

## Kalikeína urinaria e hipertensión arterial en pediatría

MARIA GIMENEZ\*, BEATRIZ GRUNFELD\*\*, ROSA SIMSOLO\*\*\*, LUIS BECU\*\*\*\*

\* Jefa del Laboratorio de Pediatría del Hospital Italiano. \*\* Consultorio de Hipertensión Arterial, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". \*\*\* Becaria de Iniciación del CONICET, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". \*\*\*\* Jefe de la División Patología del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".

Dirección para separatas: Lafinur 3291, 2º piso, (1425) Capital Federal, Argentina.

El riñón es un órgano capaz de producir sustancias vasopresoras como la renina y al mismo tiempo sustancias vasodepresoras como la kalikeína y las prostaglandinas.

La kalikeína es una proteasa sérica capaz de liberar kininas a partir de sustratos llamados kininógenos, con acción natriurética y vasodilatadora.<sup>1</sup>

Existen dos clases de kalikeínas que se diferencian por sus características bioquímicas, por los distintos sustratos sobre los que actúan y por sus funciones específicas. Una es la kalikeína plasmática y la otra es la kalikeína glandular, que se encuentra en riñón, orina, glándulas salivales, sudoríparas, páncreas e intestino.<sup>2, 3</sup>

La kalikeína glandular, sobre todo la renal, que también se puede dosar en orina, es en la actualidad extensamente estudiada en relación con la hipertensión arterial.<sup>4, 5</sup>

En el presente artículo evaluamos la participación de la kalikeína urinaria en la hipertensión arterial en pediatría, dosándola en niños con hipertensión arterial de distinta etiología.

### MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 28 niños normales con edad promedio de 8 años; 12 niños con hipertensión esencial, cuya edad promedio fue de 10 años y 26 niños con hipertensión secundaria a síndrome urémico hemolítico con edad promedio de 8 años.

Se consideró hipertenso a todo niño con cifras de presión por encima del percentilo 95 de la Comunicación de la Task Force.<sup>6</sup>

Mientras eran sometidos a dieta sin sal, se determinaron la excreción de kalikeína urinaria en 24 horas, el sodio, el potasio y la osmolaridad de la orina. En los niños hipertensos se determinó además la concentración de aldosterona plasmática por radioinmunoensayo.<sup>7</sup>

La kalikeína fue medida por su acción estearásica sobre el sustrato sintético de Kabi Diagnóstica S 2266;<sup>8</sup> el sodio y el potasio por fotometría de

llama y la osmolaridad con el osmómetro de Fiske.

La función renal, evaluada por el clearance de creatinina, fue normal en todos los pacientes.

Los resultados se expresan como media ± ES. El análisis estadístico se realizó con el test de t de Student.

### RESULTADOS

En la Tabla I se muestran los niveles de excreción de kalikeína, sodio, potasio y la osmolaridad urinarios.

La concentración de aldosterona plasmática fue  $233 \pm 62,3$  pg/ml en los hipertensos esenciales y  $298 \pm 72,3$  pg/ml en los hipertensos secundarios a síndrome urémico hemolítico (valores normales: 73 a 425 pg/ml (Fig. 1).

En los niños hipertensos esenciales la excreción urinaria de kalikeína ( $3,5 \pm 0,6$  U/24 horas) fue significativamente menor que en los normales ( $6,5 \pm 0,7$  U/24 horas) ( $p < 0,01$ ). No se encontró diferencia entre la excreción de kalikeína urinaria de los niños normales y los hipertensos secundarios a nefropatía.

No hubo diferencias en la excreción diaria de Na urinario entre ambos grupos de hipertensos y el grupo normal.

Tabla I  
Excreción de kalikeína, electrolitos y osmolaridad urinaria en diferentes formas de hipertensión

	Kalikeínas U/24 hs	Sodio mEq/24 hs	Potasio mEq/24 hs	Osmolaridad mOsm/l
Normales	$6,5 \pm 0,7$	$95,1 \pm 10$	$33,6 \pm 2,5$	$683 \pm 33,6$
Hipertensión esencial	$3,5 \pm 0,6^*$	$131,5 \pm 22$	$44,9 \pm 7,5$	$710 \pm 67,4$
Hipertensión 2º a SUH	$5,9 \pm 1,6$	$67,9 \pm 11$	$39,7 \pm 4,2$	$481 \pm 47,4$

\*:  $p < 0,01$ .

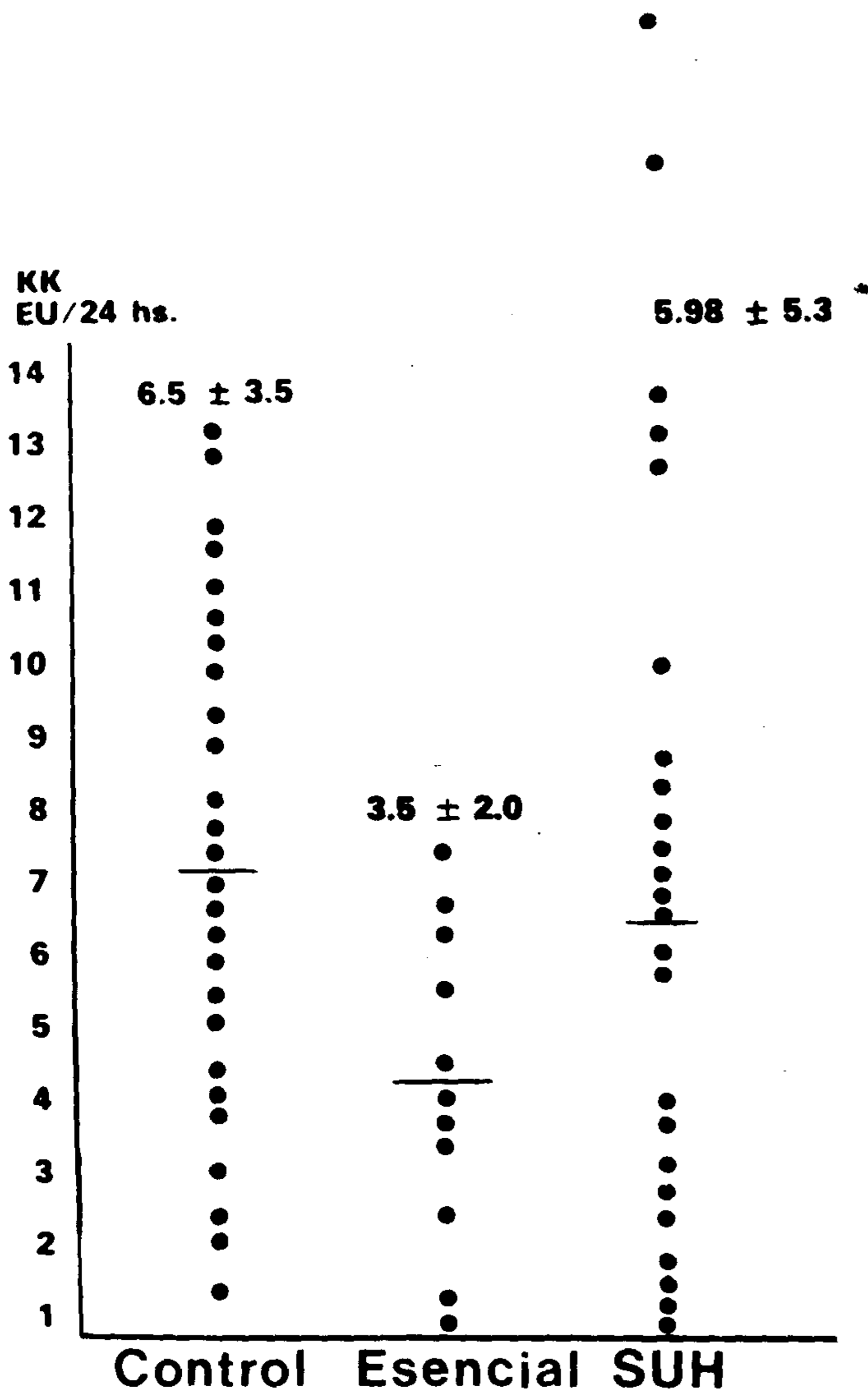


Fig. 1. Valores de kalikreína urinaria en niños normales, hipertensos esenciales y en hipertensos secundarios a síndrome urémico hemolítico.

Existe una correlación positiva ( $r: 0,46, p < 0,01$ ) entre la excreción de kalikreína y sodio urinarios en los niños normales, que no se verificó en los grupos con hipertensión arterial.

No encontramos correlación entre la aldosterona plasmática y la kalikreína urinaria en los hipertensos esenciales ni secundarios a síndrome urémico hemolítico.

No hubo correlación entre kalikreína y osmolaridad urinarias en ninguno de los grupos estudiados.

## DISCUSION

Aún no ha sido aclarado el papel de la kalikreína en la homeostasis de la presión arterial normal, ni en el desarrollo de la hipertensión arterial. Se han demostrado modificaciones de la excreción de kali-

kreína urinaria según distintos niveles de presión arterial de niños normales. Aquella fue significativamente menor cuanto más elevada era la presión (siempre dentro de los límites de normalidad) de los niños estudiados.<sup>9</sup> Asimismo, la excreción de kalikreína urinaria es menor en niños cuyos padres son hipertensos que en hijos de padres normotensos.<sup>10</sup>

Dado que en los adultos con hipertensión arterial esencial se ha verificado una disminución de la excreción de esta enzima,<sup>4,5</sup> realizamos este estudio para determinar si lo mismo ocurría en niños con hipertensión esencial.

En niños con hipertensión arterial esencial hemos encontrado una disminución de la kalikreína urinaria, que no se verificó en niños con hipertensión secundaria a síndrome urémico hemolítico.

Es interesante que los niños hipertensos no mostraron la estrecha correlación entre la excreción de kalikreína y sodio urinario que presentan los niños normales. En los hipertensos esenciales la excreción de sodio puede ser igual a la de los normales, independientemente de sus niveles de kalikreína urinaria, como si la actividad natriurética de la kalikreína fuese suplida por otros agentes activadores.

En ninguno de los tres grupos de niños estudiados se encontró la correlación entre la excreción de kalikreína urinaria y la osmolaridad o la excreción de potasio urinario descripta por otros autores.<sup>11</sup>

¿Cómo se puede interpretar esta disminución en la excreción de kalikreína urinaria? En primer lugar podría postularse una disminución de la masa productora. Se sabe que la kalikreína urinaria se sintetiza en el riñón a nivel de las porciones granulares del túbulo contorneado distal y en la porción cortical del colector, zona conocida como *connecting tubule*. Dado que los niños estudiados con hipertensión esencial tienen función renal normal y no hay daño anatómico de la corteza renal, es poco probable que ésta sea la causa.

En los hipertensos secundarios, que sí han tenido daño anatómico de la masa productora de kalikreína, ésta no está disminuida, de modo que es lícito suponer que en los hipertensos esenciales la disminución de la kalikreína urinaria no está relacionada con este mecanismo.

Otra posibilidad sería que en estos pacientes exista alguna deficiencia en uno de los mecanismos que estimulan la secreción de kalikreína, por ejemplo en la serie de mineralocorticoides.<sup>12</sup> Esta posibilidad puede ser en parte descartada, ya que los niveles de aldosterona fueron normales.

Por último, los niveles de kalikreína podrían constituir sólo una marca genética que acompañe

a la hipertensión arterial. Probablemente el *locus* genético que controla la hipertensión arterial esté ligado al que controla la secreción de kalikreína renal. Lo que no se sabe es si son fenómenos concomitantes no relacionados o si la disminución de kalikreína es un factor patogénico en el desarrollo de la hipertensión.

La fuerte vinculación genética entre hipertensos y sus hijos, y entre los niveles de kalikreína de la madre y sus hijos, pareciera indicar que la actividad del aparato de secreción de kalikreína es también hereditario. De este modo, una de las características que se transmitirían sería una deficiencia enzimática en la producción de agentes vasodiladores. Si esta hipótesis se demostrase con otros hallazgos, la hipertensión esencial sería otro ejemplo de una deficiencia enzimática, como lo son la mayoría de las enfermedades de vinculación genética que se inician en la infancia.

De todas maneras, y sea cual fuere la interpretación del mecanismo involucrado, queda el hecho de que los niveles de kalikreína urinaria son bajos en los hipertensos esenciales, en sus hijos normotensos y en los niños con hipertensión esencial. De esta manera la determinación de kalikreína urinaria podría usarse como indicador biológico de alto riesgo dentro de la población genealógicamente predispuesta.

## BIBLIOGRAFIA

1. Carretero O, Scicli G: Renal kallikrein: its localization and possible role in renal function. *Fed Proceedings* 35: 194-198, 1976.
2. Colman R: Formation of human plasma kinin. *N Engl J Med* 291: 509-515, 1974.
3. Carretero OA, Scicli AG: Renal kallikrein-kinin system. *Am J Physiol* 238 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 7): F247-F255, 1980.
4. Margolius HS, Geller RG, Jong de W, Pisano JJ, Sjoerdsma A: Urinary kallikrein excretion in hypertension. *Circ Res* XXX-XXXI (Suppl II): 125-131, 1972.
5. Holland OB, Chud JM, Braunstein H: Urinary kallikrein excretion in essential and mineralocorticoid hypertension. *J Clin Invest* 65: 347-356, 1980.
6. Report of the Task Force on blood pressure in children. *Ped* 59 (Suppl): 794-820, 1977.
7. Kliman, Petersen: Double isotope derivative assay of aldosterone in biological extracts. *J Biological Chemistry* 235: 1639, 1960.
8. Cleason G et al: Methods for determination of prekallikrein in plasma, glandular kallikrein and urokinase. *Haemostasis* 7: 76, 1978.
9. Sinaiko AR, Glasser RJ, Gillum RF, Prineas RJ: Urinary kallikrein excretion in grade school children with high and low blood pressure. *J of Ped* 100: 938-940, 1982.
10. Zinner SH, Margolius HS, Rosner B, Kass EH: Stability of blood pressure rank and urinary kallikrenin concentration in childhood: an eight-year follow-up. *Circulation* 58: 908-915, 1978.
11. Martin R, Arrizurieta de Muchnik E: Hormonas renales. Sistemas kalikreínas, kinina y prostaglandinas. *Medicina* 41: 95-100, 1981.
12. Vinci JM, Zusman RM, Izzo JL, Bowden RE, Horwitz D, Pisano JJ, Keiser HR: Human urinary and plasma kinins. Relationship to sodium-retaining steroids and plasma renin activity. *Circ Res* 44: 228-237, 1979.