

Sistema calicreína-cinina. Relación con el sistema Renina-angiotensina en la génesis de la hipertensión arterial esencial. (HTAE)

Dra. Maribel Salas Ramírez*

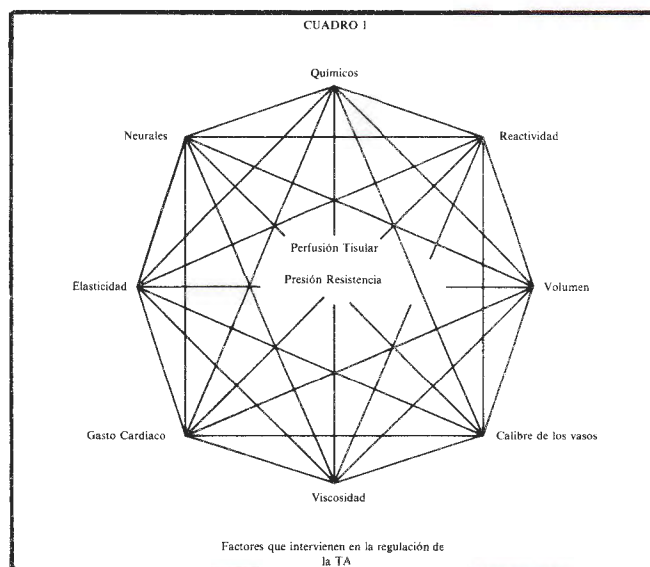
“La ciencia es un estilo de pensamiento y de acción: precisamente el más reciente, el más universal y el más provechoso de todos los estilos”

Mario Bunge

Resumen

La hipertensión arterial esencial (HTAE) es de etiología desconocida. Se han propuesto diversos mecanismos fisiopatológicos como la hiperactividad del sistema nervioso, la participación del sistema reína-angiotensina (SRA) y la alteración en la regulación renal de la excreción de sodio. Se considera que existe un equilibrio entre los sistemas Reina-Angiotensina y Calicreína para mantener la presión sanguínea en límites normales. Esto puede llevarse a efecto por las vías comunes entre ambos sistemas, dentro de las que destaca la enzima ciniasa II (peptidil-dipeptidasa o enzima convertidora), que interviene en la transformación de la angiotensina I en angiotensina II, convierte la prerrenina en renina activa y degrada la bradiginina. La importancia de investigar estas vías en común permitirá la producción de cininas, de sus precursores o antagonistas de la cininasa II para el control de la hipertensión arterial esencial.

La causa de la hipertensión arterial esencial (HTAE) se desconoce^{1 2}. A pesar de los numerosos experimentos que se han realizado con el fin de conocerla, hasta la fecha solo se han obtenido datos aislados. Algunos investigadores proponen que la HTAE es



*De la Unidad de Farmacología Clínica de la Facultad de Medicina UNAM-Hospital General de México, SSA, México D.F.

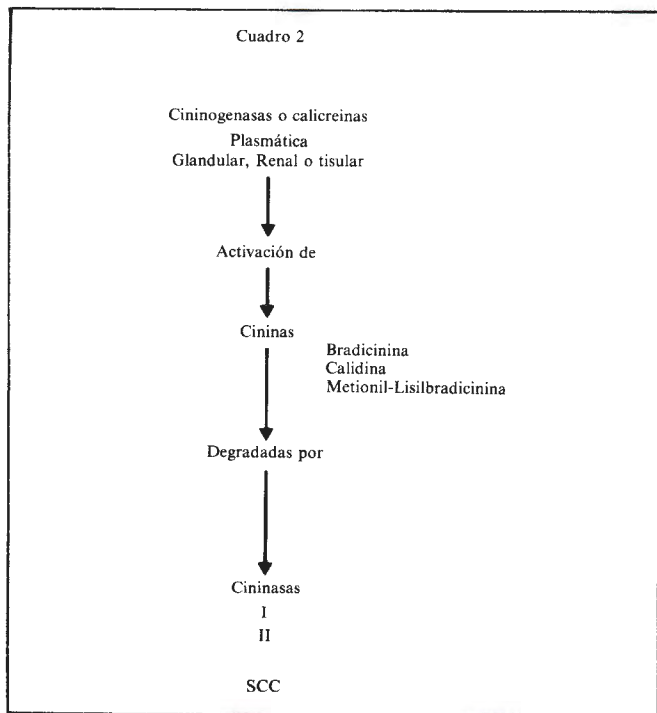
Solicitud de sobretiros: Dra. Maribel Salas Ramírez. Dr. Balmis No. 148, Colonia Doctores, México D.F. CP 06720

consecuencia de una alteración multifactorial ante las influencias ambientales (Cuadro 1).

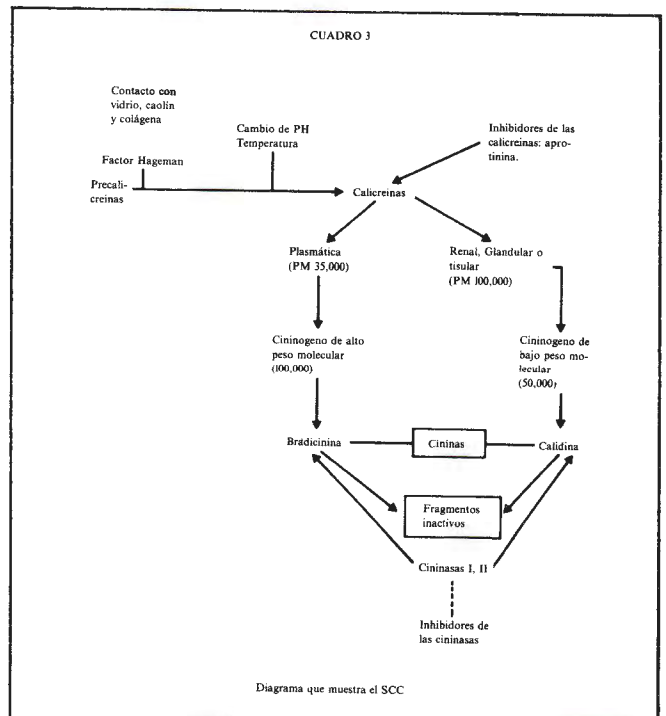
Con el desarrollo de modelos experimentales se han determinado algunos mecanismos fisiopatológicos de la HTAE como la hiperactividad del sistema nervioso, la participación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la alteración en la regulación renal de la excreción de sodio¹⁻³.

El descubrimiento de la angiotensina por Braun-Menéndez y col. y por Page y Helmer⁴, seguido de su síntesis por Bumpus y col.⁵ y Schwyzer y col.³, abrió un capítulo en el estudio de los mecanismos humorales implicados en la HTAE. La investigación de estos diferentes sistemas humorales permite su integración dentro de los mecanismos reguladores de la tensión arterial (TA) y su consideración para explicar la génesis de la HTAE. Este es el caso de los sistemas Caliceína-Cinina y Renina-Angiotensina-Aldosterona³.

Las caliceínas (del griego Kallikrías-páncreas, de donde fueron inicialmente aisladas)⁶ son enzimas proteolíticas, constituidas principalmente por las caliceínas plasmática y glandular, renal o tisular; la tripsina, la plasmina y otras enzimas que forman parte de los venenos de serpientes, insectos y bacterias.⁷⁻⁸ Las caliceínas están localizadas en la mucosa de células tubulares distales, incluyendo el área de la mácula densa. También se encuentran en algunos líquidos corporales como orina, saliva, secreción pancreática y diferentes tejidos⁶. Dichas enzimas están presentes en el organismo como proenzimas inactivas, precaliceínas, producidas en el hígado y activadas por cambios en el pH, temperatura, contacto con superficies cargadas negativamente (vidrio, caolín y colágena)⁹ y por acción del factor Hageman activado o de uno de sus fragmentos¹⁰⁻¹¹. Las caliceínas después de ejercer su acción, son degradadas por una combinación estereoquímica con el inhibidor C₁ esterasa del sistema del complemento¹¹⁻¹³. Se excretan por vía renal aproximadamente 400 microgramos al día⁷. La caliceína plasmática posee un peso

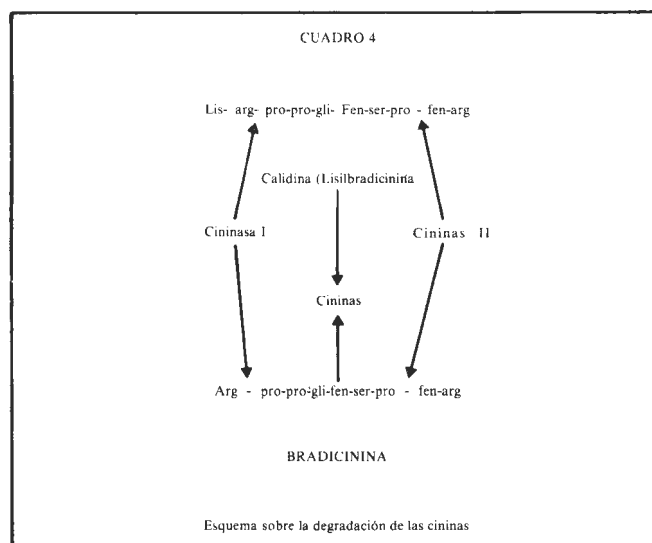


Sistema Caliceína-Cinina (SCC) comprende a las caliceínas o cininogenasas y a las cininas (Cuadro 2)⁶.



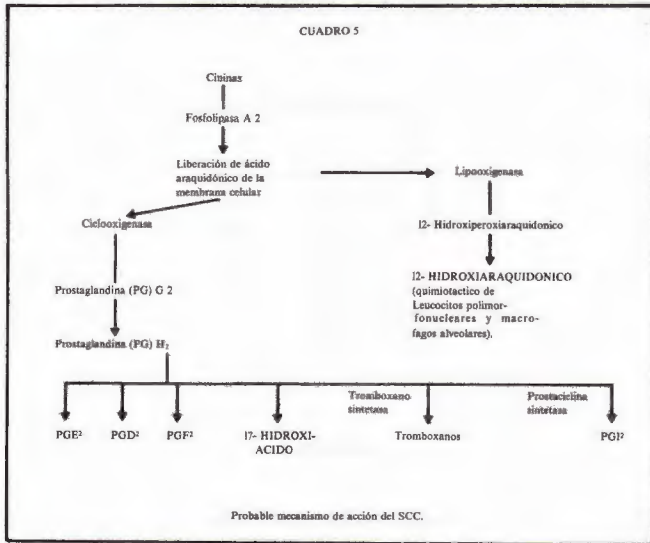
molecular de 35,000 y actúa sobre una alfa₂ globulina conocida como cininógeno de alto peso molecular (100,000) dando origen a la bradicinina¹²⁻¹⁴. Además, interviene en los procesos de coagulación y fibrinólisis dependientes del factor Hageman¹⁰. La calicreína glandular, renal o tisular, tiene un peso molecular de 100,000 actúa sobre el mencionado cininógeno de alto peso molecular, dando también bradicinina, y sobre uno de bajo peso molecular (50,000) formando la calidina. La metionil-lisilbradicinina es formada por acción de la pepsina y de sus análogos (Cuadro 3)¹⁵. La calicreína glandular, renal o tisular está relacionada con las funciones de órganos específicos como el riñón, especialmente con la concentración de esteroides retenedores de sodio¹⁶⁻¹⁷, encontrándose incremento de sus niveles séricos en pacientes con aldosteronismo primario¹⁸.

Las cininas, plasmacinas o cininas plasmáticas son polipéptidos de estructura química afín y propiedades farmacológicas similares. Se denominan de acuerdo al número de aminoácidos en su molécula¹⁹. El decapeptido (Lis-Arg-Pro-Pro-Gli-Fen-Ser-Pro-Fen-Arg) se llama calidina y bradicinina al nonapéptido (Arg-Pro-Pro-Gli-Fen-Ser-Pro-Fen-Arg)¹¹ y metionil-lisilbradicinina (Met-Lis-Arg-Pro-Pro-Gli-Fen-Ser-Pro-Fen-Arg) al undecapéptido. Estas cininas, derivan, por acción de las cininogenasas o calicreínas, de cininógenos inactivos, uno de bajo y el otro de alto peso molecular, distribuidos en el plasma y en numerosos tejidos¹¹⁻¹². Las cininas son también producidas en la corteza renal. Estos polipéptidos tienen una vida media en el plasma menor de 15 segundos y son degradados rápidamente por dos grupos de cininasas, las exopeptidasas y las endopeptidasas, que difieren en cuanto al sitio de hidrólisis en la molécula de cinina²⁰. La cininasa I, carboxipeptidasa-N o arginina carboxipeptidasa remueve la arginina (Arg) del carbono terminal mientras que la cininasa II, peptidil dipeptidasa o enzima convertidora de angiotensina I elimina el dipéptido fenilalanina - arginina (Fen-Arg) del carbono



terminal, primordialmente en el tejido pulmonar (Cuadro 4)²⁰⁻²². Las cininas a través de las cininasas, particularmente la cininasa II, se han relacionado estrechamente con cambios agudos en la actividad de la renina plasmática y angiotensina I y, en menor grado, con los niveles de la aldosterona plasmática y la angiotensina II²³. Las cininas son los autocoides más potentes de los mamíferos, su mecanismo de acción se desconoce²⁴ pero al parecer sus respuestas están mediadas por las prostaglandinas, a través de la estimulación de la fosfolipasa A₂ (Cuadro No. 5)²⁵. Además se ha comprobado que otras sustancias como el adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) y la histamina liberada de los mastocitos, sirven como mediadores de algunos de sus efectos¹¹⁻²⁶. Las cininas requieren receptores específicos conocidos como bradicinina₁ (B₁) (aorta de conejo) y bradicinina₂ (B₂) (íleo de gato y útero de rata) en la membrana del tejido blanco sobre el que actúan.

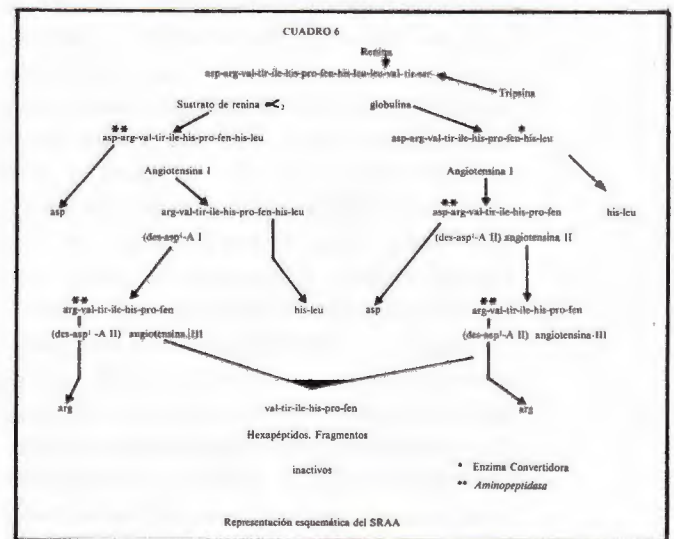
Las cininas plasmáticas son diez veces más potentes que la histamina en el músculo liso de los vasos sanguíneos del riñón, vísceras, corazón y cerebro, donde provocan considerable vasodilatación con la resultante hipotensión, aumento de la frecuencia cardíaca y gasto cardíaco así como cefalea pulsátil²⁶⁻²⁷. También provocan contracción



de las grandes arterias y de casi todas las venas⁶. Por otro lado, las cininas promueven el cierre del conducto arterioso, la dilatación de la arteria pulmonar fetal y la constricción de los vasos umbilicales^{6 28}. Aumentan la permeabilidad de la microcirculación, especialmente de las vénulas que, junto con el incremento del gradiente de presión hidrostática, produce edema²⁹. En el músculo uterino y en el traqueobronquial originan contracción. Este último efecto puede provocar insuficiencia respiratoria, especialmente en pacientes asmáticos^{30 31}. Causan dolor intenso y quemante en el sitio de aplicación y cuando se encuentran en vasos coronarios dan lugar a taquicardia y a otros efectos presores de mediación simpática^{27 32}. En altas concentraciones estimulan a las células ganglionares y originan una descarga de catecolaminas de la médula suprarrenal, a pesar de que inhiben la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas^{32 33}. En el Sistema Nervioso Central (SNC), tienen diversos efectos sobre la conducta, la actividad autonómica y el electroencefalograma (Cuadro No. 4)³⁴. La cinina con el mayor efecto vasodilatador del organismo es la bradisinina, liberada por acción de la caliceína glandular, la renina activa y las prostaglandinas³⁵. La bradisinina se encuentra en el plasma y en la orina. La plasmática es sensible a los mismos estímulos

que la renina plasmática: valores de tensión arterial sistémica entre 50 y 100 mm de Hg, presión sanguínea dentro de la arteriola aferente, estimulación beta₁ adrenérgica, disminución de sodio en el mácula densa, liberación de prostaglandinas PGI₂ y PGA₁, catecolaminas suprarrenales, angiotensinas II y III, ortostatismo, frío, esfuerzo físico y hormona antidiurética. Por otro lado, la bradisinina urinaria no es liberada por los mismos estímulos que la renina⁷ y se ha implicado en la regulación de la TA y en el balance de sodio³⁶.

Sistema Renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Este sistema se ha relacionado con el SCC, el balance de electrolitos y la presión sanguínea sistémica^{6 26}. El SRAA está constituido por la renina, enzima producida y liberada por las células mioepiteliales yuxtglomerulares modificadas, localizadas en la pared de la arteriola aferente y limitada por las células de la mácula densa. Dicha renina al encontrarse en la circulación general, actúa sobre el angiotensinógeno (sustrato de renina), una alfa 2 globulina sintetizada en el hígado, originando un decapeptido, la angiotensina I, que estimula la secreción de catecolaminas en la médula suprarrenal y sobre la cual actúa la enzima convertidora, dipeptidil-carboxipeptidasa o cininasa II que se



encuentra predominantemente en el endotelio pulmonar. Esta enzima convertidora elimina dos aminoácidos (histidina y leucina) del extremo carboxilo de la molécula de la angiotensina I formando la angiotensina II, que tiene un potente efecto vasoconstrictor (Cuadro No. 6)^{37,38}. Este octapéptido ejerce su acción sobre receptores específicos del SNC que al estimular el centro vasomotor induce una respuesta presora. Además, la Angiotensina II ejerce sus efectos presores centrales en la médula espinal, puente, hipotálamo y eminencia media³⁹, en donde existen neuronas que contienen encefalinas y sustancia P que originan hipertensión, taquicardia e inhibición de los barorreflejos por incremento de la actividad simpática, liberación de vasopresina, adrenocorticotropina y corticosterona⁴⁰. Por todo esto, se ha concluido que el sistema de opioides endógenos es importante en la inducción de la elevación de la TA mediada por la angiotensina II³⁹. También estimula la capa glomerular de la corteza suprarrenal, aumentando la secreción de aldosterona con la consecuente retención de sodio y agua. La angiotensina II puede ser convertida en angiotensina III (heptapéptido) por una aminopeptidasa (angiotensinasa A) localizada en el hígado, riñón y suprarrenales. Las angiotensinas II y III son degradadas por endopeptidasas (angiotensinas A y B) de diferentes tejidos con una vida media de 20 segundo a 2 minutos (Cuadro 6.) Aunque la angiotensina III también tiene acción sobre la corteza suprarrenal para la liberación de aldosterona⁴¹, los efectos liberador de ésta y vasoconstrictor, dependen casi exclusivamente de la angiotensina II³⁷.

Los factores que controlan la liberación de renina incluyen a los receptores adrenérgicos de la mácula densa y vasos renales, así como nervios simpáticos renales y agentes humorales. Se consideran factores liberadores de renina la presión dentro de la arteriola aferente⁴², la tensión arterial sistémica entre 50 y 100 mm de Hg, el ortostatismo y el esfuerzo físico^{43,44}, el frío⁵⁶, la activación de receptores beta⁴⁵, la disminución en la concentración de sodio y

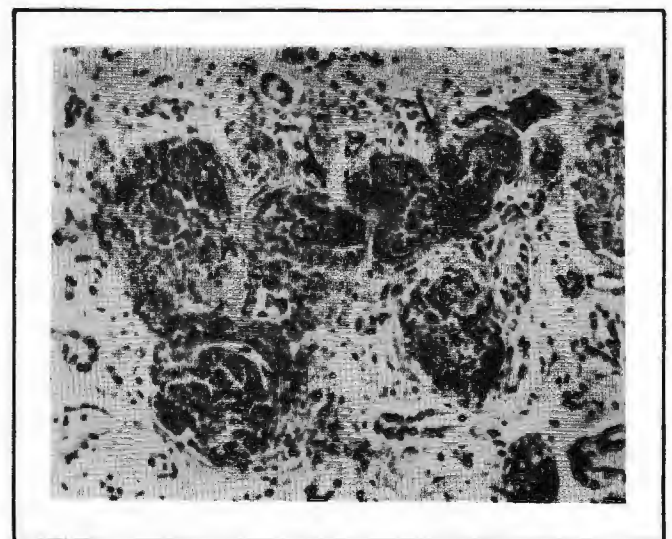
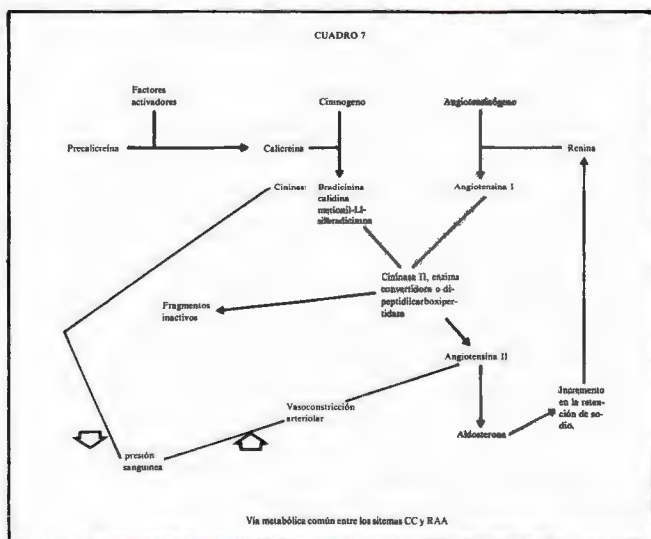
cloro dentro de la mácula densa, las catecolaminas suprarrenales, la hormona antidiurética⁴⁶, la acrofase matutina de la actividad simpática⁴⁷, y las prostaglandinas PGI₂ y PGA₁⁴⁸. Además, la concentración de las angiotensinas II y III inhiben la producción de renina por un mecanismo de retroalimentación negativa⁴⁹. Se ha identificado una sustancia con actividad semejante a la de la renina, la isorrenina, capaz de producir angiotensinógeno "insitu". La isorrenina se sintetiza en el encéfalo, corteza suprarrenal, útero, placenta, glándula salival, vasos sanguíneos, riñón, sitios en los que regula la perfusión tisular⁵⁰. Boucher, encontró una sustancia en muchos tejidos, principalmente en la glándula submaxilar de la rata denominada "tonina" que transforma la renina en angiotensina II. La "tonina" es inhibida por proteínas plasmáticas, propranolol, saralasin y por la angiotensina II misma, y es estimulada por isoproterenol, adrenalina, testosterona y hormona de crecimiento⁵¹.

Interrelación SCC/SRAA. Con el descubrimiento del sitio de origen de las caliceínas en las células de revestimiento del túbulo contorneado distal se pensó en una probable relación con la renina en la génesis de la HTAE. Pero ¿Cuál es el papel exacto de las cininas en la HTAE? Hasta la fecha se desconoce. Existen algunas hipótesis que suponen que las cininas son reguladoras de la presión sanguínea, funcionando como vasodilatadores y manteniéndose en equilibrio con el SRAA, de tal manera que una disminución en su producción o un incremento en su destrucción condicionaría aumento de la tensión arterial⁷. Los sistemas CC y RAA tienen en común los factores activadores mencionados⁷ y a la misma enzima, la cininasa II, peptidil dipeptidasa o enzima convertidora de angiotensina I, que interviene también en la degradación de la bradicinina (Cuadro No. 7)⁵². Además se ha demostrado que las caliceínas pueden convertir la prerrenina a renina activa, pero su significado fisiológico aún no se establece¹⁵. Actualmente existe evidencia clínica y experimental de la relación entre

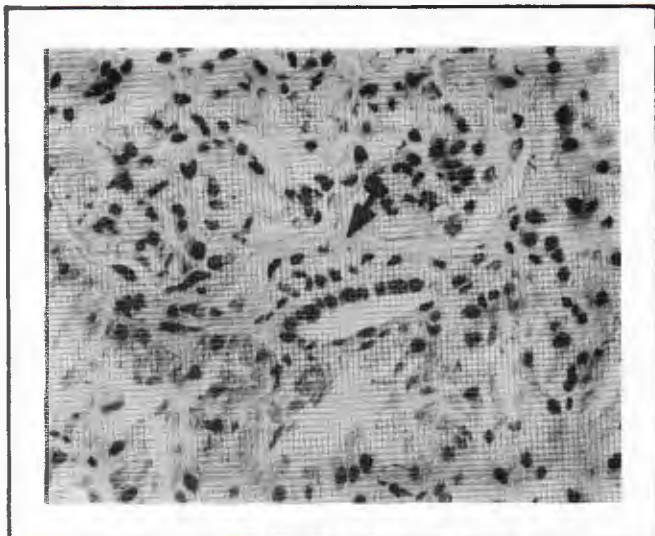
ambos sistemas. Los estudios experimentales han empleado modelos de ratas hipertensas con valores tensionales elevados y genéticamente determinados a través de varias generaciones. Por ejemplo, existen dos tipos de rata Dahl que presentan HTA de origen predominantemente renal: una dependiente de la aportación de cloruro de sodio, clasificada como S (sensible al cloruro de sodio). Cuando estas ratas jóvenes normotensas se exponen a concentraciones normales de sal, los niveles de excreción urinaria de caliceína son similares, pero cuando se les administra sal en altas concentraciones, las ratas Dahl S desarrollan hipertensión, insuficiencia renal y presentan una menor concentración urinaria de caliceína así como valores disminuidos de renina plasmática y renal, mientras que las ratas Dahl R no muestran estas alteraciones⁵³. Esta diferencia se debe probablemente a una disminución en la capacidad salurética de los riñones de la rata S y/o a la presencia de una sustancia humoral que eleva la TA⁵⁴. La investigación clínica en esta área, cada día es mayor. Desde 1934, Elliot y Nuzum y más recientemente Margolius, han informado que los niveles urinarios de caliceína son menores en pacientes hipertensos al compararse con sujetos normotensos^{55 56}, así como en hijos de madres hipertensas¹³, sugiriendo que puede

existir un desequilibrio en el control del tono vascular en la enfermedad hipertensiva, con decremento de la relajación y aumento de la contracción^{7 57}.

La excreción urinaria de caliceína con respecto a la excreción renal de sodio y a la HTAE es objeto de controversia. Estudios epidemiológicos han demostrado una relación inversamente proporcional entre la presión sanguínea, que aumenta, y la caliceína urinaria en niños normotensos seguidos durante ocho años⁵⁸. La influencia de factores activadores como el ortostatismo, en los sistemas CC y RAA se apreciaron desde 1972. En efecto, Streeten informó cambios significativos en las concentraciones de bradicinina plasmática en sujetos que cambiaban de posición supina y se mantenían durante dos horas de pie, atribuyendo a la bradicinina un papel en el control de la TA⁵⁹. Además, Wong y cols, observaron una relación entre los niveles de bradicinina plasmática y de angiotensina II, así como de actividad de renina plasmática con respecto a la carga aguda de sodio y de cambio de posición⁶⁰. En pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral, se encontró que el nivel de cinina venosa plasmática del riñón contralateral fué mayor que la del riñón ipsilateral⁶¹. En pacientes con HTA maligna, especialmente con nefroesclerosis, se apreció



Golden Abner, Maher F J, The Kidney, 2a. Ed. William & Wilkins, 1980, Pág. 76.



Golden Abner, Maher F J, *The Kidney*, 2a. Ed. William & Wilkins, 1960, Pág. 80.

hiperplasia del aparato yuxtaglomerular (Fig. A), necrosis fibrinoide arteriolar con trombosis, desorganización y fragmentación de las paredes vasculares (Fig. B)⁶². Además se observó disminución del cininógeno plasmático, decremento del factor potenciador de cinina⁶³ y elevación de las cifras de renina plasmática⁷.

Por otro lado, en sujetos normotensos la infusión de angiotensina II a dosis de 5 ng/kg/min frecuentemente origina vasoconstricción⁶⁴, mientras que la infusión de bradicinina de 500 y 1500 ng/kg/min produce vasodilatación⁶⁵ obteniéndose una relación de angiotensina/bradicinina de 1:100 a 1:300 equivalente con las concentraciones plasmáticas de estas sustancias⁶⁶. Probablemente esta diferencia se deba a que el incremento en los niveles de las cininas origina cambios en el volumen sanguíneo total, alteración en la afinidad de la angiotensina por su receptor vascular y disminución en la sensibilidad de los vasos.

Pero la relación entre los sistemas CC y RAA no es la única implicada en la génesis de la HTAE, sino que también se incluye a otros sistemas como el simpático, observándose que la administración de sal a corto plazo o de aldosterona origina en el hipertenso una respuesta vasoconstrictora a la noradrenalina^{67 68} porque la angiotensina II

aumenta la sensibilidad vascular.

Desde el punto de vista farmacológico sólo se han logrado sintetizar algunos compuestos que intervienen directamente en el SCC. Este es el caso del antagonista competitivo, Leu⁸-des-Arg⁹ bradicina, que actúa sobre los receptores B₁; hasta la fecha no se conocen compuestos que actúen sobre receptores B₂. Existen otros fármacos, como los inhibidores de las prostaglandinas, que disminuyen los efectos de las cininas mediadas por las prostaglandinas¹⁵.

La importancia de investigar el SCC y su integración en los procesos fisiopatológicos especialmente en descubrir la HTAE, radica principalmente en descubrir su exacto papel y con ello aplicar las medicas terapéuticas idóneas en el tratamiento de dicha entidad nosológica, como serían la producción de cininas, de sus precursores o de antagonistas de las angiotensinas.

Sin embargo, el SCC no se limita al campo de la HTAE sino que interviene en algunos estados patológicos bien definidos, como el angioedema hereditario, caracterizado por una deficiencia del inhibidor de C₁ esterasa del sistema del complemento con el consecuente aumento en la formación de bradicinina; la deficiencia familiar del carácter de Fletcher o cininógeno de alto peso molecular y de la precalicreína o caracteres de Fitzgerald, Flaujeac y Williams que presentan un defecto en el mecanismo intrínseco de la coagulación y fibrinólisis así como alteración en la formación de cininas⁶⁹. Se han encontrado niveles disminuidos de cininas en el síndrome hepatorenal agudo^{6 15}. Por otro lado se ha demostrado un incremento de las cininas plasmáticas en los síndromes de rubor episódico, choque séptico y anafiláctico, síndrome carcinoide, pancreatitis aguda y algunos tipos de artritis, e inmunoreacciones. Es más los síndromes carcinoide y de pancreatitis aguda se manejan con éxito desde el punto de vista farmacológico por un inhibidor polipeptídico de la calicreína, la aprotinina⁶.

Como se ha podido apreciar, al investigación en el campo de las cininas, su

relación con la HTAE y, en general, con otros sistemas orgánicos, es un amplio camino, cuyas veredas comprenden el estudio continuo, constante y profundo para un manejo farmacológico racional.

Agradezco al Dr. José Antonio Rojas Ramírez su colaboración en la revisión de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Mohinder P S. *Essential hypertension: New concepts about mechanisms.* Ann Intern Med 1973;79:411-424.
2. Van Itallie T. *Symposium on current perspectives in hypertension.* Hypertension 1982;4(Sup III): III-177-III-183.
3. Page H I. *Arterial hypertension in retrospect.* Circ Res 1974;XXXIV: 133-142.
4. Page H I y Helmer O M. *Crystalline pressor substance, angiotonin, resulting from the reaction between renin and renin activator.* Proc Central Soc Clin Res 1939;12:17.
5. Bumps F M, Schwatz H y Page H I. *Synthesis and properties of angiotensin.* Circulation 1958;17:664-667.
6. Goodman L y Gilman A. *Bases farmacológicas de la terapéutica.* 6a. Ed. Panamericana. México D.F. 1982; Cap.27: 640-659.
7. Beyer y Peuler. *Hypertension.* Pharm Ther 1982; 12:286-306.
8. Rocha e Silva M, Beraldo W T y Rosenfeld G. *Bradykinin a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venom and by trypsin.* Am J Physiol 1949;156:261-273
9. Colman R W, Mattler L y Sherry S. *Studies on the prekallikrein-Kallikrein-enzyme system of human plasma II Evidence relating the kaolin-activated arginine esterase to plasma kallikrein.* J Clin Invest 1969;48:23-32.
10. Colman R W y Wong P Y. *Participation of Hageman factor dependent pathways in human disease states.* Thromb Haemostas 1977;38:751-775.
11. Erdos E G. *The kinins.* Biochem Pharmacol 1976;25:1563-1569.
12. Schachter M. *Kinins: A group of active peptides.* Annu Rev Pharmacol 1964;4:281-292.
13. Zinner S H, Lee Y H, Rosner B, Oh W y Koss E H. *Factors affecting blood pressure in newborn infants.* Hypertension 1980;2 (sup 1):99-101.
14. Bertaccini G. *Active polipeptides of nonmammalian origin.* Pharmacol Rev 1976; 28:127-177.
15. Katzung G B. *Farmacología básica y clínica,* 1a. Ed. Manual Moderno. México, D.F. 1984:200-204.
16. Carretero O A y Scicli A G. *The renal kallikrein-kinin system.* Am J Physiol 1980;238:F 247-255.
17. Carretero O A y Scicli A G. *Possible role of Kinins in circulatory homeostasis.* Hypertension 1981;3 (Sup 1): 4-12.
18. Margolius HS, Horwitz D, Pisano JJ, Keiser HR. *Urinary Kallikrein excretion in hypertensive man.* Circ Res 1974;35:820-825. 1976;70:1-398.
19. Girey G J D, Talamo C R y Colman W R. *The kinetics of the release of bradykinin by kallikrein in normal human plasma.* J Lab Clin Med 1972;80:496-505.
20. Ryan W J, Roblero J y Morrow S J. *Inactivation of Bradykinin in the pulmonary circulation.* Biochem J 1968;110:795-798.
21. Ng KF y Vane JR. *Some properties of angiotensin converting enzyme in the lungs in vivo.* Nature 1970;225:1142-1144.
22. Bakhle Y S. *Conversion of angiotensin I to angiotensin II by cell-free extracts of dog lung.* Nature 1968;220:919-920.
23. Margolius H S, Honwitz D, Geller R G, Alexander R W y cols. *Urinary kallikrein in normal subjects: relationship to sodium intake and sodium retaining steroids.* Circ Res 1975;35:812-819.
24. Barabé J, Drouin J N, Regoli D y Park W K. *Receptors for bradykinin in intestinal and uterine smooth muscle.* Can J Physiol Pharmacol 1977;55:2170-2185.
25. Abe K, Sato M, Imai Y, Haruyama T. y cols. *Renal kallikrein-kinin: Its relation to renal prostaglandins and renin-angiotensin-aldosterone in man.* Kidney Int 1981;19:869-880.
26. Symposium (various authors). *Kinins, renal function and blood pressure regulations.* Fed Proc 1976a;35:172-206.
27. Staszewska-Barczak J y Dusting G J. *Sympathetic cardiovascular reflex initiated by bradykinin-induced stimulation of cardiac pain receptors in the dog.* Clin Exp Pharmacol Physiol 1977;4:443-452.
28. Sicuteri F, Back N y Haberland G L. *Kinins: pharmacodynamics and biological rules.* Symposium on kinins. Adv Exp Med Biol 1976;70:1-398.
29. Kline R L, Scott J B, Haddy F J y Grega G J. *Mechanism of edema formation in canine forelimbs by locally administered bradykinin.* Am J

- Physiol 1973;225:1051-1056. 30. Chand N y Eyre P. *Bradykinin relaxes contracted airways through prostaglandin production.* J Pharm Pharmacol 1977;29:387-388.
31. Newball H H, Keiser H R y Pisano J J. *Bradykinin and human airways.* Respir Physiol 1975;24:139-146.
32. Starke K, Peskar B A, Schumacher K A y Taube H D. *Bradykinin and postganglionic sympathetic transmission.* Arch Pharmacol 1977;229:23-32.
33. Lewis G P y Reit E. *Further studies on the actions of peptides on the superior cervical ganglia and suprarenal medulla.* Br J Pharmacol 1966;26: 444-460.
34. Ribeiro S A, Carrado A P y Graeff F G. *Antinociceptive action of intraventricular bradykinin* Neuropharmacology 1971;10:725-731.
35. Colman R W, Girey G J D, Zacest R, Talamo R C. *The human plasma kallikrein-kinin system.* Prog Hematol 1971;7:255-298.
36. Oza B N, Amin M V, McGregor K R, Scicli G A, Carretero A O. *Isolation of rat urinary kallikrein and properties of its antibodies.* Bioch Pharm 1976;25:1607-1612.
37. Davis J O y Freeman H R. *The other angiotensins.* Biochem Pharmacol 1977;26:93-97.
38. O'Malley K, O'Brien E. *Biochemistry and pharmacology of hypertension.* Bioch Soc Trans 1982;10:164-165.
39. Phillips M I y cols. *Evidence for an endogenous brain renin angiotensin system.* Fed Proc 1979;38:2260-2266.
40. Bisset G W y cols *Release of vasopressin by enkephalin* Br J Pharmacol 1978;62:370-371.
41. Davis J O, Freeman R H. *Mechanisms regulating renin release.* Physiol Rev 1976;56:1-56.
42. Drayer JIM, Keim HJ, Weger MA, Case DB y Laragh JH. *Unexpected pressor response to propranolol in essential hypertension.* Am J Med 1976;60:897.
43. Gordon R D, Juchel O, Liddle G W, Island D P. *Role of the sympathetic nervous system in regulating and aldosterone production in man.* J Clin Invest 1967;46:599.
44. Buhler F R, Marbet G, Patel U, Burkart F. *Renin suppressive potency of various beta-adrenergic blocking agents at supine rest and during upright exercise.* Clin Sci 1975;48:61s.
45. Zanchetti A, Stella A. *Neural control of renin release.* Clin Sci Mol Med 1975;48:215.
46. Peart W S. *Renin release.* Gen Pharmacol 1978;9:65-72.
47. Gordon R D, Wolfe L K, Island D P, Liddle G W. *A diurnal rhythm in plasma renin activity in man.* J Clin Invest 1966;45:1587.
48. McGiff J C y cols. *Prostaglandins and renal function* Fed Proc 1974;33:39-47.
49. Leyssac P P. *The renin angiotensin system and kidney function.* A review of contributing to a new theory Acta Physiol Scand 1976;442 (Supp) (99): 1-52.
50. Brody M J y cols. *Neural mechanisms in hypertension* Ann Rev Physiol 1980;42:441-53.
51. Boucher R, Demassieux S, Garcia R y Genest J. *Tonin, angiotensin II system.* Circ Res 1977;41 (Supp II): 26-29.
52. Mersey J H, Williams G H, Hollenberg N K y Dluhy R G. *Relationship between aldosterone and bradykinin.* Circ Res 1977;40 (Supp I): 1-84-1-88.
53. Iwai J, Dahl L K, Knudsen K D. *Genetic influence on the renin angiotensin system: Low renin activities in hypertension-prone rats.* Circ Res 1973;32:678.
54. Knudsen K D, Iwai J, Heine M, Leitl G, Dahl L K. *Genetic influence on the development of renovascular hypertension in parabiotic rats: evidence that a humoral hypertensinogenic factor is produced in kidney tissue o hypertension-prone rats.* J Exper Med 1969;130:1353.
55. Elliot A A y Nuzum F R. *The urinary excretion of a depressor substance in arterial hypertension.* Endocrinology 1934;18:462-474.
56. Margolins H S, Geller R, Pisano J J y Sjoerdsma A. *Altered urinary kallikrein excretion in human hypertension.* Lancet 1971;2:1063-1065.
57. Blaustein M P. *Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension. A reassessment and a hypothesis.* Am J Physiol 1977;232: c 165-173.
58. Zinner S H, Margolius H S, Rosner B y Koss E H. *Stability of blood pressure rank and urinary Kallikrein concentration in childhood: An eight-year follow up.* Circulation 1978;58:908-915.
59. Streeten D H P, Kerr L P, Prior J C, Dalakos T G. *Hyperbradykininism: a new orthostatic syndrome.* Lancet 1972;2:1048-1053.
60. Wong Y P, Talamo C R, Williams H G y Colman W R. *Response of the Kallikrein-Kinin and Renin-Angiotensin systems to saline infusion and upright posture.* J Clin Invest 1975;55:691-698.
61. Hulthen U L. *Kinins in blood and urine with special reference to intrarenal kinin formation in normal and hypertensive individuals.* Acta Endocrinol 1980, 235 (Supp): 1-63.
62. Golden A y Maher F J. *The kidney*, 2a. Ed. Williams and Wilkins, Nueva York, 1980:69-87.
63. Almeida F A, Stella C R, Voos A, Ajzen H, Ribeiro A B. *Malignant hypertension: A syndrome associated with low plasma kininogen and kinin potentiating factor.* Hypertension 1981; 3(Supp II): 46-49.
64. Hollenberg N K, Solomon H S, Adams D F, Abrams H L y Merrill J P. *Renal vascular response to angiotensin and norepinephrine in normal man: the effect of salt intake.* Cir Res 1972;31:750-757.
65. De Freitas F M, Farzco Z E, Azevedo F D. *General*

- circulatory alterations induced by intravenous infusions of synthetic bradykinin in men.* Circulation 1964;29:66-70.
66. Feruglio S F, Greco F, Cesano L, Indovina D y Chiandussi L. *Effect of drug infusion on the systemic and splachnic circulation. Bradikinin infusion in normal subjets.* Clin Sci 1964;25:487-491.
67. Mark A, Lawton W J, Abboud F M, Fitz A E, Connor W E y Heistad D D. *Effects of high and low sodium intake on arterial pressure and forearm vascular rersistence in borderline systemic and splachnic circulation. Bradikinin hypertension.* CircRec 1975;36(Suppl): 1-194.
68. Mendlowitz M, Naftchi N E, Bobrow E B, Wolf R L y Gitlow S E. *The effect of aldosterone on electrolytes and on digital vascular reactivity norepinephrine in normotensive hypertensive and hypotensive subjects.* Am Heart J 1963;65:93.
69. Donaldons V H, Rosen F S y Bing D H. *Role of the second component of complement (C₂) and plasmin in Kinin release in hereditary angioneurotic edema plasma* Trans Assoc Am Physicians 1977;90:174-183.