

# *Sistema renina-angiotensina-aldosterona en el mantenimiento de la presión arterial durante la depleción crónica del sodio*

A. Gallo, M. Fontán, H. Gómez Llambí y C. M. Taquini

Instituto de Investigaciones Cardiológicas. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Marcelo T. de Alvear, 2270 (1122). Buenos Aires (Argentina).

## RESUMEN

Con el objeto de evaluar la importancia cualitativa de la angiotensina II y de la aldosterona en el mantenimiento de la presión arterial (PA) durante la depleción crónica de sodio se sometió a un grupo de ratas a dieta hiposódica durante tres semanas. Captopril, 80 mg/kg. de peso, fue administrado en dosis únicas antes y después de un tratamiento con espironolactona, 10 mg/kg/día, durante ocho días. La dieta hiposódica no modificó la PA.

El captopril produjo un descenso de 21 mmHg en la PA ( $p < 0,01$ ). La espironolactona también descendió la PA de  $125 \pm 3$  a  $114 \pm 2$  mmHg ( $p < 0,02$ ), cosa que no sucedió en animales con dieta normal. El descenso de la PA con captopril, luego del octavo día de la administración de la espironolactona, fue similar al previo ( $p < 0,02$ ).

La dieta hiposódica y el captopril aumentaron significativamente la renina ( $p < 0,005$ ) ( $p < 0,02$ ), mientras que ésta no se modificó durante el tratamiento con espironolactona. No se observaron cambios en la excreción urinaria de sodio (UvNa) y la de potasio (UvK) por efecto de la espironolactona. Estos resultados indican que ambas angiotensinas II y aldosterona participan en el mantenimiento de la PA durante la depleción crónica de sodio y que la participación de la aldosterona depende de un mecanismo directo ajeno a su efecto renal sobre la reabsorción de sodio. Por otra parte, la aldosterona no parece participar en el efecto hipotensor agudo del captopril.

Palabras claves: **Renina. Aldosterona. Espironolactona. Dieta hiposódica.**

## THE ROLE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN THE MAINTENANCE OF BLOOD PRESSURE DURING CHRONIC SODIUM DEPLETION

## SUMMARY

An evaluation of the qualitative role of angiotensin II and aldosterone in the maintenance of blood pressure during sodium depletion has been performed in a group of sodium depleted male Wistar rats.

---

Correspondencia:  
Dr. A. Gallo  
Instituto de Investigaciones  
Cardiológicas.  
Buenos Aires (Argentina).

*Captopril 80 mg/kg of body weight was administered before and after an 8 day course of spironolactone 10 mg/kg/day. Sodium depletion did not modify blood pressure but both captopril and spironolactone induced significant decreases of this parameter ( $p < 0.002-0.001$ ) when sodium depletion was present. The hypotensive effect of captopril after spironolactone treatment attained similar levels ( $p < 0.02$ ). Sodium restriction and captopril induced significant rises of renin ( $p < 0.05-0.02$ ). On the contrary, spironolactone did not modify renin levels nor urinary sodium and potassium excretion. These results indicate that both angiotensin II and aldosterone participate in the maintenance of blood pressure during chronic sodium depletion. The hypotensive effect of captopril is independent of the effect of the drug upon aldosterone excretion.*

Key words: **Renin. Aldosterone. Spironolactone. Hyposodic diet.**

## Introducción

Es un hecho conocido que la aldosterona participa en la regulación del metabolismo del sodio<sup>1</sup>. Por otra parte, si bien la pérdida exagerada de sodio que acompaña a la insuficiencia suprarrenal puede ser prevenida por la administración de extractos de glándula adrenal<sup>1</sup>, la importancia cuantitativa de la aldosterona en el mantenimiento de la presión arterial durante la restricción crónica de sodio no ha sido aún determinada.

La secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal está influenciada por varios factores: el sistema renina-angiotensina (SRA), la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), la concentración plasmática de sodio y de potasio, etc.<sup>2-4</sup>. Sin embargo, la relativa importancia y la posible interrelación de estos factores que regulan la secreción de aldosterona no está aún definitivamente aclarada. La concentración de sodio «per se», tiene escaso efecto directo sobre la biosíntesis de aldosterona por la corteza adrenal en animales de experimentación «in vivo»<sup>5</sup> o «in vitro»<sup>6, 7</sup>.

Por su parte, la disminución de la ingesta de sodio se asocia a un aumento en la actividad renínica plasmática y de la secreción de aldosterona. Sin embargo, el papel del SRA como regulador de la secreción de aldosterona durante la depleción de sodio es aún debatido. Estudios en animales experimentales<sup>8</sup> y en el hombre<sup>9</sup> muestran que los cambios en la concentración plasmática de angiotensina II no son suficientes para explicar el aumento de la aldosterona durante el déficit crónico de sodio.

Más aún, la infusión prolongada de angiotensina II a dosis presoras no se acompañaba de un aumento sostenido de la secreción de aldosterona en animales mantenidos con dietas normales en sodio<sup>10, 11</sup>. Por otra parte, se ha reportado una marcada potenciación en la sensibilidad de la glándula adrenal a la angiotensina II durante la depleción crónica de sodio

y una mayor respuesta de la aldosterona a la angiotensina II<sup>12, 13</sup>.

El uso de fármacos que inhiben la enzima de conversión (IEC) ha permitido demostrar que en humanos y animales con aporte de sodio normal, la angiotensina II tiene escasa participación en el mantenimiento de la presión arterial, mientras que no sucede lo mismo durante la depleción de sodio, donde la administración de los IEC producen una importante caída de la presión arterial. A su vez, la disminución de la angiotensina II se acompaña de una disminución en la concentración plasmática de aldosterona<sup>14</sup>. Si bien estos estudios demuestran el papel esencial del SRA-aldosterona, la regulación de la presión arterial durante la depleción de sodio no permite establecer cuál es la participación de cada uno de sus componentes (AII y aldosterona).

El presente estudio fue diseñado para evaluar separadamente el papel de la angiotensina II y de la aldosterona en el mantenimiento de la presión arterial durante el déficit crónico de sodio inducido por la dieta en la rata.

## Material y métodos

Ratas macho de la cepa Wistar de 250-280 gramos de peso corporal fueron divididas en dos grupos y colocadas en jaulas metabólicas. El grupo 1 (normal) fue alimentado con dieta que contenía 150 mmol de sodio/kg. y agua común «ad libitum»; el grupo 2 (hiposódico) recibió el mismo tipo de dieta, con solamente 1,7 mmol de sodio/kg. y agua destilada sin restricción.

La dieta fue preparada de acuerdo con las especificaciones del Departamento de Bromatología de la Universidad de Buenos Aires.

Luego de tres semanas de dieta a todos los animales se les administró captopril «per os» o la dosis de 80 mg/kg. en dosis única, y cuatro días más tarde se

inició la administración de espironolactona durante ocho días a la dosis de 10 mg/kg/día por intubación gástrica, una vez al día. Al analizar este tratamiento se repitió la dosis inicial de captopril. La presión arterial se controló utilizando el método pletismográfico de la cola, antes y después de la administración de la dieta y del captopril, y diariamente durante el tratamiento con espironolactona. Se controló la diuresis (ml/24 h.) y se determinó la excreción urinaria de sodio (UvNa mEq/kg/24 h.) y de potasio (UvK mEq/kg/h.) por fotometría de llama y se tomaron muestras de sangre para el dosaje de la actividad renínica plasmática (ARP), la que se realizó por método radioinmunológico y expresándose los resultados en ng de Ang. I/ml/h.<sup>16</sup>

**Análisis estadístico:** Los valores presentados en el texto, tablas y figuras son los valores medios  $\pm$  error

estándar ( $X \pm ES$ ). La significación de las diferencias entre las medias fue evaluada por el t de Student para muestras pareadas. Valores menores al 5 % (valor de P) fueron considerados para definir diferencias significativas.

**Resultados**

*Grupo 1. Dieta normal*

**Presión arterial (mmHg):** La presión arterial control fue de  $128 \pm 2$ , y luego del captopril descendió a  $122 \pm 2$  ( $p < 0,02$ ). No se observaron variaciones de la misma durante el tratamiento con espironolactona (figs. 1 y 2) (tabla 1).

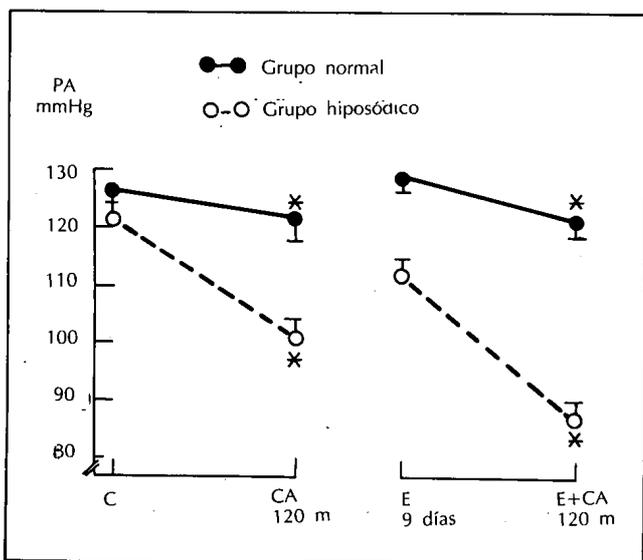


Fig. 1.—Cambios agudos en la presión arterial, en respuesta a la administración de captopril antes y después del tratamiento con espironolactona ( $p < 0,05$ ).

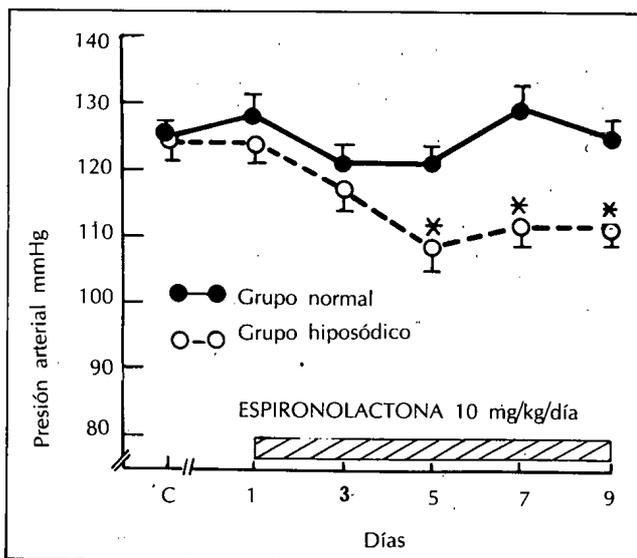


Fig. 2.—Cambios en la presión arterial durante el tratamiento con espironolactona ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 1.** Presión arterial (PA). Actividad renínica plasmática (ARP). Diuresis. Sodio y potasio urinario

	Control	Dieta	2 h. post Captopril	1.º día	Espironolactona 5.º día	8.º día	2 h. post Captopril	
Grupo 1 Dieta normal (n = 10)	PA (mmHg) ARP (ngAl/ml/h.) Diuresis (ml/24 h.) Sodio urinario (mEq/mg/24 h.) Potasio urinario	$128 \pm 2$ $5,2 \pm 1,3$ $11,61 \pm 1,67$ $7,2 \pm 2,2$ $11,2 \pm 0,1$	$121 \pm 2$ $12,3 \pm 2^*$ $2,1 \pm 0,4^*$ $0,01 \pm 0,04$ $1,81 \pm 0,7$	$122 \pm 2^{**}$ $9,4 \pm 0,8^*$ $12,59 \pm 1,4$ $5,6 \pm 1,2$ $10,2 \pm 2,1$	$130 \pm 1$ $11,5 \pm 2,1$ $7,3 \pm 4,5$ $9,3 \pm 3,2$	$121 \pm 2$ $12,50 \pm 2,0$ $6,3 \pm 2,1$ $10,3 \pm 2,2$	$129 \pm 3$ $18,5 \pm 3$ $3,3 \pm 0,3$ $1,7 \pm 0,1$	$122 \pm 2^*$ $88 \pm 2^*$
Grupo 2 Dieta hiposódica (n = 10)	PA (mmHg) ARP (ngAl/ml/h.) Diuresis (ml/24 h.) Sodio urinario (mEq/mg/24 h.) Potasio urinario (mEq/kg/24 h.)	$124 \pm 2$ $58 \pm 1,3$ $7,2 \pm 1,1$ $6,8 \pm 1,1$ $11,261 \pm 0,7$	$100 \pm 4^{***}$ $29 \pm 2^{**}$ $2,5 \pm 0,3$ $0,012 \pm 0,001$ $1,1 \pm 0,2$	$125 \pm 3$ $20,08 \pm 3$ $3,2 \pm 0,6$ $0,015 \pm 0,001$ $2,30 \pm 0,24$	$108 \pm 3^{**}$ $108 \pm 3^{**}$ $3,2 \pm 0,6$ $0,015 \pm 0,001$ $2,30 \pm 0,24$	$114 \pm 2^*$ $18,5 \pm 3$ $3,3 \pm 0,3$ $0,01 \pm 0,02$ $1,7 \pm 0,1$	$88 \pm 2^*$	

\*  $p < 0,05$ . \*\*  $p < 0,002$ . \*\*\*  $p < ,001$ .

**Diuresis (ml/24 h.), UvNa (mEq/kg/h.), UvK (mEq/kg/h.):** No hubo cambio en la diuresis, el UvNa y el UvK durante el tratamiento con espironolactona (tabla I).

**ARP (ng Ang I/ml/h.):** La actividad renínica plasmática aumentó significativamente luego de la administración del captopril de  $5,2 \pm 1,3$  a  $9,4 \pm 0,8$  ( $p < 0,05$ ) (tabla I).

### Grupo 2. Dieta hiposódica

**Presión arterial (mmHg):** La dieta hiposódica luego de veintidós días no modificó la presión arterial control ( $121 \pm 2$ ). Luego del captopril descendió a  $100 \pm 4$  ( $p < 0,001$ ). El tratamiento con espironolactona descendió significativamente la presión arterial a partir del quinto día ( $p < 0,02$ ). La administración del captopril, luego de ocho días de espironolactona, descendió la presión arterial en 26 mmHg ( $p < 0,05$ ) (figs. 1 y 2) (tabla I).

**Diuresis (ml/24 h.), UvNa (mEq/kg/24 h.), UvK (mEq/kg/24 h.):** La diuresis disminuyó con la dieta hiposódica ( $p < 0,05$ ) y no hubo modificaciones significativas durante el tratamiento con espironolactona. Durante la dieta hiposódica la excreción de sodio y potasio descendió significativamente, mientras que no se observaron cambios durante el tratamiento con espironolactona (tabla I).

**ARP (ng Ang. I/ml/h.):** La dieta hiposódica y el captopril determinaron un aumento de la ARP ( $p < 0,05$ ) y ( $p < 0,02$ ), respectivamente, mientras que la administración de espironolactona no modificó los niveles de renina (tabla I).

### Discusión

Los resultados de estos experimentos demuestran que la depleción crónica de sodio no modifica la presión arterial en ratas normales y, como es conocido, produjo un significativo aumento en la actividad del sistema renina-angiotensina. Estos hallazgos no confirman los resultados de Seymour y cols.<sup>17</sup>, quienes obtuvieron un aumento de la PA en ratas sometidas a dieta con bajo contenido de sodio, atribuyendo este aumento de la presión arterial a la hiperactividad del sistema renina-angiotensina. Estas diferencias pueden ser atribuidas a diferencias en la cepa de ratas utilizadas y/o a la edad de los animales al iniciar el experimento. Sin embargo, a pesar de esta parcial discrepancia, el hecho de que la administración aguda de captopril haya producido un moderado descenso de la presión arterial en los animales sometidos a dieta normal, mientras que el mismo fue mayor en los animales deplecionados de sodio, corroboran que el aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina inducida por la depleción sódica parti-

cipa activamente en el mantenimiento de la presión arterial en estas condiciones. Por otra parte, en estudios en los cuales antagonistas competitivos de la angiotensina II o inhibidores de la enzima convertidora fueron administrados crónicamente a perros deplecionados de sodio se observó que el bloqueo crónico de la conversión de la angiotensina I acompaña de un descenso de la aldosterona<sup>19, 20</sup>. Estos resultados no permiten evaluar cuantitativa e individualmente a ambos componentes del sistema en su efecto sobre la presión arterial. La espironolactona, fármaco que bloquea competitivamente los receptores de la aldosterona y reduce su síntesis, y que, por otra parte, bloquea la biosíntesis de testosterona y su acción androgénica periférica<sup>21</sup>, ha sido utilizada como un efectivo hipotensor en pacientes con hiperaldosteronismo primario, producido por adenoma de la glándula suprarrenal. En el presente estudio la espironolactona fue utilizada para bloquear el efecto de la aldosterona y así evaluar el papel de esta hormona en el mantenimiento de la presión arterial durante la depleción crónica de sodio. Su administración disminuyó significativamente la presión arterial a partir del quinto día de tratamiento, sin modificaciones en la excreción urinaria de sodio, respuesta que no se observó en los animales con dieta normal, donde la secreción de aldosterona no está estipulada. Estos resultados indicarían que el efecto hipotensor dependiente del bloqueo de la aldosterona no está vinculado a su acción renal sobre la reabsorción distal de sodio, y permiten sugerir que la aldosterona no pueda tener, en estas condiciones, un efecto directo sobre los vasos. Por otra parte la aldosterona es capaz de modificar el contenido intracelular de sodio del músculo liso vascular<sup>22</sup>, lo que determinaría una mayor sensibilidad a la acción de sustancias vasoactivas<sup>23</sup> y además ejercería un efecto trófico sobre las células musculares lisas<sup>24</sup>. Cuando se repitió la dosis del captopril, luego de la administración de espironolactona, nuevamente disminuyó la PA en la misma proporción que previamente al tratamiento con el antagonista de la aldosterona, indicando que la angiotensina II ejerce su acción en forma independiente de las modificaciones en la biosíntesis de la aldosterona inducida por la A II.

En conclusión: 1) La depleción crónica de sodio en las ratas durante tres semanas no produce modificaciones en la presión arterial. 2) El sistema renina-angiotensina-aldosterona participa activamente en el mantenimiento de la presión arterial en los animales deplecionados de sodio. El bloqueo de los receptores de la aldosterona se acompañó de disminución significativa de la presión arterial, sin cambios en la excreción urinaria de sodio. 4) Los cambios agudos de la presión arterial secundarios a la inhibición de la enzima de conversión son independientes de la acción de la aldosterona.

## Bibliografía.

1. Laragh JH y Sealey JE: The renin angiotensin aldosterona system and regulation of sodium, potasium and blood pressure homeostasis. In Handbook of physiology, renal physiology, edited by Orloff J, Berliner RW, Washington DC American Physiological society, p. 381, 1973.
2. Davis JO: Regulation of aldosterona secretion in adrenal cortex. Edited by AB Einsestein, Boston, Little Brown and Company, p. 203, 1967.
3. Davis JO: Renin-Angiotensin system in the control of aldosterone secretion. In Kidney Hormones, edited by JW Fischer, New York, Academic Press, p. 173, 1971.
4. Mulrow PJ: The adrenal cortex. In annual review of physiology, edited by JH, Comroe Jr in Palo Alto. *Annual Reviews Inc* p. 409, 1972.
5. McCaa RE, Young DB, Guyton AC y McCaa CS: Evidence for a role of an unidentified pituitary factor in regulating aldosterona secretion during altered sodium balance. *Cir Res* 34/35 (suppl. 1):15-21, 1974.
6. Muller J: Aldosterone stimulation in vitro-evaluation of assay procedure and determination of aldosterone stimulating activity in a human urine extract. *Acta Endocrinol* 48:283-287, 1965.
7. Saruta TI, Cook R y Caplan NM: Adrenocortical steroidogenesis studies on the mechanisms of action of angiotensin and electrolites. *J Clin Investig* 51:2239-2243, 1972.
8. Blair-West JR, Loghann JP, Cran E, Denton DA, Funder JW y Scoggins BA: Increased aldosterona secretion during sodium depletion with inhibition of renin release. *Am J Physiol* 234:1409-1414, 1973.
9. Boyd GW, Adamson AR, Arnold M, James VHT y Peart WS: Role of angiotensin II in the control of aldosterone in man. *Clin SCI* 42:91-94, 1972.
10. Blair-West JR, Coghland JP, Denton DA, Funder JW y Scoggins BA: Role of the renin angiotensin system in control of aldosterona secretion. *Adv Exp Med Biol* 17:167-170, 1972.
11. Marich NJ y Mulrow PJ: Role of the renin angiotensin system in the regulation of aldosterone secretion in the rats. *Endocrinology* 76:657-661, 1965.
12. Davis WW, Burwell L y Bartter FC: Inhibition of the effects of angiotensin II on adrenal steroid production by dietary sodium. *Proc Nat Acad Sci USA* 63, 1963.
13. Cowley AW Jr y McCaa RE: Acute and chronic dose response relationships of angiotensin-aldosterone and arterial pressure at varying levels of sodium intake. *Cir Res* 39:788-791, 1976.
14. Bengis RG, Coleman TG, Young DB y McCaa RE: Longterm blockade of angiotensin formation in various normotensive and hypertensive rat models using converting enzyme inhibitor (SQ 14, 225). *Cir Res* 43 (suppl 1):45
15. Hollemberg N: Pharmacologic interruption of the renin angiotensin system. *Annv Rev Pharmacologic Toxicol* 19:559-564, 1979.
16. Haber E, Koerner T, Page LB, Klimann B y Purnode A: Application of radioimmunoaslay for angiotensin I to the physiologic measurement of plasma renin activity in normal human subject. *Journal Of Clin Endoc* 29:1349-1354, 1969.
17. Seymour AA, Davis JO, Freeman RH, De Forrest JM, Rowe BP, Stephens GA y Williams GM: Hypertension produced by sodium depletion and unilateral nephrectomy: A new experimental model. *Hypertension* 2:125, 1980.
18. Gavras H, Brunner HR, Vaughan ED y Laragh JH: Angiotensin-sodium interaction in blood pressure maintenance of renal hypertensive and normotensive rats. *Science* 180:721-724, 1973.
19. McCaa RE: Role of the renin angiotensin system in the regulation of aldosterone biosynthesis and arterial pressure during sodium deficiency. *Circ Res* 40 (Suppl 1):157-163, 1977.
20. Lohmeier TE, Kastner PR, Smith MJ y Guyton A: Is aldosteronism important in the maintenance of arterial blood pressure and electrolite balance during sodium depletion? *Hypertension* 2:497-501, 1980.
21. Shapiro G y Shmuel E: A novel use of spironolactona treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 51:429-434, 1980.
22. Edelman IS: Mechanism of action of aldosterona energetic and permeability factors. *Journal of Endocrinology* 81:49-52, 1979.
23. Blaustein MP: Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and hypothesis. *American J of Physiology* 239:165-169, 1977.
24. Friedman SM y Friedman CL: Cell permeability sodium transport and the hypertensive process in the rat. *Circ Res* 39:433-437, 1976.