

EDITORIAL

Adenosina y autorregulación renal

P. G. Cosmes y J. F. Macías *

Servicio de Nefrología. Hospital Virgen de la Vega y * Hospital Clínico. Salamanca.

La adenosina (9-beta-D-ribofuranosiladenina) es un metabolito en la vía de transformación del trifosfato de adenosina (ATP) (fig. 1).

Son escasos los grupos de investigación interesados en el estudio de los efectos de la adenosina sobre el riñón, donde, al contrario de lo que sucede en el resto de los órganos, produce un potente efecto vasoconstrictor. Basándose en ese efecto se ha propuesto a la adenosina como regulador intrínseco del flujo sanguíneo renal (FSR) y del filtrado glomerular (FG) ¹.

A lo largo de este editorial expondremos en primer lugar los criterios que debe reunir la adenosina para ser considerada como mediador de la regulación intrínseca del FSR y del FG. Posteriormente, los mecanismos propuestos para explicar la mediación de la adenosina en el fenómeno de autorregulación renal. Finalmente, revisamos los mecanismos por los que la adenosina lleva a cabo sus efectos hemodinámicos en el riñón.

Adenosina como mediador de la regulación intrínseca del FSR y del FG

Para considerar a la adenosina como mediador de la regulación intrínseca del FSR y del FG debe cumplir tres condiciones ¹: 1) que exista una producción renal capaz de conseguir una respuesta adecuada, 2) que su concentración intrarrenal pueda correlacionarse con algunos aspectos de la función renal y 3) que la administración exógena sea capaz de modificar el FSR y el FG.

La adenosina está presente tanto en el riñón normal como en el isquémico, procediendo de la liberación desde lugares de depósito celular o de su síntesis a partir de precursores ²⁻⁴.

Las células parenquimatosas renales almacenan adenosina ligada a proteínas citoplasmáticas ⁵⁻⁷. Depósitos no parenquimatosos dentro del riñón son las

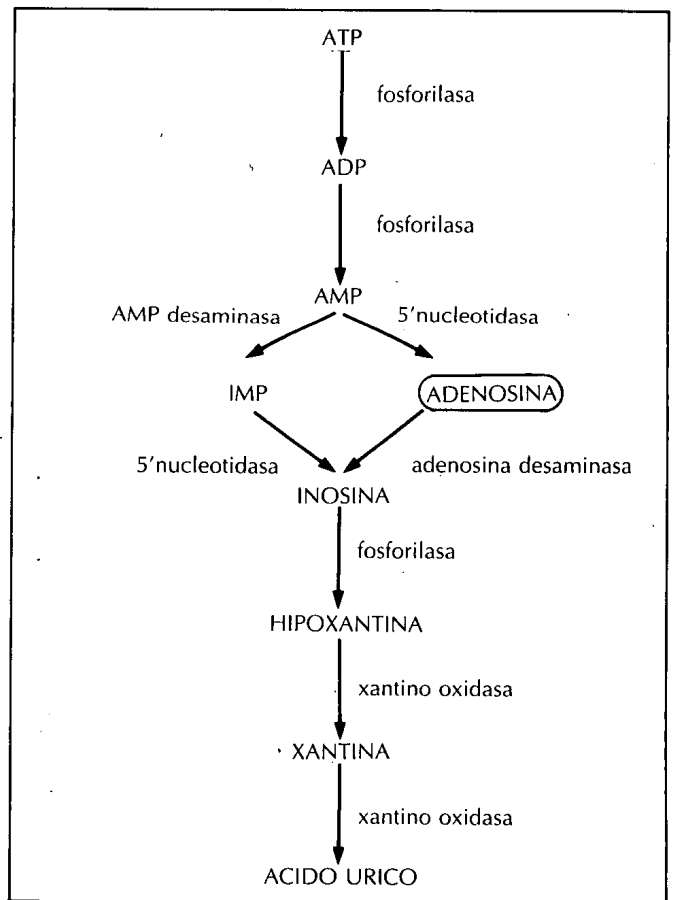


Fig. 1.—Ruta metabólica del ATP.

células musculares lisas y endoteliales de los vasos renales, que tienen gran capacidad de captación y almacenamiento de adenosina ^{8, 9}.

El riñón es capaz de sintetizar adenosina partiendo de precursores, principalmente desde el 5'AMP por acción de la enzima 5'nucleotidasa ¹⁰.

Durante la isquemia renal se produce una gran cantidad de adenosina sintetizada, fundamentalmente en las células del túbulo proximal, desde donde se libera directamente al fluido tubular y a la orina ²⁻⁴. Las relativamente elevadas concentraciones de adenosina encontradas en orina (1-5 μ M) están por encima del umbral de actividad de la adenosina administrada de forma exógena (10^{-8} M), lo que sugiere que

Correspondencia: Dr. P. G. Cosmes.
Servicio de Nefrología.
Hospital Virgen de la Vega.
Paseo de San Vicente, 58.
37007 Salamanca.

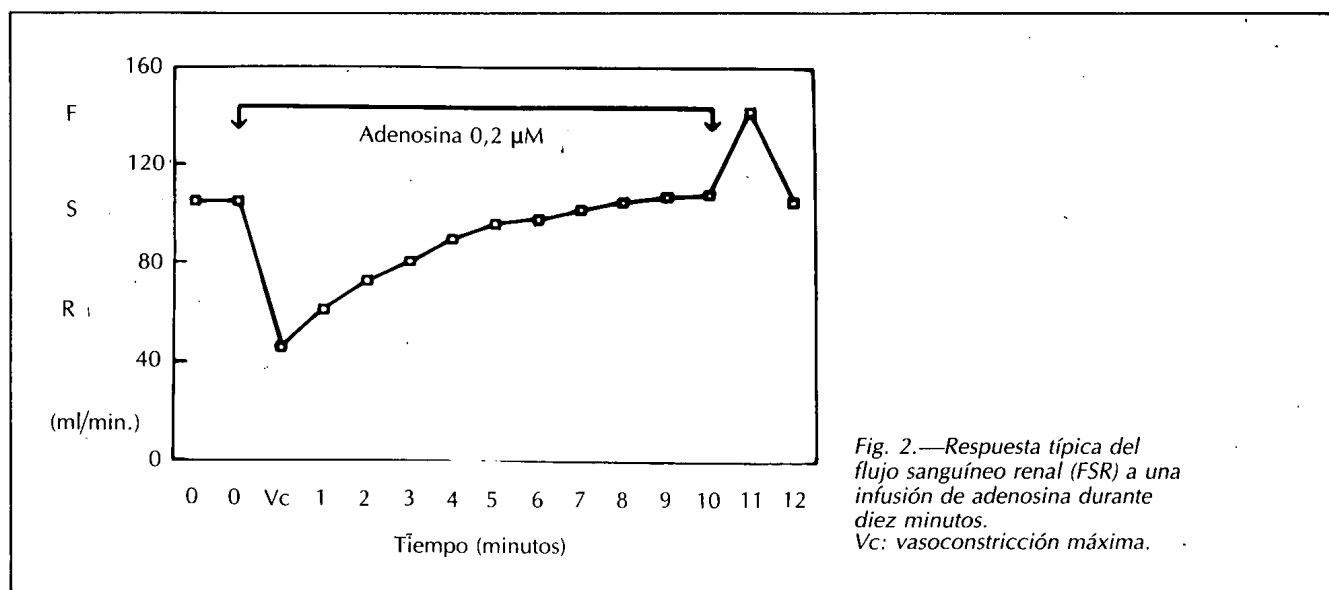


Fig. 2.—Respuesta típica del flujo sanguíneo renal (FSR) a una infusión de adenosina durante diez minutos. Vc: vasoconstricción máxima.

los niveles de adenosina intratubular podrían ejercer un considerable control fisiológico de la función renal⁴.

La tasa de degradación o eliminación de adenosina contribuye al control de los niveles de adenosina en el tejido renal. Puesto que las enzimas responsables son intracelulares, es necesario que la adenosina entre en la célula para ser metabolizada^{4, 11}. Este paso se lleva a cabo mediante un sistema *carrier* que se ha demostrado en el borde en cepillo y en la membrana basolateral de la célula tubular proximal^{12, 13}. Este sistema puede bloquearse en situaciones de elevada producción de adenosina, isquemia renal o experimentalmente con dipiridamol, por lo que, al limitarse la degradación de la adenosina, persiste su efecto vasoconstrictor^{1, 14-16}.

La adenosina se comporta como un potente relajante del músculo liso, produciendo vasodilatación en la mayoría de los lechos vasculares¹⁷⁻²⁰. Por el contrario, la inyección rápida de adenosina en la arteria renal de distintas especies animales provoca una rápida vasoconstricción dosisdependiente^{15, 21}. La administración en forma de infusión intrarrenal continua da lugar a una respuesta bifásica característica (fig. 2), con una fase precoz de vasoconstricción seguida de una segunda fase de recuperación del FSR a niveles similares e incluso superiores a los anteriores de la infusión. La retirada de la adenosina se sigue de un ascenso brusco del FSR, efecto de rebote^{22, 24}.

Durante la infusión de adenosina se produce un descenso persistente del FG^{21, 24, 25}, resultado del aumento en las resistencias a nivel de arteriolas aferentes, y quizás del descenso en las resistencias de arteriolas eferentes por activación de receptores específicos de adenosina en dichas arteriolas que desencadenarían respuestas contrarias²⁶⁻²⁹. Recientemente

López-Novoa y cols.³⁰, en estudios en glomérulos aislados, demuestran que, al menos parcialmente, el descenso del FSR y del FG inducido por adenosina es debido a contracción glomerular, probablemente secundaria, a la contracción de las células mesangiales.

La teofilina inhibe todos los efectos hemodinámicos renales de la adenosina al interactuar de forma competitiva con sus receptores específicos^{25, 28}.

Otras acciones descritas de la adenosina pueden considerarse derivadas de las ya mencionadas, como son la disminución del volumen urinario y de la excreción fraccional de sodio paralela a la caída del FG y el descenso de la fracción de filtración sin cambiar el coeficiente de ultrafiltración²².

Adenosina y autorregulación renal

Durante las últimas décadas se han realizado considerables avances en la caracterización de factores ajenos al riñón, principalmente nerviosos, humorales y físicos, que modulan funciones renales tan importantes como el FSR y el FG. Sin embargo, son factores intrínsecos del órgano los que llevan a cabo el control fundamental de dichas funciones por medio del fenómeno conocido como autorregulación.

Las teorías que han tratado de explicarlo han sido numerosas. Las más aceptadas son aquellas que se fundamentan en cambios metabólicos renales como inductores de los cambios hemodinámicos para mantener constante el FSR y el FG y que iniciadas por Selkurt³¹, fueron modificadas por Thurau³² y Guyton y cols.³³.

Según dichos autores, un aumento del FSR elevaría el FG y, por tanto, la carga tubular de solutos; el

consiguiente incremento de su reabsorción activa provocaría la liberación de un metabolito vasoconstrictor de la arteriola aferente que retornaría el FSR y el FG a la normalidad (*feedback* tubuloglomerular). Hoy día está claro que el FG en nefronas aisladas puede modificarse alterando la cantidad o la composición del líquido que llega al asa de Henle^{34, 35}.

Dada la estrecha relación anatómica entre el túbulo distal y el polo vascular del glomérulo, configurando el aparato yuxtaglomerular, se propuso a éste como substrato anatómico de los mecanismos del «*feedback* tubuloglomerular» y al sistema renina-angiotensina como mediador más atractivo de la respuesta vasoconstrictora de la arteriola aferente inducida por aquéllos³⁴. El mayor inconveniente de esa hipótesis es el conocido efecto por el que el aumento en la carga tubular de sodio inhibe la liberación de renina^{36, 37}.

En los últimos años se ha sugerido la posibilidad de que sea la adenosina, derivada de cambios en la tasa metabólica, el mediador de la regulación intrínseca del FSR y del FG. Osswald y cols.¹⁶ demuestran en ratas que la infusión tubular de solución salina eleva la producción de adenosina en relación directa a la reabsorción tubular de sodio e inversa a los niveles de ATP.

Spielman y Thompson¹ sugieren que la acción intrarrenal de la adenosina serviría para explicar la respuesta renal al aumento de solutos en el túbulo: un aumento del FSR y, por consiguiente, del FG y del sodio filtrado, conduciría a un elevado transporte tubular del mismo asociado con mayor consumo de oxígeno e hidrólisis de ATP y, por tanto, con producción aumentada de adenosina. Según los autores, la adenosina a su vez estimularía la producción de angiotensina II, que por su efecto vasoconstrictor de la arteriola aferente, disminuiría el FSR y el FG y llevaría el sodio filtrado a la normalidad.

Mecanismos implicados en los efectos hemodinámicos renales de la adenosina

El mecanismo íntimo por el que la adenosina produce vasoconstricción renal no está aclarado. La teoría de Spielman y cols.¹, según la cual el efecto hemodinámico renal de la adenosina sería ejecutado por el sistema renina-angiotensina, tiene importantes evidencias en contra.

Se observa repetidamente que la adenosina inhibe la secreción renal de renina, tanto en animales deplecionados de sodio como en animales con ingesta de sodio normal^{24, 38}. De igual manera, la adenosina disminuye el contenido de renina en la linfa procedente del riñón³⁹. Macías y cols.⁴⁰ demuestran en perros que el efecto vasoconstrictor de la adenosina no se relaciona con la concentración de renina

sistémica ni con la liberación renal de renina, de la misma forma que la administración intrarrenal de angiotensina II y captopril tampoco modifica la respuesta vascular a la adenosina. Estudios con microesferas evidencian que la vasoconstricción renal inicial producida por adenosina afecta de forma homogénea a todas las zonas de la corteza renal sin predominio de las superficiales, como cabría esperar si la vasoconstricción provocada por la infusión de adenosina fuera debida a la acción del sistema renina-angiotensina⁴¹.

Es muy reciente la evidencia de la relación de los efectos hemodinámicos renales de la adenosina con movimientos transmembrana del calcio. En tejidos no renales la adenosina actúa como antagonista de la entrada de calcio durante la despolarización de la membrana celular del músculo liso vascular produciendo vasodilatación^{42, 43}. Según este mecanismo, sería difícil explicar el efecto vasoconstrictor específico de la adenosina en el riñón.

Estudios en el animal entero^{40, 44} y en glomérulos aislados³⁰ demuestran que los efectos hemodinámicos renales de la adenosina son completamente abolidos con antagonistas de los canales lentos del calcio de la membrana celular, sin afectarse su efecto inhibitorio de la liberación de renina. Nuestro grupo ha demostrado recientemente que el pretratamiento del riñón con trifluoperazina, un inhibidor de las acciones del complejo calcio-calmodulina que conduce a un estado de alto contenido de calcio citosólico, mantiene la vasoconstricción inducida por adenosina a lo largo de todo el período de infusión; sin embargo, cuando en medio de la infusión de adenosina se asociaba verapamil, el FSR ascendía de inmediato a niveles significativamente superiores a los basales⁴⁵. Estas observaciones sugieren, por un lado, que los efectos hemodinámicos de la adenosina y su efecto sobre la liberación de renina no son fenómenos relacionados entre sí, y por otro, que el efecto vasoconstrictor de la adenosina en el riñón debe asociarse a movimientos transmembrana del calcio en la célula muscular lisa vascular o mesangial renal, que la adenosina indudablemente induce. El fenómeno por el que la adenosina inhibe la liberación renal de renina no tiene explicación actual. La conocida influencia que el sistema nervioso simpático tiene sobre la secreción de renina, y las interacciones demostradas entre dicho sistema y la adenosina, podrían poner alguna luz en la solución del problema.

Hedqvist y Fredholm⁴⁶ han propuesto a la adenosina como modulador de la neurotransmisión adrenérgica renal. Demuestran en riñones de conejo que la infusión intrarrenal de adenosina potencia a nivel postsináptico, la respuesta vasoconstrictora a la noradrenalina y el estímulo nervioso y a nivel presináptico inhibe la liberación de noradrenalina por las terminaciones nerviosas. Concluyen que el estímulo

nervioso provocaría la liberación postsináptica y probablemente presináptica de adenosina, que actuaría como modulador de la respuesta neuroefectora reforzando la vasoconstricción, que a su vez sería controlada por el efecto inhibidor sobre la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas.

La inhibición de los efectos pre y postsinápticos con teofilina sugiere que los receptores de adenosina son de tipo y sensibilidad similar en las terminaciones nerviosas simpáticas y en las células efectoras ⁴⁷.

En resumen, la adenosina, por su efecto vasoconstrictor renal, ha sido propuesta formalmente como mediador de los fenómenos de autorregulación renal sobre una base metabólica. Aunque el mecanismo o mecanismos por los que la adenosina produce vasoconstricción renal no están enteramente definidos, parece que se relacionan con movimientos transmembrana de calcio que la adenosina promueve. El fenómeno de autorregulación, según nuestra hipótesis, se iniciaría con el ascenso del FSR y del FG, con mayor aporte tubular de sodio que, por una parte, inhibiría la síntesis renal de renina, y por otra, determinaría una producción aumentada de adenosina derivada del aumento de su reabsorción tubular activa. El efecto vasoconstrictor de la adenosina, al facilitar la entrada de calcio en la célula contráctil renal, vascular y/o mesangial, llevaría el FSR y el FG a la normalidad.

Bibliografía

1. Spielman WS y Thompson CI: A proposed role for adenosine in the regulation of renal hemodynamics and renin release. *Am J Physiol* 242:423-435, 1982.
2. Thomas RA, Rubio R y Berne RM: Adenosine metabolism in the kidney: Its possible role in the control of the renal blood flow. (Abstract.) *Fed Proc* 34:813, 1975.
3. Osswald H, Schmitz HJ y Kemper R: Tissue content of adenosine, inosine and hypoxanthine in the rat kidney after ischemia and postischemic recirculation. *Pflügers Arch* 371:45-49, 1977.
4. Miller WL, Thomas RA, Berne RM y Rubio R: Adenosine production in the ischemic kidney. *Circ Res* 43:390-397, 1978.
5. Eloranta TO: Tissue distribution of S-adenosylmethionine and S-adenosyl-homocysteine in the rat. *Biochem J* 166:521-529, 1977.
6. Finkelstein JD y Harris B: Methionine metabolism in mammals. Synthesis of S-adenosylhomocysteine in rat tissue. *Arch Biochem Biophys* 159:160-165, 1973.
7. Ueland PM y Saebo J: Sequestration of adenosine in crude extract from mouse liver and other tissues. *Biochem Biophys Acta* 587:341-352, 1979.
8. Nees S, Gerbes A, Willershausen-Zonnchen B y Gerlach E: Purine metabolism in man III. Plenum, New York, vol. 122, págs. 25-30, 1980.
9. Pearson JD, Carleton JS, Hutchings A y Gordon JL: Uptake and metabolism of adenosine by pig aortic endothelial and smooth-muscle cells in culture. *Biochem J* 170:265-277, 1978.
10. Schatz RA, Vunnam CR y Sellinger OZ: Species and tissue differences in the catabolism of S-adenosylhomocysteine: a quantitative, chromatographic study. *Life Sci* 20:375-383, 1977.
11. Rubio R y Berne RM: Localization of purine and pyrimidine nucleoside phosphorilases in heart, kidney, and liver. *Am J Physiol* 239:721-730, 1980.
12. Angielski S, Le Hir M y Dubach VC: Transport of adenosine by renal brush border membranes. *Pflügers Arch* 395:75-77, 1983.
13. Trimble ME y Coulson R: Adenosine transport in perfused rat kidney and renal cortical membrane vesicles. *Am J Physiol* 246:794-803, 1984.
14. Roos H y Pflieger K: Kinetics of adenosine uptake by erythrocytes, and the influence of dipyridamole. *Mol Pharmacol* 8:417-425, 1972.
15. Sakai K, Aono J y Haruta K: Species differences in renal vascular effects of dipyridamole and in the potentials of adenosine action by dipyridamole. *J Cardiovasc Pharmacol* 3:420-430, 1981.
16. Osswald H, Nabakowski G y Hermes H: Adenosine as a possible mediator of metabolic control of glomerular filtration rate. *Int J Biochem* 12:263-267, 1980.
17. Haddy FJ y Scott JB: Metabolically linked vasoactive chemicals in local regulation of blood flow. *Physiol Rev* 48:688-707, 1968.
18. Hashimoto K y Kumakura K: The pharmacological features of the coronary, renal, mesenteric and femoral arteries. *Jpn J Physiol* 15:540-551, 1965.
19. Ally AI y Nakatsu K: Adenosine inhibition of isolated rat ileum and antagonism by theophylline. *J Pharmacol Exp Ther* 199:208-219, 1976.
20. Walter P y Bassenge E: Wirkung von ATP, A-3,5-MP, adenosine und dipyridamol um streifenpreparaten der A. coronari. A. renalis, und der V. portal. *Pflügers Arch* 299:52-65, 1968.
21. Osswald H, Schmitz H y Heidenreich O: Adenosine response of the rat kidney after saline loading, sodium restriction and hemorrhagia. *Pflügers Arch* 357:323-333, 1975.
22. Osswald H, Spielman WS y Knox FG: Mechanism of adenosine-mediated decreases in glomerular filtration rate in dogs. *Circ Res* 43:465-469, 1978.
23. Spielman WS, Britton SL y Fiksen-Olsen MJ: Effect of adenosine on the distribution of renal blood flow in dogs. *Circ Res* 46:449-456, 1980.
24. Tagawa H y Vander AJ: Effects of adenosine compounds on renal function and renin secretion in dogs. *Circ Res* 26:327-338, 1970.
25. Osswald H: Renal effects of adenosine and their inhibition by theophylline. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 288:79-86, 1975.
26. Osswald H, Hermes H y Nabakowski G: Role for adenosine in signal transmission of tubuloglomerular feedback. *Kidney Int* 22:136-142, 1982.
27. Thompson CI, Sparks HV y Spielman WS: Renal handling and production of plasma and urinary adenosine. *Am J Physiol* 248:545-551, 1985.
28. Daly JW: Adenosine receptors: targets of future data. *J Mol Chem* 25:197-207, 1982.
29. Murray RD y Churchill PC: Concentration dependency of the renal vascular and renin secretory responses to adenosine agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 232:189-193, 1984.
30. López-Novoa JM, Arriba G, Barrio V y Rodríguez-Puyol D: Adenosine induces a calcium-dependent glomerular contraction. *Eur J Pharmacol* 134:365-367, 1987.
31. Selkurt EE: The renal circulation. En *Handbook of Physiology Circulation*. Ed. Hamilton WF, Dow P. Washington, DC: Am. Physiol. Soc., vol. II, págs. 1457-1516, 1963.
32. Thurau K: Renal hemodynamics. *Am J Med* 36:698-719, 1964.
33. Guyton AC, Langston J y Nava LG: Theory for renal autoregulation by feedback of the yuxtaglomerular apparatus. *Circ Res* 15:187-197, 1964.

34. Wright FS y Briggs JP: Feedback control of glomerular blood flow, pressure, and filtration rate. *Physiol Rev* 59:958-1005, 1979.
35. Schnermann JA, Briggs JP y Wright FS: Feedback-mediated reduction of glomerular filtration rate during infusion of hypertonic saline. *Kidney Int* 20:462-468, 1981.
36. Davis JO y Freeman H: Renin release mechanisms. *Physiol Rev* 56:2-56, 1976.
37. Shade E, Davis JO, Johnson JA y Witty PT: Effects of renal arterial infusion of sodium and potassium on renin secretion in the dog. *Circ Res* 31:719-727, 1972.
38. Osswald H, Schmitz HJ y Kemper R: Renal action of adenosine: effect on renin secretion in the rat. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Esp Pathol Pharmacol* 303:95-99, 1978.
39. Spielman WS, Pride P, Arend L y Thompson C: Effect of ureteral pressurization on the adenosine induced changes in renal hemodynamics and renin release. (Abstract.) *Fed Proc* 41:5762, 1982.
40. Macías JF, García-Iglesias C, Santos JC y López-Novoa JM: Influence of plasma renin content, intrarenal angiotensin II, and calcium channel blockers on the vasoconstriction and renin release promoted by adenosine in the kidney. *J Lab Clin Med* 106:562-567, 1985.
41. Macías JF, Fiksen-Olsen M, Romero JC y Knox FG: Intrarenal blood flow distribution during adenosine-mediated vasoconstriction. *Am J Physiol* 244:138-141, 1983.
42. Belardinelli L, Rubio R y Berne RM: Blockade of Ca^{++} dependent rat atrial slow action potentials by adenosine and lanthanum. *Pflügers Arch* 380:19-27, 1979.
43. Van Breeman C, Aaronson P y Lontzenhiser R: Sodium-calcium interactions in mammalian smooth muscle. *Pharmacol Rev* 30:167-208, 1978.
44. Arend L y Spielman WS: Dissociation of the renal hemodynamic and renin release effects of adenosine by verapamil. (Abstract.) *Kidney Int* 23:272, 1983.
45. Cosmes PG, Iglesias C, Del Barrio E, Refoyo A, Holgado M y Macías JF: Effect of the calcium-calmodulin complex and slow channel calcium blockade on the renal vascular actions of adenosine. *Pflügers Arch* 407:55, 1986.
46. Hedqvist P y Fredholm B: Effects of adenosine on adrenergic neurotransmission; prejunctional inhibition and postjunctional enhancement. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 293:217-223, 1976.
47. Hedqvist P, Fredholm B y Olund S: Antagonistic effects of theophylline and adenosine on adrenergic neuroeffector. Transmission in the rabbit kidney. *Circ Res* 43:592-598, 1978.