

## Actividad de Renina Plasmática (ARP) en Niños Normales y Desnutridos

Dres.: Carlos Saieh A.<sup>1</sup>, Leonardo Acuña O. de Z.<sup>2</sup> Matilde Maddaleno H.<sup>2</sup>,  
Sres.: Gilberto López S.<sup>3</sup>, Victoria Idalzoaga P.<sup>3</sup>.

### Plasma Renin activity in normal and malnourished children

Plasma renin activity (PRA) was measured by radioimmunoassay in 66 children, aged 1 month to 15 years. 25 of them suffered malnutrition.

No differences in PRA were found to exist between sexes. PRA varied inversely with sodium intake and a progressive decrease of PRA with age was demonstrated: The values obtained fluctuated from  $7.30 \pm 3.39$  mg x ml x h at 1 to 5 months to  $3.34 \pm 2.11$  mg x ml. x h. at 10 to 14 years of age.

In this work no statistic differences were found between normal and malnourished children.

La renina es una enzima proteolítica sintetizada, almacenada y secretada por el aparato yuxtaglomerular de los riñones y también en órganos como el útero, placenta, vasos sanguíneos, cerebro, suprarrenales, etc.<sup>1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6</sup>. Esta sustancia actúa sobre un sustrato, el angiotensinógeno, transformándolo en angiotensina I, el que rápidamente es transformado en angiotensina II por acción de una enzima convertidora, que se encuentra principalmente en el pulmón, aunque también se ha encontrado en otros órganos<sup>7</sup>. La angiotensina II es el más potente agente vasoconstrictor conocido y tiene una vida media circulante menor de un minuto; esta es rápidamente degradada a angiotensina III por varias angiotensinasas encontradas en el plasma y otros tejidos<sup>8</sup>. El rol exacto de esta sustancia no está totalmente aclarado hasta la fecha.

Numerosas publicaciones<sup>9 - 10 - 11 - 12 - 13 - 14 - 15</sup> destacan la importancia de este sistema en

pacientes cuya hipertensión está relacionada de alguna manera con patología que se caracteriza por inducir una baja perfusión en uno o ambos riñones.

La interpretación de la ARP en nuestro medio se dificulta por carecer de datos sobre normalidad, aunque en el extranjero existen trabajos que sugieren una disminución progresiva de los niveles desde el período de recién nacido hasta la adolescencia<sup>11 - 16 - 17 - 18</sup>.

Nuestro propósito es conocer los valores normales de ARP en niños normales y en desnutridos en diferentes grupos etarios, tomando las muestras en las condiciones habituales en nuestro medio.

### MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 102 niños controlados en el Hospital Luis Calvo Mackenna durante los meses de Marzo de 1981 a Marzo de 1982, de los cuales 66 cumplieron con los requisitos mínimos, es decir:

Durante los 3 días previos a la toma de la muestra no haber recibido ningún medicamento o soluciones parenterales y haber mantenido una dieta con ingesta de electrolitos invariable y aportes nor-

<sup>1</sup> Unidad de Nefrología. Hospital Luis Calvo Mackenna.

<sup>2</sup> Becados Servicio de Pediatría. Hospital Luis Calvo Mackenna.

<sup>3</sup> Medicina Nuclear. Universidad Católica de Chile

males de todos ellos. Mediante anamnesis, examen físico, examen de orina completa, urocultivo, hemograma, electrolitos plasmáticos y en orina y creatininemia se descartó patologías que pudieran influenciar la ARP.

Veinticinco niños de los 66 eran desnutridos, sin patología asociada. Los 41 niños restantes eran eutróficos que habían consultado por trastornos respiratorios agudos y que en el momento del estudio no presentaron manifestaciones clínicas ni de laboratorio de la enfermedad y tampoco recibían tratamiento.

Las muestras de sangre fueron obtenidas luego de un periodo de reposo absoluto de por lo menos 12 horas, desde vena periférica entre las 09 y las 11 horas A.M., con los niños en decúbito dorsal. En los pre-escolares y escolares se usaron las venas del pliegue del codo y en los lactantes la yugular.

### METODO

Reactivos: estandar de angiotensina humana; antisuero angiotensina I producido en conejo; angiotensina I marcada con I<sup>125</sup>, solución de 8 - hidroxiquinoleína, dimercaprol y tampón de ensayo TRIS acetato 0.1M pH 7.4 obtenidos de New England Nuclear; Na<sub>2</sub> EDTA - adquirido desde Merck Sharp y Dome.

La sangre fue extraída y luego vertida en tubo de vidrio que contenía una cantidad de Na EDTA suficiente para obtener una concentración de 1 mg/ml en sangre. Se separó el plasma en centrífuga refrigerada a 4° C por 10 min. a 3.000 rpm. y se congeló a - 20° C.

La técnica para medir ARP incluye una incubación de las muestras por 1 hora a 37° C y un período de incubación similar pero a 4° C para control de las mismas muestras. Las condiciones de incubación del ensayo permiten la generación de angiotensina I por la renina plasmática en un sistema tampón a pH óptimo de 5.5 a 6.0 en presencia de inhibidores enzimáticos para la angiotensina proteolítica y para la enzima convertidora de angiotensina I a angiotensina II<sup>5 - 6</sup>.

Al final del período de incubación la angiotensina I generada fue medida por radioinmunoensayo.

La actividad de la renina fue calculada sustrayendo el valor de la muestra control (4° C) del valor obtenido a 37° C y se expresa como nanogramos (ng) de angiotensina I producidas por ml. de plasma por hora.

### RESULTADOS

La Tabla 1 muestra una distribución semejante de edades para ambos sexos y la ausencia de dife-

rencias en los valores de ARP entre hombres y mujeres.

Tabla 1.  
Edad Sexo y ARP

EDAD (años)	HOMBRES			MUJERES		
	n	ARP* (ng x ml x h)	± D. S.	n	ARP*	± D. S.
0 - 4	25	5.25	1.78	22	5.86	3.00
5 - 9	4	2.57	2.09	4	4.06	2.26
10 - 14	5	3.52	2.21	5	3.24	2.22

p < 0.05

El aporte diario de sodio en los niños, durante el estudio, se presenta en la Tabla 2. Todos ellos tuvieron valores de electrolitos en plasma dentro de límites normales (139 ± 2.6 mEq/lt.). Cabe hacer notar que entre los 3 y 4 años de edad y de ahí en adelante, la cantidad y calidad de la alimentación se mantiene sin grandes variaciones a las distintas edades, y eso hace que el sodio recibido sea similar en cantidad a lo estimado en los adultos, vale decir que a partir de los 20 kilos de peso corporal un niño recibe aproximadamente 170 mEq. de sodio por día, según la dieta chilena habitual.

Tabla 2.  
Edad e Ingesta de Sodio

EDAD	X (mEq x K)	± D. S.
0 - 5 Meses	2.96	1.72
6 - 11 Meses	2.75	0.92
1 - 2 Años	2.65	0.75
3 - 4 Años	8.12	2.08
5 Años	8.77	2.39

La Tabla 3 muestra la distribución por edad y los valores de ARP en los distintos grupos etarios. Se aprecia que el valor de ARP fue decreciendo a medida que aumenta la edad.

En la Tabla 4 se compara los valores de ARP a distintas edades en los niños eutróficos y desnutridos. No se encontró diferencias estadísticas significativas en ambos grupos (p. 0.05).

La Figura 1 muestra las variaciones experimentadas por la ARP en relación a la ingesta de Na, existiendo una relación inversa.

**Tabla 3.**  
Edad y ARP

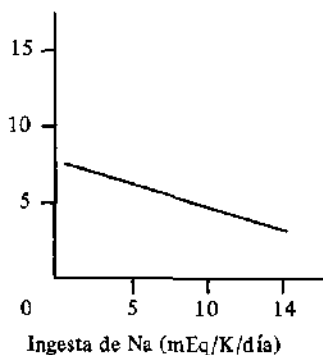
EDAD	n	ARP ± D. S. (ng x ml x h)
0 - 5 Meses	12	7.30 3.39
6 - 11 Meses	5	7.30 2.42
1 - 2 Años	20	5.46 2.73
3 - 4 Años	10	4.40 2.67
5 - 9 Años	8	3.98 2.26
10 - 14 Años	11	3.34 2.11

**Tabla 4.**  
Edad, Estado Nutritivo y ARP

EDAD	NORMALES		DESNUTRIDOS	
	n	ARP ± D.S. (mg x ml x h)	n	ARP ± D. S. (mg x ml x h)
0 - 11	11	7.45 2.00	6	7.15 4.58
1 - 2 a	12	4.55 1.88	8	6.21 3.67
3 - 14 a	18	3.51 2.09	11	4.10 2.19

p < 0.05

A.R.P. (ng/ml/h)



**Figura 1.**  
Actividad de renina plasmática (A.R.P.)  
VS ingesta sodio

## DISCUSION

Al analizar nuestros resultados no encontramos diferencias con los trabajos publicados por otros autores en relación a que los valores de ARP disminuyen con la edad, que no hay diferencias en cuanto al sexo y que existe una estrecha correlación con la ingesta de sodio y la ARP<sup>10 - 17 - 18 - 19</sup>

Llama la atención que nuestros valores de ARP en los diferentes grupos etarios sean más altos que

en la mayoría de las series publicadas, y si bien gran parte de las muestras fueron obtenidas en niños con procesos bronquiales en resolución, no encontramos explicación para estas diferencias, excepto que las condiciones generales del medio, como la sala, el material a usar y el manejo del paciente por el médico y la enfermera no sean los más adecuados. Las condiciones ideales habría que lograrlas mediante sedación e instalación de un cateter para obtener muestras durante el sueño, lo cual resulta poco práctico. La dispersión observada puede restringirse siendo más estrictos en torno a obtener las muestras en condiciones más cercanas a la ideal.

Los valores de ARP elevados en el recién nacido pueden explicarse debido a que en este período la reabsorción fraccional del sodio está reducida en comparación con el niño mayor y el adulto, lo que lleva a niveles más bajos de sodio plasmático, esta hiponatremia relativa explica la liberación de angiotensina II "In situ" cuyo efecto sería la disminución del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular<sup>20</sup>. Ultimamente se ha demostrado que el sistema renina - angiotensina - aldosterona parece tener un importante papel en el neonato, al regular el balance de agua a través de prostaglandinas renales. Joppich y col. demostraron valores de PGE<sub>2</sub> más bajos en recién nacidos de pre término en comparación con los de término. Esta prostaglandina tiene una acción antirrenina, anti-hormona antidiurética y anti-noradrenalina<sup>21</sup>.

Los valores de ARP van disminuyendo hasta los 4 o 5 años donde se obtienen iguales cifras que las esperadas para el adulto. Estos valores tienen una estrecha correlación con la ingesta de sodio (Tabla 2), hecho fundamental para interpretar correctamente este examen dado que un aumento en la ingesta significará un valor más bajo de ARP y lo inverso sucederá si el paciente ha recibido diuréticos. En otras palabras, condiciones estandar de toma de muestra para ARP significarán conocer perfectamente el aporte de electrolitos y que estos sean constantes en cantidad en los días previos a la toma.

En relación a los niños desnutridos, sabemos que existe en alguna medida una disminución de la velocidad de filtración glomerular, con un menor flujo plasmático y una hiponatremia leve.<sup>22 - 23 - 24</sup>, lo que nos hizo suponer que los valores de ARP en niños desnutridos serían diferentes a los eutróficos, pero, como ya se analizó en la Tabla 4, no existen diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos. La explicación puede ser que a pesar de los cambios en función renal, volemia y electrolitos presentes en los desnutridos, estos no están lo suficientemente alterados como para dese-

equilibrar los mecanismos del sistema renina-angiotensina. Así por ejemplo Brown y col.<sup>25</sup> demostraron que la caída en la concentración de sodio no siempre produce elevación de la ARP, sino sólo cuando los niveles de sodio plasmático están por debajo de 137 mEq/l. En otras palabras el hecho que no se haya encontrado diferencias entre los valores de ARP de los desnutridos y eutróficos significa solamente que los cambios producidos en los desnutridos en relación a volemia, electrolitemia, etc., no han sido en este caso, tan importante como para alterar el sistema. Lo anterior nos hace reforzar el planteamiento que el estudio de un niño desnutrido hipertenso debe considerár, además de los requisitos habituales una valoración precisa de la función renal y electrolitos plasmáticos como se recomienda habitualmente.

### RESUMEN

Se midió la ARP en 66 niños de 1 mes a 15 años de edad, mediante radio-inmuno-ensayo. En el grupo habían 25 sujetos que sufrían desnutrición. No se encontraron diferencias entre ambos sexos ni entre sujetos normales y desnutridos. La ARP varió inversamente con la ingestión de sodio y mostró una disminución progresiva con la edad.

### REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Jay N. Cohn: Paroxysmal hypertension and hypovolemia. N. Eng. J. Med. 275: 643, 1966.
- <sup>2</sup> David H. P. Streeten, Felix E. Schetter: Studies of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in patient with Hypertension and in normal subjects. Am. J. Med. 46: 844, 1969.
- <sup>3</sup> E. D. Vaughan, R. C. Sweet: Peripheral renin and blood pressure changes following complete unilateral ureteral occlusion. J. Urol. 104: 89, 1970.
- <sup>4</sup> Best J. B., Coghlan J. P., Bett J. H. and Gran E. J. Circulating Angiotensin II and Aldosterone levels during dietary sodium restriction. Lancet Dec. 18: 1353, 1971.
- <sup>5</sup> Ryan J. W., Smith V. and Niemyer R.S. Angiotensin I: Metabolism by plasma membrane of lungs. Science 176: 63, 1972.
- <sup>6</sup> Overturf M., Fitz A. and Mc. Bride J. Renin activity, sodium and potassium in hypertensive patients. J. Chron. Disease 25: 621, 1972.
- <sup>7</sup> Freedlander A. E. Goodfrien T. L. Renin and the

- angiotensins. Methods of Hormones radioimmune assay. 2nd. Ed. Academic Press Inc. Pag. 889, 1979.
- <sup>8</sup> Catt. J. Douglas J. in "Nuclear medicine in Vitro". Ch. 21 Lippincott Co. Philadelphia 1974.
- <sup>9</sup> Robert C. Tarazi. Renin angiotensin and Cardiac lesions J. of Lab. and Clin. Med. 95: 155, 1980.
- <sup>10</sup> J. R. Stockigt, C. A. Noakes Renal -- vein renin in various forms of renal hypertension. Lancet. June: 1194, 1972.
- <sup>11</sup> Dillon M. J. Renin and hypertension in childhood. Arch. Dis. Child. 49: 831, 1974.
- <sup>12</sup> Richard H. White, M. Schambelans, Hypertension, hyperreninemia and secondary hyperaldosteronism in systemic necrotizing vasculitis. Ann. Int. Med. 92:199, 1980.
- <sup>13</sup> Cyrus Akrami, M. D., Bonita Falkner Plasma renin and occurrence of hypertension in children with burn injuries. J. Trauma. 20: 130, 1980.
- <sup>14</sup> Lieberman J. and Rea T. H. Serum angiotensin converting enzymes in leprosy and coccidioidomycosis. Ann. Intern. Med. 87: 422, 1977.
- <sup>15</sup> Rohatgy P. E., Massey T. H. and Ryan J. W. Serum Angiotensin converting enzyme and sarcoidosis. Clin. Research 26: 62A, 1978.
- <sup>16</sup> Anita Aperia, Ove Broberger Renal response to an oral sodium load in newborn full term infants. Act. Paediat. Scand. 61: 670, 1972.
- <sup>17</sup> Hiner L. B., Gruskin A. B., Baluarte H. J. and Cote M. Plasma renin activity in normal children. J. Pediat. 89: 258, 1976.
- <sup>18</sup> Sassard J., Sann L., Vincent R. and Cier J. F. Plasma renin activity in normal subjects from infancy to puberty. J. Clin. Endocrinol. Metab. 40: 524, 1975.
- <sup>19</sup> Oparil S. Haber E. The renin. angiotensin system. N. Eng. J. Med. 291: 389, 1974.
- <sup>20</sup> Norero C. Algunas consideraciones sobre la patogenia de la insuficiencia renal aguda. Rev. Chil. Ped. 53: 66, 1982.
- <sup>21</sup> Joppich R., Scherer B and Weber P.C. Renal Prostaglandins. Relationship to the development of Blood pressure and Concentrating capacity in pre-term and full term healthy infants. Cur. J. Pediatr. 132: 253, 1979.
- <sup>22</sup> Nichols B. L. Alvarado J. and Rodríguez J. Therapeutics implications of electrolyte, water and nitrogen losses during recovery from protein-calorie malnutrition. J. Pediatr. 84: 759, 1974.
- <sup>23</sup> Martner J. A., Jarpa S. y Ariztía A. Estudios en lactantes distróficos. Metabolismo del agua y electrolitos. Rev. Chil. Ped. 20: 121, 1963.
- <sup>24</sup> Frenk S., Metcalf J. Gómez F. et al. Intracellular composition and homeostatic mechanisms in severe chronic infantile malnutrition. Pediatrics 20: 105, 1957.
- <sup>25</sup> Brown J., Davies D. L., Lever A. F. and Robertson J. I. Renin and angiotensin. A survey of some aspects. Postgrad. M. J. 42: 153, 1966.