

## Efectos del cambio postural y de la depleción de volumen sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona

D. Acuña, C. García del Río, F. Alba, E. Sánchez-Cantalejo, C. Osorio y T. Quesada

Departamento de Fisiología y Bioquímica  
Facultad de Medicina  
Granada

(Recibido el 18 de enero de 1978)

D. ACUÑA, C. GARCIA DEL RIO, F. ALBA, E. SANCHEZ-CANTALEJO, C. OSORIO and T. QUESADA. *Effects of Postural Changes and Volume Depletion on Renin-Angiotensin System*. Rev. esp. Fisiol., 34, 411-416. 1978.

The effects of orthostatism and furosemide tests on different parameters of renin-angiotensin system have been studied in 14 normal human subjects. Both tests produced a significant increase in plasma renin activity and plasma renin concentration. Plasma substrate concentration was slightly, but significantly, increased on the furosemide test. Plasma aldosterone rose in both tests, while aldosterone urinary excretion decreased after orthostatism and increased after furosemide.

Entre los tests funcionales empleados para el estudio del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la prueba del ortostatismo (13) y la furosemida (17) han sido ampliamente utilizadas. La primera parece estar basada en el efecto estimulante que sobre la secreción de renina tiene la disminución de volumen, secundaria al cambio postural de supino a ortostático (10). La segunda podría fundamentarse en el carácter estimulante que la natriuresis, mediada por la furosemida, tiene sobre la secreción de renina (9, 17).

Sin embargo, en los trabajos publicados hasta la fecha, la valoración del efecto estimulante de ambas pruebas se ha ba-

sado en la cuantificación de la actividad plasmática de renina, sin valorar los otros dos parámetros del sistema: concentración plasmática de renina y concentración plasmática de sustrato, cuya importancia ha sido recientemente demostrada (11). Existen, por otro lado, pocos datos y resultados conflictivos sobre el efecto que estas pruebas tienen en la secreción de aldosterona y en su excreción urinaria (2, 15).

El presente trabajo, en el que se han realizado las pruebas de ortostatismo y de furosemida en un grupo de individuos normales, se ha diseñado con un doble objetivo: estudiar sus efectos sobre los pará-

metros del sistema, actividad plasmática de renina (APR), concentración plasmática de renina (CPR), concentración plasmática de sustrato (CPS), concentración plasmática de aldosterona (CPA) y excreción urinaria de aldosterona (EUA), y analizar los posibles mecanismos por los que dichas pruebas influyen en los parámetros objeto del presente estudio.

### Material y métodos

El estudio se realizó en 14 individuos normales, 7 varones y 7 hembras, de edad comprendida entre 20 y 30 años, sin previo control de dieta. Las hembras, sin tratamiento con anovulatorios, se estudiaron entre el 7.º y 12.º día de un ciclo menstrual.

En todos los individuos se han realizado dos pruebas funcionales, ortostatismo y furosemida. Los valores basales se obtuvieron en ayunas tras una hora de reposo. En el test ortostático, después del período basal, el individuo se mantiene en deambulación durante tres horas. En la prueba de furosemida, una vez alcanzadas las condiciones basales, el individuo recibe una dosis de 40 mg de furosemida (Seguril) vía oral y permanece durante tres horas en deambulación como en la anterior prueba.

Las muestras de sangre y orina se obtuvieron al final del período basal y al terminar cada prueba. Las muestras de orina corresponden a la recogida durante todo el período de duración de la prueba.

Cada muestra de sangre se dividió en dos partes. Una de ellas se mantiene en EDTA-Na<sub>2</sub> a 4° C y se centrifuga en frío a 3.000 rpm durante 10 minutos. El plasma obtenido se congela a -20° C para la determinación posterior de APR, CPR y CPS. La otra se deja coagular a temperatura ambiente, separándose el suero por centrifugación, el cual se divide a su vez en dos partes, una que se congela a -20° C, hasta la determinación de aldosterona

y otra que sirve para la cuantificación inmediata de osmolaridad y electrolitos.

La orina se dividió en dos alícuotas. Una para la determinación de electrolitos y otra que se congela a -20° C para la valoración de aldosterona.

La actividad plasmática de renina (ng/ml/h) se valoró por la medida en radioinmunoensayo de la angiotensina I generada en 1 ml de plasma incubado a 37° C durante 2 horas. La concentración plasmática de renina ( $h^{-1} \times 10^{-3}$ ) y la concentración plasmática de sustrato (ng/ml) se determinaron por un método cinético previamente descrito (1, 5, 12).

La aldosterona se cuantificó por radioinmunoensayo; en suero, previa extracción con dietil-éter, y en orina, previa hidrólisis del glucurónido con ClH, 0,2 N.

La excreción urinaria de ácido vanilmandélico se valoró por el método de GITLOW *et al.* (6) y la depuración renal de creatinina por la técnica de LYNCH *et al.* (8). La osmolaridad se determinó en un osmómetro Medical Inst., modelo 3 Lx y los electrolitos por fotometría de llama (Electro-synthese, PHF-102<sub>s</sub>).

Todos los valores se expresan como medias  $\pm$  error estándar de los valores basales y tras estimulación. El análisis de la significación estadística de las diferencias entre los datos experimentales y los basales se hizo por el método de «Student».

### Resultados

Los valores de los electrolitos en suero y en orina y de la osmolaridad en suero, en condiciones de reposo y tras estimulación, en las dos pruebas estudiadas, muestran que en suero el sodio aumenta en la prueba ortostática, mientras que el potasio descende en la prueba de furosemida. En esta última, la excreción urinaria de sodio y de potasio se encuentran aumentadas (tabla I).

Como puede observarse (fig. 1), existe

Tabla 1. Cambios que el test de ortostatismo y el de furosemida producen en electrolitos del suero y de la orina y en la osmolaridad sérica.

B (basal), E (estimulado). Significación de las diferencias (método de Student): \*  $p < 0,05$ .  
\*\*  $p < 0,01$ .

Parámetros	Ortostatismo	Furosemida
<i>Electrolitos en suero (mEq/l)</i>		
Na <sup>+</sup>	B	142,61 ± 0,96
	E	144,44 ± 0,40 °
K <sup>+</sup>	B	4,50 ± 0,07
	E	4,71 ± 0,07
<i>Electrolitos en orina (mEq/l)</i>		
Na <sup>+</sup>	B	7,20 ± 0,60
	E	6,60 ± 0,60
K <sup>+</sup>	B	3,60 ± 0,54
	E	3,00 ± 0,42
<i>Osmolaridad (mOsm/l)</i>		
B	272,11 ± 5,02	269,44 ± 6,98
E	286,51 ± 6,89	291,33 ± 4,59 **

un significativo aumento de la actividad plasmática de renina, tanto en ortostatismo como en furosemida. La concentración plasmática de sustrato se encuentra aumentada en la prueba de furosemida, sin que existan variaciones significativas en ortostatismo. La concentración plasmática de renina aumenta significativamente en la prueba de ortostatismo y en la furosemida.

La depuración renal de creatinina en la prueba postural desciende significativamente, mientras que la excreción urinaria de ácido vanil-mandélico aumenta significativamente (fig. 2).

El estudio de las variaciones de la concentración de aldosterona en suero y de su excreción urinaria muestra que existe un aumento significativo de aldosterona en suero en el test ortostático y en el de furosemida. Por el contrario, la excreción

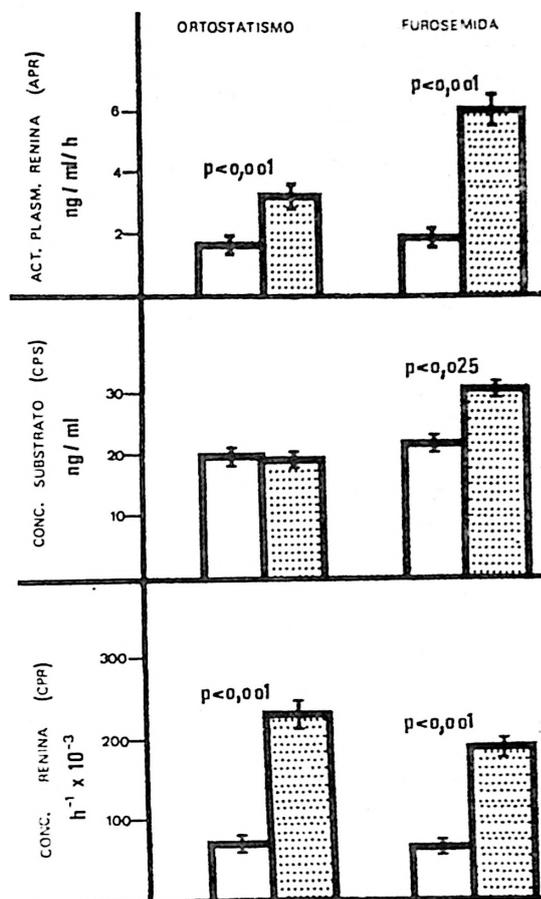


Fig. 1. Comparación entre valores basales (columnas en blanco) y estimulados (columnas de puntos) de APR, CPS y CPR, en las pruebas de ortostatismo y furosemida.

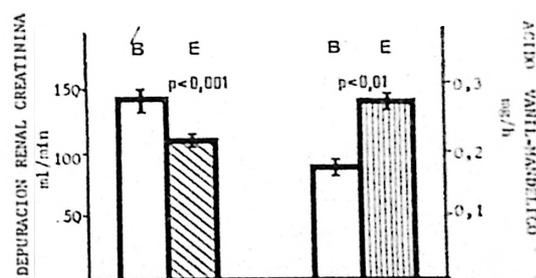


Fig. 2. Descenso en la depuración renal de creatinina y aumento de la excreción urinaria de ácido vanil-mandélico secundarios al test ortostático.  
B (basal), E (estimulado).

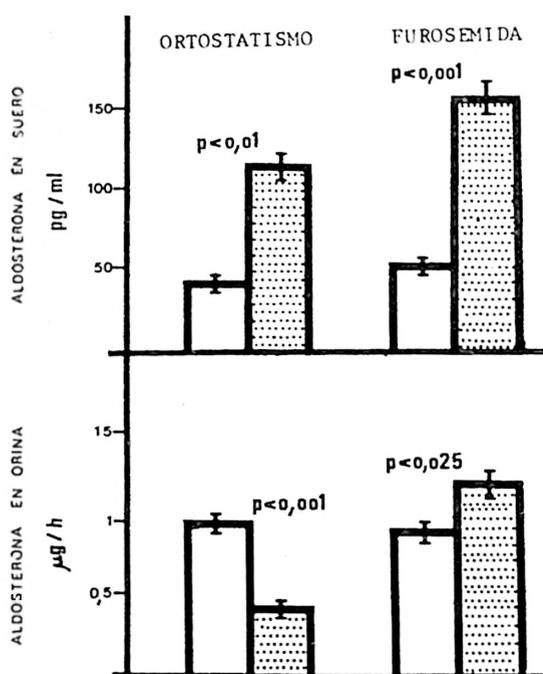


Fig. 3. Comparación entre valores basales (columnas en blanco) y estimulados (columnas de puntos) de aldosterona en suero y orina, en las pruebas de ortostatismo y furosemida.

urinaria de aldosterona desciende en la prueba postural y aumenta en la de furosemida (fig. 3).

### Discusión

A pesar de que nuestros resultados muestran el efecto estimulante que los tests empleados tienen en la secreción de aldosterona (fig. 3), los electrolitos en suero no variaron en la forma que cabría esperar. SASSARD *et al.* (13) han encontrado, en ortostatismo, un aumento del potasio plasmático que ellos atribuyen al aumento de actividad muscular y que no se confirma en nuestros resultados. Por el contrario, en esta prueba se encuentra un aumento ligero en el sodio plasmático, secundario, posiblemente, al incremento en

la secreción de aldosterona que la prueba produce. Sobre este razonamiento, cabría esperar, con el test de furosemida, un significativo incremento en el sodio sérico. Sin embargo, como dicho ion no se modifica en esta prueba, se podría pensar que el efecto de la aldosterona es contrarrestado por el carácter natriurético de la furosemida. Este equilibrio posiblemente se rompa para el ion potasio; por ello, su concentración en suero disminuye.

El cambio de postura de supino a ortostático no tiene efecto alguno sobre la excreción urinaria de sodio y de potasio, ni sobre la osmolaridad del plasma. La furosemida produce una importante natriuresis con kaliuresis, y un aumento significativo en la osmolaridad plasmática. Es posible que esta hemoconcentración sea causada por la depleción de volumen secundaria a la acción del diurético.

El test ortostático produce un significativo aumento en la actividad y en la concentración plasmática de renina sin cambios en la concentración plasmática de sustrato. Este aumento en la secreción de renina podría tener una doble causa: en efecto, el cambio postural produce un ligero pero significativo descenso en la depuración renal de creatinina y un aumento en la excreción urinaria de ácido vanilmandélico. La disminución en la tasa de filtrado glomerular podría ser causada por la depleción de volumen que ocurre en los órganos abdominales por el cambio postural de supino a ortostático (15). Esta depleción de volumen puede estimular la secreción de renina por dos vías: estimulando el «receptor vascular» propuesto por TOBIAN *et al.* (14), o disminuyendo la cantidad de sodio filtrada (16). No obstante, el aumento que existe en la excreción de ácido vanilmandélico posiblemente sea secundario a un aumento en la secreción de catecolaminas. Si ello fuera así, bastaría este efecto para justificar un aumento en la secreción de renina (3, 7, 18, 19).

La prueba de furosemida causa un sig-

nificativo incremento en los tres parámetros estudiados, APR, CPS y CPR. El aumento en la concentración de sustrato puede ser secundario a la hemoconcentración producida por la diuresis forzada, ya que en este caso se encuentra una paralela elevación en la concentración de proteínas totales y un aumento en la osmolaridad plasmática. El aumento en la secreción de renina podría ser secundario a varias causas. En primer lugar, todas las que discutimos para la prueba anterior, ya que en ésta también existe un cambio postural semejante a aquélla. En segundo lugar, por el efecto natriurético que posee la furosemida (17), ya que existe una correlación entre la excreción urinaria de sodio y la concentración de renina en plasma ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,05$ ). Finalmente, el aumento de osmolaridad por sí solo puede causar un efecto estimulante sobre la secreción de renina (4, 20).

Tanto en ortostatismo como en furosemida existe un claro aumento de la aldosterona plasmática. De acuerdo con nuestros resultados, los cambios en la aldosterona pueden ser causados por un aumento en su secreción, secundario al aumento en la angiotensina II circulante (3). En efecto, existe una correlación positiva entre APR + potasio frente a aldosterona en suero, en ortostatismo ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,01$ ) y en furosemida ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,05$ ).

La excreción urinaria de aldosterona desciende en ortostatismo y se eleva en furosemida. Resulta llamativo el descenso que el cambio postural produce en la excreción urinaria de los metabolitos de la aldosterona, a pesar de que su concentración en plasma aumente. Sin embargo, esta aparente contradicción puede ser debida al descenso que esta prueba produce en la filtración glomerular y en la tasa de metabolización hepática de aldosterona (15). El aumento en la prueba de furosemida de la excreción urinaria de aldosterona sería secundario al aumento en su concentración plasmática.

## Resumen

Se ha estudiado en 14 individuos normales el efecto que la prueba ortostática y la de furosemida tienen sobre los diversos parámetros del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En ambas pruebas se produce un aumento de actividad plasmática de renina y de concentración plasmática de renina. La concentración plasmática de sustrato sólo aumenta ligera, pero significativamente, en el test con furosemida. La concentración de aldosterona en plasma aumenta tras las dos pruebas, mientras que la excreción urinaria de aldosterona disminuye en la prueba ortostática y aumenta en la de furosemida.

## Bibliografía

1. CAMPILLO, J. E., GARCÍA DEL RÍO, C., QUESADA, T. y OSORIO, C.: *Clin. Chem. Acta*, **73**, 475-479, 1976.
2. COHEN, E. L., CONN, J. W. y ROUNER, D. R.: *J. Clin. Invest.*, **46**, 418-428, 1976.
3. DAVIES, J. O.: Hormones on the kidney (P. C. Williams, ed.), Academic Press, Nueva York, 1963, pp. 325-339.
4. FREDERIKSEN, O., LEYSSAC, P. P. y SKINNER, S. L.: *J. Physiol. (Lond.)*, **252**, 669-679, 1975.
5. GARCÍA DEL RÍO, C.: Tesis Doctoral. Universidad de Granada, 1976.
6. GITLOW, S. E., ORNSTEIN, L., MENDLOWITZ, M., KHASSIS, S. y KRUK, E.: *Amer. J. Med.*, **28**, 921-928, 1960.
7. JOHNSON, J. A., DAVIS, J. O. y WITTY, R. T.: *Circ. Res.*, **29**, 646-653, 1971.
8. LYNCH, M., RAPHAEL, S. S., MELLOR, L. D., SPARE, P. D. y INWOOD, M. J. H.: Métodos de laboratorio. Interamericana, México, 1972, pp. 119-124.
9. NIELSEN, I., y MOLLER, I.: *Acta Med. Scand.*, **183**, 381-386, 1968.
10. NIELSEN, I., y MOLLER, I.: *Acta Med. Scand.*, **186**, 265-272, 1969.
11. POULSEN, K.: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **31**, suppl. 32, 1-35, 1973.
12. QUESADA, T., CAMPILLO, J. E., SÁNCHEZ-

- CANTALEJO, E. y OSORIO, C.: *J. Nucl. Med. Biol.*, 19, 220-224, 1975.
13. SASSARD, J., VICENT, H., ANNAT, G. y BIZOLLON, C. A.: *Clin. Endocrinol. Metab.*, 42, 20-27, 1976.
14. TOBIAN, L., TOMBOULIAN, A., y JANECEK, J.: *J. Clin. Invest.*, 36, 605-610, 1959.
15. TUCK, M. L., DLUHY, R. G., y WILLIAMS, G. H.: *J. Lab. Clin. Med.*, 5, 754-763, 1975.
16. VANDER, A. J.: *Physiol. Rev.*, 47, 359-382, 1967.
17. VANDER, A. J. y CARLSON, J.: *Circ. Res.*, 25, 145-152, 1969.
18. VANDONGEN, R. y PEART, W. S.: *Clin. Sci. Mol. Med.*, 47, 471-479, 1974.
19. VANDONGEN, R., PEART, W. S. y BOYD, G. W.: *Am. J. Physiol.*, 226, 277-282, 1974.
20. YOUNG, D. B. y ROSTORFER, H. H.: *Am. J. Physiol.*, 225, 1009-1014, 1973.