

Hipertensión arterial en pediatría. Tratamiento basado en su fisiopatología

Dr. Samuel Zaltzman-Girsevich,² Dra. Erika Miranda-Ricardi,¹ Dr. Chiharu Murata,³ Dr. Silvestre García-de la Puente,² Dr. Jorge Espino-Vela⁴

RESUMEN

Antecedente. El tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) guiado por la prueba de renina (Renin-Guided Treatment of Hypertension RGTH en inglés) es un algoritmo valioso, que toma en cuenta los subtipos fisiopatológicos de esta enfermedad. Algunos investigadores sugieren que se incluya sistemáticamente esta prueba como una guía útil para el tratamiento de la HTA; sin embargo, no hay estudios de su eficacia en la población pediátrica.

Objetivo. Obtener datos retrospectivamente con objeto de saber si se justifica realizar un estudio prospectivo para determinar la eficacia del algoritmo mencionado en niños con HTA.

Material y método. Estudio histórico comparativo de cohorte basado en los datos de expedientes de niños hipertensos estudiados en el Instituto Nacional de Pediatría (INP). Se describió y se comparó el tiempo necesario para normalizar la presión en dos grupos de pacientes; unos tratados con el algoritmo RGTH (Grupo en estudio) y otro tratado con el método convencional (Grupo control). Se identificaron las variables que influyen en el tiempo requerido para revertir la HTA.

Resultados. Hubo 39 pacientes en el Grupo en estudio y 43 en el Grupo testigo. Ambos fueron similares en edad, presión arterial sistólica y diastólica. La mediana del tiempo transcurrido para normalizar la presión en el Grupo en estudio fue 44 horas (IC 95%: 40-50 horas) y en el Grupo testigo, 89 horas (IC 95%: 72-82 horas). Esta diferencia fue altamente significativa (Log-Rank: P=0.0008).

Conclusiones. Se justifica un estudio prospectivo para determinar la eficacia del algoritmo de RGTH en niños con hipertensión arterial.

Palabras clave: Hipertensión arterial, algoritmo RGTH, prueba de renina, método convencional.

ABSTRACT

Background. The treatment of arterial hypertension (AHT) based on the rennin level (Renin-Guided Treatment of Hypertension RGTH) is a valuable algorithm based on the physiological subtypes of this condition. Some authors suggest that the rennin level test should be included routinely as a useful guide for the treatment of AHT. However there is no information of its efficacy in pediatric practice.

Objective. Obtain retrospective information to decide whether a prospective study is justified in order to determine the efficacy of the above algorithm in children with AHT.

Material and method. A study of a comparative historic cohort based on the charts of hypertensive children studied at the Instituto Nacional de Pediatría (INP) was done. We recorded and compared the time required to normalize blood pressure in two groups of patients: one group (study Group) was treated following the RGHT algorithm. Another group (control Group) was treated with the conventional method. Variables influencing the time for control of AHT were recorded.

Results. There were 39 patients in the Study Group and 43 in the Control Group. Both groups were similar in age, and in systolic and diastolic arterial blood pressure. The time median to normalize arterial blood pressure in the Study Group was 44 hours (CS 95%: 40-50 hours) For the Control Group it was 89 hours (CS 95%: 72-82 hours). This difference was highly significant (Log-Rank: P = 0.0008).

Conclusions. A prospective study to determine the efficacy of RGHT algorithm in hypertensive children is justified.

Key words: Arterial hypertension, RGTH algorithm, rennin level test, conventional treatment.

¹ Residente de Nefrología.

² Departamento de Nefrología.

³ Departamento de Metodología de Investigación.

⁴ Unidad de Publicaciones Médicas.

Instituto Nacional de Pediatría

Recibido: julio, 2011. Aceptado: enero, 2012.

Este artículo debe citarse como: Zaltzman-Girsevich S, Miranda-Ricardi E, Murata C, García-de la Puente S, Espino-Vela J. Hipertensión arterial en pediatría. Tratamiento basado en su fisiopatología. Acta Pediatr Mex 2012;33(2):64-70.

Correspondencia: Dra. Erika Miranda-Ricardi. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F. Tel: 10 84 09 00.

La tensión arterial (TA) es la fuerza que ejerce la sangre sobre la pared arterial, producto del flujo sanguíneo y el grado de constricción arteriolar (resistencias periféricas). El flujo sanguíneo depende del gasto cardíaco, es decir, el volumen de sangre que expulsa el corazón en cada latido y en una unidad de tiempo: convencionalmente, número de latidos por minuto. Las resistencias periféricas dependen principalmente de la cantidad de angiotensina circulante que continuamente regula el tono arteriolar.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona tiene diversos efectos homeostáticos sobre la tensión arterial (Cuadro 1). Si se mide el nivel de renina sistemáticamente en hospitales de tercer nivel, se podrá determinar si el factor causante de la hipertensión arterial, es el aumento del volumen circulante o la elevación de las resistencias. Si no se cuenta con elementos para medir la renina, (como ocurre en la práctica diaria) y sólo se depende de la historia clínica, el razonamiento diagnóstico basado en este modelo, permitirá determinar la causa de la HTA ^{1,2,3,29,31,37-39}.

Cuadro 1. Efectos homeostáticos sobre la tensión arterial del sistema renina-angiotensina-aldosterona*

Renina alta /TA normal o baja	La renina evita la hipotensión
Renina alta/TA alta	La renina causa la hipertensión
Renina baja/TA normal	La renina previene la hipotensión
Renina baja/TA normal	La renina modera el grado de hipertensión
Renina normal/TA normal	La renina mantiene la TA normal
Renina normal/TA alta	La falta de supresión de la renina causa la hipertensión

* Fuente: Laragh J. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. Am J Hypertens 2001;14 (7 Pt 1):603-609.

El objetivo del tratamiento es reducir la TA por debajo de la porcentila 90 para evitar daño a los órganos blanco ^{8,9,11}. En general, y en forma similar a los adultos, en niños, el tratamiento convencional se inicia con medidas no farmacológicas como reducción del peso corporal, por medio del incremento de la actividad física y reducción del consumo de sodio ^{4,5}. En adultos las guías internacionales recomiendan como medida de primera elección, administrar un diurético tiazídico, con objeto de eliminar sal y agua; con ello se reduce el volumen intravascular, y al bajar la presión arterial se reduce el riesgo de daño cardiovascular. El segundo paso es el uso de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) para reducir las resistencias. Si no hay respuesta, se prescriben otros medicamentos. Este

tratamiento se ha intentado aplicar a pacientes pediátricos en quienes el médico elige el medicamento a utilizar con base en su experiencia y en la sospecha clínica, aumentando las dosis o modificando los medicamentos de acuerdo a la evolución del paciente, como en las guías para adultos ^{5,6} (Figura 1). En pacientes hipertensos hospitalizados se requiere una evaluación rápida y precisa para iniciar el tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó estudio de cohorte histórico retrospectivo, con los expedientes de niños hipertensos atendidos en el INP, del 1º de enero de 2001 al 31 de diciembre del 2006, en consulta externa y hospitalizados. Se excluyeron recién nacidos y lactantes, ya que en la literatura no hay estudios de niveles de renina de referencia para estas edades; pacientes con hipertensión arterial de origen central o endocrinológico, en quienes la hipertensión se debía a la acción de otras hormonas como la adrenalina.

Se compararon dos grupos: Grupo en estudio, que recibió tratamiento basado en la historia clínica y el modelo fisiopatológico de Laragh, es decir, si la hipertensión se debía a un aumento de las resistencias vasculares o a un aumento del volumen intravascular con determinación de la renina plasmática; Grupo testigo, que recibió tratamiento convencional apoyado en la historia clínica y en la experiencia del médico.

Se estudiaron los datos con el análisis de supervivencia. El evento inicial fue definido como el inicio del tratamiento de la HTA y el evento final, como la normalización de la TA, definida como la obtención de cifras tensionales normales para la edad por más de cuatro horas consecutivas, después de cualquiera de ambos tratamientos. Para saber si la presión arterial se normalizó en función del tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento, se elaboró para cada grupo una curva de supervivencia de Kaplan-Meier. Con objeto de determinar la diferencia de tiempo requerido para lograr la normalización tensional entre los dos grupos, se compararon las medianas del tiempo transcurrido por la prueba de Log-Rank. El aumento del beneficio por la reducción del tiempo necesario para normalizar la TA en el Grupo en estudio comparado con el Grupo control se calculó con el modelo de regresión de Cox (Cox regression model). La probabilidad para el error tipo I en las pruebas estadísticas se estableció en el nivel de $\alpha<0.05$ y para la estimación de los parámetros, se calculó el intervalo de confianza (I.C.) de 95%.

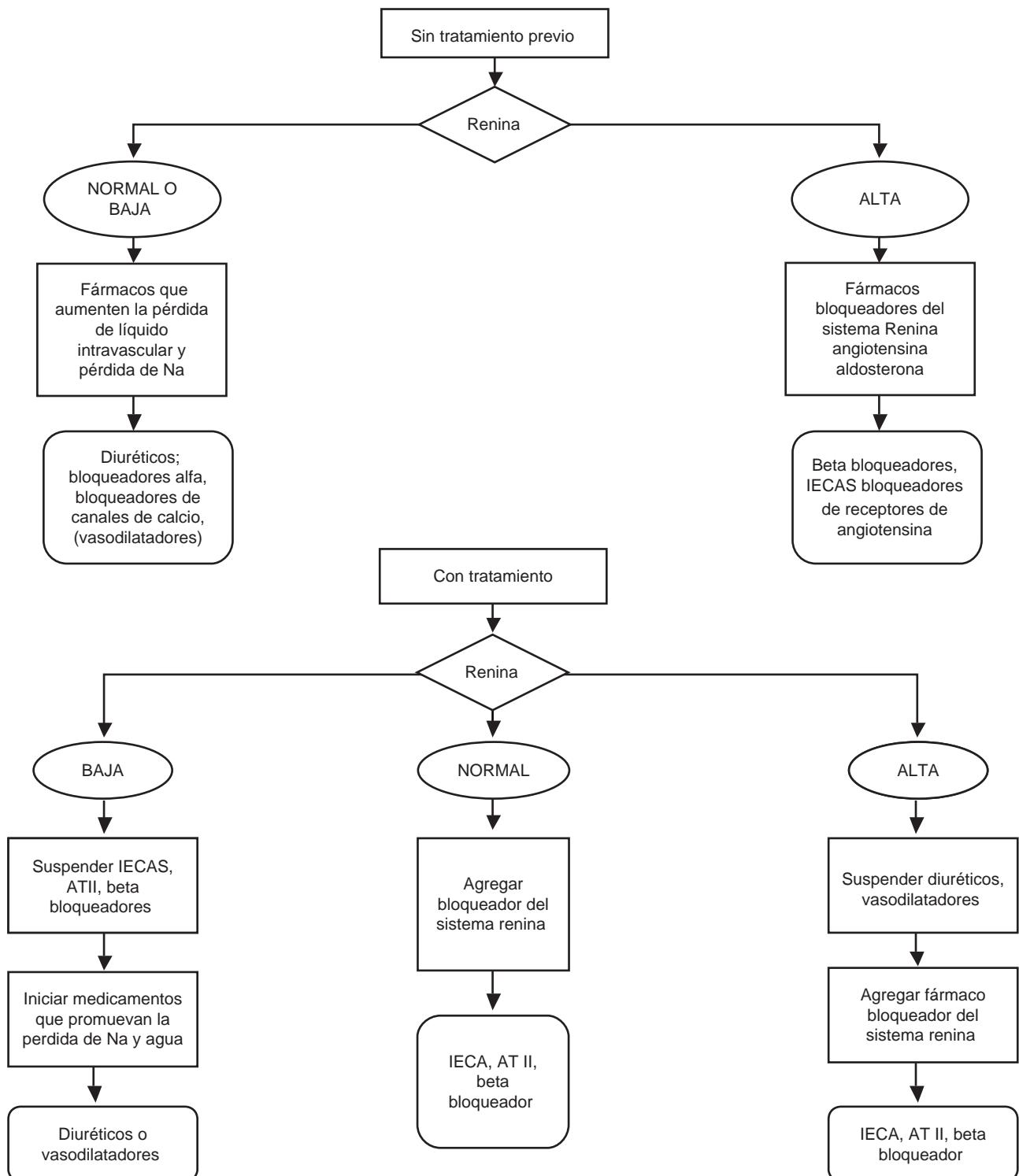


Figura 1. Tratamiento propuesto de la hipertensión arterial en pacientes pediátricos ⁵.

RESULTADOS

Los criterios de selección se cumplieron en 82 casos, 39 del Grupo en estudio y 43 del Grupo control. Todos completaron el seguimiento. La media (desviación estándar) de la edad en el Grupo en estudio fue de 105.9 (62.7) meses y en el Grupo testigo, 117.6 (62.9) meses; no se encontró diferencia significativa (prueba *t* de student: *p* = 0.40). Las presiones arteriales sistólica y diastólica iniciales no mostraron diferencia entre ambos grupos (Cuadro 2).

La mediana del tiempo transcurrido para normalizar la TA en el Grupo en estudio fue 48 horas (IC 95%: 40-60 horas) y en el Grupo control, 96 horas (IC 95%: 72-82 horas). Esta diferencia fue estadísticamente significativa con la prueba de Log-Rank (*p* = 0.0008) (Figura 2).

Se obtuvo un modelo de regresión de Cox por el procedimiento de selección de variables “backward”, en el que se incluyeron como variables independientes: tipo de tratamiento de la HTA; edad, sexo, TA sistólica inicial, TA diastólica inicial y las interacciones de las anteriores y como variable dependiente, tiempo en horas transcurrido

desde el inicio del tratamiento hasta la normalización de la TA. Las variables independientes seleccionadas fueron: tipo de tratamiento de HTA; TA diastólica inicial y la interacción de las dos anteriores. El modelo fue altamente significativo (*p* = 0.0001) (Cuadro 3).

Este modelo sugiere que el efecto del tratamiento de los dos grupos se modifica de acuerdo al nivel inicial de TA diastólica. Por lo tanto, se hizo el análisis de subgrupo con el modelo de regresión de Cox para determinar la razón de beneficio dentro de cada límite de TA de subgrupo. Se buscó el punto de corte de TA diastólica adecuado para establecer dos subgrupos, que fue alrededor del valor de la misma variable en el punto en que se cruzan las dos rectas de modelo de regresión simple, la del grupo en estudio y la del grupo control y fue determinado como 120 mmHg. Al analizar el subgrupo con el nivel de TA diastólica inicial, < 120 mmHg (*n* = 65 [79% de los casos estudiados, IC 95%: 69-89%]) así como el efecto principal de esta última, dejaron de ser significativos; sólo el efecto de la variable tipo de tratamiento de HTA fue significativo (Cuadro 4).

Bajo esta perspectiva, el beneficio del tratamiento basado en la medición del nivel de renina fue 3.4 veces mayor que el beneficio del tratamiento convencional (Cuadro 5, Figura 3).

ANÁLISIS

En el 2001 Laragh publicó un modelo analítico basado en la fisiopatología de la hipertensión arterial en adultos, usando los niveles de actividad de renina plasmática; iden-

Cuadro 2. Tensión arterial sistólica y diastólica

Media	(DE)	de TA	(mmHg)
Sistólica		Grupo en estudio	Grupo testigo
150.2 (17.0)		157.1 (25.6)	0.16
Diastólica		101.4 (13.4)	107.3 (19.4)
			0.12

* Prueba *t* de student

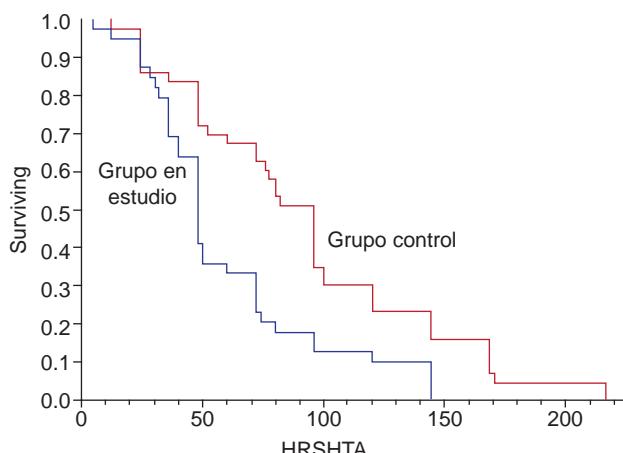


Figura 2. Grupo en Estudio: mediana de 44 horas; Grupo Control: mediana de 89 hrs. (Log-Rank: *p*=0.0008).

Cuadro 3. Modelo de peligro proporcional de Cox obtenido

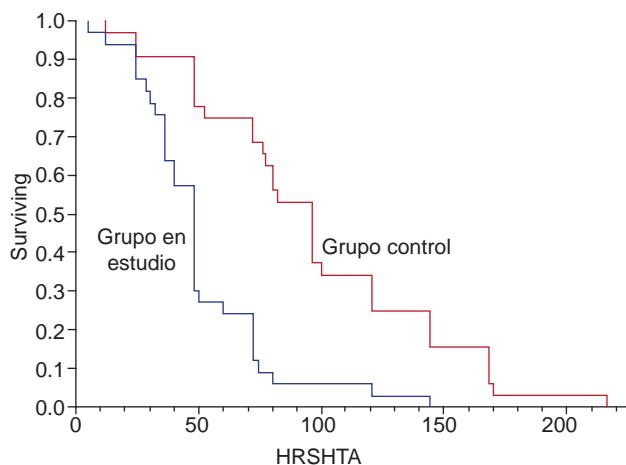
Variables	g.l.	χ^2	<i>p</i>
Tratamiento	1	11.08	0.0009
TA diastólica	1	6.41	0.0114
Tratamiento* TA	1	8.94	0.0028
Diastólica			

Cuadro 4. Modelo de peligro proporcional de Cox obtenido en el análisis de subgrupo (TA diastólica <120)

Variables	g.l.	χ^2	<i>p</i>
Tratamiento	1	18.36	<0.0001
TA diastólica	1	0.74	0.3901
Tratamiento TA	1	1.66	0.1974
Diastólica			

Cuadro 5. Razón de beneficio del Grupo en Estudio ante Grupo testigo

Grupo en estudio/Grupo testigo	Razón de beneficio	Intervalo de confianza de 95%		
	p	Límite inferior	Límite superior	
Tratamiento	3.39	<0.0001	1.94	5.98

**Figura 3.** Grupo en Estudio: mediana de 44 horas; Grupo Control: mediana de 89 hrs. (Log-Rank: p 0.0001).

tificó los dos factores causales de hipertensión: 1) el factor sodio-volumen y 2) el factor vasoconstricción producida por el sistema renina-angiotensina¹⁶. Utilizó el tratamiento con antihipertensivos de acuerdo a su mecanismo de acción, bloqueando el factor *renina* (R) o actuando sobre el factor *volumen* (V). Los medicamentos que bloquean el sistema renina-angiotensina (R) son: 1. Beta bloqueadores (BB); 2. inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS); 3. bloqueadores de los receptores de angiotensina II (angiotensine receptor blockers ARB). Los antihipertensivos que actúan sobre el factor volumen (V)^{12,13} en forma primaria o secundaria son: a) diuréticos, tiazídicos o de asa; b) antagonistas de la aldosterona, espironolactona; c) bloqueadores de los canales de calcio y alfa bloqueadores, estos dos últimos vasodilatadores^{3,7,10,11,14,15,35,36}. Los pacientes hipertensos con renina plasmática baja se beneficiarán con medicamentos que reducen el volumen intravascular; los que tienen renina plasmática elevada, con fármacos que reducen la vasoconstricción causada por el sistema renina-angiotensina. Una vez establecido el tratamiento se evaluará de manera sencilla la normalización de la presión arterial; de no lograrse, se

debe realizar otra determinación de renina plasmática y de acuerdo al resultado se modificará el tratamiento.

Con este planteamiento, incluso en pacientes en quienes no se ha cuantificado la renina plasmática, se puede iniciar el tratamiento si hay evidencia clínica de aumento de volumen circulante: edema, elevación de la presión venosa central, aumento de peso y se beneficiarán con fármacos que actúen sobre el factor volumen de la HTA, ya que de acuerdo a la fisiología, la renina plasmática debe estar disminuida si existe hipervolemia.

Los pacientes sin evidencia clínica de aumento de volumen, se beneficiarán con medicamentos que actúen sobre el factor renina, que reduzcan las resistencias vasculares elevadas causantes de la hipertensión arterial¹⁷⁻²⁰.

En el INP el tratamiento actual de la hipertensión arterial es similar al que se utiliza en el resto del mundo: se prescriben medicamentos con los que está familiarizado el médico y de acuerdo a su experiencia.

Un modelo guiado en base a la fisiología de las variaciones de la presión arterial descritas (volumen vs resistencias) y la determinación de renina, sería de utilidad para iniciar el tratamiento en forma oportuna; sin embargo, hasta el momento no se cuenta con evidencia sólida que apoye la práctica de este modelo en la población pediátrica.

El tratamiento de la hipertensión arterial en pediatría es difícil, ya que lo frecuente es que sea causada por otras patologías. Lo anterior plantea el dilema de iniciar el tratamiento en forma oportuna y eficaz. Hasta el momento, se han utilizado las guías existentes basadas en modelos y estudios en adultos, aunque se han publicado guías similares para niños. El médico utiliza los medicamentos en base a su experiencia, a la disponibilidad de los mismos o al desarrollo continuo de nuevos medicamentos²¹⁻²⁵.

El presente estudio muestra resultados alentadores sobre la utilidad de medir la renina plasmática como ayuda para determinar el tipo de hipertensión arterial: la debida a un aumento de volumen vs la debida a vasoconstricción, lo cual permite elegir el método idóneo para tratarla²⁰⁻²⁸.

La normalización de la TA se obtuvo en menor tiempo en el grupo de estudio que en el grupo tratado en forma

convencional, lo cual apoya nuestro planteamiento en la mayoría de los casos. Pudimos observar que cuando un paciente tiene presión diastólica por encima de 120 mmHg el tratamiento utilizado en el Grupo en estudio no fue tan eficaz, lo que se explica debido a que cuando un paciente ingresa con una tensión tan elevada, representa una urgencia médica y requiere un tratamiento más enérgico para reducir la presión y evitar una catástrofe; por la misma razón se omite la medición de la renina plasmática y se prescinde del análisis fisiopatológico sobre la etiología de la hipertensión ante la urgencia de la situación, lo cual se logra con vasodilatadores potentes, generalmente administrados por vía intravenosa^{30,32-34}.

Debido a que la mayoría de los pacientes no tienen inicialmente cifras tensionales tan elevadas, el tratamiento basado en la fisiopatología y determinación de renina ofrece el beneficio de dar una guía que facilita iniciar el en la mayoría de los pacientes, a quienes se puede dividir en dos grandes grupos con la seguridad de que la presión se normalizará en menos tiempo y con mayor eficacia.

En base a los resultados obtenidos y tomando en cuenta la fisiopatología de la hipertensión, el tratamiento se simplifica en la mayoría de los casos. Además de normalizar la presión arterial en forma más rápida, se reducen las complicaciones y se utilizan menos medicamentos, lo que acorta el tiempo de hospitalización y disminuye los costos.

La medición de renina plasmática puede convertirse en una prueba rutinaria en la mayoría de los hospitales de segundo y tercer nivel; de no ser posible esto, el conocimiento de la fisiopatología de la hipertensión, facilita implementar el tratamiento en la mayoría de los pacientes pediátricos⁴⁰⁻⁴⁷.

Apoyando lo anterior, incluso los pacientes en quienes no se puede realizar la medición de renina plasmática o antes de tener el resultado de este estudio, se podrá iniciar el tratamiento en base a evidencia clínica de aumento de volumen circulante o aumento de las resistencias periféricas.

CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio sugieren el beneficio del tratamiento para la hipertensión arterial utilizando un modelo basado en la fisiopatología con o sin determinación de renina plasmática, lo cual reduce el tiempo para el tratamiento de la hipertensión. Estos resultados justifican un estudio prospectivo, ensayo clínico de referencia aleatorizado en la población pediátrica.

Agradecimiento: Química María del Carmen Constantino.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García S, Zaltzman S. Hipertensión arterial en niños. *Acta Pediatr Mex* 1994;15:233-48.
2. Moragrega JL, Mendoza A. Cifras de tensión arterial en la infancia y la adolescencia en México. *Arch Inst Cardiol Mex* 1981;15:179-83.
3. Guyton A, Hall J. *Compendio de fisiología médica*. 11^a Ed. España: Elsevier; 2007.
4. Brenner BM. *El riñón: Tratado de nefrología*. 7^a Ed. España: Elsevier Saunders; 2004.
5. Lande MB, Flynn JT. Treatment of hypertension in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2009;10:1939-49.
6. Hernández Avendaño L. *Nefrología clínica*. 3^a Ed. España: Médica Panamericana; 2009.
7. Barratt MT. *Pediatric nephrology*. 4th Ed. USA: Williams & Wilkins; 1999.
8. Ingelfinger JR. *Pediatric hypertension*. *Curr Op Ped* 1994;6:198-205.
9. Lurbe E, Chaves FJ, Torró I, Armengol ME, Alvarez V, Redon J. Remediable glucocorticoid hyperaldosteronism: molecular diagnosis. *Med Clin (Barc)* 1999;113(15):579-82.
10. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. *Pediatric nephrology*. 6th Ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
11. Mitsnefes MM. Hypertension in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2006;53:493-512.
12. Charra B, Chazot C. Volume control, blood pressure and cardiovascular function. *Nephron Physiol* 2003;93:94-101.
13. Poulter N, Hughes AD, Williams B, Brady AJ, McInnes G, British Hypertension Society. Angiotensin-converting enzyme inhibitors verus angiotensin receptor blockers. A mini-symposium held at the British Hypertension Society Meeting. September 2005. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006;7:104-21.
14. Case DB, Wallace JM, Keim HJ. Possible role of renin in hypertension as suggested by rennin-sodium profiling and inhibition of converting enzyme. *N Engl J Med* 1977;296(12):641-6.
15. Selkurt EE, Womack I, Dailey WN. Mechanism of natriuresis and diuresis during elevated renal arterial pressure. *Am J Physiol* 1965;209:95-9.
16. Laragh JH, Brenner BM. Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. 2nd Ed. New York: Raven Press; 1995. p. 1311-26.
17. Dahl LK. Memorial lecture. The renin system and four lines of hypertension research. *Hypertension* 1992; 20:267-79.
18. Gordon D. The role of rennin substrate in hypertension. *Hypertension* 1983;5:353-62.
19. Harrap SB, Cumming AD, Davies DL, Joy CJ, Frasser R, Kamitani A, et al. Glomerular hyperfiltration, high rennin, and low-extracellular volume in high blood pressure. *Hypertension* 2000;35:952-7.
20. Cody RJ, Covit AB. Sodium and water balance in chronic congestive heart failure. *J Clin Invest* 1986;77:1441-52.
21. Sinaiko AR. Practical pediatric nephrology. Treatment of hypertension in children. *Pediatr Nephrol* 1994;8:603-9.

22. Vetter H, Vetter W, Warnholz C, Bayer JM, Käser H, Vielhaber K, Krück F. Renin and aldosterone secretion in pheochromocytoma. Effect of chronic alpha-adrenergic receptor blockade. *Am J Med* 1976;60:866-71.
23. Lagomarcino E. Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial en pediatría. *Rev Chil Pediatr* 2000;71:1-14.
24. Flynn JT, Daniels SR. Pharmacologic treatment of hypertension in children and adolescents. *J Pediatr* 2006;149:746-54.
25. Scheinman JI, Crevi DL, Narla LD, Chan JC. Asymptomatic childhood hypertension. *Nephron* 1998;79:131-6.
26. Esler MD, Nestel PJ. High catecholamine essential hypertension: clinical and physiological characteristics. *Aust N Z J Med* 1973;3:117-23.
27. Nguyen M, Mitsnefes M. Evaluation of hypertension by the general pediatrician. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:165-9.
28. Salgado CM, Abreu Carvalhaes JT. Arterial hypertension in childhood. *J Pediatr* 2003;115:S24.
29. Marcun ND, Gregoric A. A diagnostic approach for the child with hypertension. *Pediatr Nephrol* 2005;20:499-506.
30. Ferro A, Pitt B. Renin inhibitors: An important advance in hypertension treatment? *Int J Clin Pract* 2006;60:1336-7.
31. Soltero I, Isong Y, Cooper R, Stamler J, Stamler R. A survey of patterns of nonpharmacologic care for hypertensive patients, including recommendations for their children. *Hypertension* 1980;2:215-20.
32. Buhler FR, Laragh JH. Propranolol inhibition of rennin secretion. A specific approach to diagnosis and treatment of rennin-dependent hypertensive diseases. *N Engl J Med* 1972;287:1209-14.
33. Luma GB, Spiotta RT. Hypertension in children and adolescents. *Am Fam Physician* 2006;73:1558-68.
34. Barret AM, Carter J. Comparative chronotropic activity of beta-adrenoceptor antagonists. *Br J Pharmacol* 1970;40:373-81.
35. Souza-Barbosa LA, Ferreira-Melo SE, Ubaid-Girioli S, Arantos Nogueira E, Yugar-Toledo JC, Morano HJR. Endothelial vascular function in hypertensive patients after renin-angiotensin system blockade. *J Clin Hypertens* 2006;8:803-9.
36. Caldwell PR, Segal BC. Angiotensin-converting enzyme: vascular endothelial localization. *Science* 1976;191:1050-1.
37. Bradley HA, Wysonge CS. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens* 2006;11:2131-41.
38. Michelakis AM, McAllister RG. The effect of chronic adrenergic receptor blockade on plasma rennin activity in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;34:386-94.
39. Ayers CR, Harris RH. Control of rennin release in experimental hypertension. *Cir Res* 1969;5:103-12.
40. Kruger C, Rauh M. Immunoreactive rennin concentrations in healthy children from birth to adolescence. *Clin Chim Acta* 1998;27:15-27.
41. Brons M, Thayssen P. Plasma rennin concentration, activity and substrate in normal children. *Acta Med Scand* 1983;677:89-92.
42. Rodriguez-Iturbe B, Baggio B, Colina-Chourro J, Favero S, García R, Sussane F, Castillo L, Borsatti A. Studies on the rennin-aldosterone system in the acute nephritic syndrome. *Kidney Int* 1981;19:45-53.
43. Stalker HP, Holland NH, Kotchen JM, Kotchen TA. Plasma rennin activity in healthy children. *J Pediatr* 1976;89:256-8.
44. Simoes e Silva AC, Diniz JS. Circulating renin angiotensin system in childhood chronic renal failure: marked increase of angiotensin-(1-7) in end-stage renal disease. *Pediatr Res* 2006;60:734-9.
45. Hayduk K, Krause D. Age-dependent changes of plasma rennin concentration in humans. *Clin Sci Mol Med* 1973;45:273-8.
46. Mtinlauri I, Slola JU, Aalto IA, Koskinen P, Irlala K. Time-resolved immunofluorometric assay of total renin in plasma and follicular fluid. *Clin Chem* 1994;40:74-9.
47. Coates JE, Chapelsy LJ. Pediatric reference intervals for plasma renin. *Clin Biochem* 1994;74:316-8.