

# Adrenomedulina en la fisiología y fisiopatología renales

*Miguel Eduardo Sogbe-Díaz y Emilia Elena Díaz-López*

Cátedra de Fisiología Normal. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Escuela Luis Razetti. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

**Palabras clave:** adrenomedulina; riñón; insuficiencia renal crónica.

**Resumen.** La adrenomedulina (ADM), péptido vasodilatador de 52 aminoácidos, ubícuo, posee múltiples efectos fisiológicos que contribuyen a respuestas homeostáticas. Se encuentra en concentraciones importantes en la glándula suprarrenal, el pulmón, el sistema cardiovascular y el renal. Ejerce acciones biológicas a través de sus receptores  $AM_1$  y  $AM_2$ , heterodímeros constituidos por el receptor semejante al receptor de calcitonina (CLR) y proteínas modificadoras de la actividad del receptor (RAMPs), CLR/RAMP2 y CLR/RAMP3, respectivamente. La principal vía de señalización es la adenilato ciclasa/AMPC en patologías cardiovasculares y renales, así como en la sepsis. Los niveles plasmáticos de ADM se elevan proporcionalmente con el incremento de la presión sanguínea y con el grado de daño renal, en pacientes con hipertensión arterial; así mismo, dichos niveles se correlacionan con el grado de hipertrofia cardíaca y arterial. La ADM tiene efectos renales, tubulares, ya que tiene acción diurética y natriurética; posee efectos vasodilatadores que producen aumento de la tasa de filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal. Este péptido inhibe la proliferación y la generación de radicales libres en células mesangiales; actúa inhibiendo la secreción de aldosterona en la zona glomerulosa y de endotelina-1 en células musculares lisas vasculares. Se ha propuesto como marcador de riesgo en diversas patologías, especialmente en la insuficiencia renal crónica; en esta patología, que cursa con hipertrofia compensadora de los glomérulos y proliferación del mesangio, la administración de ADM disminuye los niveles de proteinuria, lo que sugiere que además de un importante rol modulador en la presión arterial, pudiera ser una opción terapéutica para la insuficiencia renal crónica.

**Adrenomedullin in the kidney: physiology and pathophysiology.***Invest Clin 2016; 57(1): 66-76***Keywords:** adrenomedullin; kidney; chronic renal failure.

**Abstract.** Adrenomedullin (AM) is a potent vasodilatory 52-aminoacid peptide hormone, ubiquitous with multiple physiological effects which contribute to homeostatic responses. Significantly, it is distributed in the adrenal gland, lung, cardiovascular and renal system. The biological effects of AM are directly mediated by specific receptors as heterodimers composed of the calcitonin-receptor-like receptor (CLR) and one of two receptor activity modifying proteins (RAMP2 or RAMP3). The CLR/RAMP2 (AM<sub>1</sub> receptor) is more highly AM-specific than The CLR/RAMP3 (AM<sub>2</sub> receptor). Plasma levels of AM are elevated proportionately to the increase in blood pressure and degree of renal damage in patients with hypertension; likewise, these levels are correlated with the degree of heart and arterial hypertrophy. AM has renal vasodilatory, natriuretic and diuretic actions; increased glomerular filtration rate and renal blood flow. AM inhibits proliferation and reactive oxygen species generation in mesangial cells; also inhibits aldosterone secretion in the zona glomerulosa and endothelin-1 in vascular smooth muscle cells. Therefore, it is proposed as a new marker in various diseases, especially chronic renal failure. This disease presents compensatory hypertrophy of the glomeruli and mesangial proliferation, administration of AM reduces the levels of proteinuria, suggesting that AM has an important modulator role in blood pressure and could be a therapeutic option for chronic renal failure.

*Recibido: 04-05-2015 Aceptado: 30-09-2015***INTRODUCCIÓN**

La adrenomedulina (ADM) como regulador de la función renal ha sido ampliamente estudiada desde hace más de 21 años. Sin embargo, la bibliografía en español relacionada con el tema y los libros de texto de fisiología normal no la incluyen, ni hacen referencia importante a dicho péptido.

Existen diferentes sistemas adrenomedulinérgicos (cerebro, pulmón, corazón, riñón) en los cuales la ADM ejerce acciones paracrinas de relevancia. Sin embargo, el endotelio es el principal órgano secretor y encontramos concentraciones fisiológicas en sangre de dicho péptido en el humano (2 a 3,5 pM), lo que sugiere efectos importantes sobre la vasculatura (1). Las acciones de la ADM en los distintos estados fisiológicos y fisiopatológicos, así como las repercusiones que tiene en el endotelio y

sobre el funcionamiento de distintos órganos, son diversas. Su papel fisiológico en corazón y riñón ha sido ampliamente estudiado. Para esta revisión se escogió como órgano el riñón, donde la ADM podría ejercer sus efectos fisiológicos a través de la activación de los receptores que allí se encuentran (2).

La ADM ejerce muchos efectos potencialmente beneficiosos tales como, antiapoptóticos, anti-inflamatorios y anti-proliferativos; mejora así condiciones fisiopatológicas como la gloméruloesclerosis, la fibrosis intersticial y la aterosclerosis; así mismo, favorece el aumento de la tasa de filtración glomerular (TFG) y al ser un vasodilatador mejora el flujo renal. Por lo anterior se podría concluir que la ADM es un péptido con efectos potencialmente beneficiosos sobre el riñón (3). En condiciones normales o fisiológicas la ADM

es biosintetizada y constitutivamente secretada a la sangre, inmediatamente actúa como regulador autocrino o paracrino. Su secreción es incrementada por la hipoxia y las citocinas proinflamatorias (ejemplo, TNF  $\alpha$ ), por lo que recientemente se ha propuesto como biomarcador en patologías cardiovasculares, inflamatorias y en la sepsis (4,5). Por otra parte, en ratas con hipertensión maligna, se han encontrado niveles de ADM elevados en plasma y riñón, lo que sugiere que el aumento de su secreción podría compensar, al menos en parte, ciertas formas de hipertensión mediante sus acciones diuréticas y natriuréticas (6). Por último, debido a los efectos descritos anteriormente, la ADM podría ser una alternativa terapéutica en humanos con enfermedades renales y en hipertensiones severas (7). Se hacen necesarios estudios adicionales en esta área para determinar posibles usos en las patologías citadas.

La ADM fue descubierta inicialmente por Kitamura en 1993, extraída del feocromocitoma en humanos, por el monitoreo de la elevación de la producción de AMPc en las plaquetas de humanos (8). Este primer artículo, describe no solamente la purificación de este péptido, sino también su potente efecto hipotensor y vasodilatador, así como el método de radioinmunoensayo específico para medir niveles circulantes de ADM. El péptido está clasificado como un miembro de la familia del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Aunque inicialmente se encontraron niveles elevados de ADM en la médula suprarrenal, los niveles más elevados de este péptido se encuentran en el endotelio (1,6).

#### **Estructura, expresión genética y liberación.**

La ADM humana consiste de 52 aminoácidos, posee un anillo de 6 residuos de aminoácidos formado por un puente de disulfuro y una tirosina amidada en el extremo C-terminal; ambas características esenciales para la actividad biológica. La estructura terciaria de la ADM comprende una región alfa helicoidal central, lo cual es una característica general de la familia del CGRP e importante para la fisiología de estos péptidos y el reconocimiento de

sus respectivos receptores (8).

El gen de la ADM se encuentra localizado en el cromosoma 11 humano, está formado por 4 exones y 3 intrones; el cuarto exón es el que codifica la forma madura de dicho péptido (9). El péptido maduro es derivado de una preproadrenomedulina, que contiene 185 aminoácidos en humanos. Después de la escisión del residuo N-terminal 21, la preproadrenomedulina se convierte en proadrenomedulina, que es el precursor de la ADM madura (10). La producción de ADM está regulada por el estrés oxidativo y moléculas inflamatorias como lipopolisacáridos y citocinas pro-inflamatorias como lo son: el TNF  $\alpha$  y la IL-1; las cuales incrementan la tasa de secreción de la ADM. También ha sido descubierto que el factor nuclear Kappa Beta es un promotor del gen de la ADM. Así mismo, la hipoxia también es un potente inductor de su expresión (10).

#### **Metabolismo**

La ADM es un péptido que puede ser encontrado en plasma humano (2 a 10 pM) y otros fluidos biológicos como la orina, sudor, líquido amniótico y líquido cefalorraquídeo (1). En plasma, la ADM se une específicamente a la proteína ligadora de ADM (AMBP-1). La ADM que circula en el plasma es rápidamente degradada, teniendo una vida media de 16-20 minutos. La metaloproteasa 2 parece ser la encargada de la degradación inicial de la ADM, la cual es seguida por una aminopeptidasa (10).

#### **Distribución tisular**

La ADM inmunoreactiva tiene una amplia distribución en los tejidos. Se encuentra en varios tejidos como corazón, pulmones, bazo, hígado, glomérulo renal, músculo esquelético e hipotálamo, entre otros (5).

Niveles elevados de ARNm de ADM han sido detectados en riñón, ambos ventrículos, aorta, y pulmón, aunque las concentraciones de ADM inmunoreactiva en el riñón, aorta y ventrículos fueron menos del 5% de las encontradas en la glándula suprarrenal. La razón de la baja concentración de la ADM en el riñón, es que la ADM es biosintetizada en este tejido, luego es

rápida secretada en el torrente sanguíneo y/o utilizada como regulador paracrino o autocrino. El análisis inmunohistoquímico de tejido renal demostró la presencia de ADM inmunoreactiva en células tubulares distales, células del túbulo colector y células glomerulares mesangiales. Así mismo, la ADM se encuentra en células musculares lisas vasculares, células vasculares endoteliales, epitelio glandular y mucoso del sistema digestivo, respiratorio y reproductivo, así como los sistemas neuroendocrinos y endocrino (5,11).

Las células mesangiales humanas también secretan ADM y su secreción es aumentada por el TNF  $\alpha$  y la IL1  $\beta$ . La ADM es secretada en diferentes líneas de células epiteliales tubulares renales y adicionalmente la vasopresina estimula dicha secreción. Un estudio reciente demostró que los podocitos expresan ARNm de ADM y secretan una considerable cantidad de ésta. La secreción de ADM por parte de los podocitos aumenta por peroxinitrito, hipoxia y TNF  $\alpha$  (5, 11).

### Receptores de ADM

Los receptores de ADM se distribuyen ampliamente y ejercen gran variedad de funciones biológicas (1, 10). El receptor de ADM es un heterodímero, conformado por el receptor semejante al receptor de calcitonina (CLR por sus siglas en inglés) y una proteína modificadora de la actividad del receptor (RAMP). El CLR pertenece a la superfamilia de los receptores acoplados a proteína G y necesita de las RAMPs para que la ADM pueda unirse y activarlo. Las proteínas RAMPs controlan el transporte y estado de glicosilación del CLR, el cual se correlaciona con el fenotipo del receptor (10, 12). El CLR tiene varias alternativas farmacológicas que son conferidas por las RAMPs, RAMP1 produce un receptor tipo 1 del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP1), mientras que RAMP2 y RAMP3, generan receptores de ADM (12).

Por lo tanto, la co-expresión de CLR y RAMP2 o RAMP3 puede producir receptores funcionales de ADM. El heterodímero CLR/RAMP2 conforma el subtipo 1 ( $AM_1$ ). Por otra parte, el CLR/RAMP3 define el receptor  $AM_2$ . En condiciones fisiológicas

la isoforma más abundante es la RAMP2, por lo que la mayoría de las moléculas de CLR se une a RAMP2 para formar el receptor específico de la ADM. Los cambios más drásticos en los niveles de expresión de RAMP, coinciden en aquellas situaciones en la cual la ADM esta elevada en el plasma (12,13).

### Mecanismos de transducción de señales

Las cascadas de transducción de señales activadas por la ADM varían de acuerdo al tejido. Sin embargo, hay tres cascadas de señalización principales, a través de las cuales la ADM ejerce sus acciones: AMPc, Akt, MAPK y ERK (13).

La vía principal de transducción de señal activada por la ADM es el sistema adenilato ciclasa/AMPc. En muchos tipos de células, los receptores de ADM y CGRP están acoplados a proteínas Gs que activan la adenilato ciclasa e incrementan los niveles intracelulares de AMPc. En células endoteliales y células musculares lisas vasculares, la acumulación de AMPc, produce la activación de la proteína cinasa A (PKA), la cual incrementa la salida de calcio ( $Ca^{2+}$ ), lo que trae como consecuencia la relajación de las células vasculares (13).

Por otra parte, la ADM puede inducir la movilización de  $Ca^{2+}$  de manera independiente de los niveles de AMPc. Este hecho sugiere que otro mecanismo de señalización puede ser el responsable de la acción inotrópica positiva de la ADM. La ADM activa la fosfolipasa C a través de un receptor específico y acelera la producción de inositol trifosfato para estimular la salida de  $Ca^{2+}$  del retículo endoplásmico. La activación de la fosfolipasa C también está involucrada en la apertura de canales iónicos (13).

Se ha demostrado que el aumento intracelular de  $Ca^{2+}$ , en respuesta a la ADM, causa la activación de la óxido nítrico (NO) sintasa y la liberación de NO, lo que produce una relajación del cardiomiocito. La activación de la cascada de NO tiene un rol muy importante en la regulación del sistema cardiovascular por la regulación del flujo sanguíneo. La producción de NO y las especies reactivas de oxígeno promueven un incremento del flujo colateral en tejidos isquémicos, lo que genera un

efecto citoprotector contra la lesión provocada por isquemia/reperfusión. La ADM inhibe la apoptosis de células endoteliales a través de una cascada dependiente de NO (3,14).

También se ha demostrado que la ADM activa la cascada P13K/Akt en las células endoteliales vasculares, donde regula muchos pasos, tales como vasodilatación, supervivencia de células, proliferación, migración y formación de estructuras vasculares acordonadas. El papel específico de ADM en los múltiples pasos de la angiogénesis es regulada vía un mecanismo que requiere la activación de los receptores CLR/RAMP2 y CLR/RAMP3 (10,13).

Otros descubrimientos sugieren que la ADM también actúa directamente sobre el miocardio por la presencia de CLR en los miocitos e induce efectos cardioprotectores y antiapoptóticos a través de la activación de la cascada de PI3k/Akt después de la isquemia/reperfusión y mejora la neovascularización en tejidos isquémicos (13,14). La señalización de la ADM promueve directamente el crecimiento y la supervivencia a través de la activación de la cascada de señalización MAPK/ERK. La ADM pareciera tanto estimular como inhibir la proliferación de acuerdo al tipo particular de célula. La proliferación celular inducida por la ADM es mediada por la activación de la proteína tirosin kinasa-MAPK (13).

En todos los mecanismos de señalización en los cuales está involucrada la ADM, se encuentran las bases para el repertorio extenso de funciones biológicas de esta, como lo son la vasodilatación, la modulación de apoptosis, la regulación de la inflamación, y la proliferación celular (10,13, 14).

### **Efectos fisiológicos de la ADM**

En el organismo del humano adulto, la ADM se ha encontrado en muchos tipos de células y en la mayoría de los tejidos. Esta distribución, descrita anteriormente sugiere que la ADM tiene diversas funciones fisiológicas y podría participar como un péptido regulador en varios sistemas (17). Por ejemplo, en el sistema nervioso central, dicho péptido actúa modulando el balance de fluidos y electrolitos; existe evidencia de que la administración intracerebroventricular de ADM

produce un incremento significativo en el volumen urinario y la excreción de sodio y de potasio en ratas conscientes normosódicas o con sobrecarga de sodio (14,18,19).

### **Efectos Cardiovasculares.**

La ADM tiene una variedad de acciones biológicas que son de potencial importancia para la homeostasis cardiovascular, para el crecimiento y desarrollo de los tejidos cardiovasculares y para la regulación de los fluidos corporales. La administración sistémica de ADM ha demostrado que el péptido reduce la presión arterial, disminuye la resistencia vascular periférica y aumenta la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco. *In vitro*, la ADM dilata los vasos sanguíneos de diferentes lechos vasculares en diferentes especies de animales. En relación al efecto vasodilatador de la ADM la mayoría de los datos indican que esta induce relajación independiente de endotelio, al actuar sobre receptores CGRP1 y elevar los niveles de AMPc en las células del músculo liso vascular. Además de esto, la ADM se une a receptores específicos en células endoteliales y produce vasodilatación dependiente del endotelio a través de óxido nítrico, del factor hiperpolarizante derivado del endotelio, y/o algunos otros prostanoides vasodilatadores. Por otra parte, se va acumulando evidencia que soporta un rol compensatorio de la ADM en la insuficiencia cardíaca. Se ha establecido que los niveles de ADM en plasma aumentan en pacientes con insuficiencia cardíaca, en proporción a la severidad de la enfermedad. Conjuntamente, estudios recientes sugieren que los niveles de ADM plasmáticos son un indicador independiente del pronóstico de la insuficiencia cardíaca. Este péptido puede regular la hipertrofia miocárdica y el remodelado arterial en la hipertensión o en la insuficiencia cardíaca en una forma paracrina/autocrina (10, 14-16).

## **ADM Y FISIOLÓGÍA RENAL**

### **Efectos de ADM en la vasculatura renal y en la función excretora**

El gen de la ADM, así como el péptido maduro, están presentes en el glomérulo, túbulos distales y túbulos colectores (segmento medular) del riñón. Así mismo, la expresión de los genes de CLR, RAMP2, y RAMP3, (componentes del receptor de ADM), fue observada en la corteza y médula renal. El análisis inmunohistoquímico del riñón en humanos, reveló inmunoreactividad de CLR en las arterias yuxtglomerulares, en los capilares glomerulares y células principales del túbulo colector. Estos resultados sugieren que la ADM y sus receptores, están involucrados en la regulación hemodinámica renal, filtración glomerular y la homeostasis del sodio en los túbulos (2) (Tabla I).

Los mecanismos de acción de la ADM en el riñón involucran respuestas vasodilatadoras, diuréticas y natriuréticas que son parcialmente mediadas por la liberación de óxido nítrico endógeno y prostaglandinas renales (14,20).

La infusión intravenosa de ADM induce reducción de la presión sanguínea y aumento del flujo sanguíneo renal. La administración arterial intrarrenal de ADM, en perros anestesiados, produce un aumento del flujo sanguíneo renal de manera dependiente de la dosis, con un leve

aumento de la tasa de filtración glomerular a altas dosis, lo que sugiere que la ADM dilata ambas arterias, aferente y eferente. También se demostró que la administración arterial intrarrenal de ADM, induce un aumento de la tasa de flujo urinario y excreción urinaria de sodio, incluso a bajas dosis, sin cambios en la tasa de filtración glomerular. Estos hallazgos sugieren que la ADM inhibe la reabsorción de sodio y agua. Adicionalmente, se demostró que este péptido aumenta el diámetro de ambas arterias, aferente y eferente, en riñón hidronefrótico en ratas (11).

Un estudio reciente señaló que la inhibición de la endopeptidasa neutral (NEP), potencia el aumento en la excreción de sodio en ausencia de un aumento en la tasa de filtración glomerular o de aumento en el flujo sanguíneo renal en respuesta a la ADM exógena, lo que indica que NEP induce natriuresis mediante la inhibición de la reabsorción tubular de sodio por atenuar el metabolismo de la ADM (11).

### **Efecto de la ADM en la acción renal local (sistema adrenomedulinérgico renal).**

Además de los efectos renales ya descritos para la ADM (vasodilatación renal, acciones diuréticas

**TABLA I**  
EFECTOS RENALES DE LA ADRENOMEDULINA

<b>1 Efecto tubular</b>
Acción diurética
Acción natriurética ( mediada por oxido nítrico o prostaglandinas)
<b>2 Efectos vasodilatadores</b>
Aumenta la tasa de filtración glomerular
Aumenta el flujo sanguíneo renal
Dilatación de la arteriola aferente
Dilatación de la arteriola eferente
<b>3 Acciones locales</b>
Inhibe la proliferación del mesangio
Inhibe la generación de radicales libres en las células mesangiales
Estimula el ácido hialurónico

y natriuréticas), también ha sido involucrada en la proliferación y la producción de la matriz de las células mesangiales. Estas células sintetizan ADM y dicha síntesis puede ser estimulada por citocinas y por la hipoxia. En las células mesangiales, la ADM inhibe la proliferación, la generación de radicales libres y la infiltración de macrófagos. Por el contrario, la ADM estimula la liberación de ácido hialurónico (componente importante de la matriz extracelular de las células mesangiales), a través de la quinasa p38 y la cascada de la IP3-quinasa. Estos resultados indican que este péptido puede estar involucrado en la fisiopatología de las células mesangiales y podría tener un efecto potencialmente beneficioso en la hipertensión por esclerosis glomerular. También hay estudios recientes que demuestran que los podocitos diferenciados expresan ARNm de ADM y secretan el péptido maduro. La secreción de ADM por parte de los podocitos se incrementa por  $H_2O_2$ , la hipoxia, el aminoglucosido puramicina (PAN), la sobredosis de albúmina y el TNF- $\alpha$ . La expresión de ARNm de ADM por los podocitos fue estimulada por PAN y TNF- $\alpha$ , por el contrario fue suprimida por antioxidantes mitocondriales. Asimismo, la expresión de ADM está aumentada en los podocitos glomerulares de ratas con nefrosis inducida por PAN. Todo ello indica que la expresión de ADM en las células mesangiales y en los podocitos está incrementada en ciertas enfermedades renales, lo que advierte el rol potencial de este péptido en la fisiopatología de la esclerosis glomerular (11, 14, 16).

#### **Sistema renina-angiotensina-aldosterona.**

La administración intravenosa de ADM en conejos y ovejas conscientes, produjo una reducción significativa de la presión sanguínea y un aumento de la actividad de la renina plasmática (PRA). La liberación de renina de un riñón aislado perfundido de rata, fue incrementada por la ADM de forma dependiente de la dosis. La ADM actúa como un factor estimulador paracrino y/o autocrino, en la regulación de la secreción y expresión del gen de la renina (16).

Estudios previos han demostrado interacciones entre ADM y otras hormonas. Existe evidencia que la PRA aumentó durante la administración de ADM a dosis elevadas y fue acompañada por un pequeño aumento de la angiotensina II, mientras que los niveles de aldosterona tendieron a disminuir. Este resultado es consistente con observaciones previas que demuestran la inhibición de la secreción de aldosterona dentro de la glándula adrenal por efecto de la ADM. Este aumento de la PRA es debido a la activación secundaria de la inervación simpática. El descenso en la presión de perfusión renal, estimula el reflejo baroreceptor de la arteria aferente renal, o bien debido a la estimulación directa de las células yuxtglomerulares por la ADM. Durante la infusión de ADM los niveles de péptido natriurético auricular aumentan, aunque no de manera significativa, lo que coincide con estudios *in vitro* en los cuales la ADM aumenta la secreción de péptido natriurético auricular estimulada por endotelina 1 (5,11, 16).

#### **INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA: ADRENOMEDULINA COMO OPCIÓN TERAPÉUTICA**

En la insuficiencia renal los niveles plasmáticos de ADM se encuentran elevados, existe una correlación positiva entre niveles de ADM y niveles de creatinina en plasma. De igual manera, los niveles de ADM están elevados en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en programa de hemodiálisis. Así mismo, los niveles de ADM están más elevados en pacientes hipertensos en hemodiálisis que en sujetos normotensos en igual tratamiento sustitutivo renal, lo que sugiere el papel regulador de dicho péptido en la fisiopatología renal (11).

#### **Aplicación terapéutica de la ADM en patología renal en modelos animales**

Un estudio también reportó los efectos de la infusión crónica de ADM humana en ratas con hipertensión severa y daño renal. El tratamiento crónico con ADM mejoró significativamente

la función renal y los hallazgos histológicos sin disminuir la presión arterial media. Así mismo, la ADM también actúa inhibiendo el aumento de los niveles plasmáticos de renina y los niveles de angiotensina II en el tejido renal. Además, la infusión de ADM atenuó significativamente el aumento de la expresión de ARNm de TGF- $\beta$  y de la enzima convertidora de angiotensina en la corteza renal. Estos resultados sugieren que el aumento endógeno de ADM juega un papel compensatorio en la glomeruloesclerosis hipertensiva crónica y que la infusión a largo plazo de ADM tiene efectos renoprotectores en este tipo de hipertensión, en parte por la inhibición del sistema renina-angiotensina (SRA) renal y los niveles circulantes del mismo (11).

Adicionalmente se ha descrito el efecto del gen de la ADM humana en ratas con hipertensión inducida por la desoxicorticosterona (DOCA-sal). La administración del gen de la ADM redujo significativamente la esclerosis glomerular, el daño tubular, la acumulación de cilindros de luminol y la fibrosis intersticial, así como la proteinuria renal (21). También, el mismo grupo de investigadores demostró que la administración del gen de la ADM es efectiva para mejorar el daño renal, la hipertrofia cardíaca y la fibrosis de las ratas Dahl sensibles a la sal, en las ratas con hipertensión Goldblatt y en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina. Por esto, es posible que el aumento de la ADM en el riñón podría funcionar como un mecanismo potencialmente beneficioso. De acuerdo con dichos estudios, el daño renal inducido por la infusión continua de angiotensina II es más prominente en los ratones *knockout* heterocigotos de ADM que en los ratones silvestres, lo que sugiere nuevamente que la ADM tiene efectos renoprotectores (11).

Curiosamente, estudios recientes han esclarecido los posibles efectos beneficiosos ya citados de la ADM sobre los órganos. Estos estudios examinaron varios modelos de enfermedades cardiovasculares, como la arteriosclerosis coronaria inducida por sal/angiotensina II, hipertensión pulmonar inducida por hipoxemia y la lesión vascular inducida por el manguito en

ratones silvestres y en ratones *knockout* para el gen de la ADM. Estos estudios mostraron que aumentó el estrés oxidativo en los ratones *knockout* con ADM y que las drogas antioxidantes así como el tratamiento con ADM impiden dicho aumento. Estos resultados sugieren que la ADM endógena ejerce un efecto potencialmente beneficioso sobre los órganos, posiblemente a través de la inhibición de la producción de especies reactivas del oxígeno (11).

Existe evidencia de que la ADM tiene un potencial efecto protector en un modelo de rata que desarrolla nefropatía inducida por contraste (NIC). La administración de ADM inmediatamente después de la inyección de un medio de contraste, llevó a una disminución significativa de los niveles séricos de cistatina C, de la proteinuria, así como la disminución del aclaramiento de creatinina (CrCl), en comparación con las ratas que solo recibieron administración de medio de contraste. Estudios con respecto a la fisiopatología de la NIC, sugieren que se debe a la disminución del flujo renal, producto de la isquemia renal y de la toxicidad directa a las células epiteliales tubulares (22).

En este estudio, no se observaron diferencias en el daño tubular y en la congestión medular del grupo al cual fue administrada la ADM (más medio de contraste), comparado con el grupo que recibió el medio de contraste (solamente), lo que sugiere que el efecto protector de la ADM fue principalmente ejercido de una manera funcional más que a nivel anatómico. Se observa que el efecto anti-proteinuria de la ADM, podría ser uno de los mecanismos renoprotectores de este péptido. La ADM posee acciones anti inflamatorias, suprime la secreción de TNF  $\alpha$  y otras citocinas pro-inflamatorias (22).

### **Aplicación terapéutica de la ADM en la patología renal humana**

En un estudio se examinaron los efectos de la infusión intravenosa de ADM en sujetos con hipertensión esencial, la ADM fue administrada por vía intravenosa a bajas y altas dosis (2,9 y 5,8 pmol/kg/min). La ADM plasmática alcanzó



niveles fisiopatológicos durante la infusión, con un aumento simultáneo del AMPc en plasma. La infusión de ADM a dosis altas aumentó la frecuencia cardíaca máxima, disminuyó la presión sanguínea sistólica y diastólica y aumentó el gasto cardíaco. A pesar de un aumento en la actividad de la renina plasmática durante la infusión de ADM a dosis altas, los niveles de aldosterona no se vieron afectados. Los niveles plasmáticos de epinefrina y norepinefrina aumentaron durante la infusión de ADM a dosis altas. La ADM no tuvo ningún efecto significativo sobre el volumen urinario o la excreción de sodio (16).

De lo citado anteriormente en relación al efecto de la ADM sobre el SRA, concretamente sobre los niveles plasmáticos de renina, se observa que dependiendo de la especie (rata o humano) en estudio, la dosis administrada de ADM y el tiempo de administración (agudo o crónico), puede dar como resultado un aumento o una disminución de los niveles de renina en plasma (11,16). Por lo que son necesarios, estudios adicionales que permitan dilucidar y concluir sobre el efecto de dicho péptido sobre el SRA

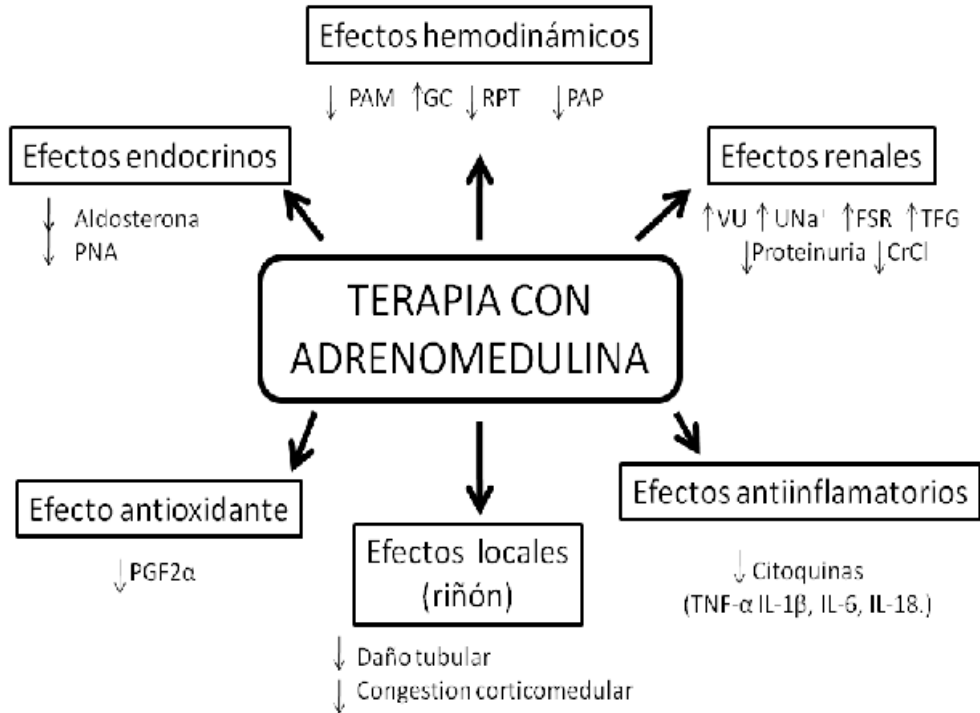
Adicionalmente, se investigaron los efectos de la infusión de ADM a dosis similares en sujetos con insuficiencia renal crónica, en los cuales fue observado igualmente un incremento en los niveles plasmáticos de dicho péptido. La actividad de la renina plasmática, la angiotensina II y la norepinefrina, aumentó en un 50% por encima de los niveles basales, mientras que la aldosterona y la epinefrina no se vieron afectadas. El volumen urinario y la excreción de sodio aumentaron significativamente con la infusión de ADM a dosis bajas, pero el aclaramiento de creatinina se mantuvo estable y la proteinuria tendió a disminuir. Estos resultados sugieren que la ADM puede tener un rol modulador de la presión arterial y la función renal, así como en las patologías relacionadas (16).

## CONCLUSIONES

Se investigó el papel fisiológico de la ADM en la regulación de la función renal mediante una búsqueda bibliográfica exhaustiva de las publicaciones al respecto en los últimos 21 años y dirigimos nuestra atención a la actualización de la función fisiológica de dicho péptido en el sistema renal y su papel en la fisiopatología renal. Los niveles plasmáticos de ADM se incrementan en relación con la severidad de la insuficiencia renal, así como ocurre en otras patologías (hipertensión arterial, infarto al miocardio e insuficiencia cardíaca), lo que sugiere que la ADM sería útil como un nuevo marcador de la progresión de estas enfermedades (23). Los niveles en plasma de este péptido, podrían ser usados como indicadores (prognosis) o bien como una guía en el manejo de pacientes con insuficiencia renal crónica (24).

El incremento de la ADM local puede ejercer efectos compensatorios, los cuales son consistentes con los efectos potencialmente beneficiosos observados con la administración exógena de dicho péptido en el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca y la hipertensión arterial (5). De la misma forma pensamos que podría actuar en la insuficiencia renal de diversas etiologías (Fig. 1). Asimismo, ha demostrado su efecto potencialmente beneficioso en el deterioro de la función renal de modelos experimentales de nefropatía (10).

Para confirmar los efectos de la ADM en el tratamiento de las patologías renales, son necesarios estudios básicos y clínicos adicionales para confirmar su uso como opción terapéutica.



**Fig. 1.** Efectos beneficiosos de la adrenomedulina. Hipótesis de Nishikimi modificada para la insuficiencia renal crónica. PNA: péptido natriurético auricular; PAM: presión arterial media; GC: gasto cardíaco; RPT: resistencia periférica total; PAP: presión arterial pulmonar; VU: diuresis; UNa<sup>+</sup>: natriuresis; FSR: flujo sanguíneo renal; TFG: tasa de filtración glomerular; CrCL: clearance de creatinina; PG2  $\alpha$ : 8-iso-prostaglandina F2  $\alpha$  (2, 10, 13).

## REFERENCIAS

- Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev* 2000; 21(2):138-167.
- Nishikimi T. Adrenomedullin in the kidney-renal physiological and pathophysiological roles. *Curr Med Chem* 2007; 14: 1689-1699.
- Kato J, Tsuruda, T, Kita T, Kitamura K, Eto T. Adrenomedullin: A protective factor for blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:2480-2487.
- Seligman R, Ramos-Lima LF, do Amaral Oliveira V, Sanvicente C, Pacheco E, Dalla Rosa K. Biomarkers in community-acquired pneumonia: A state-of-the-art review. *Clinics* 2012; 67(11):1321-1325.
- Nishikimi T, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kangawa K, Nakao K. Adrenomedullin in cardiovascular disease: a useful biomarker, its pathological roles and therapeutic application. *Curr Prot Pept Sci* 2013; 14: 256-267.
- Nishikimi T, Yoshihara F, Kanazawa A, Okano I, Horio T, Nagaya N, Yutani C, Matsuo H, Matsuoka H, Kangawa K. Role of increased circulating and renal adrenomedullin in rats with malignant hypertension. *Am J Physiol Reg Integ Comp Physiol* 2001;281: R2079-R2087.
- Nishikimi T, Karasawa T, Inaba C, Ishimura K, Tadokoro K, Koshikawa S, Yoshihara F, Nagaya N, Hideaki S, Kangawa K, Matsuoka H. Effects of long-term intravenous administration of adrenomedullin (AM) plus hANP therapy in acute decompensated heart

- failure pilot study. *Circ J* 2009; 73: 892 – 898.
8. **Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T.** Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192:553–560.
  9. **Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, Hino J, Matsuoka H, Kitamura M, Tanenao E, Matsuo, H.** Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 203: 631-639.
  10. **Díaz E, Israel A.** La adrenomedulina: un péptido multifuncional. *Rev Fac Farm* 2006; 69:(1 y 2): 54-61
  11. **Nishikimi T.** Adrenomedullin in the kidney-renal physiological and pathophysiological roles. *Curr Med Chem* 2007; 14: 1689-1699.
  12. **Kuwasakoa K, Kitamura K, Nagata S, Hikosaka T, Takeic Y, Katoa J.** Shared and separate functions of the RAMP-based adrenomedullin receptors *Peptides* 2011; 32: 1540–1550.
  13. **Martínez-Herrero S, Larrayoz I, Ochoa-Callejero L, García-Sanmartín J, y Martínez A.** Adrenomedullin as a growth and cell fate regulatory factor for adult neural stem cells. *Stem Cells Int* 2012; doi:10.1155/2012/804717
  14. **Lima M, Torres C, Rosa F, Romero-Vecchione E, Guerra E, Zerpa J.** Adrenomedulina: ¿Más que una simple hormona? *Rev Venez Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Abr [citado 2015 Abr 26]; 9(1): 4-11. Disponible en: [http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1690-31102011000100002&lng=pt](http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102011000100002&lng=pt).
  15. **Wong H, Tang F, Cheung T, Yung C.** Adrenomedullin and diabetes. *World J Diab* 2014; 5: 364-371.
  16. **Troughton R, Lewis L, Yandle T, Richards A, Nicholls M.** Hemodynamic, hormone and urinary effects of adrenomedullin infusion in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 588-593.
  17. **Samson W, Murphy T, Schell D.** A novel vasoactive peptide, adrenomedullin, inhibits pituitary adrenocorticotropin release. *Endocrinology* 1995, 136: 2349-2352.
  18. **Díaz E, Israel A.** Effect of adrenomedullin receptor and calcitonin gene-related peptide receptor antagonist on central mediated adrenomedullin renal action. *Brain Res Bull* 2001; 55: 29-35.
  19. **Israel A, Díaz E.** Diuretic and natriuretic action of adrenomedullin administered intracerebroventricularly in conscious rats. *Reg Peptides* 2000; 89: 13-18.
  20. **Jougasaki M, Burnett J.** Adrenomedullin as a renal regulator peptide. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 293-295.
  21. **Dobrzynski E, Wang C, Chao J, Chao L.** Adrenomedullin gene delivery attenuates hypertension, cardiac remodeling, and renal injury in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 36: 995–1001.
  22. **Inal S, Koc E, Ulusal-Okçay G, Pasaoglu Ö, Isik-Gönül I, Öz-Oyar E, Pasaoglu H, Güz G.** Protective effect of adrenomedullin on contrast induced nephropathy in rats. *Rev Nefrol* 2014; 34(6):724-731
  23. **Dieplinger B, Muelle T, Kollerits B, Struck J, Ritz E, von Eckardstein A, Haltmayer M, Kronenberg F, MMKD Study Group.** Pro-A-type natriuretic peptide and proadrenomedullin predict progression of chronic kidney disease: the MMKD Study. *Kidney Int* 2009; 75: 408–414.
  24. **Obineche EN, Pathan JY, Fisher S, Prickett TCR, Yandle TG, Frampton CM, Cameron VA, Nicholls MG.** Natriuretic peptide and adrenomedullin levels in chronic renal failure and effects of peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2006; 69: 152–156.