Rev. Chil. Pediatr. 56(5): 345-348, 1985

Excreción de Caliceína Urinaria en Niños Sanos a Distintas Edades

Dr. Carlos Saieh A.¹; Dra. Gloria Valdés S.²; T.M. Maricarmen Tobar C.²; T.M. Cecilia Chacón L.²;
Dr. Héctor Croxato R.³

Urinary Kallikrein Excretion in Children

Urinary Kallikrein excretion (UKE) was measured in 53 children aged 12 days to 15 years old (mean 6.73 years) coming from hospital wards or ambulatory clinics: all were free of renal parenchymatous diseases, arterial hypertension, or alterations of renal hemodynamic and none had recent history of drugs ingestion or parenteral fluids administration. The lower UKE (0.30 ± 0.92 mU 24 hrs.) were registered from infants under six months of age. Older infants and children showed UKE values ranging from 4.46 ± 2.7 and 16.1 ± 3.7 mU x 24 hrs. respectively. This results are apparently related to age differences in renal maturation.
(Key words: Age, Kallikrein urinary output, Renal maturation).

En 1926 Frey y col.¹ denominaron Caliceína (KAL) a una proteína que corresponde al primer componente del sistema que genera bradicinina, sustancia hipotensora, vasodilatadora y con acción diurética y natriurética²⁻⁴⁻⁶⁻⁸⁻¹⁰⁻¹⁷. Este sistema ha sido investigado en animales y en humanos. Actualmente se sabe que hay dos diferentes caliceínas, la glandular (renal) y la plasmática, diferentes desde el punto de vista estructural e inmunológico. La forma renal o glandular, es eliminada en gran parte por la orina y actúa como una hormona local¹²⁻¹⁹, está involucrada en la regulación del flujo sanguíneo, la excreción del agua, los electrolitos y la síntesis de las prostaglandinas¹⁸. Roblero y Col.²⁰ experimentando con riñones perfundidos, detectaron pasaje de caliceína al líquido de perfusión y, aunque los pulmones constituyen una excelente barrera química para las cininas, la caliceína propiamente tal no es afectada por el pulmón "in vivo"¹⁹ con lo que es posible postular que ejerza un papel vasodilatador sistémico.

Se ha demostrado que este sistema tiene variaciones circadianas de la excreción, que también puede ser modificada por la aldosterona pero no por el flujo urinario¹⁵.

El sistema caliceína-cinina tiene muchas similitudes con el sistema renina-angiotensina, aunque son antagónicos en una misma función. Ambos incluyen reacciones enzimáticas en cascada que culminan con la formación de péptidos muy potentes de propiedades opuestas: la angiotensina II, vasoconstrictor y retenedor de sodio, y la bradicinina con propiedades vasodilatadora, diurética y natriurética, compartiendo ambos productos una enzima convertidora común (Fig. 1).

Figura 1: Esquema simplificado del metabolismo de Angiotensina II y Bradicina.

1. Unidad de Nefrología. Depto. de Pediatría, Div. Cs. Médicas Oriente, Facultad de Medicina, Hospital Luis Calvo Mackenna. Universidad de Chile.
2. Laboratorio de Nefrología. Depto. de Medicina. Universidad Católica de Chile.
3. Laboratorio de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Chile.

El paralelismo fisiológico entre el sistema renina angiotensina y su antagonista caliceína-bradiceína se ve acentuado por una respuesta similar a la escasez y a la sobrecarga de sodio³⁻²². Las cininas a su vez son estimuladores de la producción de prostaglandinas, activando la prostaglandina-sintetasa, que transforma el ácido araquidónico en prostaglandinas, potenciándose así el efecto de las cininas.

La excreción de caliceína urinaria es significativamente menor en lactantes, preescolares y niños hipertensos⁷⁻¹⁰ que en adultos. Además el sistema renina angiotensina posee gran actividad en los primeros meses de la vida¹¹, lo que podría explicar la mayor resistencia vascular renal en los recién nacidos y lactantes menores, con respecto a escolares y adultos.

El estudio que presentamos se propone describir cuantitativamente la excreción de caliceína en la orina de distintos grupos etarios en nuestro medio.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 53 niños de ambos sexos, 33 varones y 20 mujeres, cuya edad promedio fue de 6,73 años, con rango entre 12 días y 15 años. Se incluyeron pacientes hospitalizados y de la consulta ambulatoria del Hospital Luis Calvo Mackenna que, en el momento del estudio, no sufrían afecciones que comprometieran el parénquima ni la hemodinámica renal, ni hubieran recibido drogas ni infusiones endovenosas en los 3 días anteriores al estudio. En todos se hicieron por lo menos tres diferentes mediciones de la presión arterial, obteniéndose siempre valores en el rango normal.

Las muestras de orina fueron obtenidas mediante recolectores en los menores de dos años y directamente en los mayores, fueron mantenidas a 4°C, mezcladas con Toluol, 0.10 ml/kg de peso corporal, filtradas a 20°C hasta el procesamiento.

Se midió diuresis diariamente. La excreción de sodio se determinó en la orina de 24 horas usando fotómetro de llama Coleman (IL) y la creatinuria siguiendo el método de Jaffe. La función renal se evaluó mediante la depuración estimada de creatinina²⁴.

La caliceína se midió con el método amidásico de Amundsen y col.²³ con sustrato sintético S-2266 y sus cifras se expresaron en micro-unidades por 24 hrs. (KAL 24) y por 100 gr. de tejido renal (KAL %) (Figuras 2 y 3).

Para calcular KAL 1% se estimó el peso en gramos de cada riñón en las distintas edades según las tablas empleadas en el Departamento de

Figura 2: Caliceína (KAL) urinaria en 24 horas versus edad.

Figura 3: Caliceína (KAL) urinaria de 24 horas en relación a 100 gr. de tejido renal versus edad.

Anatomía Patológica del Hospital Luis Calvo Mackenna.

Los resultados se expresan como promedios $\pm$ el error estándar. Se consideró significativos un valor para 2 p menor de 0,05 (Prueba de Student).

RESULTADOS

La caliceína urinaria en los menores de 6 meses expresada en valores absolutos relativos a la masa renal estimada es significativamente menor a la del niño mayor, siendo, las diferencias, significativas a partir del primer año de vida ($p < 0.001$).

Las concentraciones urinarias de Sodio son menores en los primeros 6 meses de edad y a los 1 y 2 años de edad, observándose un aumento progresivo desde los 2 a los 15 años (Tabla 1).

El volumen de orina y la excreción de creatinina, aumentaron progresivamente con la edad. El índice de correlación entre excreción de caliceína y edad para el total fue $r = 0.40$ y aumentó a 0.60 al considerar a los niños menores de 2 años separados del resto.

Tabla 1

Excreción de Caliceína (KAL) en Niños Menores

	Meses				Años		
	6m	6 - 12	1 - 2	2 - 4	4 - 8	8 - 12	12 - 15
KAL 24 µU	0.3 ± 0.29	4.46 ± 3	7.4 ± 3	13 ± 2	16 ± 3	15 ± 2	16 ± 4
KAL % mU	0.6 ± 0.32	4.46 ± 3	9 ± 3	13 ± 2	12 ± 2	9 ± 2	10 ± 2
Sod. Ur. m Eq/l	13 ± 7	68 ± 35	28 ± 7	55 ± 8	80 ± 16	99 ± 9	134 ± 20
Creat. Ur. mg/%	21 ± 10	58 ± 10	83 ± 17	206 ± 49	222 ± 31	407 ± 102	876 ± 85
Vol. Ur. ml	65 ± 40	256 ± 61	514 ± 115	572 ± 91	685 ± 68	951 ± 98	1126 ± 131

DISCUSION

La excreción urinaria de caliceína es relativamente baja en niños menores de 6 meses, expresada en microunidades por 24 horas o por 100 gr. de tejido renal. Lo que sugiere que, su síntesis está probablemente influenciada por el proceso de maduración, especialmente de los segmentos de conexión de los túbulos distales con los colectores, en los que se han descrito gránulos de caliceína¹³⁻¹⁴⁻²¹.

A medida que avanza la edad, aumenta la excreción de caliceína⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹². De acuerdo con nuestros resultados los valores más bajos de caliceína se observan antes de los 6 meses de edad, luego éstos aumentan progresivamente para estabilizarse después de los dos años, sugiriendo estas cifras inmadurez en la síntesis de la proteína. Recientemente Valdés y col. han propuesto la existencia de un proceso de maduración de las células tubulares, con un rápido cambio morfofuncional, desde el punto de vista de la excreción de caliceína en orina, a los 6 meses pues antes de esa edad no se observaron gránulos de caliceína (caligránulos) en cortes de riñones procesados mediante inmunocitoquímica para microscopía óptica¹⁶, lo que significaría que en ese grupo de edades no habrían sitios anatómicos de elaboración de caliceína.

El significado cuantitativo de estos hallazgos aparece claro, no así el efecto fisiológico de la menor excreción de un principio vasodilatador durante los primeros meses de vida sobre la hemodinámica renal y sistémica: tanto en el recién nacido como el lactante la actividad de renina plasmática es elevada y la excreción de caliceína urinaria baja, con respecto a los niños mayores y adultos, lo que podría explicar en parte la relativamente mayor resistencia vascular y el menor flujo sanguíneo renal que se observa en los menores. Además del factor de inmadurez del túbulo, se puede postular que, la ausencia de un sistema renal con potente efecto natriurético

y diurético, como es el sistema caliceína-bradicina, juega un papel importante en el lactante menor, grupo etario especialmente lábil en relación al equilibrio hidrosalino.

Llama la atención que el descenso de un factor vasodilatador no se acompañe de hipertensión arterial sistémica en el recién nacido y lactante, siendo muy probable que la ausencia de este sistema vasodilatador esté compensado por los niveles de prostaglandinas, fundamentalmente E₂ y F₂: Godard⁷ encontró que los valores de prostaglandinas en diferentes edades son muy semejantes (rango entre 500 a 800 mg/m²/día para F₂ y 100 a 200 para E₂) en el recién nacido, lactantes y adultos cuando se les corrige para la superficie corporal, lo que permite suponer que existe un equilibrio entre los sistemas vasodilatadores y vasoconstrictores capaz de mantener una presión óptima en cualquier edad.

RESUMEN

La caliceína es una proteína que genera, luego de varias transformaciones, bradicina, una sustancia con potente acción vasodilatadora.

En 53 niños de ambos sexos, sanos y normotensos, cuyas edades fluctuaron entre 12 días y 15 años, se midió caliceína urinaria, expresándola en su valor absoluto y en relación a la masa renal. La caliceína urinaria es francamente inferior en el grupo de menores de 6 meses. (0.30 ± 0.29 uU 24 hrs.) con respecto a los valores obtenidos en los lactantes, y niños mayores (9.46 ± 2.7 y 16.1 ± 3.7 uU 24 hrs.).

Concluimos que la excreción urinaria de caliceína es significativamente menor en los menores de 6 meses, lo que puede estar relacionada con la maduración renal.

REFERENCIAS

1. Frey E.K., Krant H. and Weste E.: Über einen von der Niere ausgeschiedenen, die Herztaetigkeit, anregenden Stoff. Hoppe. Seyler. S. Physiol. Chem. Phys. 157: 32, 1926.

2. *Croxatto H.R.*: Caliceína renal y presión sanguínea. *Rev. Med. Chil.* 109: 143, 1981.
3. *Wong P.Y., Talamo R.C., Williams H.G., Colman R.W.*: Response of Kallikrein kinin and renin-angiotensin systems to saline infusion and upright posture. *J. Clin. Invest.* 55: 691, 1975.
4. *Rozas R., Albertini R. and Croxatto H.*: Renal Kallikrein and renal hipertensión. *Mayo Clin. Proc.* 52: 459, 1977.
5. *Abe K., Sato M., Imai J. et al.*: Renal kallikrein-kinin: Its relation to renal prostaglandins and renin-angiotensin-aldosterone in man. *Kidney Int.* 19: 869, 1981.
6. *Klotman P.E., Trellis D.R., Coffman T.M.*: Bradykinin stimulates oxygen consumption and thromboxane production in purified proximal tubule cell suspensions. *Clin. Res.* 31: 862 A, 1983.
7. *Godard C., Vallotton M.B. and Favre L.*: Urinary prostaglandins vasopressin and kallikrein in healthy children from birth to adolescence. *J. Pediatr.* 100: 898, 1982.
8. *Zinner S.H., Margolius H.S., Rosnar B. and Kass E.H.*: Stability of blood pressure rank and urinary kallikrein concentration in childhood: an eight year follow-up. *Circulation* 58: 908, 1978.
9. *Sinatka A.R., Glassen R.J., Gillum R.F. and Prineas R.J.*: Urinary kallikrein in excretion in grade school children with high and low blood pressure. *J. Pediatr.* 100: 938, 1982.
10. *Naka T., Ogihara T., Hata T. et al.*: The effect of aging on urinary kallikrein excretion in normotensive subjects and in patients with essential hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52: 1023, 1981.
11. *Saieh C., Idatzoaga V., López G. et al.*: Plasma renin activity in normal and malnourished children. *Eur. J. Pediatr.* 140: 184, 1983.
12. *Holland B., Clend J.M., Branstein H.*: Urinary kallikrein excretion in essential and mineralocorticoid hypertension. *J. Clin. Invest.* 65: 347, 1980.
13. *Carretero O.A., Scicli A.G.*: Renal kallikrein its localization and possible role in renal function. *Fed. Proc.* 35: 194, 1976.
14. *Orstanik T.B., Nustad K., Brandtzaeg P. and Pierce J.Y.*: Cellular origin of urinary kallikreins. *J. Histochem. Cytochem.* 24: 1037, 1976.
15. *Carretero O.A., Scicli A.G.*: The renal kallikrein-kinin system in human and in experimental hypertension. *Klin. Wochenschr.* 56 (suppl. 1): 113, 1978.
16. *Valdés G., Saieh C., Vio C., Salas S., Croxatto H.R., Chacón C. y Tobar M.C.*: Evolución de la Caliceína renal a lo largo de la niñez. Reunión anual de la Sociedad de Biología de Chile. El Quisco, Nov., 1984. Chile.
17. *Vinci J.M., Zusman R.E., Izzo J.J., Bowden R.E., Horwitz D., Pisano J.J. and Keiser H.R.*: Human urinary and plasma kinins: relationships to sodium-retaining steroids and plasma renin activity. *Circ. Res.* 44: 228, 1979.
18. *Croxatto H.R.*: Caliceína renal y presión arterial. *Rev. Med. Chile.* 109: 143, 1981.
19. *Rozas R., Palominos G., Croxatto H.R.*: Mechanisms of action of renal kallikrein on renal pressure. The fifth scientific meeting of Interamerican Society of Hypertension. March. 1983. Guarujá, Brazil.
20. *Roblero J., Croxatto H.R., y García R.*: Kallikrein activity in perfusates and urine of isolated rat kidney. *Am. J. Physiol.* 231: 5, 1976.
21. *O'Connor D.G.*: Response of the renal Kallikrein-kinin system intravascular volume and renal hemodynamics to sodium restriction and diuretic therapy. *Hypertension (Suppl. III)* 3: 72, 1982.
22. *Amundsen E., Putter J., Friberger P. et al.*: Method for determination of glandular kallikrein by mean of a chromogenic triptide substrate. In: *Kinins II, Biochemistry pathophysiology and clinical aspects*, Ed. Fujii S. Moriya H., Juzuky T. Plenum Press, New York, 1979. p. 83.
23. *Saieh C., Puga F., Fraile E. y Rodríguez E.*: Valoración de la función renal en la infancia por un método sencillo. *Rev. Chil. Pediatr.* 49: 52, 1978.