

Contribución Especial

Rol de la bomba Na^+/K^+ ATPasa en la regulación iónica y el equilibrio homeostático celular

Role of the Na^+/K^+ ATPase Pump in Ionic Regulation and Cellular Homeostasis

Mesias Mendieta Valeria Rubi^{1,a}; Miranda Rojas José Daniel^{1,a}; Montoya Abanto Julio César^{1,a}

Filiación:

1. Universidad Nacional del Santa, Nuevo Chimbote, Perú
- a. Estudiante de medicina

Correspondencia: Mesias Mendieta, Valeria Rubi, 0202424030@uns.edu.pe.

ID ORCID del autor

Mesias Mendieta, Valeria Rubi
Miranda Rojas José Daniel
Montoya Abanto Julio César

<https://orcid.org/0009-0004-9767-4534>
<https://orcid.org/0009-0005-5180-9445>
<https://orcid.org/0000-0003-0126-7615>

Declaración de autoría: Los autores declaran que participaron en conceptualización, metodología, software, investigación, curación de datos, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Declaración de conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales o institucionales que puedan influir en los resultados o interpretación del estudio.

Financiamiento: El presente estudio fue financiado con recursos propios del autor y no contó con financiamiento externo de instituciones públicas o privadas.

Recibido: 09-12-2025.

Aceptado: 15-12-2026.

Publicado: 30-06-2026.

RESUMEN

La Na^+/K^+ -ATPasa es una proteína transmembranal esencial para el mantenimiento de la homeostasis celular mediante la regulación de los gradientes electroquímicos de sodio y potasio. El objetivo de esta revisión fue analizar la evidencia científica reciente sobre el papel de la bomba Na^+/K^+ -ATPasa en la regulación iónica y el equilibrio homeostático celular, considerando su estructura molecular, mecanismo de transporte activo, regulación fisiológica y participación en procesos fisiopatológicos. Se realizó una revisión narrativa de la literatura utilizando publicaciones científicas recientes relacionadas con fisiología celular, biología molecular y enfermedades asociadas a la disfunción de esta bomba iónica. La evidencia demuestra que la Na^+/K^+ -ATPasa no solo mantiene el potencial de membrana, el volumen celular y el transporte activo secundario, sino que también participa en mecanismos de señalización intracelular, regulación metabólica y adaptación a diferentes demandas tisulares. Asimismo, su actividad depende de la interacción entre las subunidades α , β y las proteínas reguladoras FXYD, las cuales modulan sus propiedades funcionales según el tipo celular. Alteraciones en su funcionamiento secundarias a hipoxia, acidosis o déficit energético favorecen el desequilibrio hidroelectrolítico, edema celular y disfunción de órganos como cerebro, corazón y riñón. En conjunto, la Na^+/K^+ -ATPasa constituye un componente central de la fisiología celular y un potencial blanco terapéutico para enfermedades cardiovasculares, neurológicas y renales asociadas con alteraciones del equilibrio iónico.

Palabras clave: Na^+/K^+ -ATPasa; Homeostasis; Transporte activo; Canales iónicos; Fisiología celular (**Fuente:** DeCS-BIREME)

ABSTRACT

Na^+/K^+ -ATPase is an essential transmembrane protein responsible for maintaining cellular homeostasis through the regulation of sodium and potassium electrochemical gradients. This review aimed to analyze recent scientific evidence regarding the role of Na^+/K^+ -ATPase in ionic regulation and cellular homeostasis, focusing on its molecular structure, active transport mechanism, physiological regulation, and involvement in pathological processes. A narrative review of the literature was conducted using recent publications in cellular physiology, molecular biology, and diseases associated with Na^+/K^+ -ATPase dysfunction. Current evidence demonstrates that Na^+/K^+ -ATPase not only maintains membrane potential, cell volume, and secondary active transport but also participates in intracellular signaling pathways, metabolic regulation, and tissue-specific adaptive responses. Its activity is finely regulated by the interaction of the α and β catalytic subunits with FXYD regulatory proteins, which modulate pump function according to cellular requirements. Impaired Na^+/K^+ -ATPase activity resulting from hypoxia, acidosis, or energy depletion disrupts ionic balance, promotes cellular edema, and contributes to dysfunction of major organs, including the brain, heart, and kidneys. Overall, Na^+/K^+ -ATPase represents a fundamental regulator of cellular physiology and a promising therapeutic target for cardiovascular, neurological, and renal disorders associated with impaired ionic homeostasis.

Keywords: sodium-Potassium-Exchanging ATPase; Homeostasis; Active Transport; Ion Channels; Cell Physiology. (**Source:** MeSH-NLM)

INTRODUCCIÓN

La bomba de sodio-potasio constituye uno de los principales mecanismos de transporte activo de la célula eucariótica y desempeña un papel esencial en la regulación iónica y en el mantenimiento de la homeostasis celular. Esta proteína transmembranal utiliza la energía liberada de la hidrólisis de ATP para expulsar tres iones sodio (Na^+) fuera de la célula e incorporar dos iones potasio (K^+) hacia su interior, estableciendo así gradientes electroquímicos fundamentales que permiten la excitabilidad eléctrica, la transmisión sináptica, la contracción muscular y el transporte activo secundario de diversos solutos (1). Dichos gradientes representan la base del equilibrio osmótico y del volumen celular, ya que la acumulación intracelular de Na^+ generaría un flujo osmótico de agua hacia el interior, provocando edema y daño estructural. En consecuencia, la Na^+/K^+ -ATPasa actúa como un regulador dinámico del contenido iónico y del volumen celular,

preservando las condiciones fisiológicas necesarias para el funcionamiento estable de la célula (2).

La regulación iónica mediada por esta bomba es fundamental para conservar las concentraciones intracelulares de Na^+ y K^+ en niveles compatibles con la actividad enzimática, la polaridad de membrana y la osmorregulación. A nivel molecular, la actividad de la Na^+/K^+ -ATPasa está modulada por la disponibilidad de ATP, las concentraciones de iones, las subunidades α y β , y las proteínas accesorias de la familia FXYD, las cuales ajustan la afinidad de la bomba frente a distintos estímulos fisiológicos (3). Esta regulación fina permite que la bomba responda a las demandas metabólicas de cada tejido. Por ejemplo, en neuronas y cardiomiocitos, donde los gradientes iónicos determinan la excitabilidad y la contracción, la NKA mantiene la estabilidad eléctrica frente a variaciones en el consumo energético (1).

En términos de homeostasis celular, la Na^+/K^+ -ATPasa participa activamente en la regulación del volumen celular, proceso que equilibra la entrada y salida de agua en respuesta a cambios osmóticos externos. Cuando la célula se expone a un medio hipotónico, la bomba contribuye a la fase de regulatory volume decrease (RVD) al favorecer la salida de Na^+ y la restauración del volumen normal. Este mecanismo es crucial para prevenir la lisis celular y preservar la integridad de las membranas. Asimismo, durante condiciones de hipoxia o acidosis, la actividad de la NKA puede verse reducida, lo que altera el equilibrio osmótico y promueve disfunción celular, fenómeno descrito en patologías como el edema pulmonar o el daño isquémico (4).

En el contexto clínico, se ha evidenciado que la alteración de la Na^+/K^+ -ATPasa repercute directamente en el balance hidroelectrolítico y en la homeostasis sistémica. En el riñón, su disfunción modifica la reabsorción de sodio y agua, contribuyendo al desarrollo de hipertensión sensible a la sal y edema (5). En el sistema nervioso, el fallo en la regulación iónica mediada por la bomba puede generar hiperexcitabilidad neuronal y contribuir a trastornos neurodegenerativos (6). Estas evidencias confirman que la Na^+/K^+ -ATPasa no solo mantiene la estabilidad iónica y osmótica intracelular, sino que también constituye un punto de convergencia entre el metabolismo energético, la señalización celular y la fisiología sistémica.

La bomba sodio-potasio constituye un componente esencial para el mantenimiento del balance iónico y eléctrico de la célula, permitiendo funciones fundamentales como la contracción muscular, la excitabilidad neuronal, la conducción de impulsos y el transporte de nutrientes. Su acción es indispensable para conservar las diferencias de concentración de Na^+ y K^+ a través de la membrana plasmática, condición necesaria para sostener la actividad vital de tejidos de alta demanda energética como el tejido nervioso y el tejido muscular. No obstante, a pesar de la evidencia consolidada sobre su papel como bomba iónica primaria, persisten vacíos en la comprensión de los mecanismos que regulan su actividad bajo distintas condiciones fisiológicas y patológicas.

Recientemente se ha planteado que, además de su función tradicional de transporte activo, la Na^+/K^+ -ATPasa podría participar en procesos celulares complementarios como la señalización, aunque este aspecto aún no se encuentra completamente

esclarecido ni definido. La información disponible es todavía fragmentaria y no permite determinar con precisión el alcance real de dichas funciones adicionales. Esta falta de claridad dificulta interpretar con exactitud su relevancia en determinadas alteraciones celulares y sistémicas, y resalta la necesidad de revisar de forma integrada los fundamentos estructurales y funcionales que explican su participación en la homeostasis interna. Bajo este contexto, surge la interrogante central que orienta el presente trabajo: ¿Cómo actúa la bomba sodio-potasio en la regulación de canales iónicos y en el mantenimiento del equilibrio homeostático celular? Resolver esta cuestión resulta esencial para comprender con mayor profundidad el papel que desempeña la Na^+/K^+ -ATPasa como eje regulador del balance electroquímico que sustenta el funcionamiento global de la célula.

El estudio del presente informe surge de la necesidad de comprender a profundidad los mecanismos que sostienen la homeostasis iónica y eléctrica de la célula, procesos necesarios como la excitabilidad neuronal, la contracción muscular y la regulación del volumen celular (2). La elección de este tema se fundamenta en su papel central dentro de la fisiología celular, así como en las evidencias recientes que demuestran que esta bomba Na^+/K^+ ATPasa no solo funciona como una bomba iónica, sino también como una plataforma de señalización capaz de modular procesos metabólicos y génicos (7).

La investigación se justifica teóricamente por el interés en redefinir la función de la Na^+/K^+ ATPasa desde una visión integrativa, que conecte su papel bioenergético con su función reguladora en la comunicación celular. Este enfoque permite explicar cómo su disfunción contribuye a alteraciones fisiológicas y patológicas, como trastornos neuromusculares, cardiovasculares y renales (5).

En consecuencia, analizar y revisar la evidencia reciente sobre esta bomba iónica es relevante no solo para actualizar los fundamentos de la fisiología celular, sino también para ampliar la comprensión de los mecanismos de señalización y regulación metabólica que determinan el equilibrio homeostático. De este modo, el trabajo aporta una base teórica sólida para futuras investigaciones biomédicas orientadas a la preservación de la función celular y la salud sistémica.

TEXTO DE REVISIÓN

Antecedentes

En los últimos años, la investigación sobre la Na^+/K^+ -ATPasa se ha centrado en comprender con mayor precisión su papel esencial en la regulación iónica y el equilibrio homeostático celular. La literatura moderna reconoce que el mantenimiento de gradientes de sodio y potasio constituye un pilar

fisiológico indispensable para la estabilidad eléctrica, osmótica y volumétrica de las células. Los avances estructurales más relevantes provienen de estudios de criomicroscopía electrónica, las cuáles han permitido describir con alta resolución distintas conformaciones funcionales de la Na^+/K^+ -ATPasa, lo que permitió entender cómo los cambios

estructurales coordinan la unión y el transporte de Na^+ y K^+ a través de la membrana plasmática (8). Del mismo modo, investigaciones moleculares recientes han profundizado en el mecanismo de compuerta que regula el acceso de los iones a los sitios catalíticos, profundizando en la dinámica molecular que permite a la bomba sostener gradientes iónicos frente a variaciones fisiológicas (9).

En cuanto a la especialización tisular, estudios previos demostraron que las isoformas de la subunidad α poseen funciones específicas. Zhang et al., evidenciaron que la isoforma $\alpha 3$ es fundamental para mantener la estabilidad del gradiente iónico en neuronas, permitiendo la recuperación eficiente después de la actividad eléctrica (6). Investigaciones más recientes, como la de Abe et al., ampliaron este conocimiento al describir la estructura detallada de la isoforma $\alpha 4$, proporcionando evidencia de que las variaciones en afinidad y velocidad de transporte permiten adaptaciones particulares en tejidos con alta carga iónica (10).

Otro eje de investigación relevante se centra en la relación entre la actividad de la NKA y el metabolismo energético. Se ha encontrado que la alteración de los gradientes de sodio modifica procesos metabólicos como la glucólisis, lo que evidencia que la bomba no solo sostiene el equilibrio iónico, sino que participa activamente en la regulación de la demanda energética celular. Dicho efecto cobra mayor importancia en tejidos de alta actividad eléctrica o contráctil, como el cardíaco y el nervioso, donde la generación de ATP es un requisito constante (11).

Asimismo, los antecedentes resaltan el rol de la Na^+/K^+ -ATPasa en la regulación del volumen celular y la homeostasis osmótica. Se ha descrito que la inhibición de esta bomba ocasiona acumulación intracelular de sodio, ingreso de agua, edema celular y despolarización progresiva, afectando la viabilidad y función tisular. Este fenómeno es especialmente crítico en neuronas, miocitos y células renales, donde el equilibrio osmótico es indispensable para la actividad fisiológica normal (12).

De forma complementaria, estudios actuales muestran que la bomba participa activamente en la reabsorción de sodio y agua en tejidos como el riñón. Mukherji et al., evidenciaron que la modulación de la actividad de la bomba en el túbulo proximal puede modificar directamente la reabsorción de sodio, con implicancias en el equilibrio hidroelectrolítico y la estabilidad del volumen extracelular (5).

Marco teórico

Estructura molecular de la bomba Na^+/K^+ ATPasa

La Na^+/K^+ -ATPasa (NKA) es una ATPasa de tipo P transmembrana que funciona como un

heterocomplejo proteico importante para la homeostasis iónica en células eucariotas. Su estructura básica está formada por al menos dos subunidades obligatorias: la subunidad α (catalítica) y la subunidad β (glicoproteica), además de asociarse con miembros reguladores de la familia FXYD que modulan las propiedades cinéticas y la localización tisular de la bomba. La subunidad α contiene los dominios citosólicos responsables de la unión y la hidrólisis de ATP, el residuo Asp que se fosforila durante el ciclo de transporte y los sitios de unión para Na^+ , K^+ y cardiotónicos (ouabaina). La β facilita el plegamiento, el ensamblaje y el tráfico de la α hacia la membrana plasmática, así como la estabilidad funcional del complejo. Además, las proteínas FXYD (γ -subunidad) actúan como moduladores tisulares finos que alteran la afinidad por iones y la sensibilidad a ATP según el tipo celular (8).

La NKA humana en varios estados conformacionales (E1 , E1-ATP , E1-3Na , E2-2K , etc.), proporcionando una visión atómica de los canales de acceso iónico, los contactos transmembrana y los cambios conformacionales que conectan la hidrólisis de ATP con el movimiento de los iones. Estas estructuras muestran cómo hélices transmembrana específicas forman cavidades de unión a Na^+ y K^+ y cómo la reordenación de dominios citosólicos (N, P y A) impulsa la transición $\text{E1} \leftrightarrow \text{E2}$ durante el ciclo de Post-Albers. Tales datos resolutivos han llenado huecos críticos en la comprensión del "gating" citoplasmático y extracelular que controla la entrada/salida iónica (9).

La existencia de isoformas de la subunidad α ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$) y de la β ($\beta 1$ – $\beta 3$) aporta especialización funcional y distribución tisular: por ejemplo, $\alpha 1$ es ubiquitario y mantiene la homeostasis basal, $\alpha 2/\alpha 3$ están enriquecidas en tejidos excitables (músculo, cerebro) con propiedades cinéticas distintas que afectan la excitabilidad y la recuperación post-actividad. Estudios estructurales y funcionales recientes (incluyendo una estructura de la isoforma $\alpha 4$) indican que pequeñas variaciones en secuencia y en la interacción α - β modifican la afinidad iónica, la sensibilidad a cardiotónicos y la regulación por proteínas accesorias, explicando por qué distintas células requieren bombas con distinto "set" de propiedades (10).

Mecanismo de acción: transporte activo y uso de ATP

La Na^+/K^+ -ATPasa (NKA) es una ATPasa P-tipo que realiza transporte activo primario: por cada ciclo catalítico hidroliza una molécula de ATP y transporta tres Na^+ fuera de la célula y dos K^+ hacia el interior, lo que genera un flujo neto de carga positiva hacia el exterior y contribuye directamente a la polarización de la membrana. Esta estequiometría (3 Na^+ : 2 K^+ : 1 ATP) se mantiene bajo condiciones fisiológicas y es la base de su función electrogénica (12,13).

El ciclo funcional de la bomba sigue al modelo clásico E1/E2: en la conformación E1 la enzima presenta alta afinidad por Na^+ citosólico, se fosforila en un residuo de aspartato tras la hidrólisis de ATP y sufre un cambio conformacional a E2 que libera Na^+ al exterior. En la conformación E2 la afinidad por K^+ extracelular es mayor; la unión de K^+ promueve la defosforilación y el retorno a E1 liberando K^+ al interior. Estos intercambios dependen de cambios estructurales a distancia entre el sitio catalítico citosólico y los sitios de unión iónica transmembrana (12).

Evidencia estructural reciente estudios funcionales han precisado detalles del acoplamiento entre la hidrólisis de ATP (dominio citosólico) y los sitios de unión iónica en el dominio transmembrana, explicando cómo pequeñas remodelaciones conformacionales permiten la secuencia de unión, fosforilación, liberación iónica y regresión conformacional. Estos datos explican por qué alteraciones en subunidades o en la disponibilidad de nucleótido afectan la eficiencia del bombeo (8). Desde el punto de vista energético, la NKA consume una fracción significativa del ATP celular en tejidos de alta actividad (neuronas y músculo cardíaco), por lo que su actividad está íntimamente acoplada al metabolismo energético: aumentos sostenidos del consumo energético o de la demanda iónica pueden limitar la capacidad de la bomba, con consecuencias en excitabilidad y homeostasis osmótica. Estudios recientes discuten además cómo la carga metabólica del bombeo puede condicionar rutas metabólicamente adaptativas en células patológicas (11,14).

Gradientes electroquímicos y potencial de membrana

Los gradientes electroquímicos de un ion combinan dos fuerzas: el gradiente químico (diferencia de concentración) y la diferencia eléctrica (potencial eléctrico across membrana). El movimiento neto de un ion a través de la membrana viene descrito por la suma de estas fuerzas y puede expresarse cuantitativamente por la ecuación de Nernst (potencial de equilibrio para un ion) y por la ecuación de Goldman cuando intervienen múltiples iones permeables. Estas formulaciones permiten predecir hacia dónde tenderá el flujo iónico en ausencia de transporte activo (15).

En condiciones de reposo, la permeabilidad relativa al K^+ es la que más determina el potencial de membrana en reposo (V_m) y la NKA mantiene ese gradiente de concentración que sustenta esa permeabilidad efectiva: extrayendo Na^+ e introduciendo K^+ genera y preserva diferencias de concentración que, combinadas con la selectividad iónica de los canales, originan V_m típicos de cada tejido. Si la NKA falla o su actividad disminuye (p. ej. por hipoxia o falta de ATP), los gradientes se colapsan progresivamente, V_m se despolariza y las funciones excitables se alteran (5).

Los gradientes electroquímicos no sólo son esenciales para la excitabilidad: también impulsan transporte secundario (cotransportadores dependientes de Na^+ , como SGLT o NCX) y determinan el volumen celular al condicionar la osmolaridad intracelular. Por ejemplo, la acumulación de Na^+ intracelular atrae agua; la NKA previene esto retirando Na^+ y permitiendo el equilibrio osmótico (12).

La investigación reciente ha mejorado la medición del potencial de membrana a resolución unicelular (técnicas ópticas y de vida media fluorescente), lo que ha permitido observar heterogeneidad de V_m entre células y cómo cambios locales en gradientes iónicos modulan respuestas fisiológicas y de señalización. Además, trabajos de modelado muestran que los gradientes electroquímicos actúan como nodos de integración entre transporte, señalización y metabolismo, es decir, son mediadores rápidos y dinámicos de la respuesta celular a estímulos (16,17).

Regulación iónica y equilibrio osmótico celular

La regulación iónica celular es fundamental para mantener gradientes precisos de sodio, potasio, calcio y cloruro, que permiten sostener el potencial de membrana, la excitabilidad eléctrica y la señalización celular. Los gradientes iónicos son esenciales para procesos como la transmisión nerviosa, la contracción muscular y la secreción hormonal. Los canales y transportadores iónicos ajustan constantemente el flujo de iones según cambios en el entorno extracelular y las necesidades metabólicas, lo que asegura la estabilidad eléctrica y química del medio intracelular. La alteración de estos gradientes puede llevar a disfunción celular y enfermedades, como hipertensión o arritmias (2).

La homeostasis osmótica depende del movimiento de agua a través de la membrana plasmática en función de la concentración de solutos. Cuando existe un desequilibrio iónico entre el interior y el exterior de la célula, se generan cambios en el volumen celular por ósmosis, que pueden alterar la forma y función de la célula. La regulación osmótica permite prevenir la lisis en ambientes hipotónicos y la contracción celular en condiciones hipertónicas. Además, esta homeostasis es crucial para la estabilidad de tejidos como el epitelial renal, donde la concentración de solutos varía constantemente (18).

Para mantener el volumen celular frente a cambios osmóticos, las células activan transportadores iónicos y emplean osmólitos orgánicos como taurina, betaina y sorbitol. Estos osmólitos ayudan a equilibrar la presión osmótica sin alterar la concentración de electrolitos, protegiendo proteínas y membranas celulares de daños. Este mecanismo es especialmente importante en células del sistema nervioso y renal, que están expuestas a variaciones prolongadas de osmolaridad y

necesitan adaptaciones sostenidas para mantener su función fisiológica (19).

La Na^+/K^+ -ATPasa desempeña un papel central en la regulación fisiológica, no solo al mantener los gradientes iónicos necesarios para la homeostasis, sino también al participar en rutas de señalización intracelular que influyen en la contractilidad, diferenciación y supervivencia celular. Esta bomba consume ATP para transportar tres iones Na^+ fuera de la célula y dos K^+ dentro, generando el gradiente electroquímico que impulsa numerosos procesos secundarios, como el transporte de glucosa, aminoácidos y neurotransmisores (20).

Regulación de la actividad de la bomba: subunidades α , β y proteínas FXYD

La actividad de la Na^+/K^+ -ATPasa depende fundamentalmente de la subunidad α , que contiene el sitio de unión para Na^+ , K^+ y ATP, y actúa como el centro catalítico de la bomba. La subunidad α determina la afinidad de la bomba por los iones, su velocidad de transporte y su sensibilidad a inhibidores como la ouabaína. Diferentes isoformas de la subunidad α permiten adaptaciones específicas en distintos tejidos, lo que asegura que la regulación iónica se ajuste a las necesidades fisiológicas de cada célula (3).

La subunidad β de la Na^+/K^+ -ATPasa es esencial para la correcta plegación, ensamblaje y tráfico de la bomba hacia la membrana plasmática. Además, la subunidad β participa en la estabilización de la estructura de la bomba y en la regulación de su afinidad por sodio y potasio. Cambios en la expresión de la subunidad β pueden alterar la actividad de la bomba, afectando la homeostasis iónica y osmótica, y contribuyendo a patologías como hipertensión y edema (21).

Las proteínas FXYD actúan como moduladores de la Na^+/K^+ -ATPasa, alterando su afinidad por Na^+ y K^+ y ajustando su actividad según las necesidades del tejido. Estas proteínas transmembrana interactúan con la bomba de manera específica en diferentes órganos, regulando funciones como la contractilidad cardíaca, la excitabilidad neuronal y la reabsorción renal. La expresión diferencial de FXYD permite una adaptación fina y dinámica de la bomba en respuesta a hormonas y estímulos fisiológicos (3).

La actividad de la Na^+/K^+ -ATPasa también se regula mediante modificaciones postraduccionales, como fosforilación de la subunidad α o β . Estas modificaciones permiten un ajuste rápido de la bomba ante cambios del entorno celular, como variaciones de osmolaridad, estrés oxidativo o señales hormonales, optimizando el transporte iónico y protegiendo la célula de alteraciones en el volumen o la excitabilidad eléctrica (6).

Función en tejidos específicos: neuronas, miocitos, células renales

En las neuronas, la Na^+/K^+ -ATPasa es fundamental para mantener el potencial de membrana en reposo y permitir la generación y propagación del potencial de acción. La bomba regula la concentración intracelular de sodio y potasio, creando un gradiente electroquímico que facilita la entrada de calcio durante la despolarización y el reciclaje de neurotransmisores en las sinapsis. Su actividad modulada es esencial para procesos cognitivos, memoria y plasticidad sináptica, y alteraciones en la función de la bomba se relacionan con enfermedades neurodegenerativas y epilepsia (2).

En los miocitos cardíacos y esqueléticos, la Na^+/K^+ -ATPasa mantiene la excitabilidad eléctrica y la contractilidad al controlar la concentración de sodio intracelular, lo que a su vez regula indirectamente la entrada de calcio a través del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Este mecanismo es crítico para la fuerza de contracción y la sincronización del ritmo cardíaco. La disfunción de la bomba en miocitos puede provocar arritmias, insuficiencia cardíaca y alteraciones en la contractilidad muscular (3).

En las células renales, la Na^+/K^+ -ATPasa es esencial para la reabsorción de sodio y agua, lo que permite regular el volumen sanguíneo y la presión arterial. La bomba está localizada predominantemente en la membrana basolateral de los túbulos renales, generando el gradiente electroquímico que impulsa el transporte de solutos y la excreción de potasio y otros iones. Su actividad regulada por hormonas como la aldosterona y el péptido natriurético es crucial para mantener la homeostasis electrolítica y osmótica en el organismo (8).

La función de la Na^+/K^+ -ATPasa en neuronas también está involucrada en la protección frente a excitotoxicidad inducida por glutamato. La bomba ayuda a remover sodio intracelular excesivo y contribuye a mantener bajos los niveles de calcio citosólico, evitando la activación de cascadas apoptóticas. Esto es especialmente relevante en condiciones de isquemia cerebral, hipoxia o estrés oxidativo (4).

Alteraciones fisiopatológicas: hipoxia, acidosis, hipertensión, edema, neurodegeneración

Las alteraciones fisiopatológicas como la hipoxia, la acidosis, la hipertensión, el edema y los procesos neurodegenerativos ejercen efectos directos sobre la funcionalidad de la Na^+/K^+ -ATPasa, comprometiendo su papel esencial en la regulación iónica y en la preservación de la homeostasis celular. La hipoxia constituye uno de los factores más determinantes, ya que la disminución del aporte de oxígeno reduce la disponibilidad de ATP, molécula indispensable para el funcionamiento de esta bomba iónica. Como consecuencia, se produce una pérdida progresiva de los gradientes de sodio y potasio, lo que favorece la entrada de Na^+ y agua al interior celular y contribuye al desarrollo

temprano de edema citotóxico. Estudios experimentales han demostrado que la actividad de la Na⁺/K⁺-ATPasa puede modificarse de manera diferencial según la región del sistema nervioso en condiciones de hipoxia, lo que refleja un mecanismo adaptativo para la conservación energética y el mantenimiento del equilibrio iónico en situaciones de estrés metabólico (22,23).

La acidosis metabólica, frecuentemente asociada a fenómenos hipóxicos e isquémicos, también altera de manera significativa la función de la Na⁺/K⁺-ATPasa. La disminución del pH intracelular afecta la conformación estructural de la enzima y reduce su afinidad por ATP, disminuyendo su eficacia en el transporte activo de iones. Asimismo, se ha descrito que la acidosis modula vías de señalización que regulan la bomba mediante proteínas accesorias como las FXYD, generando un mayor desbalance iónico y favoreciendo la despolarización celular (3).

En el ámbito cardiovascular, la hipertensión arterial se relaciona estrechamente con la disfunción de la Na⁺/K⁺-ATPasa. Diversos moduladores endógenos, entre ellos esteroides cardiotónicos y hormonas vinculadas al eje renina-angiotensina, pueden inhibir o disminuir la expresión de la bomba en el músculo liso vascular. Este fenómeno incrementa las concentraciones intracelulares de Na⁺ y, de forma secundaria, de

Ca²⁺, lo que favorece una vasoconstricción mantenida y contribuye al aumento sostenido de la resistencia vascular periférica, mecanismo fundamental en el desarrollo y progresión de la hipertensión (14).

El edema cerebral, especialmente en el contexto de la isquemia, representa una manifestación directa del fallo energético y de la pérdida funcional de la Na⁺/K⁺-ATPasa. La incapacidad de la bomba para expulsar el exceso de Na⁺ condiciona un movimiento osmótico de agua hacia el interior celular, lo que origina edema citotóxico. De manera adicional, la alteración de los mecanismos de transporte iónico en la barrera hematoencefálica facilita la progresión hacia edema vasogénico, exacerbando el daño tisular (3,23).

En los procesos neurodegenerativos se observa un patrón consistente de disminución de la actividad de la Na⁺/K⁺-ATPasa, lo cual promueve un entorno caracterizado por excitotoxicidad, estrés oxidativo, disrupción sináptica e inflamación crónica. Estas alteraciones facilitan la pérdida progresiva de la integridad neuronal. En enfermedades como el Alzheimer y la demencia vascular, se ha evidenciado que la disfunción de esta bomba altera los gradientes iónicos esenciales para la transmisión sináptica y favorece la acumulación excesiva de Ca²⁺, contribuyendo así al deterioro estructural y funcional del tejido cerebral (24).

CONCLUSIONES

La Na⁺/K⁺-ATPasa es crucial para la regulación de los iones dentro y fuera de las células, lo que es esencial para la función de procesos vitales como la excitabilidad neuronal, la contracción muscular y el control del volumen celular. Su capacidad para crear y sostener gradientes iónicos de Na⁺ y K⁺ a través de la membrana celular es un pilar para el funcionamiento adecuado de estos mecanismos. La actividad de la Na⁺/K⁺-ATPasa está directamente relacionada con el consumo de ATP, especialmente en tejidos con alta demanda energética como el cerebro y el corazón. Cualquier alteración en el funcionamiento de la bomba puede resultar en disfunciones metabólicas, observándose particularmente en condiciones de hipoxia o estrés celular, lo que interrumpe la estabilidad iónica y la homeostasis. La alteración en el funcionamiento de la Na⁺/K⁺-ATPasa está relacionada con diversas enfermedades, como edema pulmonar,

hipertensión y trastornos neurodegenerativos. Cuando la actividad de la bomba se ve afectada, por ejemplo, durante situaciones de hipoxia o acidosis, se producen efectos nocivos como la acumulación de Na⁺ dentro de la célula, edema y deterioro de la función celular. En los riñones, la disfunción de la bomba interfiere con la reabsorción de sodio y agua, lo que contribuye a un aumento en el volumen extracelular.

Debido a su función esencial en la homeostasis celular, la Na⁺/K⁺-ATPasa se presenta como un objetivo terapéutico importante para corregir desequilibrios iónicos y metabólicos. Profundizar en la comprensión de su estructura y mecanismo de regulación abre nuevas posibilidades para el desarrollo de tratamientos para enfermedades relacionadas con disfunciones en esta bomba, como trastornos cardiovasculares, renales y neurológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huang S, Dong W, Lin X, Bian J. Na⁺/K⁺-ATPase: ion pump, signal transducer, or cytoprotective protein, and novel biological functions. *Neural Regen Res.* enero de 2024;19(12):2684-97. doi: 0.4103/NRR.NRR-D-23-01175
2. Contreras RG, Torres-Carrillo A, Flores-Maldonado C, Shoshani L, Ponce A. Na⁺/K⁺-ATPase: More than an Electrogenic Pump. *Int J Mol Sci.* junio de 2024;25(11):6122. doi: 10.3390/ijms25116122
3. Cordeiro BM, Leite Fontes CF, Meyer-Fernandes JR. Molecular Basis of Na, K-ATPase Regulation of Diseases: Hormone and FXYD2 Interactions. *Int J*

- Mol Sci. enero de 2024;25(24):13398. doi: 10.3390/ijms252413398
4. Kryvenko V, Wessendorf M, Morty RE, Herold S, Seeger W, Vagin O, et al. Hypercapnia Impairs Na,K-ATPase Function by Inducing Endoplasmic Reticulum Retention of the β -Subunit of the Enzyme in Alveolar Epithelial Cells. *Int J Mol Sci.* enero de 2020;21(4):1467. doi: 10.3390/ijms21041467
 5. Mukherji ST, Brambilla L, Stuart KB, Mayes I, Kutz LC, Chen Y, et al. Na/K-ATPase Signaling Tonically Inhibits Sodium Reabsorption in the Renal Proximal Tubule. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* abril de 2023;37(4):e22835. doi: 10.1096/fj.202200785RR
 6. Zhang X, Lee W, Bian JS. Recent Advances in the Study of Na⁺/K⁺-ATPase in Neurodegenerative Diseases. *Cells.* diciembre de 2022;11(24):4075. doi: 10.3390/cells11244075
 7. Gao Y, Xu Y, Bai F, Puri R, Tian J, Liu J. Factors that influence the Na/K-ATPase signaling and function. *Front Pharmacol.* julio de 2025;16:1639859. doi: 10.3389/fphar.2025.1639859
 8. Guo Y, Zhang Y, Yan R, Huang B, Ye F, Wu L, et al. Cryo-EM structures of recombinant human sodium-potassium pump determined in three different states. *Nat Commun.* julio de 2022;13(1):3957. doi: 10.1038/s41467-022-31602-y
 9. Nguyen PT, Deisl C, Fine M, Tippetts TS, Uchikawa E, Bai X chen, et al. Structural basis for gating mechanism of the human sodium-potassium pump. *Nat Commun.* septiembre de 2022;13(1):5293. doi: 10.1038/s41467-022-32990-x
 10. Abe K, McDermott J, Valia Madapally H, Marimuthu P, Gopalasingam CC, Gerle C, et al. Molecular Structure of the Na⁺,K⁺-ATPase α 4 β 1 Isoform in Its Ouabain-Bound Conformation. *Int J Mol Sci.* enero de 2024;25(22):12397. doi: 10.3390/ijms252212397
 11. Michaels AM, Zoccarato A, Hoare Z, Firth G, Chung YJ, Kuchel PW, et al. Disrupting Na⁺ ion homeostasis and Na⁺/K⁺ ATPase activity in breast cancer cells directly modulates glycolysis in vitro and in vivo. *Cancer Metab.* mayo de 2024;12:15. doi: 10.1186/s40170-024-00343-5
 12. Bejček J, Spiwok V, Kmoníčková E, Rimpelová S. Na⁺/K⁺-ATPase Revisited: On Its Mechanism of Action, Role in Cancer, and Activity Modulation. *Molecules.* 28 de marzo de 2021;26(7):1905. doi: 10.3390/molecules26071905
 13. Peluffo RD, Hernández JA. The Na⁺,K⁺-ATPase and its stoichiometric ratio: some thermodynamic speculations. *Biophys Rev.* julio de 2023;15(4):539-52. doi: 10.1007/s12551-023-01082-5
 14. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Gluvic Z, Banjac K, Rizzo M, Isenovic ER. The Na⁺/K⁺-ATPase: A potential therapeutic target in cardiometabolic diseases. *Front Endocrinol.* febrero de 2023;14:1150171. doi: 10.3389/fendo.2023.1150171
 15. Romero V, Gelde L, Benavente J. Electrochemical Characterization of Charged Membranes from Different Materials and Structures via Membrane Potential Analysis. *Membranes.* agosto de 2023;13(8):739. doi: 10.3390/membranes13080739
 16. Roy D, Michalet X, Miller EW, Bharadwaj K, Weiss S. Towards measurements of absolute membrane potential in *Bacillus subtilis* using fluorescence lifetime. *bioRxiv.* diciembre de 2024;2024.06.13.598880. doi: 10.1101/2024.06.13.598880
 17. Benyamin MS, Perisin MP, Hellman CA, Schwalm ND, Jahnke JP, Sund CJ. Modeling control and transduction of electrochemical gradients in acid-stressed bacteria. *iScience.* junio de 2023;26(7):107140. doi: 10.1016/j.isci.2023.107140
 18. Gozhenko A, Zukow W, Gozhenko O, Saensus M, Vitiukov O. Pathophysiological mechanisms of integrated regulation of water-sodium homeostasis: from cellular dysfunction of Na-K-ATPase to dysregulation of systemic volume control: a systematic review. *J Educ Health Sport.* agosto de 2025;84:64716. doi: 10.12775/JEHS.2025.84.64716
 19. Giffard-Mena I, Ponce-Rivas E, Sigala-Andrade HM, Uranga-Solis C, Re AD, Díaz F, et al. Evaluation of the osmoregulatory capacity and three stress biomarkers in white shrimp *Penaeus vannamei* exposed to different temperature and salinity conditions: Na⁺/K⁺ ATPase, Heat Shock Proteins (HSP), and Crustacean Hyperglycemic Hormones (CHHs). *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* abril de 2024;271:110942. doi: 10.1016/j.cbpb.2024.110942
 20. Wen XP, Wan QQ. Regulatory effect of insulin on the structure, function and metabolism of Na⁺/K⁺-ATPase (Review). *Exp Ther Med.* noviembre de 2021;22(5):1-8. doi: 10.3892/etm.2021.10678
 21. Arystarkhova E, Sweadner KJ. Na,K-ATPase Expression Can Be Limited Post-Transcriptionally: A Test of the Role of the Beta Subunit, and a Review of Evidence. *Int J Mol Sci.* julio de 2024;25(13):7414. doi: 10.3390/ijms25137414
 22. Farhat E, Devereaux MEM, Cheng H, Weber JM, Pamentier ME. Na⁺/K⁺-ATPase activity is regionally regulated by acute hypoxia in naked mole-rat brain. *Neurosci Lett.* noviembre de 2021;764:136244. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136244
 23. Hladky SB, Barrand MA. Alterations in brain fluid physiology during the early stages of development of ischaemic oedema. *Fluids Barriers CNS.* 10 de junio de 2024;21(1):51. doi: 10.1186/s12987-024-00534-8
 24. Liu R, Collier JM, Abdul-Rahman NH, Capuk O, Zhang Z, Begum G. Dysregulation of Ion Channels and Transporters and Blood-Brain Barrier Dysfunction in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Aging Dis.* agosto de 2024;15(4):1748-70. doi: 10.14336/AD.2023.1201