital Clínico de San Carlos. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

Introducción

La anemia constituye un acompañante prácticamente constante de la insuficiencia renal avanzada, ausente sólo en circunstancias excepcionales (1), que habitualmente persiste a pesar de un tratamiento adecuado mediante hemodiálisis periódica, representando una de las principales dificultades para la rehabilitación plena de estos pacientes (2). La anemia nefrogénica tiene una patogenia compleja, en la que interviene una menor producción de hematíes y un acortamiento de su supervivencia. La hipoproducción medular de eritrocitos guarda relación, entre otros factores, con la disminución de la actividad eritropoyética del plasma (3), de la que nos hemos ocupado previamente (4); el componente hemolítico está presente en la mayoría de los casos de insuficiencia renal crónica (IRC) con azotemia elevada (5, 6), y su mecanismo no está muy claro hasta el momento presente.

Desde hace tiempo, se ha llamado la atención sobre la influencia del suero urémico, a causa de uno o más posibles tóxicos retenidos, en el acortamiento de la vida media de los hematíes en la IRC. En efecto, los hematíes de pacientes con IRC presentan una supervivencia normal cuando son transfundidos a individuos normales, y, por el contrario, los eritrocitos normales tienen una vida acortada al ser transfundidos a un enfermo con insuficiencia renal (7).

Entre los numerosos productos de retención que aparecen en el suero urémico, no se ha identificado por el momento ningún compuesto capaz de explicar por sí solo el acortamiento de la vida media de los hematíes. Posiblemente, la substancia responsable se encuentre entre las lentamente dializables, como sugieren algunos estudios *in vitro*, quizás incluíble entre las denominadas «moléculas medias» (8), lo cual explicaría la mejoría en el hematocrito y en la supervivencia eritrocítica que se aprecia en pacientes intensamente dializados (9), siempre que

se utilice agua suficientemente purificada para la preparación del dializado. Por el contrario, se ha observado la agravación de la hemólisis después de una única sesión de hemodiálisis si el agua no reúne las condiciones precisas (10).

Tampoco sabemos a través de qué mecanismos podría actuar el o los supuestos tóxicos urémicos para alterar la supervivencia del eritrocito. Se ha sugerido que ello ocurra a través de la alteración de la función de sistemas enzimáticos del hematíe. Estudios llevados a cabo *in vitro* sobre el metabolismo de los hematíes de pacientes urémicos han puesto de manifiesto defectos de la actividad de ATP-asa a nivel de la membrana celular (11), así como alteraciones de la glucólisis (12). Una serie de observaciones hacen suponer que la actividad metabólica a través de la vía de las pentosa-fosfatos se halle significativamente reducida en los hematíes de pacientes con IRC (13). La actividad fisiológica de esta vía metabólica protege al hematíe de los estímulos oxidativos, impidiendo la desnaturación oxidativa de la hemoglobina y los enzimas intraeritrocíticos, y la oxidación de los grupos SH de la membrana celular. Ello tiene lugar a través de la producción de NADPH, y consiguiente reducción del glutatión (14). La disminución de la actividad de este sistema metabólico se traduce en el desarrollo de hemólisis, frecuentemente desencadenada por alguna droga oxidante, y la formación de cuerpos de Heinz.

Mediante la utilización de una prueba relativamente sencilla de oxidación, el denominado test del cianuro-ascorbato, se pueden detectar fácilmente los hematíes portadores de deficiente actividad metabólica de la vía de las pentosa-fosfatos (15). De esta forma, se ha podido comprobar que alrededor del 75 % de los pacientes urémicos presentaban esta alteración, siendo en varios casos de una intensidad superior incluso a la de sujetos con déficit heredado de glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa (15). No se ha podido demostrar una correlación entre la intensidad de la anomalía metabólica y el grado de insuficiencia renal; en cambio, existe una indiscutible relación entre la primera y la frecuencia de aparición de cuerpos de Heinz.

Por otra parte, por medio del empleo de glucosa marcada con carbono 14, se ha llegado a la conclusión de que existe una reducción del reciclaje de la glucosa a través del shunt de las pentosa-fosfatos hasta valores del 50 % de los fisiológicos, en la mayoría de los pacientes con IRC, guardando una estrecha relación con la cuantía del acortamiento de la vida media de los eritrocitos (10). Este hecho confirma la anomalía metabólica sospechada por la positividad del test del cianuro-ascorbato, y su relación con el componente hemolítico de la anemia nefrogénica.

Cabría la posibilidad de que la reducción de

la actividad metabólica del shunt de las pentosa-fosfatos fuera debida a una menor actividad de los enzimas que intervienen en la misma. Se ha estudiado la actividad de la mayor parte de los mismos hallándose valores normales, o incluso superiores a los fisiológicos. Por lo que respecta al enzima transcetolasa o transketolasa (T.K.), se han reseñado resultados contradictorios, habiéndose descrito disminuciones significativas de su actividad (16-18), así como incrementos de la misma (19-21). También son discordantes los datos que se refieren a la influencia de la hemodiálisis (21). No se explica fácilmente el porqué de estas disparidades, puesto que la metodología utilizada por los autores citados ha sido similar, aunque, como veremos posteriormente, quizá no sea la más adecuada para medir exactamente la actividad transcetolasa.

En el presente trabajo, presentamos los resultados de la medida de la actividad transcetolasa en los hematíes de 11 pacientes con IRC incluidos en programa de hemodiálisis, comparándola con la correspondiente a 5 sujetos supuestamente normales considerados como control. En todos los pacientes se determinó la actividad enzimática en la toma previa y posterior a la sesión de hemodiálisis. En dos de los casos se procedió a incubar los hematíes con suero del propio paciente pre y postdiálisis, con objeto de apreciar un posible efecto inhibitor sobre la actividad del enzima.

Todas las determinaciones se han llevado a cabo por dos procedimientos: a) medición del consumo de pentosa a través del método del orcinol, y b) determinación de la producción de hexosas, mediante procedimiento enzimático. Cada una de las determinaciones fue realizada dos veces, en diferente día, tomándose el valor medio de ambas.

Material y métodos

Se incluyeron 11 pacientes con IRC, con aclaramiento de creatinina inferior a 5 ml/min., incluidos en programa de hemodiálisis al menos desde 6 meses antes del estudio. Se trataba de 6 varones y 5 mujeres, entre 38 y 63 años de edad (media de 48,9 años). Todos estaban sometidos a hemodiálisis, según diferentes esquemas: 4 de ellos se dializaban dos veces por semana, durante 8 horas, en dializador de bobinas de un metro cuadrado de superficie. Los demás se dializaban tres veces por semana, durante períodos de 4 a 6 horas, y en diferentes tipos de dializadores (de bobinas y capilares). Todos los casos recibían una dieta normoproteica (unos 60-80 g al día de proteínas), y moderadamente hiposódica. Todos ellos se trataban con diferentes dosis de hidróxido de aluminio, algunos con suplementos orales de calcio, y todos con un pre-

parado polivitamínico que aportaba 10 mg al día de vitamina B₁ (tiamina). El hematocrito medio de los pacientes era de $22,18 \pm 4,49$ %.

La toma de sangre para el laboratorio se llevó a cabo antes y después de una sesión de hemodiálisis. Todos los pacientes fueron sometidos a dos determinaciones en diferentes días, tomándose la media de ambos valores.

Se extraen 5-6 ml de sangre, se separan los hematíes por centrifugación y se procede a un doble lavado con solución salina. Se toman 0,5 ml de hematíes y se hemolizan con 1 ml de agua, congelando y descongelando tres veces. Toda la operación se lleva a cabo a 4° C; el hemolizado resultante se almacena a -70° C hasta el día del ensayo (nunca más de 1 semana). Se determina la concentración de hemoglobina para referir los resultados por g de la misma.

Se incuban durante 1 hora a 37° C 0,5 ml del hemolizado, 0,5 ml de buffer, 0,5 ml de una solución de ribosa-5-fosfato 30 mM. La determinación de la concentración de pentosas se lleva a cabo en los minutos 10 y 60, mediante la reacción del orcinol, o método de Brin (22), aunque con algunas modificaciones, como las señaladas por Warnock (23). Los resultados se leen a 670 milimicras y se toma la diferencia entre los valores correspondientes a los 10 y 60 minutos. Se expresan los valores en micromoles/hora/g hemoglobina.

La medición de la concentración de hexosas se realiza por el método de Lang y Michal (24) que detecta la glucosa-6-fosfato y fructosa-6-fosfato existentes a los 60 minutos de incubación. En el momento cero, la concentración de hexosas es prácticamente indetectable.

Los resultados se expresan igualmente en micromoles/hora/g de hemoglobina.

En dos de los pacientes (casos n.º 1 y 11) se incubaron los hematíes de la toma prediálisis con 0,5 ml de suero del paciente de la toma prediálisis y de la toma postdiálisis; también se procedió en los mismos casos a incubar la muestra de hematíes postdiálisis con suero postdiálisis del mismo paciente. Las determinaciones de pentosas y hexosas se llevaron a cabo por los métodos descritos, y se compararon los resultados con los obtenidos en hematíes lavados, sin la presencia de suero del paciente.

El grupo control estuvo formado por 5 voluntarios sanos (3 varones y 2 mujeres) de edades comparables a las de los pacientes. Las determinaciones de la actividad enzimática de estos controles fueron llevadas a cabo simultáneamente a las de los pacientes, y mediante técnicas idénticas.

Resultados

En la tabla I se muestran los valores de actividad transcetolasa en micromoles/hora/g de hemoglobina, correspondientes a los 5 sujetos controles y a los 11 pacientes con insuficiencia renal en programa de diálisis. Se presentan las cifras correspondientes a las tomas realizadas inmediatamente antes y después de la sesión de hemodiálisis. Todos los valores corresponden a dos sistemas de determinación de la actividad enzimática: los medidos a través de la producción de hexosas, y los determinados mediante el cálculo del consumo de pentosas.

Como puede apreciarse, los pacientes con in-

TABLA I

Producción de hexosas					Consumo de pentosas			
Controles		Pacientes			Controles		Pacientes	
			Pre-D	Post-D			Pre-D	Post-D
1)	4,57	1)	20,85	15,07	1)	32,00	69,37	42,56
2)	4,86	2)	16,44	20,32	2)	26,86	96,06	56,25
3)	9,60	3)	12,44	10,87	3)	42,26	49,03	40,38
4)	6,64	4)	11,23	8,80	4)	43,96	50,00	33,75
5)	3,75	5)	14,00	16,81	5)	20,19	60,25	33,33
	—	6)	7,10	7,93	6)	—	60,00	31,90
	—	7)	13,19	10,66	7)	—	45,20	43,94
	—	8)	16,65	18,87	8)	—	60,50	71,25
	—	9)	8,81	10,22	9)	—	50,36	42,00
	—	10)	14,87	20,06	10)	—	37,25	61,01
	—	11)	13,89	21,06	11)	—	44,57	60,00
X	5,88		13,58 *	14,60 *		33,05	56,59 *	46,94 *
S.D.	2,32		3,79	5,03		10,10	15,96	13,14

Valores de actividad transcetolasa en $\mu\text{mol/h/g}$ de hemoglobina, correspondientes a 5 controles normales y 11 pacientes con IRC en hemodiálisis (tomas antes y después de la sesión de hemodiálisis), medidos a través de la producción de hexosas, y del consumo de pentosas. Medias y desviaciones típicas de los valores señalados. Las medias señaladas con un asterisco (*) difieren significativamente de los controles.

suficiencia renal presentan una actividad enzimática significativamente superior a la de los controles normales, tanto en la muestra de sangre tomada antes como en la tomada después de la sesión de hemodiálisis. Ello ocurre tanto con respecto a los valores del consumo de pentosas, como a los de la producción de hexosas, existiendo una buena correlación entre ambos procedimientos. La actividad T.K. medida a través de la formación de hexosas fue de $13,58 \pm 3,79$ prediálisis, y $14,60 \pm 5,03$ postdiálisis ($\mu\text{mol/h/g Hb.}$), significativamente superiores a los valores controles de $5,88 \pm 2,32$ $\mu\text{mol/h/g Hb.}$, siendo el valor de p inferior a 0,001 en ambos casos. Los valores pre y postdiálisis no difieren significativamente entre sí. En cuanto a la determinación del consumo de pentosas, los pacientes presentaron una actividad de $56,59 \pm 15,96$ prediálisis, y $46,94 \pm 13,14$ postdiálisis ($\mu\text{mol/h/g Hb.}$), también ambas significativamente superiores al grupo control de $33,05 \pm 10,10$ $\mu\text{mol/h/g Hb.}$ ($p < 0,001$ y $< 0,01$, respectivamente).

Aunque los valores hallados a través de ambos procedimientos analíticos son bastante diferentes, como era de esperar por la existencia de otras vías metabólicas, existe una aceptable correlación entre ambos.

En la tabla II se muestran los valores de actividad del enzima de los casos 1 y 11 de la tabla anterior, después de haber realizado la in-

cubación de los hematíes prediálisis en presencia de suero pre y postdiálisis, y de hematíes postdiálisis con suero postdiálisis. Como puede verse, no parece existir ninguna influencia detectable del suero del enfermo sobre la actividad del enzima eritrocítico.

Discusión

La actividad metabólica de la vía de las pentosa-fosfatos resulta esencial para garantizar la protección del hematíe frente a la acción de los compuestos oxidantes, a través de la formación de NADPH, que a su vez mantiene la reducción del glutatión (14). En los pacientes con IRC, como hemos señalado, parece tener lugar una reducción significativa del reciclaje de la glucosa a través de este circuito metabólico, como se puede demostrar mediante el empleo de glucosa marcada con carbono radiactivo (10). Ello condiciona una especial sensibilidad de los eritrocitos del urémico a los agentes oxidantes, manifestada por la positividad del test del ascorbato-cianuro. Esta anomalía metabólica parece claramente relacionada con el acortamiento de la supervivencia de los hematíes, así como con la frecuente presencia de cuerpos de Heinz en estas circunstancias (15).

Estos hechos justifican el interés en el estudio de los sistemas enzimáticos que intervienen en la mencionada vía metabólica. Se ha comprobado la normalidad funcional de la mayor parte de tales enzimas, al menos en lo que respecta a su actividad en presencia del exceso de sustrato (25). Por lo que respecta a la actividad enzimática transcetolasa, sin embargo, existen notorias disparidades. Así, el grupo de Lonegan (16-18), encuentra una disminución significativa de la misma, que mejora después de la sesión de hemodiálisis, y, además, señalan una actividad inhibitoria del plasma urémico sobre la función del enzima. Por el contrario, otros autores (19-21), encuentran que dicha actividad enzimática está normal o incrementada en la uremia, y que la hemodiálisis no modifica significativamente su función, poniéndose en duda la actividad inhibitoria del plasma urémico (21).

Las disparidades mencionadas no son fácilmente explicables, ya que la metodología no difiere notablemente en la mayoría de los grupos de trabajo. Generalmente, se utiliza la determinación de la cantidad de sedoheptulosa-7-fosfato (S-7-P) formada durante la incubación del hemolizado en exceso de pentosa (26). La actividad enzimática es detenida por precipitación de las proteínas, después de un determinado período de tiempo, midiéndose un reactante en una reacción posterior. Por ello, la cuantificación de S-7-P puede no resultar muy apropiada, dado

TABLA II

Paciente núm. 1

Incubación:	Producción hexosas	Consumo pentosas
Hematíes lavados	20,85	69,37
Hem. pre-Plasma pre	23,00	58,96
Hem. pre-Plasma post	16,45	68,28
Hem. post-Plasma post	22,78	70,26

Paciente núm. 11

Incubación:	Producción hexosas	Consumo pentosas
Hematíes lavados	13,89	44,57
Hem. pre-Plasma pre	23,34	48,46
Hem. pre-Plasma post	20,93	61,71
Hem. post-Plasma post	25,58	72,00

Valores de actividad transcetolasa en $\mu\text{mol/h/g}$ de hemoglobina, correspondientes a los casos números 1 y 11, determinada a través de la medición de la producción de hexosas y del consumo de pentosas, en el hemolizado de hematíes lavados, y en presencia de suero del propio paciente de la toma pre y postdiálisis, así como hematíes postdiálisis con suero postdiálisis. Aunque se trata solamente de dos pacientes, parece que no existe inhibición del enzima por la presencia del suero en ninguna de las combinaciones examinadas.

que no se acumula necesariamente en una cuantía proporcional a su producción, sino que es metabolizada durante el curso de la incubación.

En vista de ello, nosotros hemos preferido la utilización de un procedimiento diferente, descrito por Brin (22), que mide la concentración de pentosas mediante el reactivo del orcinol; así, se puede conocer la cuantía de consumo de la ribosa-5-P añadida en exceso, la cual guardará necesariamente relación con la actividad T.K. Además, determinamos la cantidad de hexosas que se produce en el sistema, ya que éstas pueden ser consideradas prácticamente el producto final de la reacción enzimática.

Los resultados obtenidos mediante estas dos mediciones difieren entre sí, como era de esperar, dada la existencia de otras vías de transformación de la pentosa y el reciclaje del sistema, pero guardan una relación muy aceptable. Nosotros hallamos una actividad transcetolasa muy incrementada en los hematíes de los pacientes con IRC, tanto antes como después de la sesión de hemodiálisis. Ambos valores difieren significativamente de los correspondientes al grupo control, tanto los obtenidos midiendo el consumo de pentosas como midiendo la producción de hexosas. Por otra parte, los valores no se modifican con la hemodiálisis. Estos resultados coinciden, pues, con los de Kopple y cols., y difieren absolutamente de los del grupo de Lonegan (16-18).

La inhibición de actividad enzimática por el suero urémico no puede ser descartada en base a los resultados de los dos casos estudiados en este sentido, que se muestran en la tabla II, aunque en todo caso las diferencias en la actividad T.K. no tienen significación estadística. En este sentido, se requieren posteriores estudios, que estamos llevando a cabo actualmente.

La tiamina (vitamina B₁) actúa como coenzima de la transcetolasa; la determinación de la actividad de este enzima se ha demostrado de utilidad para el diagnóstico de los estados carenciales de esta vitamina. Este hecho debe ser tenido en consideración a la hora de buscar una explicación para los valores supranormales hallados en el presente estudio, dado que todos los pacientes recibían un preparado polivitamínico, que aportaba unos 10 mg diarios de tiamina a cada uno de ellos. De todas formas, la adición de tiamina no parece capaz de incrementar la actividad enzimática hasta este extremo (22). Por otra parte, cabe la posibilidad de relacionar el incremento en el funcionamiento de la T.K. con la propia anemia, y con la presencia de una población eritrocítica más joven, como ha sido señalado para la G-6-PD en las mismas circunstancias (27).

Es necesario señalar que la demostración de una actividad enzimática «normal» o «aumenta-

da», en presencia de concentraciones del sustrato (ribosa-5-P) muy altas, no implica necesariamente que la actividad del enzima sea normal o alta cuando la reacción tiene lugar con concentraciones del sustrato más próximas a los límites fisiológicos. La actividad fisiológica de los enzimas del hematíe no ha sido estudiada para ninguno de ellos, en los eritrocitos de pacientes con IRC, en estas condiciones. Se ha comprobado, sin embargo, la veracidad de tal afirmación en otras circunstancias, por ejemplo respecto a pacientes con deficiencia heredada de piruvatoquinasa. Resta, por ello, la posibilidad de un funcionamiento defectuoso de la T.K. en condiciones más fisiológicas, que será preciso aclarar estudiando la reacción con diferentes concentraciones del sustrato.

Independientemente de su mecanismo, la disminución del metabolismo de la glucosa a través del shunt de las pentosa-fosfatos tiene importantes consecuencias clínicas, especialmente en lo que respecta a la supervivencia de los hematíes. Por otra parte, merece la pena señalar la posible relación existente entre la disminución de actividad T.K. a nivel del tejido nervioso periférico y el desarrollo de neuropatía en la insuficiencia renal (28, 29).

En los pacientes con IRC es relativamente frecuente la presentación de crisis hemolíticas tras la administración de algún fármaco oxidante, generalmente sulfamidas (6, 30). En algunas unidades de diálisis se ha señalado la presencia de algún compuesto oxidante en el dializado, capaz de desencadenar un episodio hemolítico en el paciente (31, 32), habiéndose identificado tales compuestos con las cloraminas (33), que se forman en el agua urbana tratada con cloro y amoníaco. La presencia de cloraminas en el baño de diálisis se ha puesto en relación con la aparición de cuerpos de Heinz en los hematíes, así como con inhibición del metabolismo de la glucosa por la vía de las pentosa-fosfatos (31). Así, pues, esta sustancia ejerce su efecto deletéreo a través de dos mecanismos: oxidación de la hemoglobina a metahemoglobina, e inhibición de los hematíes para defenderse del daño oxidativo (34). Se ha llegado a la conclusión de que la adición de ácido ascórbico (vitamina C) al dializado (unos 2 g para 120 litros, 1,7 mg/dl) es capaz de neutralizar el efecto tóxico de las cloraminas (34). El tratamiento del agua mediante el proceso de ósmosis inversa no es suficiente para evitar el daño de los hematíes, mientras que el fenómeno desaparece después de la filtración del agua a través de resinas o carbón activado (33, 35).

El agua urbana de Madrid, en donde hemos llevado a cabo nuestra experiencia, contiene cantidades significativas de cloraminas, habiéndose hallado en una concentración de 0,25 a 1,04

p.p.m. (36). En un grupo amplio de pacientes incluidos en dos programas de hemodiálisis en esta ciudad, se ha comprobado una mejoría significativa del hematócrito tras el tratamiento de los pacientes, o la adición al dializado de vitamina C, así como la capacidad del dializado que contiene cloraminas para inducir una positividad del test de cianuro-ascorbato en los hematíes incubados en su presencia (36). Actualmente, resulta indiscutible el beneficio de la adición de vitamina C al dializado, en las localidades en las que el agua contenga cloraminas. Por lo que respecta a la actividad T.K., las cloraminas no parecen capaces de provocar modificaciones significativas, ya que los valores prediálisis y post-diálisis no han diferido entre sí.

En conclusión, de los resultados del presente trabajo, se deduce la existencia de una actividad transcetolasa supranormal en los hematíes de pacientes con IRC, tanto antes como después de la diálisis, al menos en lo que respecta a la actividad máxima del enzima en presencia de un exceso de sustrato. La reducción del metabolismo de la glucosa a través del shunt de las pentosa-fosfatos, no puede depender, entonces, del déficit de este sistema enzimático. Cabe relacionar el trastorno con un fenómeno más general de deficiente utilización de la glucosa en el hematí urémico (12) en relación con algún factor plasmático lentamente dializable, tal como se ha señalado en leucocitos incubados en presencia de plasma urémico (37). Asimismo, debe ser tenida en consideración la posibilidad de inhibición metabólica en relación con compuestos oxidantes presentes en el líquido de diálisis, como es el caso de las cloraminas. Realmente, hasta el momento presente, no disponemos de datos para interpretar adecuadamente el porqué de la alteración del metabolismo de la glucosa en el hematí del enfermo con insuficiencia renal.

Bibliografía

1. Callen, I. R. y Limarzi, L. R.: Blood and bone marrow studies in renal disease. *Amer. J. Clin. Path.*, 20:3, 1950.
2. Eschbach, J. W.: Anemia. *En: Clinical aspects of uremia and dialysis*. Edit. por Massry y Sellers; pág. 146; Thomas, Springfield (Ill.), 1976.
3. Naets, J. P.: Hematologic disorders in renal failure. *Nephron*, 14:181, 1975.
4. Carrera, F., Del Río, A., Díaz Mediavilla, J. y Espinos, D.: Actividad eritropoyética plasmática en la insuficiencia renal crónica. *Proc. IX Reunión S. E. Nefrol.*; pág. 235, Valencia, 1976.
5. Shaw, A. B.: Hemolysis in chronic renal failure. *Brit. Med. J.*, 1:213, 1967.
6. Eklund, S., Johansson, S. V. y Stranberg, O.: Anemia in uremia. *Acta Med. Scand.*, 190:435, 1971.
7. Loge, J. P., Lange, R. D. y Moore, C. V.: Characteri-

- zation of the anemia associated with chronic renal insufficiency. *Amer. J. Med.*, 24:4, 1958.
8. Bergstrom, J. y Furst, P.: Uremic middle molecules. *Clin. Nephrol.*, 5:143, 1976.
9. Von Hartitzsch, B., Carr, D., Kjellstrand, C. M. y Kerr, D. N. S.: Normal red cell survival in well-dialyzed patients. *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*, 19:471, 1973.
10. Yawata, Y., Howe, R. y Jacob, H. S.: Abnormal red cell metabolism causing hemolysis in uremia: A defect potentiated by tap water hemodialysis. *Ann. Intern. Med.*, 79:362, 1973.
11. Smith, E. K. y Welt, L. G.: The red blood cell as a model for the study of uremic toxins. *Arch. Intern. Med.*, 126:827, 1970.
12. Morgan, J. M. y Morgan, R. E.: Study of the effects of uremic metabolites on erythrocyte glycolysis. *Metabolism*, 13:629, 1964.
13. Jacob, H., Yawata, Y. y Howe, R.: Red cell hexosemonophosphate shunt deficiency in uremia. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 28:133, 1972.
14. Beutler, E.: Genetic disorders of red cell metabolism. *Med. Clin. N. Amer.*, 53:813, 1969.
15. Jacob, H. S. y Jandi, J. H.: A simple visual screening test for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency employing ascorbate and cyanide. *New Eng. J. Med.*, 274:1162, 1966.
16. Lonigan, E. T., Semar, M. y Lange, K.: A dialyzable toxic factor in uremia. *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*, 16:269, 1970.
17. Lonigan, E. T., Semar, M. y Lange, K.: Transketolase activity in uremia. *Arch. Intern. Med.*, 126:851, 1970.
18. Lonigan, E. T., Semar, M., Sterzel, R. B., Treser, G., Needle, M. A., Voyles, L. y Lange, K.: Erythrocyte transketolase activity in dialyzed patients. *New Eng. J. Med.*, 284:1399, 1971.
19. Markkanen, T.: Transketolase activity of red blood cells in conditions of haematological interest. *Acta Haemat.*, 39:321, 1968.
20. Rizzo, S. C. y Varasi, C.: Valutazione dello stato nutrizionale tiaminico di soggetti uremici mediante determinazione dell'attività transchetolásica eritrocitaria. *Min. Nefrol.*, 16:301, 1969.
21. Kople, J. D., Dirige, O. V., Jacob, M., Wang, M. y Swendseid, M. E.: Transketolase activity in red blood cells in chronic uremia. *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*, 18:250, 1972.
22. Brin, M.: Transketolase. *En: «Methods of enzymatic analysis»*; editado por Bergmeyer, H. U.; vol. 2, pág. 703; Acad. Press; Nueva York, 1974.
23. Warnock, L. G.: A new approach to erythrocyte transketolase measurement. *J. Nutr.*, 100:1057, 1970.
24. Lang, G. y Michal, G.: D-glucose-6-phosphate and D-fructose-6-phosphate. *En: «Methods of enzymatic analysis»*; editado por Bergmeyer, H. U.; vol. 2, pág. 1238; Acad. Press; Nueva York, 1974.
25. Stuart, J., Skowron, P. N., Kramer, J. J. y Nelstrop, G. A.: Erythroid-cell enzyme activity in chronic renal failure. *Lancet*, 2:297, 1968.
26. Brin, M.: Transketolase: Clinical aspects. *En: Enzymology*; edit. por Willis y Wood; pág. 506; Acad. Press; Nueva York, 1966.
27. Mellisinos, K. G., Vlassopoulos, K. S., Drivas, G. J. y Tsoukandas, A. G.: G-6-PD activity in the red cells in chronic renal failure. *Nephron*, 18:156, 1977.
28. Sterzel, R. B., Semar, M., Lonigan, E. T., Treser, G. y Lange, K.: Relationship of nervous tissue transketolase to the neuropathy in chronic uremia. *J. Clin. Invest.*, 50:2295, 1971.
29. Del Río, A., Carrera, F., Rico, H., Sánchez Varela, J. M. y Díaz Mediavilla, J.: Algunas consideraciones sobre la patogenia de la neuropatía periférica

- en la insuficiencia renal. *Gac. Med. Esp.*, 52:312, 1978.
30. De Leeuw, N. K. M., Shapiro, L. y Lowenstein, L.: Drug-induced hemolytic anemia. *Ann. Intern. Med.*, 58:592, 1963.
 31. Yawata, Y., Kjellstrand, C. M., Buselmeier, T. J., Howe, R. y Jacob, H.: Hemolysis in dialyzed patients: Tap water-induced red blood cell metabolic deficiency. *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*, 18:301, 1971
 32. Kaplan, M. E., Masler, D. S. y Brown, D. C.: Oxidative denaturation of hemoglobin in hemodialyzed patients. *Clin. Res.*, 20:762, 1972.
 33. Eaton, J. W., Kolpin, C. F., Swofford, H. S., Kjellstrand, C. M. y Jacob, H. S.: Chlorinated urban water: A cause of dialysis-induced hemolytic anemia. *Science*, 181:463, 1973.
 34. Kjellstrand, C. M., Eaton, J. W., Yawata, Y., Swofford, H., Kolpin, C. F., Buselmeier, T. J., Von Hartitzsch, B. y Jacob, H. S.: Hemolysis in dialyzed patients caused by chloramines. *Nephron*, 13:427, 1974.
 35. Jacob, H. S., Eaton, J. W. y Yawata, Y.: Shortened red blood cell survival in uremic patients: Beneficial and deleterious effects of dialysis, *Kidney Int.*, suppl. 2:139, 1975.
 36. Botella, J., Traver, J. A., Sanz Guajardo, D., Torres, M. T., Sanjuan, I. y Zabala, P.: Chloramines, an aggravating factor in the anemia of patients on regular dialysis treatment. *Proc. E.D.T.A.*, 13:192, 1976.
 37. Tanaka, K. R. y Davidson, W. D.: Effect of uremic plasma on pentose phosphate pathway (PPP) in human granulocytes. *Clin. Res.*, 20:165, 1972.