



Efecto hemorreológico de los diuréticos en el control de la presión arterial en el paciente hipertenso

Adolfo José Chávez-Negrete,^a
Magdalena Rojas-Uribe,^a
Juan Manuel Gallardo-Montoya,^b
Marcos Intaglietta^c

Hemorrhologic effect of diuretics in the control of blood pressure in the hypertensive patient

Background: Diuretics are the first choice as an antihypertensive, because of its efficacy and cost, however its mechanism of action is not well understood. The aim of this work was to analyze the hemorrhological effect of the diuretics as vasodilators in patients with newly diagnosed arterial hypertension.

Methods: Patients with hypertension were given diet and exercise recommendations and 25 mg of chlorthalidone per day were prescribed; Hemoglobin/hematocrit, viscosity, and basal nitric oxide (ON) were determined at 15 and 45 days and compared with healthy subjects.

Results: We included 28 patients with average age of 48 years old; systolic blood pressure in the treated patients decreased from baseline at 15 days from 130 to 119 mm Hg and at 114 mm Hg at 15 to 45 days; diastolic blood pressure decreased from baseline at 15 days from 103 to 97 mm Hg, and at 93 mm Hg at 15 to 45 days. The hematocrit increased in both men and women with a statistical significance of the baseline period at 15 days, after that, it remained without significative changes. The viscosity increased similarly to the hematocrit, which conditioned the ON elevation.

Conclusions: The increase in hematocrit due to diuretic caused an increase in blood viscosity, which led to an increase in nitric oxide, resulting in lower blood pressure.

Introducción: los diuréticos son la primera elección como antihipertensivo por su eficacia y costo, sin embargo su mecanismo de acción no está bien esclarecido. El objetivo de este trabajo fue analizar el efecto hemorreológico del diurético como vasodilatador en pacientes con hipertensión arterial de reciente diagnóstico.

Métodos: a los pacientes con hipertensión arterial se les dieron recomendaciones de dieta, ejercicio y se prescribió 25 mg de clortalidona al día; se determinaron hemoglobina/hematocrito, viscosidad y óxido nítrico (ON) basal, a los 15 y 45 días y se compararon con sujetos sanos.

Resultados: se incluyeron 28 pacientes, con edad promedio de 48 años; la presión arterial sistólica en los pacientes tratados descendió de la cifra basal a los 15 días de 130 a 119 mm Hg, y a 114 mm Hg de los 15 a los 45 días; la presión arterial diastólica descendió de la basal a los 15 días de 103 a 97 mm Hg, y a 93 mm Hg de los 15 a los 45 días. El hematocrito se incrementó en ambos géneros, con significancia estadística del período basal a los 15 días de tratamiento, posteriormente permaneció sin cambios. La viscosidad se incrementó de forma similar al hematocrito, lo que condicionó elevación del ON.

Conclusiones: el incremento del hematocrito debido al diurético causó elevación de la viscosidad sanguínea, lo que condujo a incremento del óxido nítrico, repercutiendo en el descenso de la presión arterial.

Keywords

Hypertension
Nitric oxide
Blood pressure
Blood viscosity

Palabras clave

Hipertensión
Óxido nítrico
Presión sanguínea
Viscosidad sanguínea

^aDirección de Educación en Investigación en salud, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^bUnidad de Investigación en Enfermedades Nefrológicas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^cDepartamento de Bioingeniería, Universidad de California en San Diego, California, Estados Unidos de Norteamérica

Comunicación con: Adolfo José Chávez Negrete
Teléfono: 5627 6900, extensión 21773
Correo electrónico: achavezn@gmail.com

La hipertensión arterial es uno de los principales factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, afectando aproximadamente 50 millones de personas en los Estados Unidos y 30% de la población mexicana.^{1,2} El riesgo consecutivo a la hipertensión es posible revertirlo con un adecuado tratamiento³ y modificaciones en el estilo de vida;⁴ sin embargo, la reducción de peso y el ejercicio son medidas difícilmente sostenibles a largo plazo, por lo que el apego a un adecuado tratamiento toma relevancia.

Los diuréticos han sido por mucho tiempo la base del tratamiento inicial antihipertensivo,⁵ no solo por su bajo costo y eficacia, sino porque además han demostrado disminuir las complicaciones cardiovasculares.^{6,7} Si bien la disminución del volumen sanguíneo circulante ha sido el mecanismo postulado por el cual los diuréticos descienden la presión arterial,⁸ este no explica por sí solo la mejoría en el pronóstico de los sujetos hipertensos.

Las resistencias vasculares periféricas, que juegan un papel importante en la génesis de la hipertensión arterial, depende del diámetro de los vasos y de la viscosidad sanguínea.^{9,10} Algunos investigadores han propuesto que el incremento en la viscosidad sanguínea está asociada a un aumento de la presión arterial;¹¹ sin embargo, los residentes de ciudades localizadas en grandes alturas que presentan un incremento en el hematocrito y de la viscosidad sanguínea, contradictoriamente tienen presión arterial reducida.¹² El mecanismo subyacente propuesto para explicar este hallazgo está relacionado al incremento en la fricción que sobre las paredes de los vasos (*shear stress*) provoca el hematocrito elevado, lo que a su vez libera sustancias vasorrelajantes como el óxido nítrico (ON). Bajo esta hipótesis, Martini *et al.*¹³ indujeron hemoconcentración en ratones mediante la infusión de glóbulos rojos homólogos, consiguiendo una elevación del hematocrito entre 7 y 13%, lo que repercutió en caída de la presión arterial de 10 mm Hg; este fenómeno estuvo mediado por la liberación de óxido nítrico, ya que en un subsiguiente experimento, en donde los ratones se encontraban sin el gen portador de la óxido nítrico-sintasa (ON-sintasa Knockout),¹⁴ no modificaron su presión arterial ante el incremento del hematocrito.

El ON es un poderoso vasorrelajante, que al parecer tiene además propiedades antiateroesclerosas; la administración de L-arginina, un precursor de ON, en la dieta de conejos aterosclerosos, redujo las lesiones vasculares¹⁵ y disminuyó las moléculas de inflamación endotelial.¹⁶

En el presente estudio se investigó si el tratamiento diurético en sujetos con hipertensión arterial incrementaba el hematocrito y, por lo tanto, la viscosidad

sanguínea, repercutiendo en descenso de la presión arterial; de comprobarse esta hipótesis, este fenómeno debiera depender del incremento en el óxido nítrico.

Metodología

Fueron seleccionados de la Unidad de Medicina Familiar N° 4 del Instituto Mexicano del Seguro Social, pacientes con el diagnóstico de hipertensión arterial primaria de reciente diagnóstico, e incluidos en el estudio si cumplían con los criterios de selección y firmaron el consentimiento informado por escrito; en la primera visita se les tomaron muestras de sangre de la vena antecubital para la determinación de hemoglobina/hematocrito, glucosa, creatinina, urea, ácido úrico, colesterol, triglicéridos y fibrinógeno por el método estándar, así como electrocardiograma.

Se instruyó a cada paciente sobre las modificaciones en el estilo de vida, como han sido propuestas por el JNC-7,⁷ recomendando ejercicio (30 minutos diarios de caminata), suspensión del tabaco, reducción en la ingesta de cloruro de sodio (< 6 g), moderado consumo de alcohol y reducción de grasas saturadas por un período de 6 a 8 semanas, mismo tiempo durante el cual se les monitorizó de forma ambulatoria la presión arterial dos veces al día (7-19 h) con un Wrist Measuring Automatic Digital Baumanometer (Citizen CH606); la segunda visita, a los 15 días, fue evaluada y se graficó la curva circadiana de la presión arterial de la memoria del baumanómetro, así como el apego a los cambios en el estilo de vida de acuerdo a un cuestionario realizado para tal efecto; aquellos pacientes que se apegaron a las modificaciones en el estilo de vida y/o se mantuvieron en estado pre-hipertensivo (120-13/80-89 mm Hg), se continuó su vigilancia con la misma estrategia y no se incluyeron en el estudio; pero si, a pesar del apego a las modificaciones en el estilo de vida, su presión arterial se encontraba en estadio 1 (140-159/90-99 mm Hg), fueron incluidos para el estudio, a excepción de aquellos a los que se les encontró alguna alteración en los exámenes de laboratorio iniciales o pasaron a un estadio 2 (figura 1).

A los pacientes incluidos se les determinó viscosidad sanguínea mediante un viscosímetro Brookfield rotatorio cono/plato (modelo DV-II+, Middelboro, MA) con una aguja CPE-40 a un *shear rate* de 200/s¹⁷ y microhematocrito mediante un tubo capilar de 50 mL centrifugado a 2500 rpm por 5 minutos; el ON fue analizado mediante la suma de nitritos y nitratos en plasma; estas muestras fueron tomadas de forma basal, a los 15 y 45 días en tubos conteniendo citrato; las muestras fueron centrifugadas y el plasma fue separado para almacenarlo a -70 °C para su posterior

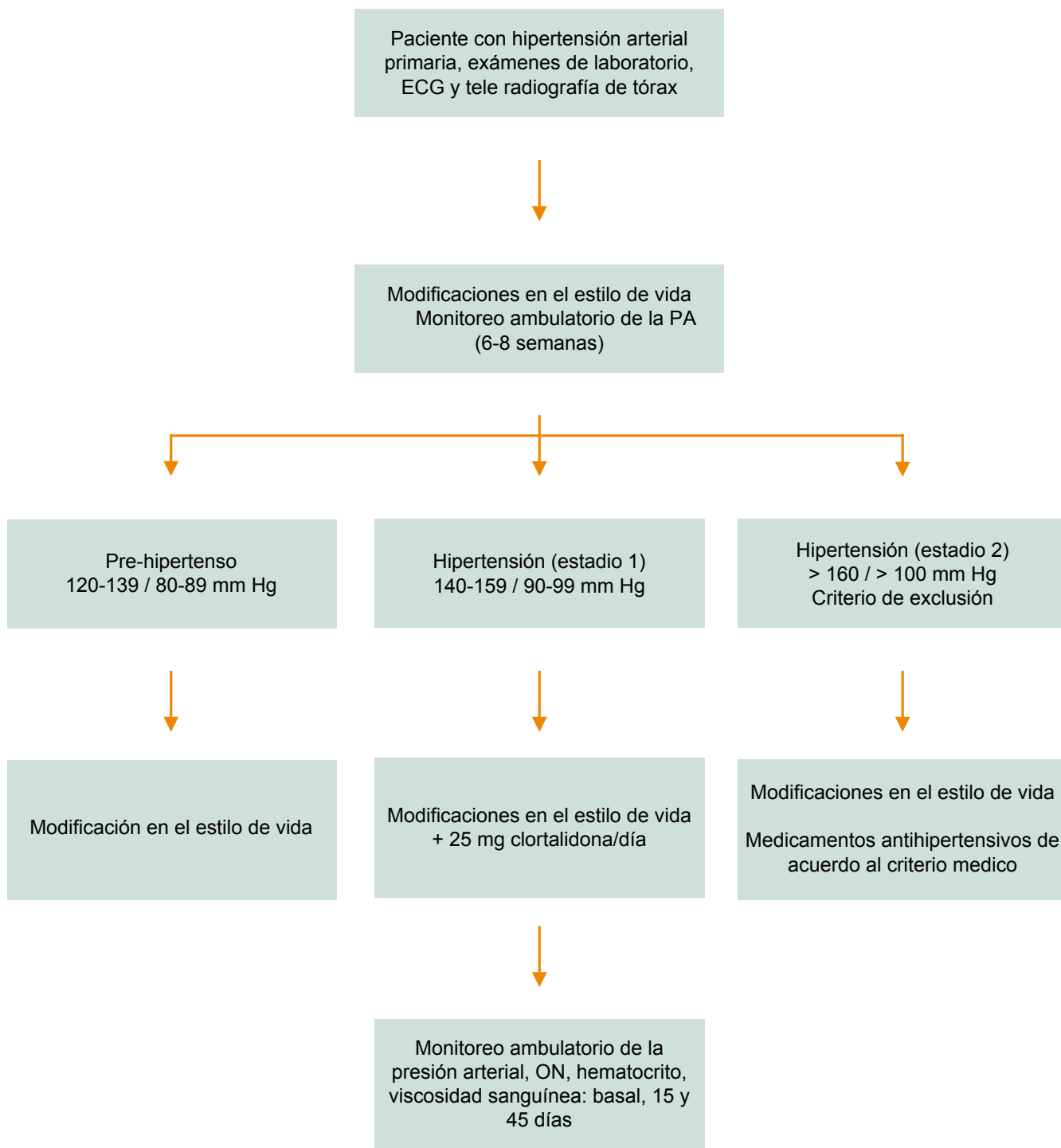


Figura 1 Algoritmo de los criterios de inclusión de pacientes participantes en el estudio

análisis; en un solo tiempo, y al final del ensayo clínico, las muestras de plasma fueron incubadas con nitrato reductasa y un cofactor enzimático por 3 horas para su conversión en nitratos a nitritos; la absorbancia fue leída a 540 nm usando un lector de placas; posteriormente se agregó el reactante de Griess que

convierte el nitrito en un compuesto púrpura.¹⁸

Los pacientes recibieron 25 mg de clortalidona vía oral, una vez al día y de forma basal y con monitoreo ambulatorio de la presión arterial, fueron citados a los 15 y 45 días, para revisión clínica y toma de viscosidad, hematocrito y óxido nítrico.

Resultados

De los 35 sujetos reclutados, 7 no cumplieron con los criterios de inclusión; la edad promedio de los 28 pacientes incluidos (17 mujeres y 11 hombres) fue de 48 ± 11 años (32-66) y se compararon con 28 sujetos sanos con características somatométricas similares (19 mujeres y 9 hombres) (cuadro I).

($p < 0.005$) y de 97 a 93 mm Hg de los 15 a los 45 días (p NS) (figura 2).

Debido a que el hematocrito nativo es diferente entre la mujer y el hombre, se analizaron por separado (figura 3); tanto el hematocrito como la viscosidad sanguínea tuvieron un incremento durante el curso del tratamiento, en el que se demuestra diferencia estadística entre la toma basal, 15 y 45 días; siendo

Cuadro I Características sociodemográficas de los pacientes hipertensos y controles

Variables	Con hipertensión	Controles
n	28	28
Género	M = 11	M = 9
	F = 17	F = 19
Años	48 ± 11.1	44.1 ± 8.8
IMC	27.9 ± 2.1	27.12 ± 7.4

M = Masculino; F = Femenino, IMC= Índice de masa corporal

Cuadro II Características bioquímicas de los pacientes hipertensos y controles

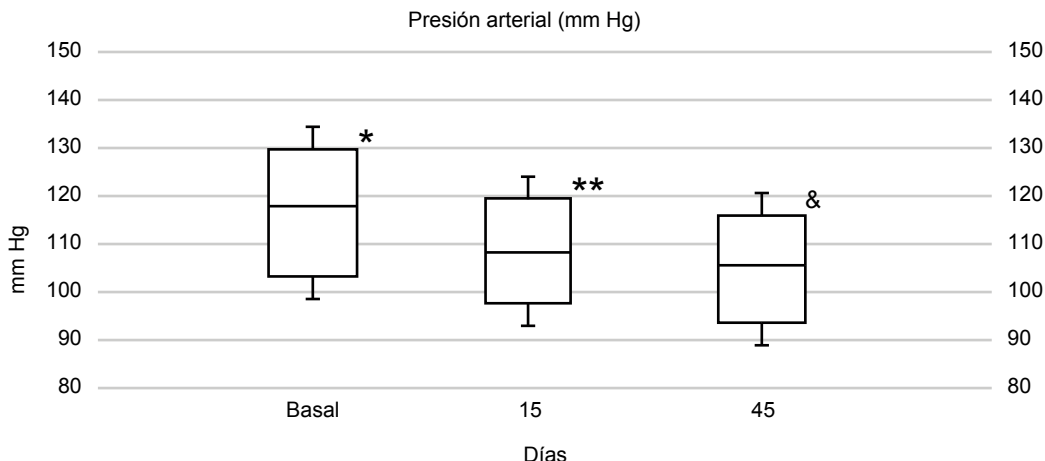
Variables	Con hipertensión (n = 28)	Controles (n = 28)	p
Hemoglobina (mg/dL)	M = 15.9 ± 1.0	M = 16.9 ± 1.5	<0.05
	F = 14.7 ± 2.9	F = 15.4 ± 1.2	<0.05
Hematocrito (%)	M = 45 ± 2.5	M = 49 ± 2.2	<0.05
	F = 41 ± 2.9	F = 44 ± 3	<0.05
Viscosidad (cP)	M = $4.21 \pm .5$	M = $4.54 \pm .13$	<0.05
	F = $3.88 \pm .38$	F = $4.14 \pm .42$	<0.05
Glucosa (mg/dL)	100.6 ± 11.6	101 ± 10	ns
Urea (mg/dL)	28.5 ± 11	29.7 ± 7	ns
Creatinina (mg/dL)	1.02 ± 0.19	1.05 ± 0.17	ns
Colesterol (mg/dL)	227.1 ± 31.2	256.7 ± 48	< 0.04
Triglicéridos (mg/dL)	171.1 ± 74	121.4 ± 60	ns
Fibrinógeno (mg/dL)	373 ± 74	340 ± 78	< 0.02

M = Masculino; F = Femenino; ns = No significativo; cP = Centipoises

Las variables bioquímicas basales de los pacientes y sujetos sanos se presentan en el cuadro II, donde se aprecian algunas diferencias con significancia estadística en la hemoglobina, el hematocrito y la viscosidad sanguínea; en los pacientes tratados con diurético, la presión arterial sistólica descendió de 130 a 119 mm Hg de la cifra basal a los 15 días ($p < 0.001$) y de 119 a 114 mm Hg de los 15 a los 45 días ($p < 0.05$); la presión arterial media descendió de 118 a 108 de la basal a los 15 días ($p < 0.001$) y de 108 a 104 de los 15 a los 45 días (p NS) mientras que la diastólica descendió de 103 a 97 mm Hg de la basal a los 15 días

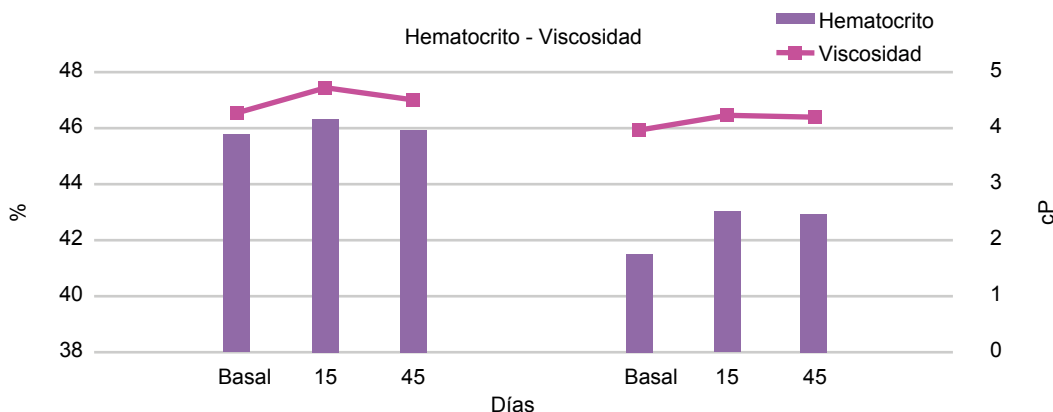
en los hombres el hematocrito de 45.7 a 46.1% a los 15 días, y de los 15 días descendió a 45.7% a los 45 días (p NS); mientras que en la mujer se elevó consistentemente de 41.5 a 43% a los 15 días ($p < 0.01$) y permaneció así a los 45 días de tratamiento. El ON se comportó de forma similar, elevándose de 4.1 a 4.6 centipoises (cP) de la cifra basal a los 15 días y descendió a 4.5 cP a los 45 días en el hombre, y en la mujer se elevó de 3.9 a 4.1 cP a los 15 días ($p < 0.01$) y a 4.2 cP a los 45 días (p NS), presentando elevación consistente durante el tratamiento (figura 4).

Figura 2 Presión arterial sistólica, media y diastólica (mm Hg)



Se muestra la $X \pm DS$ de las presiones arteriales sistólica, media y diastólica registrada en forma basal, a los 15 y 45 días. Donde *vs **p < 0.05; *vs &p < 0.001; **vs &p < 0.05

Figura 3 Comportamiento del hematocrito (%) y la viscosidad sanguínea expresada en centipoises (cP)



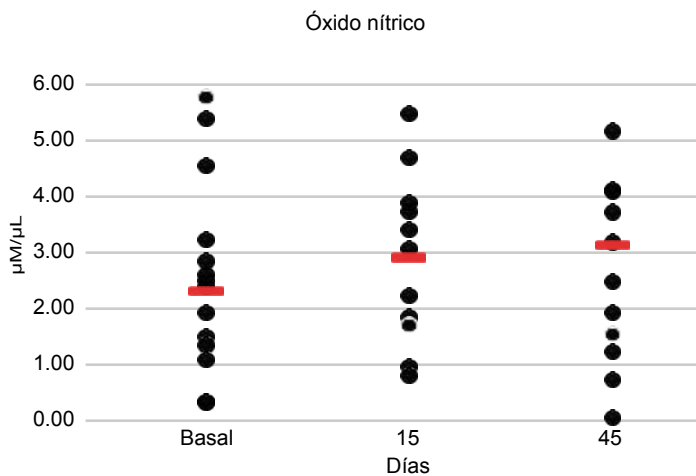
Relación entre el hematocrito (%) y la viscosidad (cP) durante el seguimiento del período basal, 15 y 45 días

Discusión

El tratamiento con diurético en pacientes con hipertensión arterial estadio 1, descendió la presión arterial en los primeros 15 días, permaneciendo estable hasta los 45 días. El incremento del hematocrito consecutivo a la administración de diuréticos estuvo asociado a elevación de la viscosidad sanguínea en los hombres y en las mujeres. Estos resultados son equiparables al estudio de Martini,¹⁴ donde el incremento agudo del hematocrito del 7 al 13% por transfusión de paquete de glóbulos rojos en el modelo murino, ocasionó un decremento de la presión arterial de 7 a 13 mm Hg de la línea basal.

Los cambios de presión arterial son mediados a través de los mecanosensores localizados en el endotelio, donde la fricción de la sangre desencadena la liberación de óxido nítrico; esta relación quedó demostrada en el experimento de Martini, donde se

Figura 4 Demuestra los niveles de óxido nítrico (expresado en mM/ μ L) de forma basal, a los 15 y a los 45 días



Se muestra el comportamiento del ON durante el tratamiento, donde * vs ** p NS, * vs &p < 0.05, ** vs &p NS

encontró que la administración de un inhibidor de óxido nítrico sintasa (L-NAME) no provocó descenso de la presión arterial consecutivo al incremento de la viscosidad sanguínea.¹⁴ Estos resultados están en contradicción con los hallazgos de otros autores,¹⁹ en los que se encontraron incremento “anormal” del hematocrito y la viscosidad sanguínea en sujetos hipertensos no tratados; sin embargo, otros investigadores²⁰ han reportado viscosidades bajas en sujetos hipertensos, aunque en aquel momento este hallazgo no tenía una clara explicación.

El aumento en el hematocrito consecutivo al tratamiento con el diurético incrementó la fuerza de deslizamiento, lo que seguramente estuvo relacionado con la elevación del óxido nítrico. Otros autores han demostrado, además, que el incremento del óxido nítrico puede prevenir la disfunción endotelial,²¹ lo que podría estar relacionado al mejor pronóstico de aquellos pacientes tratados con diuréticos frente a otros vasodilatadores.⁶

El estudio se realizó en la Ciudad de México (a 2240 metros sobre el nivel del mar), lo que condiciona elevación del hematocrito debido a la adaptación a la altura, y de esta forma los resultados son más evidentes dada la relación exponencial conocida entre la viscosidad y el hematocrito,²² llamando la atención que el hematocrito de los pacientes hipertensos se encontró ~2% por debajo de lo esperado a pesar de la altura de la Ciudad de México.

De Simone *et al.*²³ mostraron que la presión arterial elevada en los nativos americanos, estuvo asociada a bajo hematocrito y viscosidad ($p < 0.01$). Este hallazgo puede estar relacionado con el postulado de este estudio, donde el mantenimiento de la viscosidad sanguínea en rangos fisiológicos es crucial para generar un *shear stress* suficiente para estimular la producción de óxido nítrico por el endotelio. En estos pacientes, el incremento del hematocrito cercano a las

cifras habituales para la Ciudad de México (43 % para la mujer y 46 % para los hombres) consecutivo al diurético provocó “normalización” de la presión arterial.

Aunque no hay una explicación del porqué el óxido nítrico desciende durante el seguimiento a mediano plazo, el sistema tiene un límite como lo demuestran los experimentos de Martini, en los que se observa una respuesta paradójica en la presión arterial cuando el hematocrito se sigue incrementando más allá de los límites habituales, como ha sido observado en los pacientes poliglobúlicos.²⁴

En conclusión, el estudio muestra que el efecto terapéutico del diurético está relacionado con el incremento del hematocrito y de la viscosidad sanguínea, los cuales a través de los mecanosensores endoteliales liberan óxido nítrico favoreciendo la vasodilatación; este incremento que parte de un hematocrito “relativamente” bajo en pacientes hipertensos respecto a los sujetos sanos, al “normalizarse” estabilizaron la presión arterial; sin embargo, este mecanismo no se prolonga indefinidamente y tiene sus propios límites, posiblemente debido a la contrarregulación por mediadores endoteliales que provocan el descenso del óxido nítrico después de un tratamiento prolongado.

Financiamiento

El presente proyecto fue apoyado por el programa UC MEXUS-CONACYT y el fondo del USPHS HLBI, R01 HL62354.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.
- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, Morelos: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012.
- The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effect of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:657-667.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA*. 1997;277(9):739-745.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA*. 2002;288:2981-2997.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of high Blood Pressure. *JAMA*. 2003;289:2560-2572.
- Dustan HP, Tarazi RC, Bravo EL. Diuretic and diet treatment of hypertension. *Arch Intern Med*. 1974;133:1007-1013.
- Schloz PM, Karis JH, Gump FE, Kinney JM, Chien

- S. Correlation of blood rheology with vascular resistance in critically ill patients. *J Appl Physiol.* 1975;39(6):1008-1011.
9. Chien S. Blood rheology in hypertension and cardiovascular disease. *Cardiovasc Med.* 1977;2:356-360.
 10. Letcher RL, Chien S, Pickering TG, Sealey JE, Laragh JH. Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive subjects. *Am J Med.* 1981;70(6):1195-1202.
 11. Hultgren HN. Reduction of systemic arterial blood pressure at high altitude. Hypoxia, high altitude and heart. New York: Karger Publishers; 1970.
 12. Tsai AG, Acero PR, Nance P, Cabrales JA, Frangos JA, Buerk DG, Intaglietta M. Elevated plasma viscosity in extreme hemodilution increase perivascular nitric oxide concentration and microvascular perfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288:H17830-1739.
 13. Martini J, Carpentier B, Chávez-Negrete A, Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M. Beneficial Effects due to Increasing Blood and Plasma Viscosity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289:H2136-H2143.
 14. Cooke JP, Singer AH, Tsao P, Zera P, Rowan RA, Billingham ME. Antiatherogenic effect of L-Arginine in hypercholesterolemic rabbit. *J Clin Invest.* 1992;90:1168-1172.
 15. Kubes PM, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88(11):4651-4655.
 16. Wells RE, Denton R, Merrill EW. Measurement of viscosity of biologic fluids by cone plate viscometer. *J Lab Clin Med.* 1961;57:646-656.
 17. Gress LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishonok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite and nitrate in biological fluids. *Ann Biochem Pharmacol.* 1982;126:131-138.
 18. Letcher RI, Chien S, Pickering TG, Sealey JE, Laragh JH. Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive subjects. *JAMA.* 1981;70:1195-1202.
 19. Emery AC Jr, Whitcomb WH, Frohlich ED: "Stress" polycythemia and hypertension. *JAMA.* 1974;229:159-162.
 20. Vanhoutte PM. The endothelium-modulator of vascular smooth-muscle tone. *N Engl J Med.* 1988;319:512-513.
 21. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288:373-376.
 22. De Simone G, Devereux RB, Chilani M, Best LG, Lee ET, Welty TK. Association of Blood pressure with blood viscosity in American Indians: the Strong Heart Study. *Hypertension.* 2005;45(4):625-30.
 23. Chávez NA, Frati MA, Amato DM, Argüero RS. Hemodilución de gran volumen en la eritrocitosis secundaria. *Rev Med IMSS.* 1987;25:47-52.