

ORIGINALES

Renina activa cuantificada con anticuerpos monoclonales. Comparación con la actividad de renina plasmática en pacientes en hemodiálisis

O. Ortega, N. Ulecia*, J. Hernández Jaras, J. Martín García, M. A. Álvarez de Lara e I. Ferreras

Servicios de Nefrología y Bioquímica*. Hospital Nuestra Señora de Alarcos. Ciudad Real.

RESUMEN

Se ha demostrado una estrecha correlación clínica entre la actividad de renina plasmática (ARP), determinada por el método enzimático habitual, y los niveles de renina activa, cuantificados directamente con anticuerpos monoclonales por radioinmunoanálisis, tanto en voluntarios sanos como en hipertensos. En el presente estudio analizamos si esta correlación se produce también en pacientes hipertensos sometidos a hemodiálisis (HD) periódica, para lo que se midieron niveles de renina inmunorreactiva (IR) y ARP en 16 enfermos antes e inmediatamente después de una sesión de HD. El valor medio de IR prediálisis estaba dentro del rango normal ($21,6 \pm 4,4$ pg/ml), mientras que la ARP estaba discretamente elevada ($2,9 \pm 0,8$ ng/ml/h). Sin embargo, encontramos una correlación significativa ($r = 0,7$; $p < 0,05$) entre ambos parámetros. Ninguno de ellos se correlacionó con las cifras tensionales. Después de la sesión se produjo un descenso no significativo ($p < 0,1$) de la tensión arterial, pese a un aumento significativo ($p < 0,01$) de la ARP y no significativo de la IR. De nuevo detectamos correlación ($r = 0,64$; $p < 0,05$) entre los valores de IR y la ARP post-HD. Asimismo, el incremento de IR durante la sesión se correlacionó ($r = 0,69$; $p < 0,05$) con el incremento de la ARP. El aumento de ambos parámetros no se correlacionó con la ultrafiltración.

Nuestros datos sugieren que la cuantificación directa de renina activa es una alternativa válida para la valoración del eje renina-angiotensina también en pacientes en HD periódica. La discrepancia que supone el detectar una ARP elevada frente a una IR normal en este tipo de pacientes, quizá, pueda ser explicada por la presencia en la uremia de algún factor que pueda contribuir a sobrestimar la ARP cuantificada por el método enzimático habitual.

Palabras clave: **Renina activa. Actividad de renina plasmática. Hemodiálisis periódica.**

MEASUREMENT OF ACTIVE RENIN WITH MONOCLONAL ANTIBODIES. COMPARISON WITH THE PLASMA RENIN ACTIVITY IN HEMODIALYSIS PATIENTS

SUMMARY

A close relationship between plasma renin activity (PRA) and immunoreactive renin (IR), measured with a direct immunoradiometric assay which employs highly specific mo-

Recibido: 7-V-1990.
En versión definitiva: 15-I-1991.
Aceptado: 27-II-1991.

Correspondencia: Dra. O. Ortega Marcos.
Servicio de Nefrología. Hospital Francisco de Borja.
Gandía (Valencia).

noclonal antibodies, has been previously demonstrated in healthy volunteers and hypertensive patients. We compared the values of renin activity with those of active renin in 16 hypertensive patients with end-stage renal disease before and after one regular dialysis session.

In our patients, PRA correlated well with active renin prior to ($r = 0.7$, $p < 0.05$) and after dialysis ($r = 0.69$, $p < 0.05$). However, basal IR levels were normal (21.6 ± 4.4) and increased only slightly after dialysis was completed, whereas the PRA was high before dialysis (2.9 ± 4.4) and rose significantly ($p < 0.001$) after the session. This increase of active renin levels or the PRA during dialysis was not correlated with the ultrafiltration. We observed a non-significant fall in blood pressure during dialysis in our patients. No relationship was found between blood pressure and IR levels or the PRA.

Our data suggest that the measurement of active renin with specific monoclonal antibodies represents a valid alternative for assessing the degree of activity of the renin-angiotensin system, also in hemodialysis patients. However, the high plasma renin activity found in our patients despite the normal levels of active renin, suggest the possibility that in uremic plasma there could exist some factors which can contribute to overestimation of the plasma renin activity.

Key words: Active renin. Plasma renin activity. Hemodialysis.

Introducción

La actividad de renina plasmática (ARP) cuantificada a través de la generación de angiotensina I (AT I) por radioinmunoanálisis sigue siendo actualmente el método más utilizado para valorar la actividad del eje renina-angiotensina. Sin embargo, dicha técnica plantea una serie de inconvenientes, como son la dependencia de la concentración del sustrato de renina, la necesidad de inhibición de las angiotensinas para prevenir la destrucción de la AT I, así como el estricto control del pH durante la incubación¹⁻⁵. La modificación de cualesquiera de estos factores puede cuestionar la fiabilidad de los resultados. Por este motivo, en los últimos años han sido varios los estudios encaminados a determinar directamente los niveles de renina humana por radioinmunoanálisis mediante la utilización de anticuerpos monoclonales⁶⁻⁹. Se ha encontrado una estrecha correlación entre los niveles de renina inmunorreactiva (IR) y al ARP, tanto en voluntarios sanos⁸ como hipertensos⁹.

El objetivo del presente estudio es evaluar si esta correlación se produce también en pacientes urémicos e hipertensos sometidos a hemodiálisis (HD) periódica, para lo que se midieron niveles de renina activa y ARP antes y después de una sesión de HD, analizándose también las variaciones de ambos parámetros durante la sesión y su posible relación con los cambios tensionales y la ultrafiltración.

Pacientes y métodos

Seleccionamos a 16 pacientes (nueve varones y siete mujeres; edad, 53 ± 12 años) hipertensos controlados (TA media en los últimos seis meses: $153 \pm 15/85 \pm 7$) some-

tidos a HD periódica por un período superior a doce meses. Los pacientes estaban incluidos en un protocolo de estudio más amplio, cuyo objetivo era analizar la actividad del eje renina-angiotensina, cuantificada por ambos métodos, en pacientes hipertensos en hemodiálisis y comparar los resultados con los obtenidos en hipertensos con función renal normal. Por este motivo, y con objeto de no interferir en los niveles de renina, se suspendió la medicación hipotensora dos semanas antes de iniciar el estudio.

La causa de la insuficiencia renal fue: GN crónica en cinco casos; poliquistosis en tres; nefroangioesclerosis en tres; nefropatía tubulointersticial crónica en dos; nefropatía diabética en uno; necrosis cortical en uno, y no filiada en un caso.

Siete pacientes estaban en HD convencional (4×3 H) con baño de acetato y membrana de cuprofán y el resto en diálisis corta de alta eficacia con baño de bicarbonato y membrana de poliacrilonitrilo. El monitor utilizado fue de ultrafiltración controlada (Monitral[®]) en todos los casos.

En todos ellos se tomaron muestras de sangre para medición de renina inmunorreactiva y ARP antes y después de una sesión de hemodiálisis. La tensión arterial pre y post se midió por el método auscultatorio habitual, y el volumen perdido durante la sesión por la diferencia de peso. La renina activa (Renina RIA Pasteur) se midió por una técnica de sandwich por el método descrito por Menard y cols.⁷, que utiliza dos anticuerpos monoclonales, el 3E8 que reconoce las formas activa e inactiva de la enzima y el 4G1 que reconoce sólo la forma inactiva. El resultado viene dado en pg/ml (valores normales entre 10 y 30 pg/ml). La ARP se determinó cuantificando la cantidad de AT I generada por radioinmunoanálisis¹⁰ (valores normales entre 0,2 y 2,3 ng/ml/h).

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando la «T»

Tabla I

	Pre	Post
TA sistólica (mmHg).....	155,7 ± 6	138,5 ± 6
TA diastólica (mmHg).....	88,5 ± 2,7	78,5 ± 4
ARP (ng/ml/h).....	2,9 ± 0,8	4,8 ± 1,3*
Renina activa (pg/ml).....	21,6 ± 4,4	28,6 ± 8,6

* p < 0,01 vs. pre.

de Student para medias pareadas y el test de Pearson par el coeficiente de correlación. Los resultados se expresan como media ± error estándar.

Resultados

En la tabla I vienen representados los valores medios de TA, renina inmunorreactiva y ARP antes y después de la sesión de hemodiálisis. Encontramos unos valores medios de ARP prediálisis discretamente elevados (2,9 ± 0,8), mientras que la IR basal estaba dentro de los límites normales (21,6 ± 4,4). De los 16 pacientes analizados, sólo dos mostraron un aumento de la IR frente a cinco con ARP alta antes de la sesión. Tras la sesión de HD, con una ultrafiltración media de 2,4 ± 0,1, se produjo un descenso no significativo de la TA sistólica y diastólica. La IR se incrementó de forma no significativa (fig. 1) de 21,6 ± 4,4 a 28,6 ± 8,6. El aumento de la ARP (fig. 2) de 2,9 ± 0,8 a 4,8 ± 1,3, sin embargo, sí adquirió significación estadística (p < 0,01).

La renina activa prediálisis se correlacionó significativamente (r = 0,7; p < 0,05) con la ARP prediálisis (fig. 3). También encontramos correlación significativa (r = 0,69; p < 0,05) entre ambos parámetros después de la sesión (fig. 4). El incremento de la IR durante la diálisis se correlacionó (r = 0,69; p < 0,05) con el incremento de la ARP.

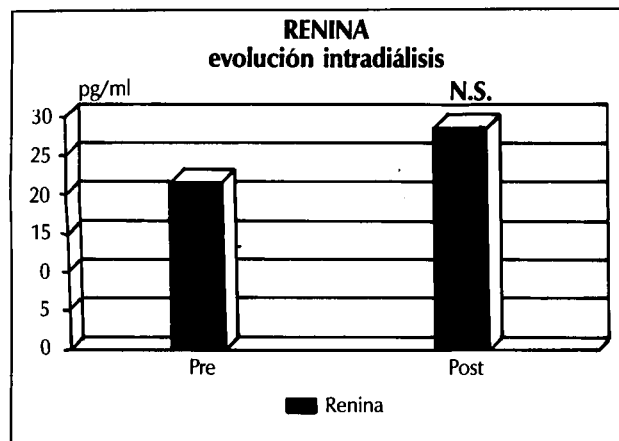


Fig. 1.—Evolución intradiálisis de los niveles medios de renina activa cuantificada con anticuerpos monoclonales.

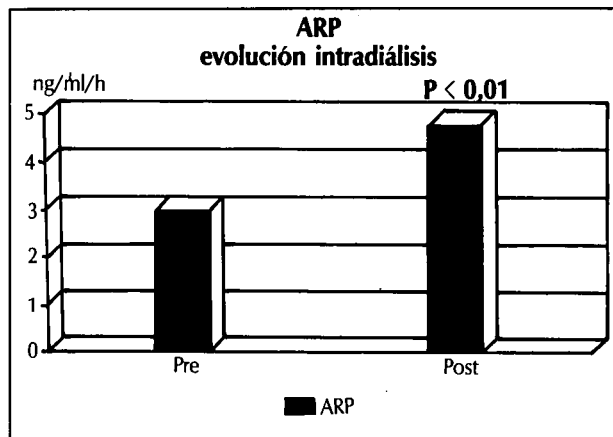


Fig. 2.—Evolución intradiálisis de la actividad de renina plasmática.

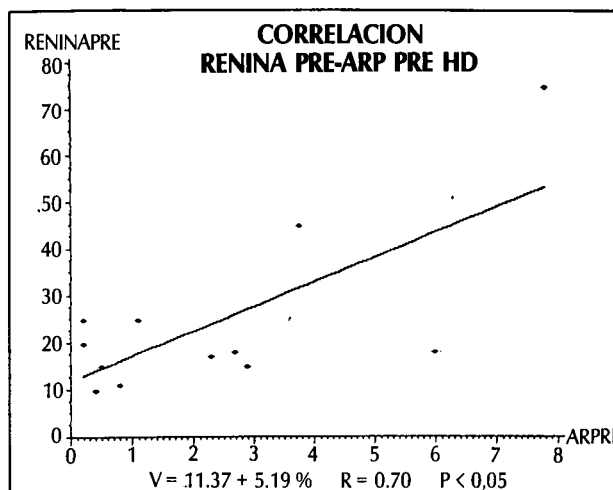


Fig. 3.—Correlación entre los niveles de renina activa y la actividad de renina plasmática antes de la sesión de HD.

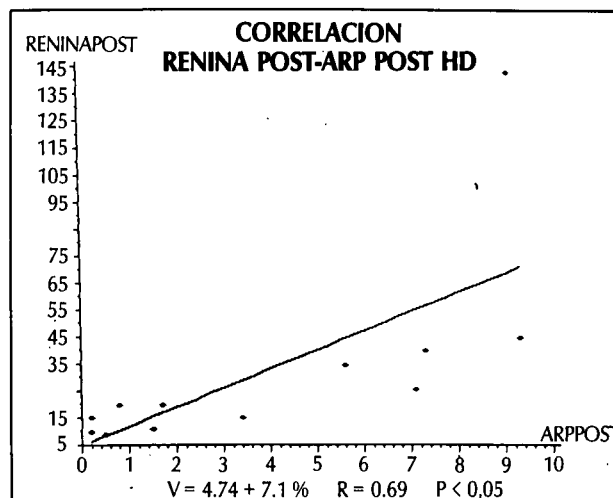


Fig. 4.—Correlación entre la actividad de renina plasmática y los niveles de renina activa posthemodiálisis.

No encontramos correlación entre los niveles de IR y la ARP con la TA sistólica ni diastólica pre ni posdiálisis. El incremento de IR y ARP durante la sesión no se correlacionó con el descenso de la TA ni con la ultrafiltración.

Discusión

El presente estudio parece demostrar que la determinación de renina activa por radioinmunoanálisis, utilizando anticuerpos monoclonales frente a la renina humana, es una alternativa válida para la valoración del eje renina-angiotensina también en pacientes urémicos hipertensos sometidos a HD periódica.

En 1979, Galen y cols.¹¹ describen un método que utiliza anticuerpos policlonales para medir directamente los niveles de renina plasmática por radioinmunoanálisis. Esta técnica, que obviaría los problemas metodológicos de la determinación de la ARP por el método enzimático habitual, tiene, sin embargo, varias limitaciones, como son su escasa sensibilidad y que no permite diferenciar las formas activa e inactiva de la enzima^{6,12}. Por esta razón, en años posteriores se han buscado anticuerpos monoclonales frente a la renina humana, describiéndose inicialmente el F15⁶, que tampoco diferencia las formas inactiva y activa de la renina. En 1983, Menard y cols.⁷ describen un método que utilizando, mediante una técnica de sandwich, los anticuerpos monoclonales 4G8 y 3E1 es capaz de medir directamente los niveles de renina activa. Esta técnica ha demostrado ser válida, detectándose una estrecha correlación clínica entre los niveles de IR y ARP tanto en voluntarios sanos⁸ como en hipertensos⁹. Comparando ambos parámetros con los niveles plasmáticos de angiotensina II, Morganti y cols.⁹ demuestran un coeficiente de correlación superior entre IR y AT II que entre ARP y AT II, aunque ambas correlaciones fueron significativas. Nuestros resultados parecen corroborar estos hallazgos también en pacientes en HD periódica, ya que hemos detectado una estrecha correlación entre la IR y la ARP tanto antes como inmediatamente después de la sesión. En concordancia con lo que se ha descrito previamente¹³, tampoco nosotros encontramos correlación entre ambos parámetros y las cifras tensionales, lo que viene a confirmar el hecho ya descrito de que la renina es sólo un factor más dentro de los múltiples que intervienen en la etiopatogenia de la HTA en diálisis^{13,14}.

Tras la sesión de HD se produjo en nuestros pacientes un descenso significativo de la TA sistólica y diastólica, pese a un aumento, aunque no significativo, de la IR y un incremento claramente significativo de la ARP. Si admitimos el hecho generalmente aceptado de que la HTA en los pacientes con insuficiencia renal crónica es en su mayor parte volumen-dependiente¹⁵⁻¹⁸, la depleción intradiálisis lógicamente debe conllevar un descenso de las cifras tensionales. Sin embargo, algunos autores^{19,20} no detectan este descenso especialmente en pacientes con ARP previa elevada, fenómeno que atribuyen a que el efecto

hipotensor de la depleción de volumen pueda estar contrarrestado por la presencia de sustancias presoras del tipo de la AT II. Nuestros pacientes tenían una ARP prediálisis elevada, que se incrementó significativamente después de la sesión. Sin embargo, la IR basal se encontraba dentro de los límites normales, y aumentó sólo discretamente tras la HD. De todo esto podría deducirse que durante la sesión, si bien no parece producirse un aumento de la secreción de renina activa, sí podría incrementarse la cantidad de AT I que la renina es capaz de generar (actividad de renina plasmática). Quizá durante la HD pueda ser eliminada una sustancia capaz de inhibir la actividad de la renina, lo que podría explicar, en parte, los resultados obtenidos.

Por otra parte, y dado que la ARP cuantificada a través de la generación de angiotensina I está sujeta a errores metodológicos¹⁻⁵ por su dependencia, entre otros factores, de la concentración del sustrato de renina, nuestros resultados también podrían ser explicados por la presencia en la uremia de algún factor que contribuya a sobrestimar la ARP, lo que haría aconsejable utilizar la cuantificación directa de renina activa en pacientes en HD, al menos para casos seleccionados.

Por otro lado, nuestro estudio también parece corroborar que el sistema renina-angiotensina es sólo un factor más dentro de la etiopatogenia de la HTA en diálisis.

Bibliografía

1. Osmond DH, Ross IJ y Scaiff KD: Increased renin activity after cold storage. *Can J Physiol Pharmacol*, 51:705-709, 1973.
2. Sealy JE, Moon C, Largh JH y Alderman M: Plasma protein, cryoactivation and relationship to renin substrate in normal subjects. *Am J Med*, 61:731-734, 1976.
3. Skiner SL, Gran EJ, Gibson R, Taylor R, Walters WAW y Catt KJ: Angiotensins I and II active and inactive renin in human liquor amnii and plasma. *Am J Obstet Gynecol*, 121:626-629, 1975.
4. Morris BJ y Lumbers ER: The activation of renin in human amniotic fluid by proteolytic enzymes. *Biochem Biophys Acta*, 289:385-388, 1972.
5. Johnson RL, Poisner AM y Christ RD: Partial purification and chromatographic properties of inactive renin from human amniotic fluid. *Pharmacol*, 28:1791-1794, 1979.
6. Simon D, Galen FX, Devaux C, Soubrier F, Pau B, Menard J y Corvol P: Monoclonal antibody against human renin. *J Clin Endocrinol Metab*, 53:453-455, 1981.
7. Menard J, Guyenne T, Corvol P, Pau B, Simon D y Roncucci R: Direct radioimmunometric assay of active renin in human plasma. *Hypertension*, 3 (Suppl. 3):5275-5278, 1983.
8. Nussberg J, Gasparo M, Jullierat L, Guyenne T, Mooser V, Waeber B y Brunner HR: Rapid measurement of total and active renin: plasma concentration during acute and sustained converting enzyme inhibition with CGS 14824 A. En: *Clin. and Exper. Theory and Practice*. Ed. Marcel Dekker, pp. 1353-1366, 1987.
9. Morganti A, Tuorolo T, Pulazzini E y Zanchetti A: Comparative measurements of immunoreactive renin, plasma renin activity and angiotensin II in human plasma. En: *Clin. and Exper. Theory and Practice*. Ed. Marcel Dekker, pp. 1367-1381, 1987.
10. Nakajima S, Suzuki H, Kageyama Y, Takita T y Saruta T: Hormonal responses to synthetic atrial natriuretic peptide in patients on regular hemodialysis. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 119:257-360, 1988.

11. Galen FXT, Guyenne C, Devaux C, Auzau P, Corvol P y Menard J: Direct radioimmunoassay of human renin. *J Endocrinol Metab*, 48:1041-1043, 1979.
12. Yokosaba HN y Inagani T: Specific antibody to human renin and its cross-reactivity with inactive human plasma renin. *Proc Soc Exp Biol Med*, 164:466-470, 1980.
13. Zuccala A, Santoro A, Ferrari G y Zuchelli P: Pathogenesis of hypertension in hemodialysis patients: A pharmacological study. *Kidney Int*, (Suppl. 25):190-191, 1988.
14. Komerup JH, Schmitz O, Danielsen H, Pedersen EB y Giese J: Significance of the renin angiotensin system for blood pressure regulation in end-stage renal disease. *Contr Nephrol*, 41:123-127, 1984.
15. Vertes V, Cangiano JL, Beman LB y Gould A: Hypertension in end-stage renal disease. *New Engl J Med*, 280:958-962, 1969.
16. Weidman P, Maxwell MH, Lupu AN, Lewin AJ y Masrsry SG: Plasma renin activity and blood pressure in terminal renal failure. *New Engl J Med*, 285:757-760, 1971.
17. Weidman P, Beretta Picolli C, Steffen F, Blumberg A y Reubi FC: Hypertension in terminal renal failure. *Kidney Int*, 9:294-301, 1976.
18. Craswell PW, Hird VM, Baillod RA, Varghese Z y Moorhead JF: Significance of high plasma renin activity in patients of maintenance hemodialysis therapy. *Br Med J*, 11:741-744, 1973.
19. Battle DC, Riotte A y Lang G: Delayed hypotensive response to dialysis in hypertensive patients with end-stage renal disease. *Am J Nephrol*, 6:14-20, 1986.
20. Nixon, JV, Mitchell JH, McPhaul J y Heinrich NL: Effect of hemodialysis on left ventricular function: dissociation of changes in filling volume and contractile state. *Clin Invest*, 71:377-382, 1983.