

## ORIGINALES

### Valores de referencia en suero de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) en la población infantil

J. HUESO, J. RICO, D. PRIETO, C. VALENTÍN y D. PÉREZ-SANDOVAL

**RESUMEN:** Se estudia la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) en un grupo de niños normales de 1-14 años ( $36,9 \pm 7,7$  nmol/min/ml) en sangre de cordón ( $37,1 \pm 7,9$  nmol/min/ml) e ictericia fisiológica del recién nacido ( $35,0 \pm 6,8$  nmol/min/ml), encontrando en los dos primeros grupos valores muy semejantes y en el tercero algo más inferiores. Comparadas estas cifras con las de sujetos adultos normales ( $33,7 \pm 5,6$  nmol/min/ml) son más altas y ligeramente significativas ( $p < 0,05$ ) en los dos primeros grupos; con la ictericia fisiológica del recién nacido no tiene significación estadística. Los valores de ECA no varían de la sangre del cordón a la sangre periférica de los mismos niños a las 24-48 horas del nacimiento. **PALABRAS CLAVE:** ENZIMA DE CONVERSIÓN DE LA ANGIOTENSINA. RECIÉN NACIDO. ICTERICIA NEONATAL.

**REFERENCE VALUES OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE) IN SERUM (SUMMARY):** Angiotensin converting enzyme (ACE) was studied in one group of normal children 1-14 years old ( $36,9 \pm 7,7$  nmol/min/ml); in cord blood ( $37,1 \pm 7,9$  nmol/min/ml) and in newborns with physiologic jaundice ( $35,0 \pm 6,8$  nmol/min/ml). Very similar levels were found in the first and second groups, but they were lower in the third. These values were higher than in normal adults ( $33,7 \pm 5,6$  nmol/min/ml) ( $p < 0,05$ ), but there was no difference with the group of newborns with physiologic jaundice. The values of ACE were similar in cord blood and in peripheral blood 24-48 hours after delivery. **KEY WORDS:** ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME. NEWBORNS. NEONATAL JAUNDICE.

#### INTRODUCCIÓN

La enzima de conversión de la angiotensina (ECA), es una glucoproteína de membrana portadora de zinc, con un peso molecular de 140000-150000 dalton, localizada principalmente en el endotelio vascular y que actúa sobre dos sustratos naturales diferentes: la angiotensina I y la bradicinina, por lo que participa en un importante sistema biológico de nuestro organismo, el sistema renina-angiotensina

(SRA). Esta enzima se encuentra en muchos órganos y fluidos del cuerpo, particularmente en el pulmón, riñones y líquido seminal (1, 2). A nivel celular la ECA está localizada en las células endoteliales de la circulación pulmonar, macrófagos, endotelio vascular renal y en el borde en cepillo del epitelio tubular del tubo proximal del riñón (2, 3).

Fue LIEBERMAN (4), el primero que observó una elevación de la actividad de ECA sérica en pacientes adultos diagnosticados

de sarcoidosis. Posteriormente otros trabajos han confirmado esta elevación en otras enfermedades granulomatosas (5, 8, 7), hepatopatías (8, 9), diabetes mellitus (10), enfermedades endocrinas como hipertiroidismo (11, 12), insuficiencia renal (13) y enfermedad de Gaucher (14).

También se ha estudiado esta enzima en la población infantil, determinándola en niños recién nacidos y prematuros (15-19), igualmente se ha valorado la actividad ECA en niños asmáticos (20), con sarcoidosis (21) y en el síndrome de *distress* respiratorio idiopático (22).

Nosotros en este trabajo pretendemos valorar la actividad de ECA en niños normales de 1 a 14 años, en la sangre de cordón y en la ictericia fisiológica del recién nacido, como ya hicimos con otras enzimas y posteriormente ver su respuesta en la patología infantil, de forma particular en el síndrome de sufrimiento respiratorio del recién nacido y en la sarcoidosis.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos los siguientes grupos de población:

a) Un grupo control de 48 niños con edades comprendidas entre 1 y 14 años, en los que el estudio sistemático de sangre era normal, incluyendo sideremia y pruebas hepáticas.

b) Un segundo grupo de 51 *sangre de cordón*, de niños nacidos a término entre las 38-42 semanas de gestación y un peso de  $3.500 \pm 150$  gr.

c) 20 niños con *ictericia fisiológica* del recién nacido, con una bilirrubina total entre 3 y 16 mg/dl de sangre.

d) Un cuarto grupo de 35 *adultos normales*, comprendidos entre los 18 y 65 años, sin historia de enfermedad renal, pulmonar, hipertensión o toxemia.

La toma de sangre la realizamos en ayunas, se deja coagular en el laboratorio durante 3-4 horas, se extrae el suero mediante centrifugación y se conserva en nevera a  $4^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de realizar la determinación: si no se realiza dentro de las primeras 24 horas se congela a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

La valoración de la actividad de ECA se realizó por el método espectrofotométrico de PRE y BRADIER (23), que es una modificación del método de CUSHMAN y CHEUNG (24), el cual valora el ácido hipúrico liberado (Fig. 1). La técnica brevemente es como sigue: se requieren 50  $\mu\text{l}$  de suero, 20  $\mu\text{l}$  de sustrato de hipuril-histidil-leucina (HHL) 6,5 mM en buffer borato a pH 8,3, baño maría a  $37^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos. Inactivación con EDTA 20 mM, añadir 2 ml de buffer borato y 1,5 ml de triclorotiazina. Centrifugar, decantar el sobrenadante y leer en el espectrofotómetro a 382 nm frente a un blanco

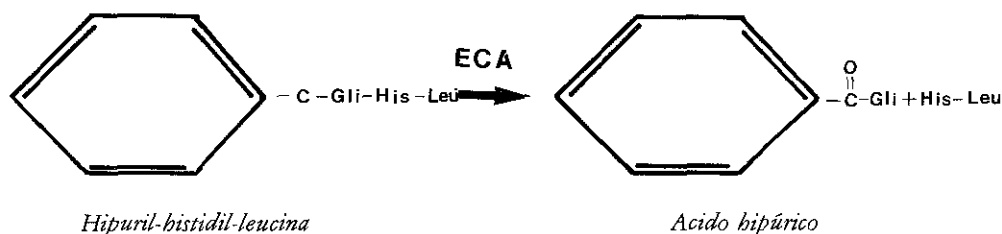


FIG. 1. Acción de la ECA sobre el sustrato sintético hipuril-L-histidil-leucina

suero y un estándar de ácido hipúrico 2,5 mM en cubeta de 1 cm de paso de luz. Una unidad enzimática (U/ml) es igual a 1 nmol de hipúrico liberado/minuto/ml. La actividad de ECA en suero es estable varias semanas a temperatura de 4°C y varios meses a -20°C.

RESULTADOS

En la Fig. 2 expresamos la actividad de la enzima de conversión de la angiotensina en los niños normales que es de  $36,9 \pm 7,7$  nmol/nim/ml, con un rango entre 22-51 nmol/min/ml, que es muy semejante a la encontrada en la sangre del cordón de niños nacidos a término ( $37,1 \pm 7,9$  nmol/min/ml), con un rango muy parecido (23-44 nmol/min/ml). Sin embargo en los niños con ictericia fisiológica

del recién nacido la cifra es ligeramente más baja ( $35,0 \pm 6,8$  nmol/min/ml) que en los dos grupos anteriores. En los adultos los valores de actividad de ECA son los más bajos de los cuatro grupos ( $33,7 \pm 5,6$  nmol/min/ml).

En la Fig. 3 hacemos un estudio comparativo de la actividad de ECA entre la sangre del cordón de 12 niños nacidos a término y la sangre periférica de estos mismos niños a las 24-48 horas del nacimiento, siendo muy semejante la cifra en ambos grupos. En la sangre del cordón la actividad de ECA es de  $36,8 \pm 5,9$  nmol/min/ml y en la sangre periférica  $36,25 \pm 5,2$  nmol/min/ml. Por lo tanto no existe variación de la actividad de ECA entre la sangre del cordón y la sangre periférica de niños dentro de las 24-48 horas del nacimiento.

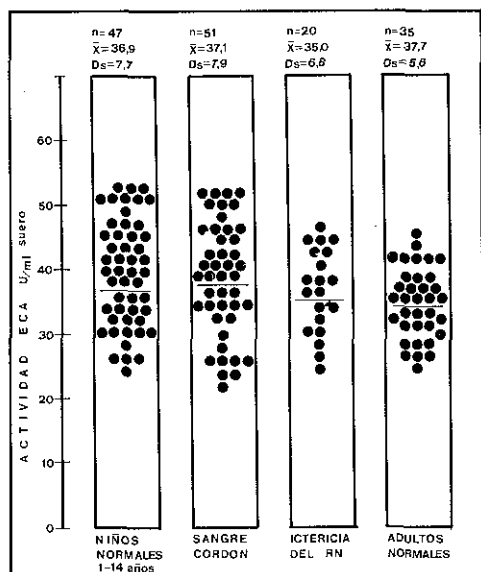


FIG. 2. Valores en suero de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), en un grupo de niños controles de 1-14 años, sangre de cordón, ictericia fisiológica del recién nacido (ictericia del RN) y un grupo de adultos control

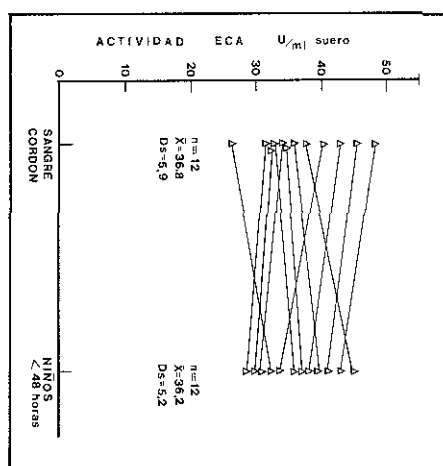


FIG. 3. Cambio en la actividad de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) en la sangre del cordón y sangre periférica a las 24-48 horas del nacimiento

En la Tabla 1 presentamos las cifras medias y su rango de variación de los cuatro grupos estudiados, viendo la significación estadística de los tres grupos de niños frente al grupo de sujetos adultos control, resultando ligeramente significativo frente a los niños normales y sangre de cordón ( $p < 0,05$ ) y no significativo en la ictericia del recién nacido.

GUEZ y col (21) en un grupo de niños normales hasta la edad de 15 años, si bien las diferencias de ECA en suero entre los adultos y los niños nacidos a término son más altas ( $p < 0,001$ ) que en nuestra casuística, diferencia que se mantiene hasta los 18 años.

La razón del por qué la ECA en suero está más alta en los niños que en los adul-

TABLA I. VALORES DE LA ENZIMA DE CONVERSION DE LA ANGIOTENSINA (ECA) EN LOS TRES GRUPOS DE NIÑOS ESTUDIADOS Y SU SIGNIFICACION ESTADISTICA FRENTE A SUJETOS ADULTOS NORMALES

GRUPOS	NUMERO DE CASOS	ACTIVIDAD ECA U/ml		SIGNIFICACION ESTADISTICA	
		MEDIA $\pm$ Ds	RANGO		
I Niños normales	47	36,9 $\pm$ 7,7	22-51	I/V	$p < 0,05$
II Sangre de cordón	51	37,1 $\pm$ 7,9	23-51	II/IV	$p < 0,05$
III Ictericia del RN	20	35,0 $\pm$ 6,8	23-44	III/IV	NS
IV Adultos normales	35	33,7 $\pm$ 5,6	24-45		

## DISCUSIÓN

MAURY y col. (17) no encuentran diferencias significativas de la actividad de ECA entre los niños recién nacidos a término, prematuros normales y adultos normales: tampoco ven correlación significativa entre la ECA, la edad y el peso al nacer. Por el contrario otros autores (15, 22) encuentran la cifra de actividad de ECA en niños normales nacidos a término ligeramente más baja que en los adultos y en los prematuros cifras más altas que en los nacidos a término, pero también más bajas que en adultos. Nuestros valores no coinciden con los de estos autores citados anteriormente, ya que los valores de actividad de ECA en nuestro grupo de niños nacidos a término es ligeramente superior a la de los adultos ( $p < 0,05$ ), que coincide con los resultados encontrados por RODRÍ-

tos no está bien aclarada. BENDER y col. (15) observan que los niños prematuros tienen una cifra de ECA más alta que los niños nacidos a término y suponen que la elevación es un reflejo de la inmadurez de las células endoteliales vasculares del pulmón. Sin embargo esta hipótesis no explica el hecho de que los valores permanezcan altos hasta la edad de la pubertad. Posiblemente la gran masa de tejido linfoide activo que presentan los niños sea la explicación en el cambio de la enzima, así: el determinante de la actividad de ECA sérica encontrada en los adolescentes de 15-18 años puede ser una acción refleja de la atrofia del sistema linfoide, que en la pubertad es fisiológicamente normal.

Estudios en adultos con sarcoidosis muestran una elevación de la actividad de ECA en suero en el 88 % de los pacientes y una gran correlación con la enfermedad

activa (4, 25, 26, 27). En los niños con sarcoidosis el 80 % tenían una cifra de ECA en suero elevada en el momento del diagnóstico (21), siendo el resultado comparable al de los adultos.

La causa de los valores altos de ECA en el suero de los enfermos con sarcoidosis no es fácil de identificar. Se cree que la ECA en el suero se debe a la elaboración por las células endoteliales del pulmón; sin embargo, algunos autores (4, 28) encuentran elevada la actividad de ECA en nódulos linfoides de pacientes con sarcoidosis, atribuido al incremento de la masa del granuloma sarcoide. Posteriormente se ha detectado (29) la presencia de ECA (por inmunofluorescencia) en las células epiteloides y células gigantes, con elevación de la actividad ECA en el granuloma sarcoide. Se ha demostrado (30) que los macrófagos alveolares en pacientes con sarcoidosis tenían una actividad de ECA muy alta en relación con los macrófagos alveolares de los sujetos adultos normales.

Parece ser que la actividad de ECA en suero es relativamente específica y un sensible indicador de enfermedad activa en la sarcoidosis pulmonar. Determinaciones seriadas de actividad de ECA sérica en niños con sarcoidosis tratados con esteroides puede ser un índice útil para valorar la efectividad de la terapia.

Se ha visto que la actividad de ECA en suero está elevada en los niños con síndrome de *distress* respiratorio idiopático (IRDS) (15, 22, 31, 32). La significación fisiológica de esta elevación no está bien definida; sin embargo estudios (22) sobre hipoxia en el ratón indican que la actividad de ECA en suero es paralela a la actividad en el pulmón; según estos datos la elevación de la actividad de ECA en el suero de los niños con IRDS refleja aumento de esta enzima en sus pulmones. Por tanto, está claro que la hipoxia alveolar está asociada con la elevación de ECA en suero en ambas situaciones, la clínica y la experimental.

Sabemos que el IRDS ocurre exclusivamente en niños prematuros, de aquí el interés de la determinación de la ECA en estos niños. En estos niños prematuros, no es posible predecir que después desarrollarán un síndrome de *distress* respiratorio basándonos solamente en las cifras de actividad de ECA en sangre de cordón, sin embargo la ECA puede servir como marcador de maduración de las células endoteliales vasculares del pulmón. Creemos que el aumento en suero de la actividad de la enzima convertidora de la angiotensina en niños con IRDS refleja la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

#### BIBLIOGRAFIA

1. SOFLER, R. L.: *Angiotensin converting enzyme and the regulation of vasoactive peptides*. Ann. Rev. Biochem. 1976; 15: 73.
2. ERDOS, G. G.: *The angiotensin converting enzyme*. Fed. Proc. 1970; 36: 1760.
3. RYAN, V. S.; CLEMENTS, E.; HABLSTON, D.; RYAN, J. W.: *Isolation and culture of pulmonary artery endothelial cells*. Tissue Cell 1978; 10: 535.
4. LIEBERMAN, J. A.: *New confirmatory test for sarcoidosis: effect of steroids and chronic lung disease*. Am. Rev. Respir. Dis. 1974; 109: 743.
5. THOMAS, A. V.; ANSARI, A.; KHURUNA, M.; NIDEN, A. H.: *Elevated serum angiotensin converting enzyme in military tuberculosis*. Am. Rev. Respir. Dis. 1979; 111 (part 2): 83.
6. LIEBERMAN, J. A.; REA, T. H.: *Serum angiotensin converting enzyme in leprosy and coccidiomycosis*. Ann. Intern. Med. 1977; 87: 422-425.
7. GRONHAGEN-RISCA, C.; KURPPA, K.; FYHRQUIST, F.; SELROOS, O.: *Angiotensin converting enzyme and lisozyme in silicosis and asbestosis*. Scand. J. Resp. Dis. 1978; 59: 228-231.

8. MATSUKY, K.; SAKATA, T.: *Angiotensin converting enzyme in diseases of the liver*. Am. J. Med. 1982; 73: 549-551.
9. SCHWEISFURTH, H.; WERNZE, H.: *Changes of serum angiotensin I converting enzyme in patients with viral hepatitis and liver cirrhosis*. Acta Hept. Gastroenterol. 1979; 26: 207-210.
10. LIEBERMAN, J. A.; SASTRE, A.: *Angiotensin converting enzyme elevation in diabetes mellitus*. Am. Intern. Med. 1980; 93: 825-826.
11. YOTSUMOTO, H.; IMAI, Y.; KUZUYA, N.; UCHIMURA, H.; MATSUZAKI, F.: *Increased levels of serum angiotensin converting enzyme in hyperthyroidism*. Ann. Intern. Med. 1982; 96: 326-328.
12. SILVERSTEIN, E.; SCHUSSLER, G. C.; FRIEDLAND, J.: *Elevation serum angiotensin converting enzyme in hyperthyroidism*. Am. J. Med. 1982; 75: 233-236.
13. SILVERSTEIN, E.; BRUNSWICK, T. K.; SREEPADA, R.; FRIEDLAND, J.: *Increase serum angiotensin converting enzyme in chronic renal disease*. Nephron. 1984; 37: 206-210.
14. LIEBERMAN, J.; BEUTER, E.: *Elevation of serum angiotensin converting enzyme in Gaucher's disease*. N. Engl. J. Med. 1976; 249: 1442-1444.
15. BENDER, I. W.; DAVITT, M. E.; JOSE, P.: *Angiotensin converting enzyme activity in term and premature infants*. Biol. Neonatale (Basel) 1978; 34: 19-23.
16. FISLIR, T. I. W.; LISNER, P.; MONNENS, I. *et al.*: *Levels of angiotensin I and II, serum, angiotensin converting enzyme and aldosterone in infancy and childhood*. Eur. J. Pediatric. 1983; 141: 3-7.
17. MAURY, M.: *Serum angiotensin I converting enzyme activity in premature and full-term infants*. Biol. Neonatale 1984; 45: 102-104.
18. BOHRBACH, M.; REMME, R.: *Age dependence of serum angiotensin converting enzyme activity*. Lancet 1979; 28: 196.
19. OAST, J. N.; SYMONDS, E. M.; PIPKIN, F. B.; CRAVEN, D. J.: *A prospective study of plasma angiotensin converting enzyme in normotensive primigravidae and their infants*. Brit. J. Obstet. Gynecology 1981; 88: 1204-1209.
20. ARVAY, G. *et al.*: *Angiotensin converting enzyme activity, prostaglandin F2 alpha and immunoglobulin E level in childhood asthma bronchilae*. Allerg. Immunol. 1985; 31: 163-168.
21. RODRÍGUEZ, G. E.; SHIN, B. C.; ABERNATHY, R. S.; KENDING, E. L.: *Serum angiotensin converting enzyme activity in normal children and in those with sarcoidosis*. J. Pediatr. 1981; 99: 68-72.
22. MATTIOLI, L.; ZAKHEIM, R. M.; MULLIS, K.; MONTENI, A.: *Angiotensin converting enzyme in idiopathic respiratory distress syndrome of the newborn infant and in experimental alveolar hypoxia in mice*. J. Pediatr. 1975; 87: 97-101.
23. PRE, J.; BLADIER, D.: *A rapid sensitive spectrophotometric method for routine determination of serum angiotensin I converting enzyme activity*. IRSC Med. Sci. 1983; 11: 220-221.
24. CUSHMAN, D. W.; CHEUNG, H. S.: *Spectrophotometric assay and properties of the angiotensin converting enzyme of rabbit lung*. Pharmacol. 1971; 20: 1637-1648.
25. GRONHAGEN-RISKA, C.: *Angiotensin converting enzyme I. Activity and correlation with serum lysozyme in sarcoidosis, other chest or lymph node diseases and healthy persons*. Scand. J. Respir. 1979; 60: 83.
26. STUDDY, P.; BIRD, R.; JAMES, D. G.: *Serum angiotensin converting enzyme (SACE) sarcoidosis and other granulomatous diseases*. Lancet 1978; 2: 1331.
27. DE REMEE, R. A.; ROHRBACH, M. S.: *Serum angiotensin converting enzyme activity in evaluation the clinical cause of sarcoidosis*. Ann. Intern. Med. 1980; 92: 361.
28. SILVERSTEIN, E.; FRIEDLAND, J.; LYON, H. A.; GOURIN, A.: *Elevation of angiotensin converting enzyme in granulomatous lymph nodes and serum in sarcoidosis*. Ann. NY Acad. Sci. 1976; 278: 498.
29. SILVERSTEIN, E.; PERTSCHULK, L. P.; FRIEDLAND, J.: *Immunofluorescent localization of angiotensin converting enzyme in epithelioid and giant cells of sarcoid granulomas*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1979; 76: 6646.
30. GEE, J. B. L.; BODEL, P. T.; ZORN, S. K. *et al.*: *Sarcoidosis and mononuclear phagocytes*. Lung 1978; 155: 243.
31. ASHUTOSH, K.; KEIGHLEY, J. F.: *Diagnostic values of serum angiotensin converting enzyme activity in lung diseases*. Thorax 1976; 31: 552-557.
32. MONTENI, A.; ZAKHEIM, R. M.; MULLIS, K. B.; MATTIOLI, L.: *The effect of chronic alveolar hypoxia on lung and serum angiotensin converting enzyme activity*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1974; 147: 263-265.

Petición de Separatas:

J. HUESO PÉREZ  
C/ Bermejeros, 40, 4.º A  
37001 SALAMANCA