

Fenómeno de adaptación al potasio y sistema kalicreína-kinina

D. Veron, E. Oddo, D. Tufaro, R. Martín y E. Arrizurieta

Laboratorio de Nefrología Experimental. Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (Argentina).

Introducción

Estudios previos demostraron que la tasa de excreción urinaria de potasio está incrementada durante la infusión de cloruro de potasio en perros con una dieta rica en potasio durante dos semanas¹. Similares observaciones fueron hechas en ratas tratadas en forma crónica con una dieta alta en potasio² y en animales con insuficiencia renal e ingesta normal³.

La sobrecarga crónica de potasio presumiblemente incrementa la capacidad máxima de secreción tubular de potasio en segmentos del nefrón distal. Estas alteraciones en la secreción tubular han sido llamadas adaptación al potasio y van acompañadas de un estado de hiperaldosteronismo⁴. Semejantes alteraciones se encontraron en epitelio colónico de rata, como lo demostramos previamente⁵. Por tanto, el fenómeno de adaptación al potasio involucra cambios a nivel renal y extrarrenal, cuyos mecanismos no están completamente aclarados, ya que el hiperaldosteronismo como factor independiente no explica totalmente los cambios adaptativos⁶. Por otro lado, es conocido que la actividad de kalicreínas glandulares es incrementada en estados de hiperaldosteronismo^{7,9} y que el colon de mamíferos, órgano blanco para la aldosterona, contiene kalicreínas semejantes a otras kalicreínas glandulares^{10,11}.

Con el objeto de investigar el rol de la kalicreína en el fenómeno de adaptación al potasio, en el presente trabajo estudiamos la excreción urinaria de electrólitos y kalicreínas, las propiedades eléctricas del colon distal de ratas (como índice de adaptación) con y sin tratamiento con aprotinina, un inhibidor de kalicreínas.

Materiales y métodos

Se utilizaron ratas Wistar de aproximadamente 300 g de peso corporal. Se colocaron las ratas en jaulas metabólicas, coleccionando orinas en un período basal (días 1-2) y experimental (días 3-9) (ver esquema de trabajo).

Correspondencia: Dr. D. Veron.
Instituto de Investigaciones Médicas.
Facultad de Medicina.
Universidad de Buenos Aires.
Argentina.

Se estudiaron cuatro grupos de ratas: 1) controles (C); 2) adaptadas al potasio (K), con dieta rica en potasio desde el día tres; 3) controles (C-Apr), y 4) adaptadas con aprotinina (K-Apr). La aprotinina fue administrada intraperitonealmente durante cinco días, a la dosis de 50.000 UIK (unidades inhibitoras de kalicreínas) por día. Se midieron pesos corporales, diuresis (ml/día), excreción de sodio y potasio por fotometría de llama en mEq/l, excreción de urea (g/día) por método enzimático y kalicreínas urinarias (KU, nKat/día), midiendo la actividad amidolítica de la enzima sobre un sustrato sintético S-2266¹². El día nueve del experimento se tomaron muestras de sangre, determinando electrólitos por fotometría de llama y aldosterona (pg/ml) por RIE. Un segmento del colon distal de rata se montó en cámaras de Lucite y fue estudiado según técnicas ya descritas⁵. Tanto el lado mucoso como seroso de la preparación fue bañado con solución de ringer-glucosa. Se oxigenó permanentemente la preparación y se mantuvo el pH en 7,40 a 37° C. Se midió diferencia de potencial transepitelial (PD) en milivoltios (mV) y corriente de cortocircuito eléctrico en microamperios (μ Amp).

Resultados

La sobrecarga crónica de potasio produjo un aumento de la aldosterona plasmática (C: 600 ± 120 vs K: 2.354 ± 340 pg/ml) y de la excreción urinaria de potasio (C: $4,79 \pm 1,38$ vs K: $32,95 \pm 2,71$ mEq/día), que van asociadas a un incremento en la excreción de Ku (C: $56,34 \pm 4,45$ vs K: $105,64 \pm 18,26$ nKat/día, $p < 0,1$). Al bloquear la Ku con aprotinina no hubo cambios en ratas controles en las siguientes variables: excreción de agua (C: $10,94 \pm 1,16$ vs C-Apr: $13,25 \pm 1,68$ ml/día), de sodio (C: $2,15 \pm 0,17$ vs C-Apr: $4,21 \pm 1,59$ mEq/día), de potasio (C: $4,79 \pm 1,38$ vs C-Apr: $4,3 \pm 0,57$ mEq/día) (ver figs. 1, 2 y 3, respectivamente) ni de urea (C: $0,89 \pm 0,06$ vs C-Apr: $0,84 \pm 0,11$). El tratamiento con aprotinina disminuyó en un 90 % la excreción de Ku ($56,34 \pm 4,45$ vs $13,6 \pm 3,68$ nKat/día) (fig. 4) y no afectó la DP ni la Isc (ver tabla I). La aldosterona plasmática en ratas C fue de 600 ± 120 pg/ml, mientras que en el grupo C-Apr disminuyó a 259 ± 45 , $p < 0,01$ (ver fig. 5).

Por el contrario, en el grupo de ratas adaptadas al potasio, el tratamiento con aprotinina indujo una disminu-

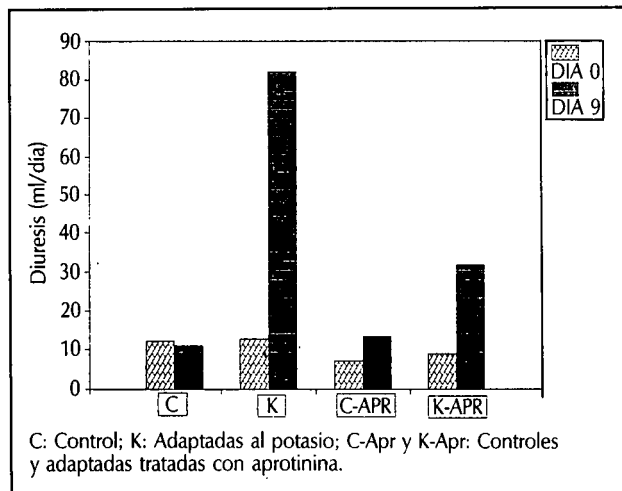


Fig. 1.—Diuresis.

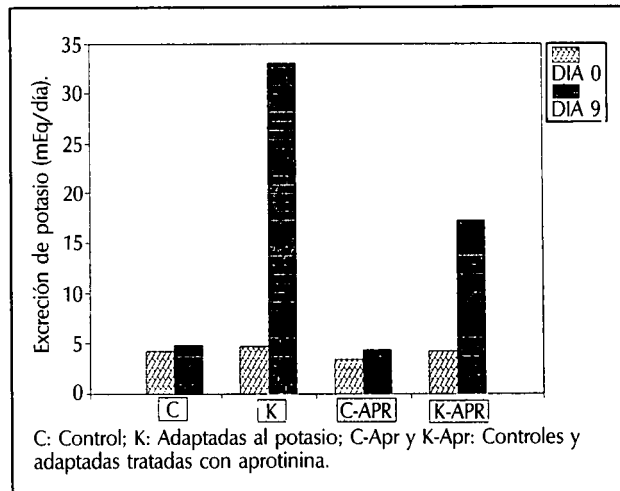


Fig. 3.—Excreción de potasio.

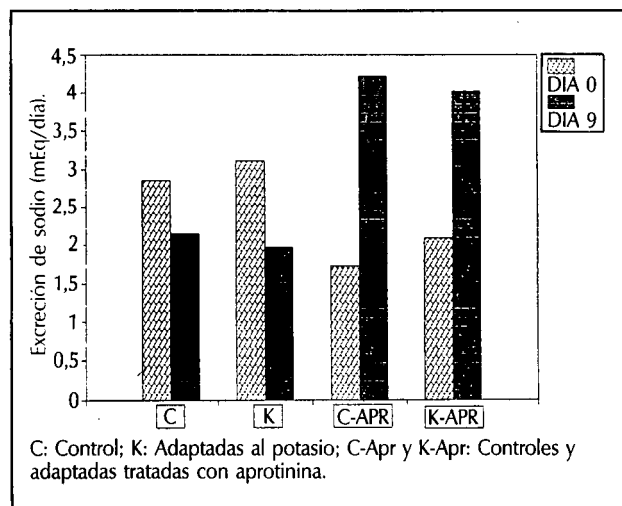


Fig. 2.—Excreción de sodio.

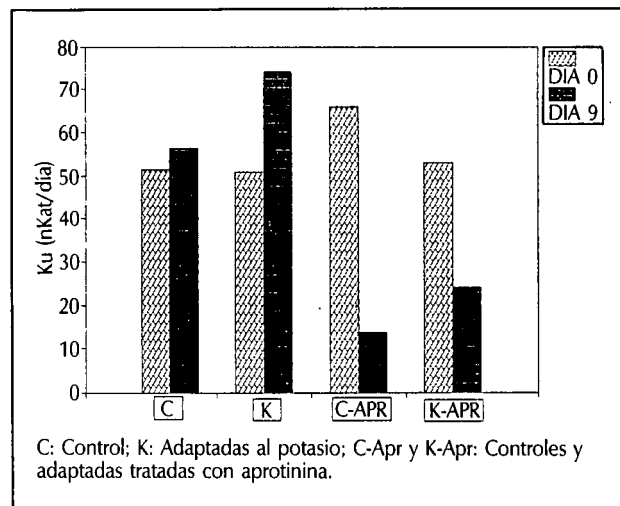


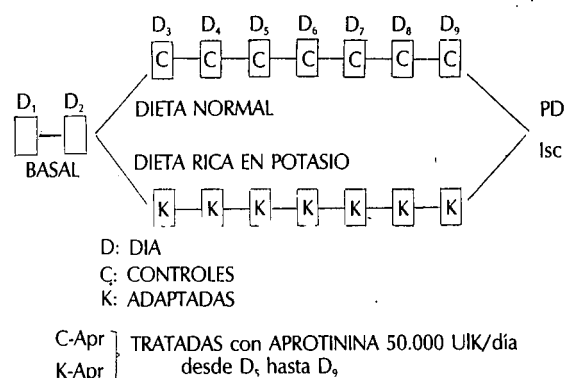
Fig. 4.—Excreción de kalikreínas urinarias (Ku).

ción de la aldosterona plasmática de 2.354 ± 340 en ratas K a 540 ± 222 pg/ml en ratas K-Apr, $p < 0,01$; la excreción de agua (K $82 \pm 7,75$ vs K-Apr $31,5 \pm 6,65$ mEq/día en K-Apr, $p < 0,01$), de potasio (K $32,95 \pm 2,71$ vs K-Apr $17,2 \pm 3,45$ mEq/día) y de Ku (K $105,64 \pm 18,26$ vs K-Apr $23,99 \pm 9,79$). No se observó efecto sobre la excreción de sodio ni de urea, mientras que el peso corporal disminuyó un 10,7 y un 16,9% en las ratas adaptadas con y sin tratamiento. En cuanto a los parámetros eléctricos, en las ratas K-Apr se observó una caída en la PD e Isc antes y después del agregado de amiloride (ver tabla I), en comparación con las adaptadas al potasio y no tratadas con aprotinina.

Discusión

Nuestros resultados demuestran que la inhibición del sistema kalikreína-kinina con aprotinina, un inhibidor de

Tabla I



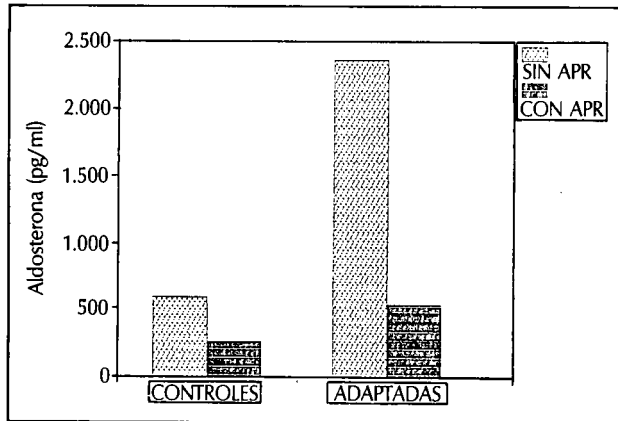


Fig. 5.—Aldosterona plasmática.

serinoproteasas, interfiere en el fenómeno de adaptación al potasio. Esta afirmación está apoyada por los siguientes resultados:

1) El grupo de ratas adaptadas al potasio presentó valores de diferencia de potencial y corriente de cortocircuito eléctrico habituales en el estado de adaptación, disminuyendo (como está descrito) a valores controles con el agregado de amiloride; cuando este grupo fue tratado con aprotinina, los índices eléctricos basales fueron significativamente menores y respondieron como en el grupo anterior al agregado de amiloride (tabla I).

2) La diuresis y la excreción urinaria de potasio fueron significativamente menores en el grupo de ratas adaptadas con aprotinina.

3) Los índices eléctricos y la excreción urinaria de electrolitos en los grupos control no variaron significativamente con el tratamiento de aprotinina.

4) La excreción urinaria de kaliceínas fue semejante en los períodos basales en todos los grupos, se incrementó en el estado de adaptación en forma esperada y en los grupos que recibieron aprotinina la excreción cayó significativamente, con lo cual demostramos la efectividad de la dosis administrada del inhibidor.

5) Los niveles de aldosterona en los grupos control y adaptada con aprotinina fueron significativamente menores; esto podría explicar, en parte, la menor adaptación observada en el grupo de ratas tratadas.

Esta interferencia del fenómeno de adaptación al potasio va asociada a un grado menor de hiperaldosteronismo, que de acuerdo a la literatura vigente explicaría el menor grado de adaptación. Por otro lado, existen numerosas observaciones que señalan un aumento de la excreción de K^+ en estados de hiperaldosteronismo⁷⁻⁹. El dise-

ño experimental aplicado por nosotros sugeriría especulativamente que la activación del sistema kaliceína podría ser un factor necesario para la activación de la secreción de aldosterona. Sin embargo, quedan sin aclarar las probables vías fisiológicas por las cuales esa regulación podría producirse. Por otro lado, y debido a su carácter de proteasa, se ha sugerido que la kaliceína podría degradar canales de sodio amiloride sensibles¹³, que están aumentados en estados de hiperaldosteronismo. Así, la activación del sistema kaliceína-kinina podría interpretarse como un factor de contrarregulación en el aumento de la absorción electrogénica y conductiva ocasionada por la aldosterona. También especulativa es la posibilidad que una acción primaria sobre la disminución del turnover de canales de sodio traiga aparejada una regulación hacia abajo de la secreción de aldosterona.

Nuevos diseños experimentales son necesarios para aclarar la interrelación entre ambos sistemas.

Bibliografía

- Berlines RW, Kennedy TJ Jr y Hill JG: Renal mechanisms for excretion of potassium. *Am J Physiol*, 162:348-367, 1950.
- Alexander EA y Levinsky NG: An extrarenal mechanism of potassium adaptation. *J Clin Invest*, 47:740-748, 1968.
- Schon DA, Silva P y Hayslett JP: Mechanism of potassium excretion in renal insufficiency. *Am J Physiol*, 227:1323-1330, 1974.
- Hayslett JP y Binder HJ: Mechanism of potassium adaptation. *Am J Physiol*, 243:F103-F112, 1982.
- Siga EL, Martín RS, Ibarra C, Veron D, Ibarra F, Giménez M, Parisi M y Arrizurieta E: *Am J Physiol*, 256 (Renal Fluid Electrolyte Physiol, 25):F490, 1989.
- Martín RS, Jones WJ y Hayslett JP: Animal model to study the effect of adrenal hormones on epithelial function. *Kidney Int*, 24:386-391.
- Nasjletti A y Colina-Chourio J: Interaction of mineralocorticoids, renal prostaglandins and the renal kallikrein-kinin system. *Federation Proc*, 35:189-193, 1976.
- Margolius HS, Horowitz D, Geller RG, Alexander RW, Gill JR, Pisano JJ y Keiser HR: Urinary kallikrein excretion in normal man: relationship to sodium intake and sodium retaining steroids. *Cir Res*, 35:812-819, 1974.
- Geller RG, Margolius HS, Pisano JJ y Keiser HR: Effect of mineralocorticoids, altered sodium intake and adrenalectomy on urinary kallikrein in rats. *Cir Res*, 31:857-861, 1972.
- Zeitlin IJ, Singh YN, Lembeck F y Theiler M: The molecular weight of plasma and intestinal kallikrein in rats. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 293:159-161, 1976.
- Zimmerman A, Geiger R y Kortmann H: Similarity between a kininogenase (kallikrein) from human large intestine and human urinary kallikrein. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem*, 360:1767-1773, 1979.
- Bonner G y Marin-Grez M: Measurement of kallikrein. Activity in Urine of Rats and Man Using a Chromogenic Tripeptide Substrate. *J Clin Chem Clin Biochem*, 19:165-168, 1981.
- Lewis SA y Alles WP: Urinary kallikrein: a physiological regulator of epithelial Na^+ reabsorption. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83:5345-5348, 1986.