

Oscar A. Carretero, Martin A. D'Ambrosio, Nidia Basso,
Xiao-Ping Yang, Nour-Eddine Rhaleb

Palabras clave

Sistema kalicreína kinina, bradikina, hipertensión, antagonistas de la angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inflamación.

Abreviaturas utilizadas

Ac-SDKP: N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina
ARA1: antagonistas del receptor 1 de Angiotensina
ECA: enzima convertidora de angiotensina
IECA: inhibidores de la enzima de conversión
NEP: endopeptidasa neutra
NO: óxido nítrico
PGE₂: prostaglandina E₂
PGI₂: prostaciclina
SKK: Sistema Kalicreína-Kinina
SRA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
tPA: activador tisular del plasminógeno

Síntesis Inicial

Las kininas renales contribuyen a regular el flujo sanguíneo renal y la excreción de agua y sodio, explicando el desarrollo de hipertensión sensible a la sal en ratones deficientes en receptores B2. Sin embargo, no juegan un papel fundamental en el control de la presión arterial actuando como vasodilatadores periféricos.

Las kininas participan en el efecto antihipertensivo agudo de los inhibidores de la enzima de conversión, pero en general no están involucradas en sus efectos crónicos, excepto en la hipertensión inducida por mineralocorticoides y sal.

En la insuficiencia cardíaca posinfarto de miocardio, el efecto terapéutico de los inhibidores de la enzima de conversión es mediado en parte por kininas, a través de óxido nítrico, mientras que el efecto terapéutico de los antagonistas del receptor 1 de Angiotensina es debido en parte a la activación de receptores AT₂, que también actúan a través de kininas y óxido nítrico.

Las kininas juegan un papel importante en la regulación de la función cardiovascular y renal, así como también en los efectos beneficiosos de los inhibidores de la enzima de conversión y los antagonistas del receptor 1 de Angiotensina

EL SISTEMA KALICREÍNA-KININA

Las kininogenasas son enzimas que generan kininas hidrolizando sustratos llamados kininógenos (fig. 31-1). La kalicreína plasmática y la kalicreína tisular son kininogenasas. Las kininas son destruidas por un grupo de peptidasas: las kininasas.¹

La kalicreína plasmática, es producida principalmente en hígado y secretada como zimógeno (prekalicreína). La kalicreína plasmática difiere de la kalicreína tisular por características bioquímicas, inmunológicas y funcionales. La

plasmática está codificada por un único gen, KLKB1. Algunos polimorfismos del gen están asociados con insuficiencia renal e hipertensión. La kalicreína plasmática libera preferentemente bradikina del kininógeno de alto peso molecular. Junto al kininógeno de alto peso molecular y el factor Hageman (factor XII), la kalicreína plasmática participa en la coagulación, la fibrinólisis, y posiblemente en la activación del sistema del complemento.

La kalicreína tisular (glandular) pertenece a una familia de serina-proteasas de alta homología pero la mayoría de estas proteasas no generan kininas, sino que actúan sobre dis-

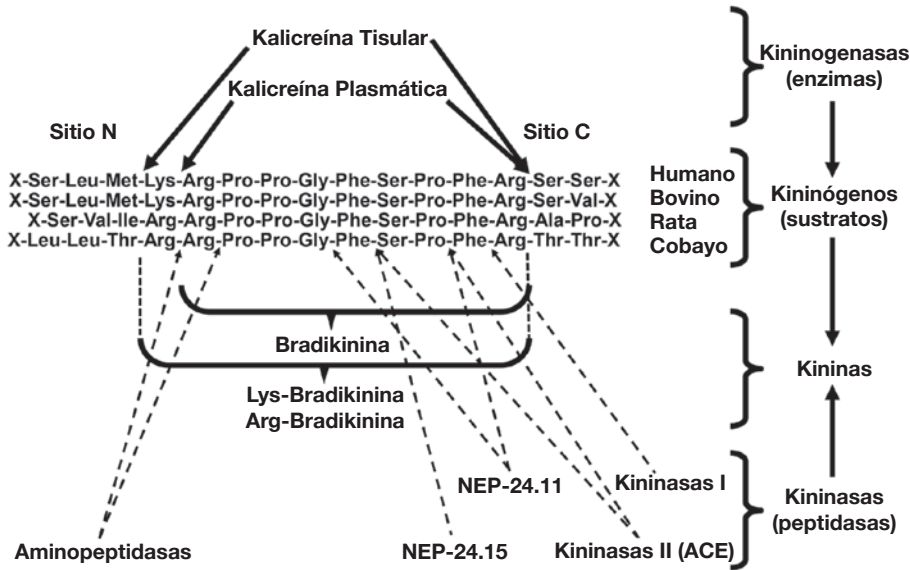


Figura 31-1. Sitio de corte (flechas sólidas) para las principales kininogenasas (kaliceína plasmática y tisular). Las flechas partidas indican los sitios de corte para kininasas (kininasa I, kininasa II, NEP 24.11, NEP 24.15, y aminopeptidasas). [Modificado de Carretero y Scicli19].

tintos sustratos y se expresan en distintos tejidos. La enzima KLK1 o kaliceína tisular o simplemente kaliceína, se expresa principalmente en la glándula submaxilar, el páncreas y los riñones. En plasma se puede detectar inmunoreactividad para kaliceína, principalmente debida a la forma inactiva. La kaliceína tisular libera kininas de ambos kininógenos. En humanos, la kaliceína tisular libera lis-bradikinina (kaldina) y en roedores libera bradikinina.

Los kininógenos (sustratos de kaliceína) son precursores de kininas que se encuentran en altas concentraciones en el plasma. En plasma existen dos formas principales, de bajo peso molecular y de alto peso molecular. El kininógeno de alto peso molecular está involucrado en las etapas iniciales de la coagulación activada por superficie.

Las kininas son oligopéptidos que contienen la secuencia de bradikinina y actúan principalmente como hormonas de

acción local, su concentración es muy baja en la circulación (de 1 a 50 fmol/ml) y son rápidamente hidrolizadas por las kininasas. Las concentraciones de kininas son más altas en riñón, corazón y aorta (de 100 a 350 fmol/g), apoyando la hipótesis de que actúan como hormonas locales. Las kininas ejercen sus efectos biológicos a través de eicosanoides, NO, factor hiperpolarizante derivado del endotelio, tPA y citoquinas (fig. 31-2).

Las kininasas son peptidasas que hidrolizan kininas y otros péptidos en sangre y otros tejidos. La más conocida es la ECA o kininasa II, cuya función, además de convertir angiotensina I en angiotensina II, es inactivar varios péptidos, incluyendo kininas, Ac-SDKP, y sustancia P. Otra kininasa importante es la NEP 24.11, o encefalinas o nepriliasina, que hidroliza kininas y encefalinas, y también factor natriurético atrial, péptido natriurético cerebral y endotelina.

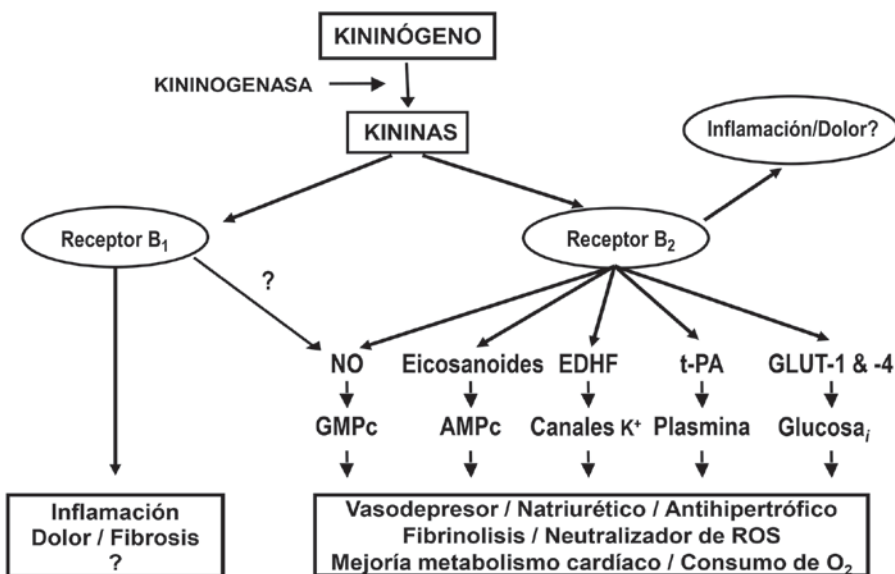


Figura 31-2. Las kininas actúan a través de los receptores B1 y B2. La mayoría de los efectos conocidos de las kininas son mediados por el receptor B2, que actúa a través de varios intermediarios: eicosanoides, NO, tPA, transportadores de glucosa (GLUT-1 and GLUT-4). [Modificado de Carretero et al20].

Receptores

Se han caracterizado dos subtipos de receptores de kininas utilizando análogos de la bradikina: B₁ y B₂. Han sido clonados y pertenecen a la familia de receptores de 7 dominios transmembrana ligados a proteínas G. Los B₁ tienen niveles muy bajos (o nulos) en tejidos normales, se sintetizan de novo y se expresan en caso de daño tisular, inflamación o administración de lipopolisacárido (endotoxina). Los principales agonistas B₁ son des-Arg⁹-bradikina y des-Arg¹⁰-kalidina. Los receptores B₂ median la mayoría de los efectos de la bradikina y son los principales receptores para bradikina y kalidina (lis bradikina).

EL ROL FISIOLÓGICO Y PATOLÓGICO DEL SISTEMA KALICREÍNA-KININA

SKK en inflamación

La inflamación ha sido implicada en la patogénesis de hipertensión, daño de órgano blanco, aterosclerosis, y remodelamiento cardíaco post-infarto de miocardio.² Los componentes del SKK contribuyen a la patogénesis de la inflamación y están presentes en exudados inflamatorios. El SKK parece estar involucrado en muchas enfermedades inflamatorias, y el bloqueo farmacológico o deleción genética de B₁ o B₂ tiene efecto protector en modelos de inflamación experimental.³ La bradikina, actuando a través de receptores B₂, induce la maduración de células dendríticas que estimulan la respuesta inmune innata y la adaptativa, liberando interleuquina-12, y dirigiendo la polarización de linfocitos T (fig. 31-3). Es decir que las kininas pueden tener un rol perjudicial como mediadores de enfermedades inflamatorias como artritis, y un rol protector frente a algunas infecciones.

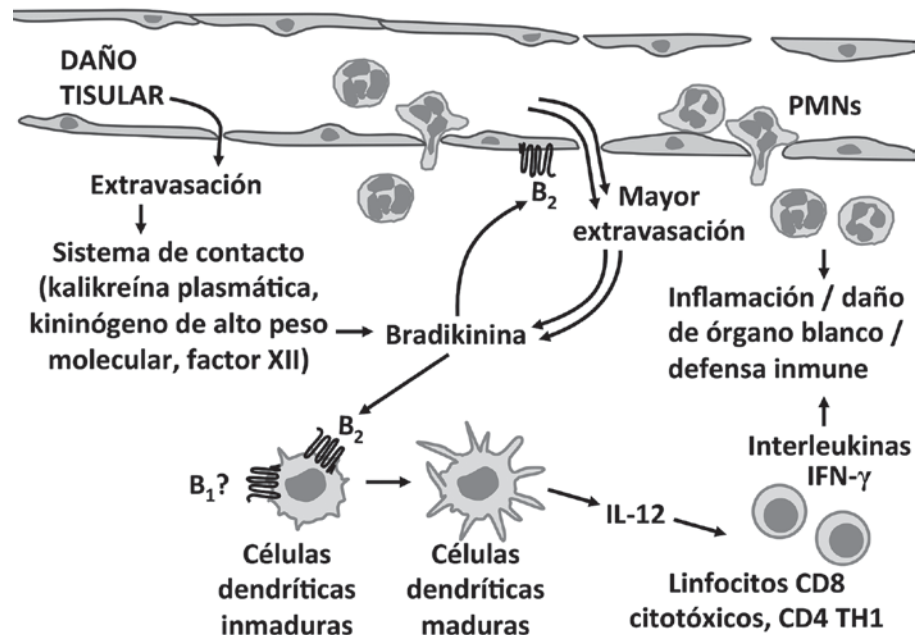
SKK en la vasculatura y la regulación local del flujo sanguíneo

Las arterias y venas poseen ARNm y actividad enzimática de kaliceína, igual que las células de músculo liso vascular en cultivo. Dichas células liberan kininógeno y kaliceína. Los componentes del SKK están presentes en el tejido vascular, con un posible rol importante en la regulación de su resistencia. En arterias aisladas de ratones carentes del gen de kaliceína, la dilatación arterial inducida por flujo es significativamente menor a la de los controles, indicando que el SKK arterial participa en este proceso.⁴ En humanos una deficiencia parcial en kaliceína tisular (R53H) se ha asociado con remodelado y disminución del lumen de la arteria braquial, incapaz de adaptarse a un aumento crónico en la tensión de rozamiento, una forma de disfunción arterial que afecta a un 5-7% de los caucásicos.⁵ En órganos ricos en kaliceína como la glándula submaxilar, el complejo útero-placentario, y los riñones, las kininas tienen un rol importante en la regulación del flujo sanguíneo local.¹

SKK en la regulación del flujo sanguíneo renal

Las kininas juegan un papel importante en la regulación del flujo sanguíneo renal. En perros con una dieta baja en sal, bloquear las kininas renales con un antagonista de kininas infundido en la arteria renal causa una disminución del flujo sanguíneo renal y de la autorregulación de la tasa de filtrado glomerular sin afectar la presión arterial. Un antagonista de kininas redujo el flujo sanguíneo papilar sin alterar el flujo sanguíneo cortical, sugiriendo que las kininas formadas localmente en la médula interna renal son un componente importante de la regulación del flujo sanguíneo local. La inhibición simultánea de las kininas ECA

Figura 31-3. Las kininas participan en la activación de la inmunidad innata y adaptativa en una variedad de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas. En caso de injuria tisular las kininas promueven la extravasación de proteínas plasmáticas y leucocitos polimorfonucleares (PMNs). Además, a través de la activación de receptores B₂ en células dendríticas, inician un mecanismo relacionado a la maduración de dichas células, incluyendo su migración a sitios de inflamación y liberación de citoquinas pro-inflamatorias y quimocinas tales como interleuquina 12 (IL-12), que promueven la diferenciación de linfocitos CD4+ hacia el fenotipo Th1 y de linfocitos CD8+ hacia linfocitos citotóxicos efectores que producen interferón-γ (IFN-γ) y otras citoquinas proinflamatorias.



y NEP 24.11 aumentó 50% el flujo sanguíneo renal y este efecto fue bloqueado con el agregado de un antagonista de kininas.⁶ En ratas normales las kininas juegan un papel menor en la regulación del flujo sanguíneo renal, sin embargo cuando el SKK se estimula con una dieta baja en sodio o mineralocorticoides, o cuando se inhibe la degradación de las kininas endógenas, éstas participan en la regulación del flujo sanguíneo renal.

SKK en la regulación de la excreción de agua y electrolitos

La kaliceína renal está localizada en el túbulo colector y es secretada en el lumen tubular, donde libera kininas a partir de kininógeno filtrado o de kininógeno producido por las células principales del túbulo colector (fig. 31-4). El túbulo colector presenta receptores de kininas. La kaliceína renal también es liberada en el lado basolateral del nefrón, donde actúa sobre kininógenos plasmáticos, generando una alta concentración de kininas en el fluido intersticial renal. La infusión de kininas en la parte final del túbulo proximal duplica la excreción de sodio radioactivo (^{22}Na) administrado simultáneamente, actuando a través de prostaglandinas. Hemos estudiado el rol de kininas endógenas en la excreción de agua y sodio en ratas en las que se estimuló el SKK renal con deoxicorticosterona (DOCA) y sal. Cuando se administraron fragmentos Fab de anticuerpos anti-kinina, que son rápidamente distribuidos en el fluido extracelular y excretados por el riñón o un péptido antagonista de kininas, se observó una reducción en el volumen urinario y un aumento en la osmolaridad de la orina sin afectar la presión arterial, el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtrado glomerular. Sin embargo, sólo los fragmentos Fab atenuaron la excreción urinaria de sodio. El efecto antinatriurético de los fragmentos Fab puede deberse al bloqueo de las kininas en el lumen del nefrón

distal, dado que el antagonista de kininas fue probablemente hidrolizado en el túbulo proximal, sin alcanzar en ningún momento el lumen del nefrón distal.⁷ Estos resultados, conjuntamente con otros estudios, sugieren que cuando el SKK está estimulado las kininas causan diuresis y natriuresis sin afectar la tasa de filtrado glomerular, actuando directamente o a través de la liberación de PGE_2 y NO .⁸

Adicionalmente se ha reportado que los ratones deficientes en kaliceína exhiben hiper calciuria renal y desarrollan hipocalcemia si se los alimenta con una dieta baja en calcio.⁹ Sin embargo, se necesitan más estudios farmacogenéticos para concluir que una mutación en el gen de kaliceína causa una regulación renal anormal en el manejo del calcio.

SKK en la regulación de la presión arterial y la patogénesis de la hipertensión

La presión arterial es parcialmente el resultado de un balance entre sistemas vasopresores y vasodepresores. Los sistemas vasopresores endocrinos y neuroendocrinos, como el SRA y las catecolaminas han sido extensamente estudiados y se ha demostrado que son importantes en la regulación de la presión arterial, la patogénesis de algunas formas de hipertensión, y el daño de órgano blanco. El rol de los sistemas vasodepresores como el SKK es menos claro; hay evidencia que sugiere que participan en la regulación del flujo sanguíneo, la función renal, la patogénesis de la hipertensión inducida por sal, y el daño de órgano blanco y también en efectos cardio-renales protectores de los IECA y de los ARA 1. Si bien los niveles circulantes de kininas son demasiado bajos como para causar una disminución de la presión arterial, los niveles tisulares de kininas son superiores a los niveles sanguíneos. Por lo tanto las kininas actuarían como

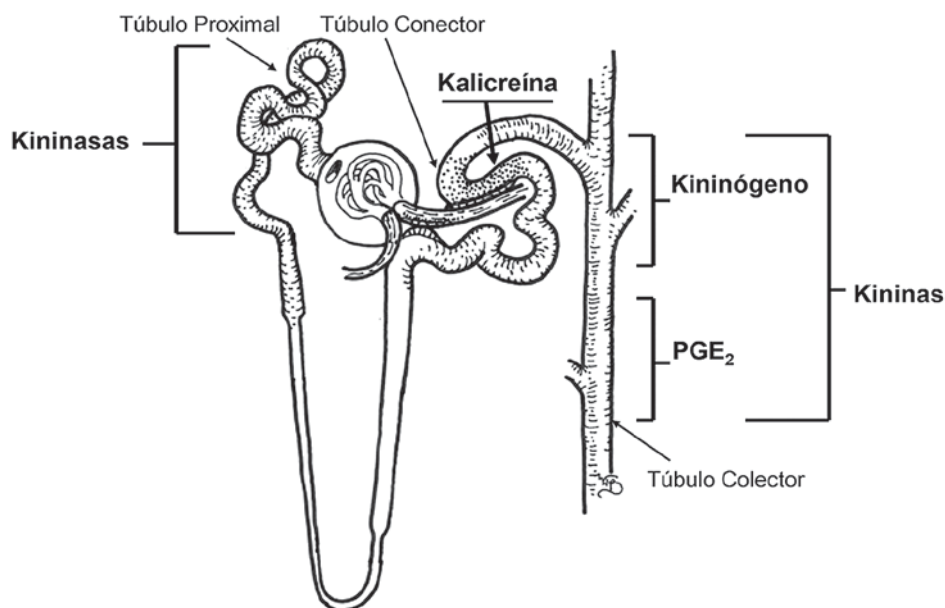


Figura 31-4. Localización del SKK en el nefrón. El túbulo conector produce kaliceína, la porción cortical del túbulo colector kininógenos, y el túbulo colector kininas. Las kininas filtradas son destruidas principalmente por las kininasas localizadas en el túbulo proximal. La activación de receptores de kininas en el nefrón induce la producción de PGE_2 en la porción medular del túbulo colector. [Modificado de Rhaleb et al. 1] El dibujo del nefrón fue gentilmente provisto por el Dr. William H. Beierwaltes.

hormonas parácrinas, regulando la resistencia vascular y la función orgánica a nivel local,¹ y podrían contribuir al efecto antihipertensivo y vasodilatador de los IECA en humanos.

En animales, los niveles de kalicreína en orina y/o tejido arterial están disminuidos en hipertensión renovascular o genética. Sin embargo, estudios en animales deficientes en sustrato, en receptores B₁ o B₂ o en kalicreína no demuestran en forma consistente un rol del SKK en la patogénesis de la hipertensión.¹⁰ En ratones deficientes en receptores B2 la presión arterial es normal en condiciones basales, aunque presentan sensibilidad a la sal ya que su presión arterial aumenta más que en los ratones control cuando se los sobrecarga de sal en la dieta.¹¹

En humanos, una disminución en la actividad del SKK podría tener un rol en la hipertensión arterial en humanos, ya que una baja excreción urinaria de kalicreína en niños es uno de los principales marcadores genéticos asociados a una historia familiar de hipertensión esencial, y niños con kalicreína urinaria alta tienen menor predisposición genética a desarrollar hipertensión.¹²

Los estudios publicados sugieren que las kininas no son críticas en la regulación de la presión arterial y no participan en el desarrollo de hipertensión, excepto tal vez en animales sensibles a la sal. Aunque existen datos contradictorios, al momento actual es razonable concluir que el bloqueo crónico del SKK no causa hipertensión.

Rol de las kininas en el efecto antihipertensivo de los IECA

El bloqueo de la formación de angiotensina II es importante para el efecto de los IECA, pero la inhibición de la degradación de kininas u otros oligopéptidos vasodilatadores puede también contribuir a los efectos antihipertensivos de estas drogas. Los IECA son efectivos agentes antihipertensivos aún en modelos experimentales que no involucran el

SRA sistémico. A veces sus efectos serían mediados por otros mecanismos, incluyendo el SRA local, kininas, u otro mecanismo, teniendo en cuenta que la ECA puede hidrolizar numerosos péptidos (fig. 31-5). Es posible que los IECA también aumenten el efecto de las kininas interactuando directamente con los receptores B₂.

Las kininas sanguíneas permanecen sin cambio o aumentan solo levemente con la administración de IECA. En cambio, se ha reportado que las kininas en la orina aumentan en forma consistente, sugiriendo un aumento en su concentración renal, que reforzaría el efecto antihipertensivo de los IECA al alterar la resistencia renovascular e incrementar la excreción de agua y sodio. Estudios en varios modelos de hipertensión han mostrado que el efecto antihipertensivo agudo de los IECA resulta atenuado al bloquear las kininas. Se evaluó la influencia de las kininas en el efecto antihipertensivo agudo del enalapril en ratas con hipertensión severa inducida por ligadura aórtica entre las arterias renales. Se observó que el enalapril disminuyó la presión arterial media 48 ± 6 mm Hg en los controles, y 21 ± 4 mm Hg en el grupo tratado con el antagonista de kininas (p < 0.01), sin alterar significativamente los niveles de kininas en plasma arterial (41 ± 10 vs. 68 ± 20 pg/mL).¹³ Estos efectos del IECA podrían deberse a un aumento en las kininas tisulares, que regulan la resistencia vascular actuando en forma parácrina. Cachofeiro et al demostraron que el pretratamiento con un antagonista de kininas o un inhibidor de la síntesis de NO atenúa el efecto antihipertensivo de captopril y ramipril en ratas espontáneamente hipertensas, sugiriendo que sería mediado en parte por bradikinina estimulando la liberación de NO.

La contribución de las kininas al efecto antihipertensivo crónico de los IECA es motivo de controversia. En hipertensión renovascular (2K1C), el bloqueo crónico de los receptores de kininas interfiere con la capacidad del ramipril como antihipertensivo. En hipertensión inducida por mineralocorticoides, donde tanto el SKK como la actividad de

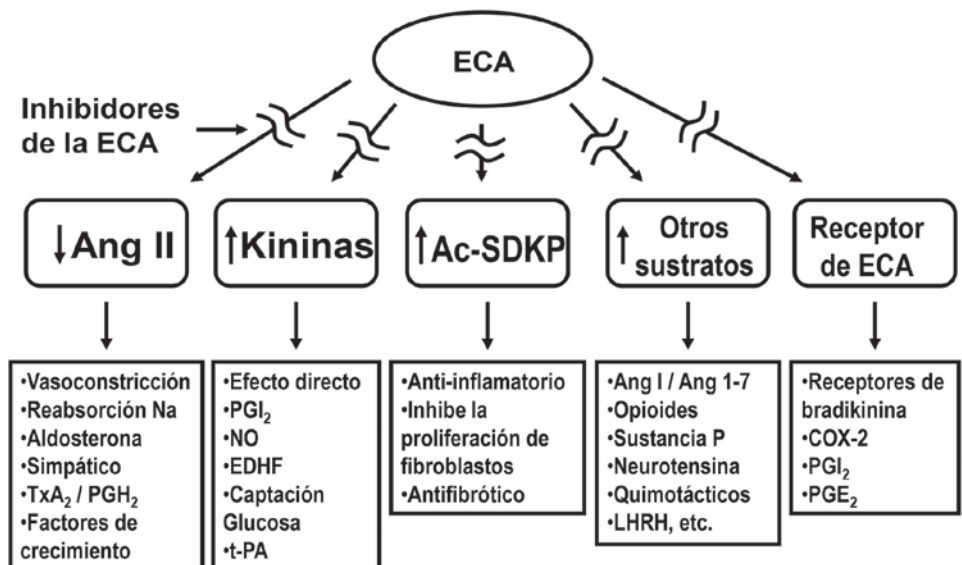


Figura 31-5. La ECA tiene múltiples sustratos, y la inhibición de su hidrólisis puede explicar los efectos cardioprotectores de los IECA.

la ECA están aumentados, la inhibición crónica de la ECA tiene un significativo efecto antihipertensivo que puede ser atenuado bloqueando los receptores B_2 , indicando una participación de las kininas; este no es el caso en ratas espontáneamente hipertensas o en ratas con hipertensión inducida por coartación aórtica. El rol de las kininas en el efecto antihipertensivo a largo plazo de los IECA parece depender del modelo estudiado.

Rol de las kininas en el efecto cardioprotector de los IECA

Los IECA pueden revertir la hipertrofia del ventrículo izquierdo en hipertensión esencial y en varios modelos de hipertensión, gracias a una reducción de la poscarga. Linz et al han reportado que este efecto antihipertrófico puede bloquearse con un antagonista de kininas. Existe gran cantidad de evidencia demostrando que los IECA reducen la morbilidad y mortalidad, mejoran la función cardíaca, revierten la remodelación del ventrículo izquierdo, y prolongan la sobrevida en pacientes con insuficiencia cardíaca, por una mejora en la función cardíaca y una disminución en el riesgo de re-infarto. Dado que los IECA previenen la degradación de las kininas en la circulación coronaria, una hipótesis es que las kininas estimulan NO y PGI2 (dos importantes inhibidores de la agregación plaquetaria). Además, estimulan al tPA, y de este modo activan plasmina y causan fibrinólisis. Hemos demostrado que en un modelo de insuficiencia cardíaca en ratas con infarto de miocardio, que los IECA mejoran la función cardíaca y atenúan la remodelación del miocardio, evidenciando por aumento en la fracción de eyección y disminución en la dilatación del ventrículo izquierdo, en la hipertrofia de los miocitos, y en la fibrosis intersticial, los efectos cardíacos beneficiosos fueron atenuados por un bloqueo de kininas.¹⁴ En ratones deficientes en B_2 y ratas deficientes en kininógeno, los IECA tienen escaso o nulo efecto post-infarto de miocardio. No sabemos exactamente cómo las kininas protegen el corazón, es probable que sea por liberación de NO y/o prostaglandinas. En conjunto, estos hallazgos sugieren que las kininas, actuando sobre receptores B_2 , juegan un papel importante en la acción cardioprotectora de los IECA.

Rol de las kininas en el efecto cardioprotector de los ARA1

El efecto primordial de los ARA1 es el bloqueo de sus receptores AT_1 . Este bloqueo participa en el efecto antihipertensivo y en la prevención de daño de órgano blanco observados con estas drogas. Adicionalmente, existe evidencia de que la activación de receptores AT_2 participa de la acción cardioprotectora de los ARA1 ya que el beneficio de los ARA1 resultó menor en ratones deficientes en receptores AT_2 . Estudios in vitro e in vivo demostraron que la angiotensina II, actuando en sus receptores AT_2 estimula la producción de NO/GMPc en la vasculatura, y que las kininas median

este efecto, ya que se puede bloquear tanto con antagonistas de AT_2 como de B_2 .¹⁵ Dado que los ARA1 aumentan los niveles de angiotensina II, que a su vez activa AT_2 , parece razonable que el efecto cardioprotector de los ARA1 sea mediado en parte por la liberación de kininas inducida por AT_2 . Se encontró que la mejoría en la función y remodelación cardíaca observada con ARA1 en ratas con insuficiencia cardíaca posinfarto de miocardio fue atenuada cuando se co-administró un antagonista AT_2 o B_2 . Utilizando ratas deficientes en kininógeno y ratones deficientes en B_2 o en la enzima NO sintetasa endotelial hemos confirmado que la ausencia de kininas o de NO endotelial disminuye el efecto cardioprotector de los ARA1.¹⁶⁻¹⁸

CONCLUSIÓN

Las kininas no juegan un papel fundamental en la patogénesis de la hipertensión. En humanos, ratas y ratones una deficiencia en uno o más componentes del SKK o el bloqueo crónico del SKK no causan hipertensión. Las kininas renales contribuyen a regular el flujo sanguíneo renal y la excreción de agua y sodio, explicando la sensibilidad a la sal de los ratones deficientes en B_2 . Las kininas son potentes mediadores de la inflamación principalmente a través de receptores B_1 , y en ciertas enfermedades B_2 . Las kininas participan en el efecto antihipertensivo agudo de los IECA, pero en general no están involucradas en sus efectos crónicos, excepto en la hipertensión inducida por mineralocorticoides y sal. Las kininas, actuando a través de NO, participan en el efecto cardioprotector de los IECA, mientras que el efecto terapéutico de los ARA1 es debido en parte a la activación de receptores AT_2 , que también actúan a través de kininas y NO. Las kininas juegan un papel importante en la regulación de la función cardiovascular y renal, así como también en los efectos beneficiosos de los IECA y los ARA1.

Bibliografía sugerida

1. Rhaleb N-E, Yang X-P, Carretero OA. The kallikrein-kinin system as a regulator of cardiovascular and renal function. *Compr Physiol* 2011;1:971-993
2. Harrison DG, Guzik TJ, Lob H y col. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension* 2010;57:132-140
3. Marceau F, Regoli D. Therapeutic options in inflammatory bowel disease: experimental evidence of a beneficial effect of kinin B1 receptor blockade. *Br J Pharmacol* 2008;154:1163-1165
4. Bergaya S, Meneton P, Bloch-Faure M y col. Decreased flow-dependent dilation in carotid arteries of tissue kallikrein-knockout mice. *Circ Res* 2001;88:593-599
5. Azizi M, Boutouyrie P, Bissery A y col. Arterial and renal consequences of partial genetic deficiency in tissue kallikrein activity in humans. *J Clin Invest* 2005;115:780-787
6. Roman RJ, Kaldunski ML, Scicli AG, Carretero OA. Influence of kinins and angiotensin II on the regulation of papillary blood flow. *Am J Physiol* 1988;255:F690-F698
7. Tomiyama H, Scicli AG, Scicli GM, Carretero OA. Renal effects of Fab fragments of kinin antibodies on deoxycorticosterone acetate-salt-treated rats. *Hypertension* 1990;15:761-766

8. Saitoh S, Scicli AG, Peterson E, Carretero OA. Effect of inhibiting renal kallikrein on prostaglandin E₂, water, and sodium excretion. *Hypertension* 1995;25:1008-1013
9. Picard N, Van AM, Campone C y col. Tissue kallikrein-deficient mice display a defect in renal tubular calcium absorption. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 3602-3610
10. Rhaleb NE, Yang XP, Nanba M, Shesely EG, Carretero OA. Effect of Chronic Blockade of the Kallikrein-Kinin System on the Development of Hypertension in Rats. *Hypertension* 2001;37:121-128
11. Alfe ME, Yang XP, Hess F, Carretero OA. Salt-sensitive hypertension in bradykinin B₂ receptor knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;224:625-630
12. Zinner SH, Margolius HS, Rosner B, Keiser HR, Kass EH. Familial aggregation of urinary kallikrein concentration in childhood: relation to blood pressure, race and urinary electrolytes. *Am J Epidemiol* 1976;104:124-132
13. Carbonell LF, Carretero OA, Stewart JM, Scicli AG. Effect of a kinin antagonist on the acute antihypertensive activity of enalaprilat in severe hypertension. *Hypertension* 1988;11:239-243
14. Liu YH, Yang X-P, Sharov VG y col. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure. Role of kinins and angiotensin II type 2 receptors. *J Clin Invest* 1997;99:1926-1935
15. Pees C, Unger T, Gohlke P. Effect of angiotensin AT₂ receptor stimulation on vascular cyclic GMP production in normotensive Wistar Kyoto rats. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:963-972
16. Liu YH, Xu J, Yang XP, Yang F, Shesely E, Carretero OA. Effect of ACE inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists on endothelial NO synthase knockout mice with heart failure. *Hypertension* 2002;39:375-381
17. Liu YH, Yang XP, Shesely EG, Sankey SS, Carretero OA. Role of angiotensin II type 2 receptors and kinins in the cardioprotective effect of angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1473-1480
18. Yang X-P, Liu YH, Mehta D y col. Diminished cardioprotective response to inhibition of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor in B₂ kinin receptor gene knockout mice. *Circ Res* 2001;88:1072-1079
19. Carretero OA, Scicli AG. Kinins paracrine hormone. *Kidney Int Suppl* 1988; 26:S52-S59
20. Carretero OA, Yang X-P, Rhaleb N-E. Kinins and Cardiovascular Disease. En: Walmor C, DeMello, Edward D, Frolich, editors. *Renin Angiotensin System and Cardiovascular Disease*. Humana Press; 2009. p. 151-85.
21. Monteiro AC, Scovino A, Raposo S y col. Kinin danger signals proteolytically released by gingipain induce Fimbriae-specific IFN- γ - and IL-17-producing T cells in mice infected intramucosally with *Porphyromonas gingivalis*. *J Immunol* 2009;183:3700-3711.