

**REVISION POR EXPERTOS  
(Versión en español)**

# Las cininas y calicreínas de tejido humano en la insuficiencia cardíaca: una revisión

Estêvão Lanna Figueiredo, MD, MSc\*; Maria da Consolação Vieira Moreira, MD, PhD\*\*;  
Amintas Fabiano de Souza Figueiredo, PhD\*\*\*

## Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo que puede ser el resultado de cualquier desorden cardíaco, estructural o funcional, que perjudique la capacidad de bomba del corazón. Una variedad de mecanismos compensatorios es activada, incluyendo el sistema nervioso adrenérgico, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), y el sistema citoquina, todos los cuales han sido extensamente estudiados<sup>1</sup>. Sin embargo, existe poca información sobre la participación del sistema calicreína-cinina (SCC) en la IC.

Las calicreínas (EC 3.4.21.8) son enzimas clave presentes en el SCC, constituyendo un subgrupo de la familia serín proteasa, conocido por tener varias funciones fisiológicas<sup>2</sup>. Las calicreínas pueden ser encontradas en las células glandulares, en los neutrófilos, y en fluidos biológicos, y pueden ser divididas en dos grupos: calicreínas plasmáticas (EC 3.4.21.3 4) y tisulares (EC 3.4.21.35)<sup>3</sup>. El gen *KLK1*, localizado en el cromosoma 19q13.4, expresa la calicreína de tejido humano (hK1)<sup>4</sup>, cuya principal función bioquímica conocida es liberar el decapeptido vasoactivo y espasmogénico calidina (Lisil-bradicinina) (Lys-BK) de la proteína plasmática de bajo peso molecular, cininógeno<sup>5</sup>. La expresión del gen *KLK1* es más alta en páncreas, riñón y glándulas salivales, pero también en próstata, mamas, testículos, útero, corazón y sistema nervioso central<sup>4</sup>. Se cree que la calicreína renal libera cininas en el nefrón distal<sup>6</sup>. Evidencias acumulativas sugieren que el SCC renal

puede participar en la regulación de la función renal y en ciertas enfermedades como la hipertensión<sup>7</sup>. El rol que este sistema cumple en la IC aún no es claro.

## Cininas e insuficiencia cardíaca

Las cininas (BK y Lys-BK) son péptidos activos liberados como resultado de la actividad enzimática de la calicreína sobre el cininógeno<sup>3</sup>. Las cininas poseen efectos cardioprotectores tales como vasodilatación, hipotensión, liberación del factor de relajación del endotelio: óxido nítrico (ON), factor hiperpolarizante derivado del endotelio (FHDE) y natriuresis<sup>3,8</sup>. Estos péptidos son inactivados rápidamente por las cininasas I y II. La cininasa II es también conocida como enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Se cree que algunos de los efectos deletéreos de la ECA podrían ser debido a la inactivación de BK y que, por otro lado, sus acciones beneficiosas derivarían de la disponibilidad extendida de esos péptidos<sup>9</sup>. Existe evidencia experimental del incremento de BK en la IC.

Cheng y col.<sup>10</sup> determinaron el nivel y los efectos funcionales de la BK endógena en 8 perros de experimentación, antes y después de provocarles IC inducida por el marcapaseo. Los autores concluyeron que, previo a la IC, las BK endógenas realizaban dilatación coronaria, pero no tenían efectos sobre la vasodilatación arterial sistémica o la *performance* cardíaca. Luego de provocarles IC, hay un incremento significativo de BK endógenas y, actuando a través de receptores-B<sub>2</sub>, producen vasodilatación coronaria y arterial, mejorando la función del ventrículo izquierdo (VI) y su desempeño contráctil. Como consecuencia, las BK endógenas pueden jugar un rol importante en la preservación de la función cardiovascular en la IC. Davie y col.<sup>11</sup> intentaron definir el papel de las BK en 12 pacientes portadores de IC que recibían enalapril y losartán, o a la inversa. Ocluyeron las venas del antebrazo y midieron el flujo sanguíneo a través de una pletismografía durante la infusión intra-braquial de BK. Las medidas fueron tomadas antes y después de la infusión intra-braquial de HOE-140. Los autores concluyeron que las BK causan vasodilatación intensa en pacientes con IC, y que es aún más intensa en aquéllos que usan inhibidores de la ECA (IECA), sugiriendo que los efectos beneficiosos de esas drogas podrían estar relacionados a la potenciación de los efectos de los BK.

Cugno y col.<sup>12</sup> evaluaron el SCC plasmático, midiendo los niveles plasmáticos de BK en 21 pacientes con IC crónica estable, y con 18 sujetos sanos como control. Midieron BK, activi-

\* Programa de Postgrado en Clínica Médica, Facultad de Medicina, Universidad Federal de Minas Gerais (UFMG) y Arcelor-Mittal Abex y Hospital Life Center, Belo Horizonte, MG, Brasil.

\*\* Departamento de Clínica Médica, Facultad de Medicina, Universidad Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

\*\*\* Departamento de Análisis Clínicos y Toxicológicos, Facultad de Farmacia, Universidad Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

Este trabajo es parte de la tesis de *Master* del Dr. Estêvão L. Figueiredo en el Programa de Postgrado en Clínica Médica, Facultad de Medicina, Universidad Federal de Minas Gerais.

**Correspondencia:** Estêvão L. Figueiredo, MD.  
Rua Dias Adorno, 39/17g03.  
30190-100 Belo Horizonte, MG, Brazil.  
Tel.: + 55-31-3335-8962.  
Fax: + 55-31-3491-1686.  
E-mail: estevao@cardiol.br

Recibido: 04/03/2008  
Aceptado: 03/04/2008

dad de la renina plasmática (ARP), y del péptido natriurético auricular (PNA) y el factor necrótico tumoral (FNT). Observaron que los niveles séricos del FNT, PNA y ARP fueron significativamente más altos en pacientes con IC que en el grupo control, pero no había diferencia estadísticamente significativa en los niveles de BK. Campbell<sup>13</sup> midió los péptidos de cininas (BK y Lys-BK) en individuos portadores de IC severa quienes recibían la dosis máxima tolerada de IECA. En comparación con los individuos sin IC y con enfermedad coronaria, los pacientes con IC no mostraron niveles aumentados de BK en la sangre arterial, y, los niveles de Lys-BK en su sangre fueron suprimidos a un nivel por debajo de la detección en el ensayo. De acuerdo al autor, la supresión de los niveles de Lys-BK sanguíneos sugiere que la actividad tisular del SCC (y posiblemente la plasmática SCC) puede ser suprimida en IC severa. Recientemente, Ryan y col.<sup>14</sup> plantean que el remodelamiento del VI y la pérdida de matriz en la sobrecarga de volumen (SV) están mediados por las BK y exacerbados por la inhibición crónica de la ECA. Se estudió por ecocardiografía, el conteo de colágeno del VI, y los cardiomiocitos aislados en rata luego de SV por fístula aortocava (FAC) de 12hs, 2 y 5 días, y 4, 8 y 15 semanas. También, se estudió la FAC de ratas post bloqueo del receptor-BK<sub>2</sub> (R-BK<sub>2</sub> - 2 días) o inhibición ECA (4 semanas). Los autores concluyeron que inmediatamente luego de la inducción de FAC, el remodelamiento excéntrico del VI está mediado por la pérdida intersticial de colágeno sin elongación de cardiomiocitos. El bloqueo agudo de R-BK<sub>2</sub> previene el remodelamiento excéntrico del VI y mejora la función ventricular. La inhibición crónica de ECA no previene el remodelamiento excéntrico del VI ni mejora su función, sugiriendo que el aumento del IECA en las BK del VI exagera la pérdida de la matriz y explica por qué la inhibición de la ECA es inefectiva en la SV.

### Caliceínas tisulares e insuficiencia cardíaca

Aún no es claro el rol que cumple el hK1 en la IC humana. Existen pocos estudios clínicos, uno publicado por nuestro grupo, y algunos nuevos estudios experimentales.

Hasta el año 1991, había poca información concerniente a la participación del SCC en la IC. Guarda y col.<sup>15</sup> evaluaron el SCC a través de medidas de caliceínas urinarias en 17 pacientes portadores de IC (11 en clase funcional -CF- II y III de la *New York Heart Association* -NYHA-, y 6 en CF IV), quienes fueron comparados con 10 individuos normales (grupo control). La actividad de las caliceínas urinarias fue estimada a través de una muestra de orina de 24hs, por su actividad amidolítica en el substrato tripéptido cromogénico H-D-Val-Leu-pNitroanilide, S-2266. La excreción urinaria de caliceínas fue significativamente más baja en pacientes con IC que en el grupo control, y disminuyó progresivamente de acuerdo a la severidad de la IC. Estos pacientes tomaban furosemida. De acuerdo a los autores, se conoce que furosemida estimula la excreción urinaria de caliceínas. Es posible que los niveles de caliceína urinaria determinados en esos pacientes hayan sido influenciados por esta droga. Sin embargo, esos pacientes en CF IV, quienes recibían la dosis más alta de furosemida, poseían

los valores de caliceína urinaria más bajos. Los autores sugieren que este sistema hormonal intrarrenal, involucrado en la excreción de agua y electrolitos, y la regulación del flujo sanguíneo renal, puede ser parte de un eje neurohumoral alterado en la IC.

En otro estudio, Ol'binskaia y col.<sup>16</sup> evaluaron las características morfo-funcionales y la actividad del SCC en pacientes con IC crónica durante el tratamiento con captopril. Todos los sujetos eran pacientes coronarios con IC CF I-III. Para la CF I de la IC, la excreción urinaria de caliceína era similar a la de los controles normales, mientras que en los pacientes en CF II-III, cayó significativamente. Captopril indujo una caída relevante en la secreción de la CF I, y un alza en los sujetos de CF II-III. Godoy y col.<sup>17</sup> estudiaron la actividad neurohumoral de los IECA en pacientes portadores de IC. Nueve pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática recibieron enalapril durante 8 semanas. Antes y después del período de tratamiento, se midió los niveles plasmáticos de péptido natriurético auricular (PNA) y de BK, la excreción urinaria de las caliceínas (UK) y la prostaglandina E2. Con la terapia con enalapril, hubo un descenso significativo en PNA y UK plasmáticos, lo cual permitió explicar algunos de los beneficios clínicos observados con IECA en pacientes con IC.

Campbell<sup>13</sup> midió los péptidos de cininas en sujetos con IC severa que recibían la dosis máxima tolerada de IECA. Comparado con sujetos con enfermedad coronaria sin IC, los sujetos con IC no mostraron niveles aumentados de BK en la sangre arterial, y los niveles sanguíneos de péptidos calidina fueron suprimidos por debajo de los niveles de detección para su ensayo. Esta supresión de los niveles sanguíneos del péptido calidina, a pesar de la terapia IECA, sugiere que la actividad del SCC tisular (y posiblemente, el SCC plasmático) podría estar suprimida en la IC severa.

En un estudio experimental, Agata y col.<sup>18</sup> utilizaron el enfoque de liberación somática de genes para explorar el rol del SCC en el remodelamiento cardíaco y la apoptosis luego de un infarto de miocardio (IM). Se indujo un IM a ratas ligando sus arterias coronarias, y se les inyectó, en la vena de su cola, adenovirus con hK1 o gen luciferasa control, una semana luego de la cirugía. El gasto cardíaco descendió gradualmente de 2 a 6 semanas luego del IM, mientras que la liberación de gen de caliceína prevenía este descenso. La caliceína mejoró significativamente el remodelamiento cardíaco, disminuyendo la densidad del colágeno, el tamaño del cardiomiocito, y el perímetro interno VI, y también aumentando la densidad capilar en el corazón a las 6 semanas luego del IM. El gen caliceína transferido atenúa la apoptosis miocárdica, la cual fue positivamente correlacionada con los parámetros de remodelado a 2 semanas luego del IM. La disfunción endotelial, caracterizada por incrementar la resistencia vascular, disminuyó el flujo sanguíneo del VI, y redujo los niveles cardíacos de ON, existentes en corazones remodelados a las 2 semanas luego del IM, mientras que el gen caliceína transferido, mejora estos parámetros. Este estudio indica que el SCC juega un rol importante en la prevención de la progresión de la IC, atenuando la hipertrofia cardíaca y la fibrosis, mejorando la función endotelial e inhibiendo la apoptosis miocárdica.

Estudiamos la actividad del SCC tisular (renal), midiendo la

actividad amidasa de la hK1 en la primer orina de 28 pacientes humanos con IC sistólica, que no recibían IECA (debido a fuertes contraindicaciones clínicas), y a 28 individuos sanos como control. Todos los pacientes (edad media 56 años) poseían IC sistólica crónica, con fracción de eyección del  $VI \leq 40\%$ , en clase funcional de la NYHA II-IV. Los pacientes tenían IC sistólica de cualquier etiología, excepto hipertensión, dado a que ya se ha demostrado que la actividad de la hK1 se redujo en pacientes hipertensos. Diez eran hombres, y 18 mujeres; 20 eran de raza blanca, y 8, de raza negra. Los sujetos del grupo control se homologaban con respecto al género, edad ( $\pm 5$  años), y etnia. Los pacientes tenían una creatinina sérica  $\leq 1,5$ mg/dL. Todos los pacientes con IC sistólica recibieron la terapia médica óptima, de acuerdo a sus clases funcionales y a las recomendaciones de las guías de tratamiento, con 16 (57,1%) usando un beta bloqueante, 26 (92,9%) un ARB, 27 (93,4%) furosemida, 18 (64,3%) digoxina, 17 (60,7%) espironolactona, y 7 (25%) necesitaban el uso de dobutamina intravenosa. La actividad hK1 amidasa fue evaluada espectrofotométricamente con sustrato H-D-Val-Leu-Arg-Nan. La creatinina fue determinada por el método Jaffe. La actividad amidasa hK1 fue expresada en  $mM \cdot min^{-1} \cdot mg^{-1}$  de creatinina para corregir las diferencias en el flujo urinario. La actividad amidasa hK1 fue significativamente menor en la orina de los pacientes con IC sistólica. En nuestro estudio, 27 del total de 28 pacientes con IC sistólica usaban furosemida. En todos los pacientes la actividad amidasa urinaria hK1 fue reducida<sup>19</sup>.

Ohmamn y Karlberg<sup>20</sup> observaron que la furosemida aumenta el volumen urinario y la excreción de caliceínas tisulares en individuos normotensos y en pacientes con hipertensión primaria. En consecuencia, en nuestro estudio, los niveles reducidos de la actividad amidasa hK1 (en lugar del aumento esperado) en pacientes tratados con furosemida, podrían ser explicados por tener IC<sup>19</sup>. Se ha sugerido que la administración de mineralocorticoide aumenta la excreción de caliceínas urinarias (caliceína tisular renal), mientras que espironolactona la disminuye<sup>16</sup>.

En nuestro estudio, 17 de 28 pacientes con IC sistólica utilizaban espironolactona. Ello podría suponer que la disminución de la actividad amidasa urinaria hK1, observada en estos pacientes, podría ser debido a efectos de la espironolactona. Sin embargo, comparando en dos grupos a pacientes que usan la droga, con aquellos que no la usan, no se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la actividad de la amidasa hK1a en ambos grupos. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre la CF (NYHA) y la actividad amidasa hK1. En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes y sujetos control eran de raza blanca, y no presentaban diferencias étnicas en la actividad amidasa hK1. Nuestros datos mostraron que el SCC, el cual supuestamente protege de daños al sistema cardiovascular, tiene su actividad disminuida en la IC, sugiriendo que el sistema SCC renal, está involucrado en la fisiopatología de la IC sistólica<sup>19</sup>.

Algunos estudios experimentales fueron publicados a partir de nuestra publicación, e incluyeron la IC isquémica. Spillman y col.<sup>20</sup> intentaron testear la hipótesis original de que la liberación del gen hK1 al miocardio peri-infarto, prevendría la IC post-isquémica. Indujeron IM en ratones anestesiados, ocl-

yéndoles permanentemente la arteria coronaria izquierda. El gen hK1 fue deliberado al miocardio peri-infarto (Peri-I) vía un vector adenoviral transportando hK1 ADNc (Ad.hTK). Los sujetos control recibieron Ad.null o salina. Las densidades capilar y arteriolar fueron evaluadas 14 días post IM en Peri-I y zona remota (R). Las células progenitoras endoteliales (CPE) circulantes se obtuvieron de sangre periférica. Las células progenitoras cardíacas (CPC) fueron identificadas a los 4 y 14 días post IM. La apoptosis de los cardiomiocitos del IM cardíaco fue estudiada *in vivo* y *ex vivo*. La Ad.hTK promovió el crecimiento de capilares y arteriolas en el miocardio Peri-I, incrementó el número de CPE, aumentó la abundancia de CPC en el Peri-I y suprimió la muerte apoptótica de los cardiomiocitos Peri-I *in vivo* y *ex vivo*. Como consecuencia de estos efectos beneficiosos, la Ad.hTK transducida de corazones 5 semanas post IM fueron protegidas de la dilatación ventricular post IM, y mostraron mejores funciones diastólica y sistólica. Este estudio suma al conocimiento de los efectos protectores que el gen hK1 transfiere en enfermedades isquémicas, y abre nuevos caminos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca post IM.

En otro estudio, Yao y col.<sup>22</sup> investigaron el efecto de una administración estable de caliceína y cinina en remodelamiento ventricular y en crecimiento de vesículas sanguíneas en ratas luego de IM. La primera semana posterior a la ligación arterio-coronaria, se infundió tejido purificado de caliceína o de cinina a través de *minipump* por 4 semanas. A las 5 semanas luego del IM, la infusión de caliceína y de cinina mejoró significativamente la contractilidad cardíaca y redujo la disfunción diastólica sin afectar la presión sanguínea sistólica. Asimismo, incrementó la densidad capilar en la región no infartada; redujo la tasa de peso del corazón/peso corporal, el tamaño de los cardiomiocitos, y el PNA, y PNB en el área no infartada; así como también inhibió la deposición de colágeno intersticial. Los efectos en el remodelado cardíaco se asociaron con un incremento en los niveles de ON. Estos resultados indican que una dosis sub-depresora de caliceína o cinina puede restablecer la función cardíaca dañada en ratas con IC post-IM, inhibiendo la hipertrofia y la fibrosis, y promoviendo la angiogénesis a través de la formación incrementada de ON. Recientemente, Pons y col.<sup>23</sup> se propusieron determinar si la deficiencia de la caliceína tisular en el ratón influencia la sobrevivencia y el remodelado cardíaco después del IM inducido. Indujeron IM en ratones machos de 10 semanas de edad, deficientes de caliceína tisular y de la misma cepa de tipo salvaje. La sobrevivencia fue evaluada hasta los 14 meses. Los parámetros cardíacos morfológicos y funcionales fueron medidos de manera seriada a través de ecocardiografía. En otro experimento, a los tres meses se evaluó la densidad capilar miocárdica y el contenido de ON. El tamaño del infarto fue similar en ambos genotipos. El IM resultó en una disfunción cardíaca severa. Luego de los 12 meses post-IM, los ratones con deficiencia de caliceínas tisulares desarrollaron una aumentada tasa de mortalidad y empeoramiento de la hipertrofia VI y dilatación, comparado con los ratones caliceína tisular-positivos. Concluyeron que las caliceínas tisulares ejercen un rol protector en ratones con IC, probablemente relacionado a efectos coronarios. Como en humanos hay una deficiencia genética parcial en la

actividad de las calicreínas tisulares, los sujetos calicreína tisular-deficientes podrían presentar mayor riesgo de mortalidad en la IC. Los modelos animales que hemos revisado aquí, hacen aún más importante nuestro trabajo publicado anteriormente<sup>19</sup>, ya que demostramos una disminución de la actividad de la calicreína tisular (renal) en la IC en humanos.

### Conclusión

La comprensión de la fisiopatología de la IC y, consecuentemente, sus objetivos de tratamiento, han cambiado en las últimas tres décadas. Las estrategias de tratamiento dirigidas a actuar contra los efectos nocivos del SRAA han desarrollado y han modificado las tasas de mortalidad y la calidad de vida de los pacientes con IC.

Las evidencias presentadas en este artículo sugieren que el SCC, el cual antagoniza al SRAA, juega un rol importante en los procesos fisiopatológicos de la IC. Pareciera que el SCC es deficiente en esta condición, y esto podría deberse a anomalías genéticas de los genes hK1, a la producción disminuida y liberación de hK1, o a la *down*-regulación de los receptores BK. La enfermedad podrá ser mejor tratada, en un futuro, aplicando calicreína tisular y/o utilizando agonistas específicos del receptor-BK. Está emergiendo un nuevo campo para el SCC que incluye células miocárdicas mediadas por angiogénesis con naturaleza de *stem cells*<sup>24</sup>. Creemos que sería útil para el desarrollo de posibles opciones terapéuticas, realizar más estudios clínicos que incluyan al SCC en enfermedades cardiovasculares, especialmente en la IC.

### Referencias bibliográficas

1. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guidelines update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). 2001. Am Coll Cardiol Web site. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/failure/index.pdf>.
2. Yousef GM, Diamandis EP. Tissue kallikreins: new players in normal and abnormal cell growth? *Thromb Haemost* 2003;90:7-16.
3. Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens and kininases. *Pharmacol Rev* 1992;44:1-80.
4. Yousef GM, Chang A, Scorilas A, Diamandis EP. Genomic organization of the human kallikrein gene family on chromosome 19q13.3-q13.4. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;276:125-133.
5. MacDonald RJ, Margolius HS, Erdős EG. Molecular biology of tissue kallikrein. *Biochem J* 1988;253:313-321.
6. Scicli AG, Carretero AO. Renal kallikrein-kinin system. *Kidney Int* 1986;29:120-130.
7. Lieberthal W, Oza NB, Bernard DB, Levinsky NG. The effect of cations on the activity of human urinary kallikrein. *J Biol Chem* 1982;257:10827-10830.
8. Duncan AM, Kladis A, Jennings GI, Dart AM, Esler M, Campbell DJ. Kinins in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:R897-R904.
9. Vanhout PM. Foreword: converting enzyme inhibition and bradykinin. *Eur J Heart Suppl* 2000;2(Suppl H):H1-H2.
10. Cheng C-P, Onishi K, Ohte N, Suzuki M, Little WC. Functional effects of endogenous bradykinin in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1679-1686.
11. Davie AP, Dargie HJ, McMurray JJ. Role of bradykinin in the vasodilator effects of losartan and enalapril in patients with heart failure. *Circulation* 1999;100:268-273.
12. Cugno M, Agostoni P, Brunner HR, Gardinali M, Agostoni A, Nussberger, J. Plasma bradykinin levels in human chronic congestive heart failure. *Clin Sci* 2000;99:461-6.
13. Campbell DJ. The kallikrein-kinin system in humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:1060-5.
14. Ryan TD, Rothstein EC, Aban I, Tallaj JA, Husain A, Lucchesi PA, Dell'Italia LJ. Left ventricular eccentric remodeling and matrix loss are mediated by bradykinin and precede cardiomyocyte elongation in rats with volume overload. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:811-821.
15. Guarda E, Corbalán R, Albertini R, Jalil J, Croxatto H, Silva R, et al. Urinary kallikrein excretion in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1991;68:685-687.
16. Ol'binskaia LI, Golokolenova GM, Bol'shakova TD, Kuznetsov VA. [Morphofunctional state of the heart and activity of the kallikrein-kinin system in patients with chronic heart failure during treatment with captopril] [Article in Russian]. *Klin Med (Mosk)* 1991;69:48-50.
17. Godoy I, Corbalán R, Jalil J, Guarda E, Albertini R. [Vasodilator hormonal agents in chronic heart failure: effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors] [Article in Spanish]. *Rev Med Chil* 1997;125:2:135-142.
18. Agata J, Chao L, Chao J. Kallikrein gene delivery improves cardiac reserve and attenuates remodeling after myocardial infarction. *Hypertension* 2002;40:653-9.
19. Figueiredo EL, Leão FVG, Oliveira LV, Moreira MCV, Figueiredo AFS. The amidase activity of human tissue kallikrein is significantly lower in the urine of patients with systolic heart failure. *J Card Fail* 2006;12:653-658.
20. Ohman KP, Karlberg BE. Plasma and tissue kallikrein-kinin system during acute administration of frusemide in normotensive and hypertensive humans. *Clin Sci* 1991;81:305-11.
21. Spillmann F, Graiani G, Van Lintout S, et al. Regional and global protective effects of tissue kallikrein gene delivery to the peri-infarct myocardium. *Regenerative Med* 2006;1:2: 235-254.
22. Yao YY, Yin H, Shen B, Chao L, Chao J. Tissue kallikrein and kinin infusion rescues failing myocardium after myocardial infarction. *J Card Fail* 2007;13;7:588-596.
23. Pons S, Griol-Charhbilli V, Heymes C, et al. Tissue kallikrein deficiency aggravates cardiac remodeling and decreases survival after myocardial infarction in mice. *Eur J Heart Fail* 2008 Mar 13 [Epub ahead of print].
24. Westermann D, Schultheiss H-P, Tschöpe C. New perspective on the tissue kallikrein-kinin system in myocardial infarction: Role of angiogenesis and cardiac regeneration. *International Immunopharmacology* 2008;8:148-154.