

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por ser mi guía en todo momento y llenarme siempre de bendiciones. A mi mamá por apoyarme en la realización del sueño de mi vida, por creer en mí, por su cariño y consejos, por su entrega diaria, su paciencia, por ser mi mayor inspiración. A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, por acogerme en sus aulas durante estos años y formarme como una profesional integral.

Un agradecimiento sincero los Doctores Francisco Barrera, Marcos Serrano Dueñas y Alberto Castillo, quienes con su dedicación y asesoría hicieron posible la realización de este proyecto.

A mis profesores por impartirme sus conocimientos y darme el ejemplo del verdadero significado de ser médico. A mi padre por su apoyo, por estar siempre pendiente de mí y a mi hermano por ser mi ejemplo de perseverancia y lucha, por inspirarme a llegar lejos y demostrarme que lo imposible se puede lograr.

A Fabián por brindarme su cariño, y ser mi compañía. A Gaby por ser mi compañera incondicional y mi mejor amiga. A mis amigos y a todas las personas que de una u otra manera formaron parte y ahora permiten la culminación de esta carrera.

DEDICATORIA

Dedico esta investigación a mi madre quien me ha formado con su ejemplo y es mi mayor inspiración.

TABLA DE CONTENIDOS

CAPÍTULO I.	9
INTRODUCCIÓN.....	9
CAPÍTULO II.	14
HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	14
Definición:	14
Clasificación de la presión arterial (PA) en adultos	14
Epidemiología	15
Patogenia.....	17
Daño a órganos blanco	18
Tratamiento:.....	20
VISCOSIDAD SANGUINEA.....	22
Definición	22
Fórmula de la VS	25
Valores de referencia.....	26
La VS como factor de riesgo cardiovascular	27
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	29
Aterosclerosis:	29
1. Edad:	31
2. Sexo:.....	31
3. Antecedentes familiares:	31
4. Dislipidemia:	31
5. Tabaquismo:.....	32
6. Obesidad:	33
7. Enfermedad Renal Crónica (ERC).....	34
CAPÍTULO III.	36
MATERIALES Y MÉTODOS.....	36
Muestra	36
Tipo de estudio	36
Procedimiento de recolección de la información	36
Criterios de exclusión	37
Análisis de datos.....	37
CAPÍTULO IV.....	39

RESULTADOS	39
CAPÍTULO V.....	48
DISCUSIÓN.....	48
CAPITULO IV.....	63
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	63
BIBLIOGRAFÍA	65

LISTA DE CUADROS

TABLA 1 CLASIFICACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL	14
TABLA 2 CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.....	35
TABLA 3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE 132 PACIENTES ADULTOS CON HTA, JULIO-AGOSTO 2014	40
TABLA 4 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE 132 PACIENTES ADULTOS CON HTA, JULIO-AGOSTO 2014	41
TABLA 5 DATOS ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LA VISCOSIDAD SANGUÍNEA SEGÚN EL NÚMERO DE FRCV EN 132 PACIENTES CON HTA, JULIO-AGOSTO 2014	43
TABLA 6 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN RELACIÓN CON LA VISCOSIDAD SANGUÍNEA CATEGORIZADA DE 132 PACIENTES ADULTOS CON HTA, JULIO-AGOSTO 2014	44
TABLA 7 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 80 PACIENTES ADULTOS CON DM, AGOSTO 2014	45
TABLA 8 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE 80 PACIENTES ADULTOS CON DM, AGOSTO 2014	46
TABLA 9 ASOCIACIÓN DE CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES ENTRE DM, DM+HTA Y HTA. AGOSTO 2014	47

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 PORCENTAJE DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR DE 132 PACIENTES ADULTOS CON HTA.....	42
GRÁFICO 2 DIAGRAMA DE CAJAS Y BIGOTES DE LA VISCOSIDAD SANGUÍNEA CON EL NÚMERO DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	42
GRÁFICO 3 VARIACIÓN DE LA VISCOSIDAD SANGUÍNEA SEGÚN LA PATOLOGÍA: DM, HTA, DM+HTA. AGOSTO 2014	47

RESUMEN

ANTECEDENTES: Estudio analítico comparativo entre la viscosidad sanguínea (VS) y su variación con todas las características clínicas y demográficas recogidas, así como también con las patologías: Hipertensión arterial (HTA) y Diabetes Mellitus (DM).

OBJETIVOS Determinar la relación entre la VS y los factores de riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos.

MÉTODOS: En 132 pacientes con HTA se analizaron 15 factores de riesgo cardiovascular, se segmentó la muestra entre pacientes con la viscosidad sanguínea normal y aumentada. A través del χ^2 y t de student se asociaron las variables tomando como significativo una $p < 0.05$. Se realizó un análisis pos hoc con 80 pacientes diabéticos y a través de Kruskal Wallis se buscó las variaciones de las poblaciones con HTA, DM y DM+HTA.

RESULTADOS: De la cohorte 14% tienen la VS aumentada. E5% presentó 1 factor de riesgo (FR); 22% 2 FR; 35% 3 FR; 25% 4 FR; 13% 5 FR y solo 1% tiene 6 FR sobre 6 FR. A mayor número de N° de FR mayor es la VS. Al individualizar cada FR se concluyó que la creatinina, ácido úrico, CT y C-LDL es mayor en pacientes con la viscosidad aumentada. Y que el CI Cr es mayor en pacientes con viscosidad normal ($p < 0.05$). En el análisis post hoc, se encontró 8% con VS alterada. La VS es distinta entre hipertensos (18.09), diabéticos (17.38) y diabéticos hipertensos (16.96). $p < 0.05$

CONCLUSIONES: Los resultados son compatibles con la hipótesis que a mayor VS, mayor es el número de factores de riesgo. La VS elevada tiene mayor efecto nocivo renal. Se ultimó que los pacientes dislipidémicos tienen mayor VS.

Estos resultados proponen que el tratamiento de la HTA debe apuntar a mantener un hematocrito óptimo a fin de reducir el riesgo cardiovascular.

Palabras clave:

viscosidad – sangre – factores de riesgo cardiovascular – estudio comparativo

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the relationship between whole blood viscosity (WBV) and cardiovascular risk factors in hypertensive patients.

METHODS: In 132 patients with hypertension, 15 cardiovascular risk factors were analyzed, the sample was segmented between patients with normal and increased blood viscosity. Through chi2 and t student variables were compared, taking $P < 0.05$ as significant. A post hoc analysis was performed with 80 diabetic patients and Kruskal Wallis test sought equality.

RESULTS: From the cohort 14% had increased WBV. 5% had one risk factor (RF); 22%, 2 RF; 35%, 3 RF; 25%, 4 RF; 13%, 5 RF and only 1% has 6 RF over 6 RF. A greater number of risk factors, greater is the WBV ($p < 0.05$). When individualize each RF we conclude that creatinine, uric acid, TC and LDL-C is greater in patients with increased viscosity. And the CI Cr is higher in patients with normal viscosity ($p < 0.05$). In the post hoc analysis, 8% VS was found altered. The WBV is different between hypertensive (18.09), diabetics (17.38) and hypertensive diabetics (16.96). $p < 0.05$

CONCLUSIONS: The results support the hypothesis that higher WBV, the greater number of risk factors. The WBV produce more injurious renal effects. Dyslipidemic patients have higher WBV.

These results suggest that treatment of hypertension should aim to maintain optimal hematocrit to reduce cardiovascular risk enhancement.

Keywords:

Viscosity - Blood - cardiovascular risk factors - comparative study

CAPÍTULO I.

INTRODUCCIÓN

El hematocrito refleja el porcentaje de sangre que ocupan los eritrocitos. En las guías de hipertensión arterial (HTA) Seventh Joint National Commission (JNC7) se recomienda tener un hematocrito de base como rutina para un hipertenso. [1]. La elevación del hematocrito aumenta la viscosidad sanguínea (VS).

De acuerdo con la ley de Hagen-Poiseuille, un aumento de la VS reduce el flujo sanguíneo y eleva la resistencia vascular en el sistema cardiovascular. Esta hipótesis es compatible con patologías donde existe aumento de la VS, por ejemplo, síndrome de hiperviscosidad, a menudo exhiben la resistencia vascular y la disminución del flujo sanguíneo intravascular, lo que lleva a hipertensión sistémica y el daño de órganos [2].

La presión arterial se determina por, entre otros factores, el gasto cardíaco y vascular sistémica resistencia. La resistencia vascular sistémica se determina por el tono vascular y la VS. Estas relaciones sugieren un papel para la viscosidad de la sangre en la hipertensión, en el que la VS está directamente relacionada con la presión arterial. En un modelo de rata de hipertensión espontánea, el aumento de la agregación de glóbulos rojos y la viscosidad del plasma estaban presentes no sólo durante la fase establecida de hipertensión, sino también antes de la presión arterial elevada. [3]. La VS, que se define como la resistencia al flujo, es un factor en la hipertensión y la aterosclerosis que contribuye a la morbilidad y la mortalidad asociadas con la isquemia tisular. [4]

La HTA asociada a la VS aumentada es un factor de mal pronóstico, porque la viscosidad elevada suele ir acompañada de hipertensión grave y complicaciones cardiovasculares incluyendo la hipertrofia ventricular izquierda. [2]. La VS está relacionada con la presión diastólica y la presión media de la sangre, los triglicéridos y las concentraciones de colesterol [5]. Asimismo a la función renal disminuida y aumento de la excreción urinaria de albúmina en pacientes hipertensos sin enfermedad renal. [2]. Comparaciones posibles de extrapolar en pacientes hipertensos.

Desde los grandes estudios epidemiológicos de la segunda mitad del siglo en adelante, la HTA es reconocida como uno de los principales factores de riesgo (FR) de enfermedad cardiovascular ateromatorosa [6]. En los EEUU se calcula que uno de cada cuatro individuos la padece, siendo mayor la prevalencia y la severidad de las secuelas en los sujetos de raza negra y de descendencia hispana. En el Ecuador las tasas de morbilidad de las enfermedades hipertensivas del 2007 y 2011 son de 6,20 y 6,83. [7] [8]

La HTA evaluada como factor de riesgo cardiovascular aterosclerótico, por sí sola incrementa el riesgo de dos a tres veces. Debido a su alta prevalencia y a la posibilidad de medir sus efectos, puede considerarse que el 35% del riesgo cardiovascular y aterosclerosis es atribuible a la HTA. Predispone a la cardiopatía isquémica (CI), al accidente cerebrovascular (ACV), la insuficiencia cardíaca (IC) y la arteriopatía periférica (AP). Ulteriores investigaciones mostraron la interrelación de HTA con hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, HDL bajo, obesidad, diabetes, lo que hizo que a estos factores estrechamente vinculados se los considerara como metabólicos. [6] [10]

Por otro lado varias líneas de evidencia apoyan que la VS elevada puede predisponer a la resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2. Para probar esta hipótesis, analizaron datos longitudinales de 12.881 adultos inicialmente no diabéticos, con edades entre 45-64 años, participantes del Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) (1987-1998). Se estimó la VS mediante la fórmula basada en el hematocrito y las proteínas totales del plasma. Al inicio del estudio, la viscosidad sanguínea estimada se asoció de forma independiente con varias características del síndrome metabólico. La VS y el hematocrito predijeron diabetes mellitus tipo 2 en una forma gradual ($P_{\text{trend}} \text{ (lineal)} < 0,001$): En comparación con los cuartiles más bajos, los adultos en el cuartil más alto de la VS (cociente de riesgo = 1,68) y el hematocrito (cociente de riesgo = 1,63) con más del 60%, tuvieron más probabilidad de desarrollar diabetes. Por lo tanto, la VS elevada y hematocrito merecen atención como factores de riesgo emergentes para la resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2. [11]

Examinaron la relación de la VS y los principales determinantes de eventos cardiovasculares incidentales (enfermedad isquémica del corazón y accidente cerebrovascular) en un estudio prospectivo de una muestra aleatoria de población de 1592 hombres y mujeres de 55 a 74 años (Estudio Arteria Edimburgo). 272 eventos cardiovasculares fatales y no fatales ocurrieron durante los 5 años de seguimiento (incidencia acumulada del 17,1%). La edad y el sexo ajustados los niveles medios de la viscosidad sanguínea (3,70 v 3,55 mPa.s), hematocrito (46.2 v 45.7%), hematocrito corregido sangre viscosidad (3,57 v 3,48 mPa.s), la viscosidad del plasma (1,35 v 1,33 mPa.s) y fibrinógeno (2,88 v 2,67 g / l) fueron significativamente mayores en los sujetos que experimentaron acontecimientos que en los sujetos que no lo hicieron. Las relaciones de estas variables reológicas a eventos cardiovasculares fueron al menos tan fuertes como los de los factores de riesgo convencionales (hábito de fumar, la presión arterial diastólica, y de colesterol de lipoproteínas de baja densidad).

Después del ajuste de estos factores de riesgo convencionales, las asociaciones de viscosidad de la sangre y el hematocrito permanecieron significativas para el accidente cerebrovascular, pero no para eventos totales. Estos hallazgos sugieren que el aumento de viscosidad de la sangre puede ser un mecanismo biológico plausible, a través del cual aumenta en el hematocrito y fibrinógeno puede promover la enfermedad isquémica del corazón y accidente cerebrovascular [12].

En Ecuador el 27.8% mayores de 18 años son hipertensos y 20% de las causas de muerte son las enfermedades hipertensivas, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares, [13] todos estos padecimientos son tratables y sus complicaciones son completamente prevenibles. La VS está asociada al porcentaje de hematocrito, cuya cifra es modificable. Varias líneas de evidencia apoyan la noción que la viscosidad de la sangre elevada puede predisponer a la resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 mediante la limitación de la entrega de la glucosa, la insulina, y el oxígeno a los tejidos metabólicamente activos [14] y por otro lado se asocian a dislipidemias [15] porque los eritrocitos se unen entre sí por las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y hacen más viscosa la sangre, de igual manera con la función renal reducida y/o albuminuria elevada que reflejan como la VS puede causar un efecto nocivo renal directo, así como el deterioro del filtrado glomerular, indica un mayor riesgo cardiovascular futuro. [2] Por tanto el control del hematocrito y uso de las proteínas totales para el cálculo de la VS en la atención primaria, se podría tomar en cuenta para decisiones diagnósticas como terapéuticas.

En 132 pacientes hipertensos se calculó la viscosidad sanguínea a través de la fórmula, validada previamente en adultos, [14] [16] que estima la VS a un nivel de fuerza de cizallamiento de corte (208 segundos⁻¹). [17] Se tomó los valores de referencia del estudio de Ezekiel, [18] con el fin de segmentar la muestra en pacientes

con VS aumentada y normal, y se relacionó con 15 factores de riesgo cardiovascular a través de la t de student y chi2. Con el objetivo de conocer la prevalencia de la VS en nuestros pacientes y su variación con los factores de riesgo cardiovascular. Se realizó un análisis pos hoc con 80 pacientes diabéticos y se segmentó la muestra en tres grupos: hipertensos, diabéticos e hipertensos diabéticos. Con el fin de comparar los resultados obtenidos en hipertensos.

En el siguiente trabajo podemos encontrar como la HTA y VS pueden afectar a nuestro sistema cardiovascular y los resultados de la investigación planteada.

CAPÍTULO II.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Definición:

La presión arterial normal u óptima (PA) se define como el nivel por encima del cual se produce el daño vascular mínimo. El JNC 7 define PA normal como una presión arterial sistólica <120 mmHg y diastólica <80 mmHg. [10]

La hipertensión se define como la presión arterial verificada en el consultorio médico: con PA sistólica ≥ 140 mmHg y PA diastólica de ≥ 90 mmHg tomada en 2 ocasiones en diferentes días [10]. La zona gris entre la PA sistólica de 120-139 mmHg y diastólica de 80-89 mmHg se define como "prehipertensión. [10]

Clasificación de la presión arterial (PA) en adultos

Tabla 1 Clasificación de la presión arterial

Clasificación PA	PAS* (mmHg)	PAD* (mmHg)
Normal	<120	< 80
Prehipertensión	120-139	ó 80-89
Estadio 1	140-159	ó 90-99
Estadio 2	>160	ó > 100
HTA sistólica aislada	>140	< 90

Abreviaturas*: PAS (Presión arterial sistólica), PAD (presión arterial diastólica). Tomado de la JNC7.

Determinaciones similares pero no idénticas se indicaron en las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología (ESH/ESC) 2013, para el manejo de la hipertensión arterial (HTA). La principal diferencia es que las directrices europeas

dividen presión arterial por debajo de 140/90 mmHg en tres categorías ("óptimo", "normal" y "alta normal") en lugar de las dos categorías ("normal" y "pre-hipertensión") definido por JNC 7. [19]

Definiciones basadas en lecturas ambulatoria y domiciliaria: Cada vez más, el diagnóstico de HTA se realiza mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) o control de la presión arterial en el hogar. Si bien existe cierto debate acerca de la definición, los siguientes criterios de diagnóstico fueron sugeridos por la ESH/ESC 2013:

- Un promedio de 24 horas de 130/80 mmHg o superior
- Durante el día (despierto) promedio de 135/85 mmHg o superior
- Nocturna (dormido) promedio de 120/70 mmHg o superior

Las lecturas se correlacionan más estrechamente con los resultados de las mediciones ambulatorias durante el día que con la PA tomada en el consultorio del médico. Aunque sigue siendo controversial, la HTA puede estar definida por las lecturas de presión arterial en el hogar repetidas que promedian $\geq 135 / 85$ mmHg. [19]

Epidemiología

La importancia de la HTA como problema de salud pública radica en su rol causal de morbimortalidad cardiovascular. La prevalencia mundial en el año 2000 se estimó en 26,4%. Para el año 2001 se le atribuyen 7,6 millones de muertes prematura (13,5% del total) y 92 millones (6% del total) de años de vida saludables perdidos. [20]

Se ha estimado que la HTA es responsable del 51% de los accidentes cerebrovasculares mortales y del 45% de las muertes por coronariopatías. La PA

media ha descendido espectacularmente en casi todos los países de ingresos altos. Por ejemplo, en los Estados Unidos (EEUU), la PA sistólica media normalizada según la edad descendió de 131 mm Hg en 1980 a 123 mm Hg en 2008 en la población masculina, y de 125 mm Hg a 118 mm Hg en la femenina. [21] [20]

Hay una relación continua, consistente e independiente entre PA elevada y el riesgo de eventos cardiovasculares. Esto quedó claramente demostrado en un meta-análisis de 61 estudios prospectivos que incluyó aproximadamente 1.000.000 de personas sin antecedentes de enfermedad vascular y 12 millones de personas con riesgo entre 40 y 89 años, ocurrieron 56.000 muertes clasificadas como de origen vascular (derrame cerebral 12000, 34000 cardiopatía isquémica y 10.000 "otro vascular") y otras 66.000 muertes. [22]

En Ecuador

Según los datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), las tasas de morbilidad de las enfermedades hipertensivas entre el 2007 y 2011 en la población del Ecuador, son de 6,20 y 6,83. En el año 2011 a nivel nacional se presentan 10.429 casos con enfermedades hipertensivas, siendo la HTA primaria la que muestra el mayor número de casos, con 8.653. Del total de registros, son hombres el 58,14%.

Al analizar por grupos de edad, los más propensos a sufrir HTA son los adultos mayores, que representan el 52,39%. Sin embargo, el grupo de 36 a 64 años muestra una proporción considerable con el 40,63% de los casos registrados. [23]

La prevalencia de HTA en las edades entre 18 a 59 años es de 9.3% siendo 7.5% en mujeres y 11.2% en hombres. [7]

Patogenia

La HTA esencial o hipertensión de causa desconocida, representa más del 90% de los casos de hipertensión. [24]

El control básico de PA se realiza en base a la interacción del flujo sanguíneo y gasto cardiaco, del volumen de sangre circulante controlado por la función renal, y las resistencias vasculares periféricas, en condiciones normales estas variables son autorreguladas para mantener una presión arterial normal necesaria para la perfusión sanguínea de acuerdo a las necesidades orgánicas. [24]

La HTA es una manifestación de la pérdida de la autorregulación en la interacción de estas variables, determinando un desequilibrio entre el flujo sanguíneo y las resistencias periféricas. [24]

Representa una colección de enfermedades de base genética o síndromes con anomalías bioquímicas hereditarias. Los fenotipos resultantes pueden ser modulados por diversos factores ambientales, alterando así la severidad de la elevación de la presión de la sangre y aparición de la HTA. Muchos factores fisiopatológicos han sido implicados en la génesis de la hipertensión esencial: aumento la actividad del sistema nervioso simpático, tal vez relacionada con la exposición aumentada o la respuesta al estrés psicosocial; sobreproducción de sodio, la retención de hormonas y vasoconstrictores; a largo plazo: la ingesta elevada de sodio; ingesta inadecuada de potasio y calcio; o aumento de la secreción inapropiada de renina con el consiguiente aumento de la producción de angiotensina II y aldosterona; deficiencias de vasodilatadores, como la prostaciclina, óxido nítrico (NO), y los péptidos natriuréticos; alteración de la expresión del sistema de calicreína-quinina que afectan el tono vascular y el manejo renal de sal; anomalías de la resistencia vascular, incluyendo

lesiones selectivas en la microvasculatura renal; diabetes mellitus; resistencia a la insulina; obesidad; aumento de la actividad de factores de crecimiento vasculares; alteraciones en los receptores adrenérgicos que influyen en la frecuencia cardiaca, propiedades inotrópicas del corazón, y el tono vascular; y alteración de transporte de iones celulares. Por otra parte existen anomalías estructurales y funcionales de la vasculatura, incluyendo la disfunción endotelial, el aumento estrés oxidativo, la remodelación vascular, y disminución de la distensibilidad, que puede anteceder a la hipertensión y contribuir a su patogénesis. [25]

La hipertensión arterial es más que dos números, es un síndrome cardiovascular progresivo que se presenta a partir de etiologías complejas y correlacionadas. Los marcadores tempranos del síndrome están a menudo presentes antes que la elevación de la presión arterial se haga sostenida; por lo tanto, la hipertensión no se debe clasificar solamente por discretos umbrales de presión arterial. La progresión del síndrome se asocia fuertemente a anomalías en la función y estructuras cardiacas y vasculares, dañando el corazón, los riñones, el cerebro, la vasculatura en general, y otros órganos. [25]

Daño a órganos blanco

Riñón:

La hipertensión es un factor de riesgo para la enfermedad crónica y en etapa terminal. Puede causar directamente una enfermedad renal, que se llama nefrosclerosis hipertensiva, y acelerar la progresión de una variedad de otras enfermedades renales. [19]

La HTA es la segunda causa principal de insuficiencia renal terminal (IRC). [26] Se han propuesto dos mecanismos patogénicos. Uno comienza con los cambios en la

macro y microvasculatura renal conduciendo a la pérdida de la autorregulación renal con elevación de presión capilar intraglomerular y por consiguiente hiperfiltración, que conduce a la pérdida de proteínas transglomerular y promueve la liberación de citoquinas y factores de crecimiento de células mesangiales y las células tubulares epiteliales.

El segundo mecanismo propone la disfunción endotelial y la pérdida de endógena de vasodilatadores precipitando factores de daño hipóxico-isquémico. La consiguiente activación del Sistema renina angiotensina (SRA) intrarrenal y el aumento de la liberación de citoquinas y factores de crecimiento, con el reclutamiento de células inflamatorias que estimulan la apoptosis, causando pérdida de células renales normales y el aumento de la producción de la matriz, finalmente conducen a la progresiva fibrosis y cicatrización glomerular e intersticial. [27]

Corazón:

La circulación arterial coronaria, está compuesta de vasos que desempeñan un papel clave en el suministro de sangre al miocardio. El endotelio ayuda a mantener el tono del vaso, regula la hemostasia, actúa como barrera para materiales potencialmente tóxicos, y regula la inflamación. La disfunción endotelial, en que las arteriolas pequeñas no pueden vasodilatarse cuando es necesario, juega un papel clave en la determinación de la isquemia miocárdica y todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad isquémica del corazón. [28]

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un hallazgo frecuente y precoz en pacientes con hipertensión. HVI se asocia con una mayor incidencia de insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, muerte súbita, y accidentes cerebrovasculares. [19]

Cerebro

La HTA es el factor de riesgo más común y más importante para el accidente cerebrovascular isquémico, cuya incidencia puede ser notablemente reducido por el tratamiento antihipertensivo eficaz. [19]

La hipertensión es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la hemorragia intracerebral. [19]

Tratamiento:

Meta de Presión Arterial:

El tratamiento antihipertensivo, debe ser reevaluado y la terapia debe aumentar cada dos a cuatro semanas hasta que se logra el control de la presión arterial adecuada. Una vez que se logra el control de la presión arterial, los pacientes deben ser revalorados cada tres a seis meses para asegurar el mantenimiento del control. [29]

Según la JNC8 la meta de la PA es <140/90 mmHg para la población hipertensa general bajo la edad de 60 años, y también para los pacientes de todas las edades con diabetes o enfermedad renal crónica que no tienen severamente aumentado albuminuria. [30]

La meta de la PA <150/90 mmHg para la población general hipertensa mayores de 80 años. [30]

La meta de la PA es <150/90 mmHg para la mayoría de la población hipertensa general comprendida entre los 60 y 79 años, pero un objetivo <140/90 mmHg puede ser apropiada para algunos pacientes. [31]

Primera etapa de tratamiento

Se ofrece tratamiento farmacológico antihipertensivo a las personas menores de 80 años con hipertensión en estadio 1 que tienen uno o más de los siguientes criterios:

- Daño a órganos diana
- Enfermedad cardiovascular establecida
- Enfermedad renal
- Diabetes
- Un riesgo cardiovascular de 10 años equivalente a 20% o mayor.
- Ofrecer tratamiento antihipertensivo a personas de cualquier edad con HTA en estadio 2.

Para las personas menores de 40 años con hipertensión en estadio 1 y sin evidencia de daño a órganos diana, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal o diabetes, existe la posibilidad de solicitar la evaluación especializada de causas secundarias de hipertensión y una evaluación más detallada de los posibles daños a órganos diana. [29]

Ofrecer a las personas menores de 55 años tratamiento antihipertensivo con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueador del receptor de la angiotensina-II (ARA), pero no los dos. [29]

Para las personas mayores de 55 años, y negros de origen africano sin importar la edad, se entrega tratamiento antihipertensivo con un bloqueador de los canales de calcio (BCC). Si un BCC no es adecuado, a causa de edema o intolerancia, o si hay evidencia de insuficiencia cardíaca o un alto riesgo de insuficiencia cardíaca, ofrecer un diurético tiazida. [29]

Los betabloqueantes no son un tratamiento inicial preferido para la hipertensión. Sin embargo, pueden considerarse en personas jóvenes, en particular: aquellos con intolerancia o contraindicación a IECA o ARA II, mujeres en edad fértil o personas con evidencia de mayor impulso simpático. [29]

Si se inicia el tratamiento con un beta-bloqueante y se requiere un segundo fármaco, agregar un bloqueador del canal del calcio en lugar de un diurético para reducir el riesgo de desarrollar diabetes de la persona. [29]

Segunda etapa de tratamiento

Si la presión arterial no está controlada por el paso 1 del tratamiento, ofrecen etapa de tratamiento 2 con un BCC en combinación con un inhibidor de la ECA o un ARA II. Para negros de origen africano o familia del Caribe, considere un ARA II, en lugar de un IECA, en combinación con un BCC. [29]

Tercera etapa de tratamiento

Si es necesario un tratamiento con tres fármacos, la combinación de un IECA o ARA II, bloqueadores del canal del calcio y diuréticos tiazidíco. [29]

VISCOSIDAD SANGUINEA

Definición

La viscosidad sanguínea es una medida de la resistencia de la sangre a fluir, que es alterada por cualquiera de la tensión de cizallamiento. [16]

La viscosidad es una propiedad intrínseca de un fluido, relacionada con la fricción interna de las capas de fluido adyacentes que se deslizan una sobre otra. Esta fricción interna contribuye a la resistencia al flujo. Las interacciones entre capas de

fluido dependen de la naturaleza química del fluido, y si su composición es homogénea o heterogénea. El agua se comporta como un fluido newtoniano, que en condiciones no turbulentas, por ser homogénea, su viscosidad es independiente de la velocidad de flujo (es decir, no cambia con los cambios en la velocidad). Aunque plasma está compuesto principalmente de agua, también contiene otras moléculas tales como electrolitos, proteínas (especialmente albúmina), y otras macromoléculas, debido a diversas interacciones moleculares, el plasma tiene una viscosidad mayor que el agua.

La viscosidad sanguínea añade además, elementos formados como glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. De estos elementos formados, los glóbulos rojos tienen el mayor efecto sobre la viscosidad en condiciones normales.

Otro factor importante que influye en la VS es la temperatura. Cuando la sangre se enfría, se hace "más espesa" y fluye más lentamente. Por lo tanto, hay una relación inversa entre la temperatura y la viscosidad. [3]

La viscosidad de la sangre normal (VS) es de aproximadamente $3,5 \times 10^{-2}$ P o de $3,5 \times 10^{-3}$ Pa-s (Pascal/seg) [1poise (P) = 1dina/s/cm² equivale a 10 pascales-seg (Pa-s)]; esto está directamente relacionado con el hematocrito.

Cuanto mayor la viscosidad de un fluido, más se suaviza el movimiento del mismo. A bajas velocidades éste fluye a lo largo de líneas regulares; este patrón de flujo se llama *laminar*. [32]

Viscosidad de la sangre se determina por la viscosidad del plasma, hematocrito, deformabilidad de los eritrocitos y agregación eritrocitaria. La viscosidad del plasma y el hematocrito juegan los papeles más importantes y son regulados directamente por el cuerpo. [33]

La viscosidad del plasma

Se refiere a la viscosidad de la matriz celular de la sangre. La viscosidad del plasma es casi dos veces mayor que la del agua, lo cual es debido a macromoléculas disueltas.

Su tamaño, estructura, concentración, e interacción con el solvente, determinan su rol relativo. Un determinante importante de la viscosidad del plasma es el estado de hidratación, y hay muchos otros. Macromoléculas alargadas, asimétricas e hidratadas tales como el fibrinógeno y las inmunoglobulinas tienen la mayor capacidad para aumentar la viscosidad del plasma. Albúmina con su geometría esférica más pequeña, tiene menos efecto sobre la viscosidad del plasma, sin embargo, debido a su gran concentración en plasma, es relevante para la viscosidad plasmática también. Lipoproteínas, es decir, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), y lipoproteínas de alta densidad (HDL) afectan a la viscosidad del plasma. Las LDL son positivamente, las HDL son negativamente asociadas con la viscosidad del plasma. Las lipoproteínas están compuestas de colesterol, triglicéridos, fosfolípidos y apolipoproteínas (APO). Las APO permiten la solubilidad de los lípidos y son moduladas principalmente por la transcripción genética hepática. [33]

Hematocrito

El hematocrito es regulado por la eritropoyetina (EPO). Los principales centros de producción son los riñones y, en menor grado, en el hígado. La baja tensión de oxígeno intracelular, que parece ser detectada por una proteína flavoheme, es el estímulo principal para la EPO. [33]

Deformabilidad de los eritrocitos

Se refiere a la capacidad de los glóbulos rojos para doblarse sobre sí mismos, con el fin de atravesar los capilares. A mayor deformabilidad menor viscosidad sanguínea. Los glóbulos rojos jóvenes se deforman más que los glóbulos rojos más viejos. Deformabilidad eritrocitaria es, después del hematocrito, el segundo factor determinante más importante de la viscosidad de la sangre. [33]

Agregación eritrocitaria

Es la tendencia de los glóbulos rojos para atraerse y pegarse entre sí. Hay numerosos factores que pueden aumentar la agregación. La VS se correlaciona directamente tanto con la agregación como con la viscosidad del plasma. [33]

Fórmula de la VS

La VS a 208 segundos⁻¹ de tensión de corte, se calcula mediante una fórmula previamente validada que tiene en cuenta las proteínas plasmáticas (TP) y hematocrito (HCT):

$$\begin{aligned} & \textit{Viscosidad sanguínea (208 segundos}^{-1}\text{)} \\ & = [0,12 \times \textit{hct}] + [0,17 \times (\textit{tp} - 2,07)] \end{aligned}$$

Donde hct es el hematocrito (%) y tp es la concentración de proteínas en el plasma (g/dl). La unidad de viscosidad es la centipoises (cP) correspondiente a la relación de la velocidad de cizallamiento de sangre a la velocidad de cizallamiento de agua. La fórmula ha sido validada en adultos sanos a través de un rango de hct (32% -53%) y las TP (5.4 a 9.5 g / dL) y permite la estimación de la viscosidad de la sangre a un nivel de esfuerzo de corte (208 segundos⁻¹) por 2 razones: En primer lugar, la correlación entre la viscosidad estimada y la real es más fuerte en los niveles altos,

y en segundo lugar, los altos niveles de estrés de cizallamiento corresponden a la hemodinámica en arteriolas y vasos precapilares donde es más probable que influya la viscosidad [11]

Para calcular el valor una manera sencilla es midiendo el tiempo que demora una cantidad determinada de sangre en recorrer un segmento de tubo, a temperatura y presión constante. En un estudio analizan 100 muestras de sujetos normales, de acuerdo a parámetros determinados al inicio del estudio. Concluyen que los valores expresados en viscosidad relativa similares a los encontrados en viscosímetros otros estudios. El promedio 4,5 u de viscosidad sanguínea para hombres y mujeres. [17]

Valores de referencia

En Australia hicieron un estudio donde en primer lugar, se determinó la VS a alta tensión de cizallamiento, a partir de L HCT y TP, según la fórmula previamente validada.

Cuando HCT = hematocrito (%) y TP = proteínas totales en suero (g/L)

Con el fin de ser capaz de obtener niveles anormalmente bajos hasta niveles anormalmente altos, se determinó la VS con niveles de hematocrito desde 15% hasta 66% y los niveles de proteína de 40 g/L hasta 90 g/L.

Una segunda fase de análisis para determinar las desviaciones estándar con el fin de definir y recomendar los rangos de referencia. Se utilizaron los datos identificados (n = 76.912) de Patología del Suroeste en el período de enero 2006 a diciembre 2008. Todos los datos tenían registros disponibles de HCT y PT concomitantemente obtenidos a partir de una flebotomía.

Presunción de valores normales de la VS: Se racionalizó de que la VS se deriva de HCT y TP, la normalidad de estos dos parámetros pueden encontrar la VS normal.

Los pares de hematocrito nivel más bajo aceptable de 37% y la proteína total de 60 g/L correspondiente al valor de VS 14,29 Sec-1 y el hematocrito más alto aceptable nivel de 54% y la proteína total de 78 g/L correspondiente a VS valor de 19.39 Sec-1 fueron respectivamente tomados como límites presuntivos inferior y superior para la VS. Con la determinación de las dos desviaciones estándar de la media y la distribución normal basada en la curtosis, se definieron los rangos normales y subnormales. [18]

Rango de referencia normal = media \pm 2DE = 17,01 \pm (2 x 1,00) = 15,01 a 19,01

Teniendo en cuenta los límites inferior y superior presuntivos de 14,29 a 19,3, y conseguido el rango normal recomendable, se obtienen los siguientes valores de referencia:

Nivel críticamente bajo: \leq 14.28 (208 Sec-1)

Bajo nivel subnormal: 14,29 a 15,00 (208 Sec-1)

De alto nivel subnormal: 19,02 a 19,39 (208 Sec-1)

Nivel crítico alto: \geq 19.40 (208 Sec-1) [18]

La VS como factor de riesgo cardiovascular

La PA se relaciona con la tensión de la pared vascular como se representa por la ecuación de Young-Laplace: tensión = presión arterial x radio del vaso / espesor de pared. Fórmula que demuestra la relación directa de la VS y la hipertensión comprobado por Letcher y sus colegas. La hiperviscosidad crónica aumenta la carga

mecánica sobre los elementos elásticos de la vasculatura, dando lugar a aceleración de la fatiga mecánica, reducción del desempeño vascular, y en última instancia fracaso de los elementos vasculares. Otro ejemplo de incesante retroalimentación positiva es: la disminución de la distensibilidad arterial da como resultado una presión de pulso ampliada, aumento de la tensión de la pared, la rigidez arterial activada, aumentando aún más la presión del pulso, etc. El aumento de la rigidez aórtica aumenta la velocidad de la sangre a través de la aorta, lo que aumenta el número de Reynolds; el parámetro que describe la probabilidad de desarrollar corrientes turbulentas en las zonas de cizallamiento del árbol vascular. El aumento de velocidad de la sangre arterial y el desarrollo de las zonas de separación del flujo y corrientes turbulentas en las arterias, es la segunda vía por la que los factores de riesgo aceleran la aterosclerosis. La viscosidad es inversamente proporcional a Reynolds número ($Re = \text{velocidad de la sangre} \times \text{diámetro del vaso} \times \text{densidad del fluido} / \text{viscosidad dinámica}$) y si disminuye atribuye el desarrollo de las áreas de corrientes turbulentas y de bajo cizallamiento en el árbol vascular por ende aumentar la VS. Sin embargo, el aumento de velocidad de la sangre disminuirá la VS debido al menor cizallamiento, así como un aumento en el número de Reynolds (un aumento del numerador con un denominador decreciente). [3]

La patogénesis de varias enfermedades cardiovasculares importantes, incluyendo la aterosclerosis, la hipertensión y el síndrome metabólico, no se entiende ampliamente debido a que el papel de la viscosidad de la sangre se pasa por alto. Lipoproteínas de baja densidad aceleran la aterosclerosis mediante el aumento de la viscosidad sanguínea en las zonas de bajo flujo o de cizallamiento, lo que predispone a la trombosis. Las placas ateroscleróticas se organizan en trombos murales, según lo propuesto por Duguid en la mitad del siglo XX. La lipoproteína de alta densidad protege contra la aterosclerosis mediante la disminución de la viscosidad sanguínea

en esas áreas. La VS, por lo menos, contribuye a la hipertensión por aumento de la resistencia vascular sistémica. Debido a que el flujo es inversamente proporcional a la viscosidad, hiperviscosidad disminuye la perfusión y la utilización de glucosa por el músculo esquelético, lo que contribuye a la hiperglucemia en el síndrome metabólico. La flebotomía terapéutica reduce la presión arterial y los niveles de glucosa en suero en el síndrome metabólico mediante la mejora de la viscosidad sanguínea. [16]

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Ateroesclerosis:

Las placas ateroscleróticas organizan trombos murales. El desarrollo de placas ateroscleróticas parece tener su origen en la infancia. Con el tiempo, se produce en el endotelio acumulación de lípidos, células de músculo liso, macrófagos espumosos, y finalmente, cristales de colesterol con o sin de calcio. Continúa la progresión, se forma una placa, que sobresale dentro del lumen del vaso. Desafortunadamente, si una placa se rompe, se forma un trombo. Cada vez es más evidente que las placas ateroscleróticas se desarrollan preferentemente en áreas de bajo cizallamiento. Se forma un trombo espontáneamente en este entorno de bajo cizallamiento porque disminuye la expresión de moléculas dependientes del cizallamiento endotelial antiplaquetarios tales como óxido nítrico y prostaciclina (prostaglandina I₂). En las arterias, por lo general los trombos se localizan en una parte de la pared del vaso, en lugar de ser oclusivos debido a la velocidad más alta del flujo sanguíneo contra la pared opuesta, protegiendo de una condición trombótica. Así, estos trombos se llaman mural o "parietal". A raíz de la organización en una placa aterosclerótica, esta obstrucción parcial provoca un aumento de velocidad en post obstrucción de la sangre, creando un espacio de separación de flujo y de bajo cizallamiento distal a la

obstrucción. Esta zona de relativa estasis limitará la oxigenación del endotelio subyacente, que conduce a la ulceración o potencial erosión y posterior trombosis oclusiva.

El reconocimiento de las placas ateroscleróticas como trombos murales organizados es crucial, ya que elimina la necesidad de forzar una relación de causa y efecto con estrías grasas. La relación que existe entre las estrías grasas y las placas ateroscleróticas es problemática: estrías grasas están universalmente presentes en la infancia, independientemente de la prevalencia de las placas ateroscleróticas en la población adulta, y se resuelven de manera rutinaria sin secuelas. En los determinantes patobiológicos de aterosclerosis en el Estudio de la Juventud en sujetos de 30-34 años de edad, el porcentaje de la superficie de la íntima que contiene estrías grasas en la aorta abdominal (27,8%) es mucho mayor que en la coronaria derecha (6,9%), y sin embargo la superficie ocupada por las placas ateroscleróticas es casi iguales en los dos (8,3% en comparación con 5,7%). En la aorta torácica, 20,1% de la íntima contiene estrías grasas, y sólo el 0,8% contenía placas ateroscleróticas. Estos datos deberían aumentar duda acerca de una simple relación de causa y efecto de colesterol y la aterosclerosis. [3]

La idea de que una placa aterosclerótica es un trombo mural organizado fue ampliamente aceptada antes de que la hipercolesterolemia sea un factor de riesgo para la aterosclerosis. La teoría hemoreológica y hemodinámica de la aterogénesis reconcilia el hecho que, las placas ateroscleróticas se desarrollan de trombos murales organizados y la hipercolesterolemia es un factor de riesgo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

NO MODIFICABLES

1. **Edad:** La importancia pronóstica de la hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular parece ser dependiente de la edad. La presión sistólica es el mayor predictor de riesgo en los pacientes mayores de 50 a 60 años. Cuando son menores de 50 años, la presión arterial diastólica es un mejor predictor de mortalidad que las lecturas de la presión sistólica [19]
2. **Sexo:** Está bien establecido que los hombres de cualquier edad tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares que las mujeres premenopáusicas. El aumento significativo del riesgo de una mujer después de la menopausia se ha catalogado debido a la disminución de los niveles de estrógenos, con la consiguiente pérdida de sus efectos protectores. Los estudios demuestran que las mujeres que han tenido histerectomía (menopausia quirúrgica) están en mayor riesgo de enfermedad cardiovascular independientemente de si mantienen sus ovarios. [36]
3. **Antecedentes familiares:** La hipertensión es dos veces más común en personas que tienen uno o dos padres hipertensos, y múltiples estudios epidemiológicos sugieren que los factores genéticos representan aproximadamente el 30 por ciento de la variación en la presión arterial en diferentes poblaciones [19]

MODIFICABLES

4. **Dislipidemia:** Las lipoproteínas, que contienen ambas proteínas y lípidos, son esenciales para ayudar en el transporte de las grasas en nuestra la sangre a todos los tejidos corporales. Las lipoproteínas se clasifican según su densidad, como muy baja, media, baja densidad y de alta densidad.

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) tiene una partícula diámetro de 21,8 a 27,5 nm que es lo suficientemente grande como para unirse simultáneamente a dos eritrocitos con una separación entre los eritrocitos de aproximadamente 18 nm debido a su carga superficial electronegativa, aumentando la agregación eritrocitaria y con eso la VS a velocidades de cizallamiento bajas. La lipoproteína de alta densidad (HDL), que tiene un diámetro de partícula de 8.6- 10,1 nm, es demasiado pequeño para unirse simultáneamente dos eritrocitos. Más bien, compite con LDL para la unión de los eritrocitos. HDL disminuye la viscosidad sanguínea, enfatizando aún más la importancia de elevar los niveles de HDL, que puede ayudar en la protección contra la aterosclerosis vascular. [3]

En la población ecuatoriana de 10 a 59 años la prevalencia de hipercolesterolemia determinada a partir del colesterol mayor a 200 mg/dl es de 24.5%. Incrementa de forma importante con la edad que para el quinto decenio de vida es de 51.1%. La presencia de valores elevados de C-LDL colesterol indica el mayor riesgo de daño en las paredes arteriales (ateromas) y se delimita a partir de 100 mg/dl para todas las edades. En el grupo de 10 a 59 años la prevalencia es 19.9% [7]

Con respecto a valores de triglicéridos cuyo valor alterado es mayor que 150 mg/dl la prevalencia nacional es de 28.7%, 33.3% en hombres y 23.7% en mujeres. Para el grupo de 10 a 19 años es de 11.1% mientras que para el cuarto decenio de la vida es 44.7%. [7]

5. **Tabaquismo:** Es un riesgo importante y establecido para el infarto de miocardio y otros eventos coronarios, incluyendo angina de pecho. Los mecanismos por los que el consumo de cigarrillos acelera la aterosclerosis y precipita eventos coronarios agudos son complejas. Los principales

responsables son productos de la combustión, incluyendo productos químicos oxidantes, acroleína, butadieno, metales (tales como cadmio), hidrocarburos aromáticos policíclicos, partículas y monóxido de carbono. Productos químicos oxidantes aumentan los radicales libres, incremento en la peroxidación de lípidos, y contribuyen a varios mecanismos potenciales de la enfermedad cardiovascular e la inflamación, la disfunción endotelial, la oxidación de LDL y la activación de plaquetas. La nicotina también puede contribuir a eventos coronarios agudos. [37]

6. **Obesidad:** El índice de masa corporal (IMC) es la forma más práctica para evaluar el grado de obesidad, aunque no es sensible a la composición corporal. Se calcula a partir de la altura y el peso de la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso corporal (en kg)} \div \text{cuadrado de la estatura (altura en metros)}$$

El sobrepeso se define como un IMC entre 25 y 29,9 kg/m² y la obesidad como un IMC de 30 kg/m² o más.

Los sujetos con un IMC de 26 a 30 kg / m² se pueden describir como de bajo riesgo, mientras que aquellos con un IMC de 31 a 35 kg / m² están en riesgo moderado. [38] Estudios de análisis univariado han demostrado una relación lineal y longitudinal entre la obesidad y la incidencia de enfermedad coronaria, pero la relación ha sido más incierta, en los análisis multivariados que incluyeron los lípidos séricos, la diabetes y la hipertensión. Como ejemplo, el estudio del corazón de Munster (PROCAM) siguió 16.288 hombres y 7.325 mujeres por siete años. Hubo una relación positiva entre el IMC y otros factores de riesgo de cardiopatía coronaria, incluyendo la edad, el colesterol sérico total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), y la presión arterial sistólica y diastólica, además de los marcadores de inflamación y la trombosis. El

aumento de muerte por cardiopatía coronaria asociada con el IMC se presentó mediada por estos factores de riesgo. [38] Por el contrario, otros estudios han encontrado que la obesidad es un factor de riesgo cardiovascular independiente. [38]

7. Enfermedad Renal Crónica (ERC): Según KDOQI y guías KDIGO se define por la presencia de daño renal o disminución de la función renal durante tres meses o más, independientemente de la causa. La persistencia del daño o disminución de la función durante al menos tres meses es necesario para distinguir la ERC de una enfermedad renal aguda. La disminución de la función renal se refiere a una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG), que se estima por lo general usando la creatinina sérica y una de las varias ecuaciones disponibles. [39]

Ecuación de Cockcroft-Gault: permite estimar la depuración de creatinina a partir de la creatinina sérica en un paciente con una creatinina sérica estable.

$$\text{CCr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{Peso [kg]}}{\text{Cr [mg/dL]} \times 72}$$

Esta fórmula tiene en cuenta los supuestos de que la producción de creatinina disminuye con la edad, y es mayor en las personas con mayor peso. Sin embargo, esta ecuación se desarrolló en un punto en la historia en que la obesidad era mucho menos común. En la era actual, el peso aumentado puede significar una mayor masa grasa, y no mayor masa muscular. Para las mujeres, la fórmula requiere la multiplicación por 0,85 para tener en cuenta la masa muscular más pequeña en comparación con los hombres. [39]

Utilizar la ecuación de Cockcroft-Gault con valores de creatinina da lugar a una sobreestimación del 10 al 40 por ciento de aclaramiento de creatinina. [39]

La hipertensión está presente en aproximadamente el 80 a 85 por ciento de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). La prevalencia de la HTA es elevada en pacientes con daño renal y una tasa de filtración glomerular normal, y aumenta adicionalmente cuando la tasa de filtración glomerular disminuye. [40]

La clasificación de la falla renal:

Tabla 2 Clasificación de la Insuficiencia renal crónica.

<i>Estadios de TFG*</i>	<i>FG (mL/min/1.73 m2)</i>	<i>Términos</i>
<i>G1</i>	>90	Normal or alto
<i>G2</i>	60 to 89	Levemente disminuido
<i>G3a</i>	45 to 59	Leve a moderadamente disminuido
<i>G3b</i>	30 to 44	Moderada a severamente disminuido
<i>G4</i>	15 to 29	Severamente disminuido
<i>G5</i>	<15	Falla renal
<i>Estadios de albuminuria</i>	<i>IEA* (mg/day)</i>	<i>Términos</i>
<i>A1</i>	<30	Normal o levemente aumentado
<i>A2</i>	30 to 300	Moderadamente aumentado
<i>A3</i>	>300	Severamente aumentado

Abreviaturas: *TFG: tasa de filtrado glomerular FG: filtrado glomerular: IEA: índice de excreción de albumina [39]

CAPÍTULO III.

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestra

Se cuenta con una cohorte de 180 pacientes con diagnóstico de HTA, se calcula la muestra con la siguiente fórmula [34] [35]:

$$n = \frac{N\sigma^2Z^2}{(N-1)e^2 + \sigma^2Z^2}$$

n = total de la población = 180

Z = 1,96 (si la seguridad es del 95%)

e = 0.05

σ = 0.5

$$n = \frac{180 * 0.5^2 * 1.96^2}{(180 - 1) 0.05^2 + 0.5^2 * 2.58^2} = 123$$

Sin embargo, para mejorar la validez del estudio se analiza a 134 pacientes, obtenidos sin aleatorización.

Tipo de estudio

Es un estudio transversal analítico comparativo entre la viscosidad sanguínea y los factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

Recolección de la información

La información fue obtenida a través de la consulta externa de Medicina Interna. Se tomaron los datos demográficos y clínicos relevantes de las historias clínicas que

incluían: edad, sexo, etnia y antecedentes patológicos personales de hipertensión y hábitos perniciosos como tabaquismo.

Se recolectó los datos de las presiones arteriales tomadas en un estado basal bajo las normas recomendadas por la JNC7 [10], durante las últimas 3 citas del año 2014, y se calculó el promedio de las mismas. Se tomó la talla y el peso inicial del año en curso para el cálculo del Índice de masa corporal (IMC).

Se recogieron los datos de los exámenes de sangre, realizados en los meses de julio-agosto del presente año. Los exámenes de laboratorio incluían: biometría hemática, proteínas totales, colesterol total, C-HDL, C-LDL, triglicéridos, creatinina, ácido úrico y microalbuminuria.

Criterios de exclusión

Se excluyeron a pacientes menores de 40 y mayores de 90 años. Pacientes con: insuficiencia cardíaca (IC) documentada por ecocardiograma con evidencia de una fracción de eyección menor al 40% y alteración de la relajación, distensibilidad, llenado del ventrículo izquierdo, o clínica que cumpla con los criterios de Framinhan de IC documentados en la historia clínica [53]. Además se excluye a pacientes con cardiopatía isquémica documentada y enfermos pulmonares crónicos identificados por espirometría con un cociente FEV1/FVC menor de 70 o clínica documentada en la historia clínica, de al menos tres de los siguientes síntomas: disnea de esfuerzo, tos crónica, expectoración habitual, bronquitis y/o sibilancias. [52].

Análisis de datos

De una población de 180 pacientes diagnosticados de HTA, se analizó la muestra de 134, de los cuales por criterios de exclusión se seleccionaron a 132.

Se presentan los análisis estadísticos descriptivos de la muestra; para variables de cantidad a través de la mediana, media, desviación estándar, rango intercuartílico, coeficiente de asimetría y curtosis; para variables categóricas se utiliza proporciones. [34]

Se analizó los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) disponibles: edad dependiendo del sexo, antecedente patológico familiar, tabaquismo, dislipidemia, obesidad y daño renal; y se seccionó la muestra del 1 al 6 según la frecuencia de los FRCV.

Se comparó los grupos de FRCV con los valores de la VS. Y a través de la prueba de Kruskal Wallis [9] [14]. Se aceptó un valor de p menor de 0.05 como significativo.

Se segmentó la muestra entre pacientes con la viscosidad sanguínea normal y aumentada según los rangos de referencia del estudio de Ezekiel [18].

Para comparar a los pacientes con viscosidad normal y elevada, entre variables cualitativas, se utiliza el contraste estadístico χ^2 con corrección de Yates, de ser necesario. Para las relaciones de dependencia entre variables cuantitativas, se usará la t de Student o la U de Mann-Whitney según la distribución de los datos, se acepta un valor de p menor de 0.05 como significativo [9].

En el análisis Pos-Hoc se contó con 89 pacientes diabéticos y se seleccionó 80, para el análisis de la muestra, se utilizan los mismos métodos estadísticos mencionados.

Finalmente disponíamos de 35 pacientes diabéticos, 132 hipertensos y 45 diabéticos hipertensos, y a través de la prueba estadística de Kruskal Wallis se investigó las diferencias de la VS y de todas las variables disponibles [14]. Se tomó como significativo a la p menor a 0.05 [9].

CAPÍTULO IV.

RESULTADOS

La cohorte seleccionada es de 132 pacientes adultos, entre 41 y 89 años de edad, 83% (n= 109) son mujeres, la media del tiempo de enfermedad es de 7 (+/- 9) años. Fuman el 11% (n=14). La media de presión arterial es 114/78 mmHg. Las características clínicas y demográficas de se encuentran resumidas en las tablas 3, 4.

El hematocrito tiene una media de 45,8%(+/- 3.4). Las proteínas totales tienen una media de 7,5 g/dl (+/- 0,6). Se calcula la viscosidad sanguínea cuya media es 17,9 (+/- 1,04) y su rango va de 15,06 a 20,8 (normal: 15,01-19,01) [18]. En el presente estudio se encontró que 18 pacientes (14%) presentan la viscosidad elevada según el estudio de Ezekiel [18]

Tabla 3 Características clínicas y demográficas de 132 pacientes adultos con HTA, Julio-Agosto 2014

Variable	Categoría	Porcentaje (%)	n=132
Sexo	M/F	17/83	22/110
Años de Dg (años)	< 5/ >5 ^a	24/76	32/100
Edad de Dg (años)	F < 65/>65 ^a	83/17	91/19
	M < 55/>55 ^a	14/86	3/19
APF*		73/27	96/36
Tabaco	Si/No	11/89	14/118
Microalbuminuria		92/8	122/10
PAS (mmHg)	Óptima/Alta/HTA	71/24/5	93/32/7
PAD (mmHg)		96/4/0	127/5/0
IMC (kg/m ²)	A/S/O	17/40/42	23/53/56
Colesterol (mg/dl)	Normal/Elevada	37/63	49/83
C-HDL (mg/dl)		84/16	111/22
C-LDL (mg/dl)		32/68	90/42
TG (mg/dl)		62/38	82/50
Creatinina (mg/dl)		28/78	37/95
Ac. úrico (mg/dl)		69/31	91/41
Cl Cr SC (ml/min/1,73 m ²)	**1	12	16
	**2	49	64
	**3	36	47
	**4	4	1
Hct. (%)		10/67/23	13/89/30
Proteínas (g/dl)	B/N/E	7/89/4	9/118/5
VS (208sec-1)	Normal/Elevada	14/86	114/18

*APF: Antecedente patológico familiar, a: años, M: masculino, F: femenino, A: adecuado, S: sobrepeso, Obesidad. B: bajo N: normal, E: elevado, **Estadio, PAS, presión arterial sistólica, PAD, presión arterial diastólica, IMC: índice de masa corporal,

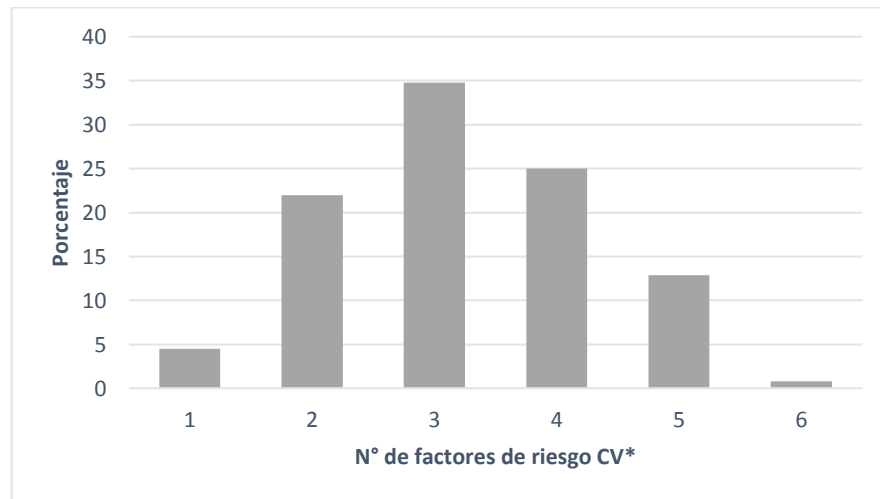
Tabla 4 Características demográficas de 132 pacientes adultos con HTA, Julio-Agosto 2014

Variable N=132	Mediana	Media(DS)	RIQ	Asimetría	Curtosis
Edad (años)	63	64 (+/-12)	19	0,3	-0,8
Edad de dg (años)	53	54 (+/-13)	20	0,0	-0,5
Tiempo de enf (años)	7	10 (+/-9)	10	1,4	1,5
IMC (kg/m ²)	28,9	29,7 (+/-4.9)	7	0,5	0,0
PAS (mmHg)	114	116 (+/-11)	10	0,8	1,5
PAD (mmHg)	70	70 (+/-5)	6	0,0	2,5
Hematocrito (%)	45,9	45,9 (+/-3.4)	4	0,6	0,7
Creatinina (mg/dl)	1,1	1,1 (+/-0.3)	0	2,4	14,3
Ácido úrico (mg/dl)	5,6	5,9 (+/-1.9)	2	0,5	0,3
CT (mg/dl)	218	221 (+/-52)	60	0,7	0,5
C-HDL (mg/dl)	59	62 (+/-14)	16	1,0	0,9
C-LDL (mg/dl)	118	121 (+/-43)	57	0,3	-0,3
TG (mg/dl)	162	193 (+/-89)	109	1,4	2,9
Proteínas (g/dl)	7,6	7,5 (+/-0.6)	1	-0,3	-0,4
Viscosidad	18,01	17,9 (+/-1)	1,6	-0,2	-0,2
Cl Cr SC(ml/min/1,73 m ²)	56,1	57,4 (+/-20)	25	1,0	2,9

Abreviaturas: dg: diagnóstico; enf: enfermedad; IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; mmHg: milímetros de mercurio; CT: Colesterol total; C-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad; TG: Triglicéridos; Cl Cr: Clearance de Creatinina corregido por superficie corporal. DS: desviación estándar.

Se analizaron los siguientes factores de riesgo cardiovascular (FRCV): edad, antecedente patológico familiar, tabaquismo, dislipidemia, obesidad y daño renal (N° de factores de riesgo (FR) / 6). Como se muestra en el gráfico 1 de los 132 pacientes, el 5% (n=6) tenían solo 1 FR, 22% (n=29) tenían 2 FR, 35% (n=46) 3 FR, 25% (n=33) 4 FR, 13% (n=17) tenían 5 FR y solo 1% (n=1) tiene 6 FR.

Gráfico 1 Porcentaje de factores de riesgo cardiovascular de 132 pacientes adultos con HTA. Abreviatura: *CV: cardiovascular



A través del contraste estadístico Kruskal Wallis se demuestra que la VS es mayor según el número de FRCV ($p=0.001$). Según lo referido en la tabla 6 y gráfico 2.

Gráfico 2 Diagrama de cajas y bigotes de la viscosidad sanguínea con el número de factores de riesgo cardiovascular.

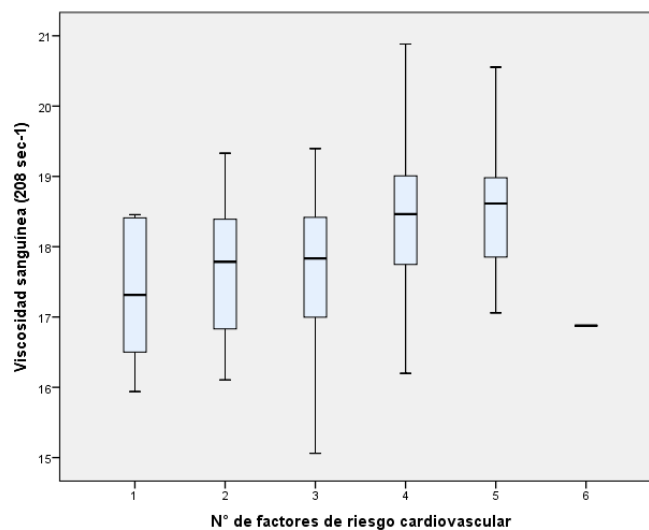


Tabla 5 Datos estadísticos descriptivos de la viscosidad sanguínea según el número de FRCV en 132 pacientes con HTA, julio-agosto 2014

<i>N° de FRCV</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>Chi2</i>	<i>p</i>
<i>N</i>	6	29	46	33	17	1		
<i>Media de VS</i>	17.32	17.66	17.70	18.41	18.53	16.88	19.59	0,001*
<i>Media rango</i>	44.67	56.16	57.72	82.95	86.18	24		

*estadísticamente significativo $p < 0.05$.

Se concluyó que la creatinina, ácido úrico, CT y C-LDL es mayor en pacientes con la viscosidad aumentada. Y que el CI Cr es mayor en pacientes con viscosidad normal en la tabla 6.

La VS aumentada no presenta asociación con la edad, sexo, edad de diagnóstico, años de enfermedad, antecedentes familiares, tabaquismo, índice de masa corporal, presiones sistólica y diastólica, C-HDL y triglicéridos y microalbuminuria.

La media de creatinina en los pacientes con viscosidad normal se encuentra en 1,1mg/dl y en 1,4 mg/dl en los que tienen viscosidad aumentada. Las medias del ácido úrico, CI Cr SC y lípidos se encuentran en la tabla 6.

Tabla 6 Factores de riesgo cardiovascular en relación con la viscosidad sanguínea categorizada de 132 pacientes adultos con HTA, Julio-Agosto 2014

<i>Factor de riesgo</i>	<i>VISCOSIDAD NORMAL 114</i>	<i>VISCOSIDAD AUMENTADA 18</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
<i>Edad (años)</i>	63	65	0,67	0,507
<i>Edad de dg (años)</i>	54	52	0,65	0,518
<i>Tiempo de enf (años)</i>	9,7	13,8	1,91	0,059
<i>IMC (kg/m2)</i>	29,4	31,1	1,48	0,155
<i>PAS (mmHg)</i>	116	119	1,18	0,240
<i>PAD (mmHg)</i>	69	71	1,11	0,270
<i>Creatinina (mg/dl)</i>	1,1	1,4	3,13	0,002*
<i>Ácido úrico (mg/dl)</i>	5,7	6,8	2,15	0,033*
<i>CT (mg/dl)</i>	217	250	2,64	0,009*
<i>C-HDL (mg/dl)</i>	61	65	0,94	0,351
<i>C-LDL (mg/dl)</i>	117	144	2,50	0,014*
<i>TG (mg/dl)</i>	191	203	0,53	0,600
<i>Cl Cr SC (ml/min/1,73 m2)</i>	58,9	47,5	2,29	0,023*

*estadísticamente significativo p<0.05

Análisis post-hoc

Se dispone de una cohorte de 80 pacientes diabéticos, entre 41 y 87 años, la media de edad es 63 años (+/- 12), 69% (n=55) pacientes son de sexo femenino. Y el 56% (n=45) presentan además hipertensión arterial. Fuman el 8%. La media de la presión arterial es 120/70 mmHg.

El hematocrito es de 45.3% (+/-4.8) y las proteínas totales con una media de 7 g/dl (+/-0,7). Con la fórmula de Ezekiel [18] se obtuvo la VS con una media de 17.06 (+/- 1.4) con un rango de 15.01 a 20.31. La VS está alterada en el 9% (n=7).

Los datos demográficos de la población están resumidos en la tabla 7 y 8.

Con los datos clínicos y demográficos y la VS dividida entre normal y aumentada no se hallaron relaciones de dependencia a través de los contrastes estadísticos: chi2 y t de student.

Tabla 7 Características clínicas de 80 pacientes adultos con DM, Agosto 2014

Variable N=80	Categoría	%	N
Sexo	Masculino	31	25
	Femenino	69	55
HTA	Si	56	45
	No	44	35
Tabaco	Fuma	9	7
	No fuma	73	58
	Ex fumador	19	15
Microalbuminuria	Positiva	21	17
	Negativa	78	63

Tabla 8 Características demográficas de 80 pacientes adultos con DM, Agosto 2014

Variable N=80	Mediana	Media	RIQ	Asimetría	Curtosis
Edad (años)	63.00	62.8 (+/-12)	18	0.0	-0.9
Tiempo de enf (años)	7.50	9.73(+/-8.6)	11	1.3	1.4
IMC (kg/m2)	28.3	28.7 (+/-3.8)	4.6	.5	.5
PAS (mmHg)	117	120 (+/-14.2)	15	1.6	4.1
PAD (mmHg)	70	70 (+/-7.3)	7	0.0	2.7
Hematocrito (%)	45.8	45.3 (+/-4.8)	6.3	-0.2	1.6
Creatinina (mg/dl)	0.9	1.0 (+/-0.4)	0.4	2.7	9.9
Ácido úrico (mg/dl)	4.8	5.1 (+/-1.9)	2.7	0.7	-0.3
CT (mg/dl)	187	191 (+/-45.6)	59	0.7	0.5
C-HDL (mg/dl)	67	69 (+/-17.5)	17	2.1	7.2
C-LDL (mg/dl)	86	87 (+/-36.6)	54	0.4	-0.3
TG (mg/dl)	153	170 (+/-79.5)	117	1.1	1.2
HbA1c (%)	6.8	7.3 (+/-1.8)	2.1	0.9	0.1
Proteínas (g/dl)	7.0	7.0 (+/-0.7)	1.0	0.1	0.2
Viscosidad (208 sec)	17.1	17.1 (+/-1.4)	1.8	-0.3	1.2
Cl Cr (ml/min/1,73 m2)	69.1	72.9 (+/-28)	41.2	0.3	0.2

Abreviaturas: HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

La viscosidad sanguínea es mayor en hipertensos con una media de 18.09 (+/-1) que en diabéticos con una media de 17.38 (+/-1.23) y diabéticos hipertensos media de 16.96 (+/-1.5). (p=0.00) Referirse a ilustración 3 y tabla 9. Así como también, son distintas las características demográficas: la edad es menor en los pacientes diabéticos exclusivos, por otra parte, la presión sistólica y diastólica es mayor en diabéticos hipertensos y sus proteínas totales son más bajas. La creatinina y ácido úrico presentan cifras más altas en hipertensos exclusivos, además del CT, C-LDL,

TG, y menor el C-HDL y el CI Cr SC. El IMC y el hematocrito no son distintos en las poblaciones, como se muestra en la tabla 11.

Gráfico 3 Variación de la viscosidad sanguínea según la patología: DM, HTA, DM+HTA. Agosto 2014

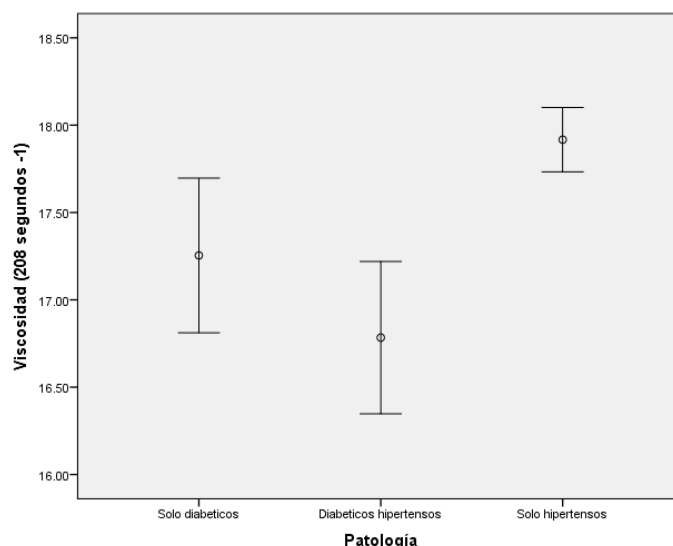


Tabla 9 Asociación de características poblacionales entre DM, DM+HTA y HTA. Agosto 2014

Variable	DM 35	DM+HTA 45	HTA 132	Chi2 **	p<0.05
Edad (años)	54.36	63.81	63.99	10.88	0.00*
IMC (kg/m2)	27.98	28.54	29.60	3.47	0.18
PAS (mmHg)	112.70	124.86	116.50	22.79	0.00*
PAD (mmHg)	67.65	71.35	69.64	6.62	0.04*
Hematocrito (%)	45.01	45.40	45.80	1.81	0.40
Creatinina (mg/dl)	0.94	1.10	1.13	19.90	0.00*
Ácido úrico (mg/dl)	4.47	5.54	5.87	19.39	0.00*
CT (mg/dl)	197.33	187.43	220.59	18.82	0.00*
C-HDL (mg/dl)	70.13	67.75	61.80	11.62	0.00*
C-LDL (mg/dl)	95.38	83.32	120.66	29.02	0.00*
TG (mg/dl)	159.60	181.28	191.63	5.21	0.07*
Proteínas (g/dl)	7.18	6.88	7.51	31.16	0.00*
CI Cr SC (ml/min/1,73 m2)	85.71	68.10	57.28	34.36	0.00*
Viscosidad (208sec-1)	17.38	16.96	18.09	26.74	0.00*

*estadísticamente significativo p<0.05. **A través del método de Kruskal Wallis

CAPÍTULO V.

DISCUSIÓN

La viscosidad de la sangre se determina por cuatro factores principales: el hematocrito, la deformabilidad de glóbulos rojos, la viscosidad del plasma, y la agregación de los eritrocitos. El hematocrito es responsable del mayor porcentaje de la contribución total de estos cuatro factores. [27]

La deformabilidad de los eritrocitos, se refiere a la capacidad de los glóbulos rojos para doblarse sobre sí mismos con el fin de atravesar los capilares y es después del hematocrito, el segundo factor determinante más importante de la VS. La capacidad de los eritrocitos para deformarse se correlaciona inversamente con la viscosidad de la sangre, lo que significa que a mayor deformabilidad, menor VS. Los glóbulos rojos jóvenes son más deformables que los glóbulos rojos más viejos. [27]

La viscosidad del plasma se refiere a la viscosidad de la matriz celular de la sangre. Un determinante importante es el estado de hidratación. La investigación publicada en la revista *Aviation, Space, and Environmental Medicine and Environmental* demostró que la deshidratación aumenta la viscosidad sanguínea sistólica en un 9,3% y la viscosidad sanguínea diastólica en un 12,5%. [27]

La agregación eritrocitaria es la tendencia de los glóbulos rojos de atraerse entre sí. Hay numerosos factores que pueden aumentar la sedimentación. La VS se correlaciona directamente tanto con la agregación como con la viscosidad del plasma. [33]

Los niveles elevados de VS, fibrinógeno en plasma y el hematocrito agravan la HTA y/o la isquemia. Konstantinova demostró que la hipertensión leve está asociada con el aumento de la agregabilidad plaquetaria, y que la HTA moderada se acompaña de

reducción de deformabilidad de glóbulos rojos y aumento de agregabilidad eritrocitaria. El aumento de la viscosidad de la sangre puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. [46]

La VS, depende principalmente del hematocrito (Hct.), es un factor determinante de la resistencia vascular periférica, y por lo tanto de la presión arterial. [11] En este estudio el Hct tiene una media de 45,8%(+/- 3.4). Los rangos de referencia en Ecuador según el estudio de Sáenz et al, en 2613 pacientes entre 18 y 45 años, son para mujeres una media de hematocrito: 42.60% (37.9-47.0) y de hombres 48.03% (43.03-52.80). [54] En el análisis de los pacientes con DM, HTA, DM e HTA no se encontró diferencias significativas del Hct. entre los tres grupos. Lo que demuestra que el mismo, se encuentran en rangos normales, sin embargo, estamos tratando una cohorte de mayor edad, y estos valores podrían estar modificándose tanto por la edad como por las comorbilidades.

A nivel del endotelio existe un proceso de regulación, por lo que el aumento del hematocrito (y por lo tanto la viscosidad de la sangre) conduce a un aumento de la tensión de cizallamiento y la producción del óxido nítrico que tiene función vasodilatadora (ON), un hallazgo apoyado por estudios experimentales, muestran que el aumento de hematocrito, disminuye la presión arterial. [44]. En contraste, con la hipótesis que plantea que el hematocrito aumenta el riesgo de HTA, en un trabajo se estudiaron a 3620 hombres por 5 años, y determinó la relación de pacientes sin diagnóstico de hipertensión y hematocrito elevado, donde se halló que los pacientes tienen 25% más riesgo de tener hipertensión y por cada 1% de incremento de hematocrito se eleva 7% la incidencia de hipertensión. Y el riesgo relativo de hipertensión en hombres con hematocrito elevado versus hombres con hematocrito bajo es de 1.25 [45]. Se realizó un estudio similar en 784 hombres japoneses libres

de hipertensión, de 40 a 59 años durante 9 años. El riesgo relativo multivariado ajustado por la hipertensión aumentó directamente proporcional el nivel de Hct. Como por ejemplo el 43.8% de Hct su riesgo fue de 1,29 y de 2,06 para el 48,2 %. [45] Estos resultados sugieren que el Hct. está estrechamente asociado con el desarrollo de la hipertensión, en los pacientes de esta investigación (n=212) se encontró que el Hct elevado fue del 29%, aunque la viscosidad estuvo alterada en un 12% solamente, ya que la última depende además de las proteínas totales según la fórmula validada previamente y tomada para este estudio. [11] [18] Si la hipótesis planteada es correcta, entonces la HTA está asociada con niveles elevados de hematocrito y las proteínas del plasma, factores que podrían estar mediados, en parte, por su efecto sobre la viscosidad de la sangre.

La viscosidad es una propiedad intrínseca de los fluidos, relacionada con la fricción de las capas de fluido adyacentes, que se deslizan una sobre otra. Esta fricción interna contribuye a la resistencia al flujo. Las interacciones entre capas de fluido dependen de la naturaleza química del fluido, y si su composición es homogénea o heterogénea. El agua se comporta como un fluido newtoniano, que en condiciones no turbulentas, por ser homogénea, su viscosidad es independiente de la velocidad de flujo (es decir, no cambia con los cambios en la velocidad). El plasma está compuesto principalmente de agua, también contiene otras moléculas tales como electrolitos, proteínas (especialmente albúmina), y otras macromoléculas, debido a diversas interacciones moleculares, el plasma tiene una viscosidad mayor que el agua. Y la VS añade los elementos de la sangre, por ende, su composición es heterogénea lo que hace que se comporte como un fluido no newtoniano, y la viscosidad dependa de la velocidad del fluido. [33]

La viscosidad sanguínea (VS) varía con cada ciclo cardíaco, al igual que la presión arterial. La VS requiere de dos parámetros: la VS sistólica y la VS diastólica. La VS sistólica se ve afectada por el hematocrito y la viscosidad del plasma, la última se modifica, por el estado de hidratación y las proteínas. De otra manera, la viscosidad diastólica cambia por numerosos factores, incluyendo: la viscosidad de las plaquetas, los complejos inmunes que incrementan la agregación de los glóbulos rojos, los triglicéridos, el colesterol, entre otros. [16] Las pruebas de viscosidad de la sangre miden una sola (sistólica) velocidad de cizallamiento, lo que pierde el impacto de estos factores y por lo tanto tiene mucho menos utilidad clínica, limitación importante en este estudio, ya que solo es posible medir la VS sistólica a una sola velocidad de cizallamiento (alta), sin embargo, es la que más se ha estudiado y potencia más riesgos. [16]

De los 132 pacientes hipertensos estudiados la media de la VS es 17,9 (+/- 1,04) (rango= 15,06 y 20,8) (normal: 14,01-19,01) [18], del total de la muestra el 14% tienen la viscosidad elevada. Existieron varias limitaciones que merecen una mención. En primer lugar, no se contó con un instrumento de medida directa de la viscosidad de la sangre. Las estimaciones, se basan en una ecuación de predicción que ha sido validado en estudios previos. [11] [18] [16]. En segundo lugar, también faltaron datos sobre otros componentes de la sangre de la viscosidad de la sangre, tales como rigidez y agregación eritrocitaria. Sin embargo, la VS se determina en gran parte por niveles de hematocrito y proteínas de plasma. Por último, no existían valores de referencia, por lo que se tomaron los valores del estudio de Ezekiel validado a alta tensión de cizallamiento. [18]

Muchos de los factores de riesgo cardiovasculares se correlacionan con la VS [3] [41], ya sea porque afecta a uno de los cuatro determinantes primarios, o porque el

aumento de la VS es una causa contribuyente de la condición. Por ejemplo, la hipertrigliceridemia aumenta la viscosidad del plasma; la inflamación aumenta las citoquinas que afectan a la polaridad de los glóbulos rojos, haciéndolos más adherentes el uno al otro. El aumento de la viscosidad de la sangre podría promover la isquemia del corazón, el cerebro o extremidades por tres mecanismos: la aterogénesis, trombogénesis, o la predisposición a la isquemia distal debido a una estenosis arterial aterotrombótica [41].

Los datos de la cohorte de pacientes hipertensos muestran que quienes tienen la viscosidad aumentada tienen mayores valores de creatinina, ácido úrico, CT y C-LDL. Esto coincide con los datos que mencionan que el aumento de la VS se asocia con todos los principales factores de riesgo para la aterosclerosis: la hipercolesterolemia, la hipertensión, el síndrome metabólico, la obesidad, envejecimiento, y el sexo masculino, tabaquismo, la diabetes. [42] [12] [41] Sin embargo, no se encontró asociación de la VS con algunos de factores mencionados anteriormente como el tabaco, IMC, sexo ni edad y en el análisis Pos Hoc de la cohorte diabética, tampoco se halló relación alguna entre la DM y la VS. Probablemente porque la muestra del estudio es pequeña en la población hipertensa y diabética. Otro factor que podría influir es el hecho de ser una muestra intervenida, ya que se encuentran controlados tanto farmacológica como no farmacológicamente.

Se ha probado que la VS aumentada es un factor importante en la fisiopatología de la hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda y cardiopatías isquémicas. [42]. En el Estudio Arteria Edimburgo examinaron las relaciones VS y los principales determinantes de eventos cardiovasculares incidentales (enfermedad isquémica del corazón y accidente cerebrovascular), es un estudio prospectivo de una muestra aleatoria de 1592 hombres y mujeres, de 55 a 74 años. Se demostró una incidencia

acumulada del 17,1% de eventos cardiovasculares fatales y no fatales durante los 5 años de seguimiento. Después del ajuste de estos factores de riesgo convencionales, las asociaciones de viscosidad de la sangre y el hematocrito permanecieron significativas para el accidente cerebrovascular. [12] En los resultados de este estudio se halló, que mientras más número de FRCV exista mayor será la VS ($p=0.001$), razón por la cual la VS alterada, puede ser considerado un predictor de riesgo cardiovascular.

En el estudio de Cinar Y, evaluaron a 32 pacientes sanos aparentemente, en busca del efecto del hematocrito en el aumento de la viscosidad, y los posibles cambios relacionados con la presión arterial, la velocidad de flujo, y las relaciones de compensación fisiológicas equivalentes. Se observó que en el intervalo 0,16-25,32%, un aumento de 10,99% de hematocrito produjo un aumento de 1 unidad de viscosidad relativa, lo que significa un aumento de aproximadamente 20% en la viscosidad de la sangre de un individuo sano. Para la compensación fisiológica del 20% del aumento de la viscosidad, la presión arterial aumentará en el 20% o se producirá una vasodilatación en el 4,66 %. El lugar donde el flujo de sangre está más afectado por la viscosidad, es el lecho capilar, que tiene un diámetro pequeño para el paso de los eritrocitos. Por lo tanto, existe un riesgo de hipotensión y estasis en esta área si se usa la vasodilatación como mecanismo para el aumento de flujo de sangre. El aumento de la presión arterial puede ser un factor compensatorio, que provoca hipertensión, que parece beneficioso en pacientes con aterosclerosis o isquemia para aumentar la tasa de flujo de sangre, disminuyendo la viscosidad. [42]

El estudio la Arteria Edimburgo demostró el papel de hiperviscosidad crónica en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. En una cohorte de 1592 hombres y mujeres de edades 55 a 74, los pacientes que mostraron un evento cardiovascular

tuvieron significativamente mayores valores de viscosidad de la sangre ($p = 0,0003$). La VS es tan fuerte factor de riesgo cardiovascular para eventos como también lo son la presión arterial diastólica y Colesterol LDL, y es un evento mayor que el fumar. Esto no es sorprendente porque el aumento de viscosidad de la sangre es la vía final común por el que todos los factores de riesgo aceleran el evento la aterogénico. [3]

El aumento de la VS puede reducir el flujo sanguíneo en áreas donde el mismo es ya bajo, tales como, los puntos de ramificación y bifurcaciones arteriales. Además, estos factores pueden favorecer el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis a través de efectos mecánicos directos, ya sea en el endotelio vascular o en las placas de ateroma existentes. Más allá de sus efectos potenciales directos, cada uno puede representar una relación común entre los factores de riesgo reconocidos y la enfermedad resultante en proceso. [43]

En conclusión, disminuir la VS, puede disminuir la presión sanguínea, la fricción y el daño en la luz del vaso, y puede retardar el proceso aterosclerótico. [42]

En la microcirculación renal cuando el hematocrito se eleva a nivel de las arteriolas aferentes, durante la filtración glomerular existe pérdida de fluido en el espacio de Bowman y en las arteriolas eferentes alcanza su nivel máximo. Debido a que el hematocrito es el determinante más importante de la VS, es probable que el riñón posea la red vascular con sangre más viscosa en comparación con otros órganos. [26]

La tasa de filtración glomerular puede afectarse por las alteraciones anteriormente mencionadas en el flujo sanguíneo renal y la presión intraglomerular. La disminución del flujo sanguíneo renal, aumenta la diferencia de la presión oncótica transglomerular durante la filtración, disminuyendo de ese modo la presión de ultrafiltración glomerular y frecuencia de filtración glomerular. Al mismo tiempo el

aumento de la VS, aumenta la presión intraglomerular y la presión hidrostática transglomerular durante la filtración, lo que aumenta la presión de ultrafiltración glomerular y la tasa de filtración glomerular. En el presente estudio, el efecto neto del aumento en la viscosidad de la sangre podría dar lugar a una reducción del aclaramiento de creatinina. Además, la elevación de la VS en la vasculatura arteriolar eferente, así como la presión arterial sistémica pueden aumentar la presión intraglomerular y por lo tanto alterar la permeabilidad glomerular contra la proteína, lo que resulta en aumento de la excreción de la albúmina urinaria. (46)

La resistencia en las arteriolas eferentes también puede reducir el flujo de sangre peritubular capilar, provocando de este modo isquemia intersticial, como lo reportado en la nefropatía inducida por contraste. De hecho, estos eventos consecutivos podrían explicar los posibles mecanismos por los cuales el aumento de la viscosidad de la sangre puede afectar los lechos vasculares renales en la HTA sin daño renal. Sin embargo, es bien conocido que en la HTA la presión intraglomerular no siempre es elevada debido a una mayor vasoconstricción en los vasos posglomerulares. Además, la isquemia glomerular inducida por la vasoconstricción preglomerular es poco probable que aumente la excreción de albúmina urinaria en la HTA. Por lo tanto, la hemodinámica renal tiene que ser examinada a fondo para dar una conclusión definitiva del mecanismo por el que la VS induce HTA por los efectos en la vasculatura renal. [2].

En la microcirculación dentro de los capilares glomerulares, los elementos corpusculares de sangre tienden a migrar a la línea central del flujo y la capa de plasma está en contacto directo con la pared vascular. [19]. Por lo tanto, parece probable que la viscosidad del plasma en lugar de la viscosidad de la sangre podría afectar el flujo capilar glomerular y la filtración glomerular. [2].

La función renal reducida y/o albuminuria elevada reflejan daños cardiovasculares, así como el deterioro glomerular, indicando un mayor riesgo cardiovascular y daño renal futuro. [19]. En el estudio de Hiroko Sugimori, et al., estudiaron a 164 hipertensos sin tratamiento ni aparente daño renal, se encontró que el aumento de la viscosidad sanguínea estaba asociado con la función renal reducida y el aumento de la excreción de albúmina en enfermos hipertensos sin enfermedad renal, aunque las variables hemorreológicas no fueron diferentes entre hipertensos y sujetos normotensos. Este hallazgo indica que el aumento de la viscosidad de la sangre podría ser suficientemente perjudicial para generar daño renal en contraste con sujetos sanos normotensos. [2]

Junto con el desarrollo de las lesiones renales, puede causar anemia renal, producir y acelerar la isquemia renal a través de la reducción en el suministro de oxígeno en la HTA. Por lo tanto, la corrección de la anemia renal podría ser recomendada para aliviar la disminución de la entrega de oxígeno y proteger los riñones isquémicos dañados. Sin embargo, los estudios clínicos demostraron que la corrección de la anemia mediante el tratamiento con eritropoyetina no tiene efectos protectores cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica. Además, la incidencia de eventos cardiovasculares fue mayor especialmente en los pacientes tratados con el objetivo más alto de hematocrito. Este hallazgo apoya que la hiperviscosidad inducida por tratamiento con eritropoyetina podría reducir el flujo de sangre, lo que resulta en isquemia y daños en órganos vitales. Por lo tanto, el aumento de viscosidad de la sangre se considera como un factor importante de riesgo cardiovascular en etapas avanzadas, así como la etapa temprana de la hipertensión esencial [2].

Se concluyó que el aumento de la VS aumenta la creatinina y ácido úrico y además que el aumento de la viscosidad disminuye el CI Cr, datos que reflejan los efectos nocivos de la VS elevada sobre el riñón. Al comparar la cohorte de hipertensos con los diabéticos hipertensos encontramos que la VS es menor en los últimos, se podría explicar, ya que la HTA puede causar directamente enfermedad renal, la nefrosclerosis hipertensiva, y acelerar la progresión de una variedad de otras enfermedades renales como por ejemplo la DM [19]. Daño que se demuestra principalmente a través del CICr cuya media en el grupo de los pacientes con las dos enfermedades es de 68 ml/min/1.73m².

En los resultados se obtuvo una asociación directamente proporcional entre la viscosidad sanguínea y las cifras de CT y C-LDL. Las LDL tienen una partícula diámetro de 21,8 a 27,5 nm lo suficientemente grande como para unirse simultáneamente a dos eritrocitos, debido a su carga superficial electronegativa, permitiendo agregación eritrocitaria y aumento de la viscosidad y disminución de la velocidad de cizallamiento, produciendo estasis y disminución de las moléculas protectoras del endotelio dependientes del cizallamiento, y así generar un estado protrombótico, lo que sustenta el factor de riesgo cardiovascular. [16]. La adición de lipoproteínas de baja densidad (LDL) o lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) al plasma o suero in vitro aumenta significativamente la VS, por su alto peso molecular. El aumento de la viscosidad del plasma y sanguínea se observa en hiperlipoproteinemias primarias, así como en secundarias como la DM y el síndrome nefrótico. Sin embargo, el aumento de los niveles de fibrinógeno también pueden contribuir a la elevación de la viscosidad en estos desordenes. [41] Se evaluó el efecto de la terapia con atorvastatina por 6 semanas, sobre los parámetros del metabolismo de los lípidos y algunas características hemorreológicas en 27 pacientes con HTA y dislipemia (DLP). Además del examen clínico general, se

estudió el perfil hemorreológico incluyendo hematocrito, plasma sanguíneo y la VS con el método de viscosimetría de rotación a diferentes tasas de cizallamiento, la deformabilidad de los eritrocitos por el método de filtración, y citoarquitectura de los eritrocitos. El efecto hipolipemiante pronunciado de la atorvastatina produjo una evidente mejoría de las propiedades microrreológicas de los eritrocitos, como la disminución significativa del índice de rigidez de los eritrocitos y su agregación. Basándose en estos hallazgos, concluimos que la mejora de la fluidez de los eritrocitos facilita la eficacia del flujo sanguíneo en la microcirculación del lecho vascular, puede ser una razón adicional para la administración de atorvastatina a pacientes con HTA y DLP. [46]

La VS así como la viscosidad del plasma se midió en un estudio en la población en Glasgow, Escocia (uno de los centros de la Organización Mundial de la Salud en estudio [de la OMS] MONICA) y mostró una correlación positiva con el colesterol total y el aumento, tanto del hematocrito, como de la viscosidad del plasma. El hematocrito es el otro importante factor determinante de la viscosidad de la sangre, aparte de la viscosidad del plasma, y varios otros estudios han correlacionado el colesterol con el hematocrito y el nivel de hemoglobina, aunque esto no se ha encontrado en el estudio de Koenig et al. [41]

La hipertensión es una comorbilidad frecuente de la diabetes, y hacer frente a un grupo de pacientes con ambos factores de riesgo es digno de discusión.

La diabetes está asociada con varios tipos de anormalidades reológicas: (i) macrorreológicas que consiste en el aumento de la VS y de la viscosidad del plasma; y (ii) microrreológicas, que consiste en una alteración en la deformabilidad de los eritrocitos, y un aumento de la agregación eritrocitaria al endotelio. Algunas de estas anomalías son particularmente observadas en los diabéticos con macro y

microangiopatía y puede contribuir a una reducción de la oxigenación tisular y a las complicaciones vasculares de la diabetes. [46]

Los cambios en los pacientes con DM tipo 2 se expresan más en la agregabilidad celular. Estos cambios estaban presentes incluso antes de la aparición clínica de las complicaciones tardías de diabetes. En la literatura, algunos resultados mostraron una tendencia a la hiperagregación de eritrocitos en los diabéticos, incluso bajo un buen control glucémico. [46]

Debido a que la sangre es un fluido no-newtoniano, la VS varía con la velocidad de cizallamiento. A una velocidad de cizallamiento alta, la VS refleja principalmente deformación de los eritrocitos, pero a bajas velocidades de corte refleja la agregación eritrocitaria. Otro estudio reciente demuestra que la reología sanguínea cada vez, está recibiendo más atención como un factor importante como participante de la angiopatía diabética. [46] Estos efectos hemorreológicos parecen ser inevitables después de la duración media de la enfermedad de 15 años, incluso si hay un buen control de la glucemia. La alteración de las variables hemorreológicas, en pacientes con DM tipo 2 dependerá de los otros factores metabólicos como la resistencia a la insulina más que de la calidad del control glucémico. [46]

Tamariz et al, analizaron datos longitudinales de 12.881 adultos inicialmente no diabéticos, de edades 45-64 años, que eran participantes en el Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) (1987-1998). A través de la fórmula basada en el hematocrito y las proteínas plasmáticas totales se calculó la VS, y aproximadamente el 60% de desarrollaron diabetes. Proponen que la VS elevada puede ser un factor de riesgo independiente. Con la hipótesis que la disminución de entrega de glucosa, por la disminución de la velocidad por la elevación de la VS, conduce al desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. Además que la VS alta es un mediador

potencial, al menos en parte, por una variedad de los factores de riesgo de la diabetes que afectan el hematocrito emergente (por ejemplo, hipoxemia), proteínas plasmáticas (por ejemplo, inflamación), o ambos (por ejemplo, el consumo de cigarrillos). [11] A pesar de la evidencia a favor de que la viscosidad como factor de riesgo para diabetes, en la cohorte de diabéticos en estudio, no se encontró relación de la VS con la edad, la presión sistólica y diastólica, creatinina, ácido úrico, CT, C-HDL, C-LDL, TG y proteínas, podría ser sustentado, porque fue una cohorte intervenida no solo con insulina sino también con hipoglicemiantes orales dependiendo del caso, no obstante, Coppola et al. informó que el beneficio de la insulina sobre la agregación plaquetaria y la VS no es evidente en pacientes diabéticos tipo 2, especialmente aquellos con complicaciones vasculares [46] .

En el análisis Post-Hoc hallamos que la VS es mayor en hipertensos con una media de 18.09 (+/-1), en diabéticos con una media de 17.38 (+/-1.23) y diabéticos hipertensos media de 16.96 (+/-1.5). ($p=0.00$). Esto podría explicarse por un lado, porque en los pacientes hipertensos, el tratamiento diurético tiende a aumentar la VS, al menos en la fase inicial del tratamiento, mientras que el efecto de compensación de la reducción de la presión puede superar este efecto de hiperfiltración a largo plazo. [56] Sylvi U Persson por otra parte, estudió el efecto de la insulina en pacientes hipertensos, después de dos meses de insulino terapia, los análisis de triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad y el colesterol total indicaron mejoría metabólica ($P < 0,05$ hasta $0,001$) y se encontró un aumento sorprendentemente uniforme de los valores de presión arterial ($P < 0.05$ a 0.01). [55] La insulina es el medicamento que está siendo actualmente empleado en algunos de estos pacientes, lo que pudo contribuir en la disminución de la VS no solo porque disminuye el colesterol sino también porque aumenta la presión arterial y con ello la velocidad de cizallamiento. Además existe un consenso de que las alteraciones

hemoreológicas en los pacientes diabéticos se deben principalmente a la elevación de nivel de fibrinógeno, factor que no está siendo medido en el actual estudio. [46]

Kearney Scharz et al., estudiaron el perfil hemoreológico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial (DM+HTA). Para investigar el efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la reología de la sangre usando un protocolo aleatorizado, doble ciego, comparando el antagonista de canales de calcio, amlodipino con el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), enalapril. Un total de 144 pacientes con hipertensión y diabetes tipo 2 se compararon con 92 controles. En segundo lugar, compararon los efectos terapéuticos de los IECA y calcio antagonistas. Se evaluó la VS, la viscosidad del plasma, los tiempos parciales y totales de agregación, hematocrito y fibrinógeno. En comparación con los controles, los pacientes tenían significativamente una mayor VS para todas las tasas de cizallamiento ($P < 0,001$). La VS a una tasa de cizallamiento $\dot{\gamma} = 128/s$ tendió a aumentar con amlodipino (+1,13%) y disminuir con enalapril (2,47%) ($P=0,028$). [46]

Fundamentos que podrían sustentar los resultados expuestos sobre la VS en los diabéticos, ya que el hecho de ser intervenidos con medicamentos, nos produce una variación tanto al aumento como disminución de la VS. En este estudio además concluyen que las alteraciones hemoreológicas no se vieron influidas significativamente por la reducción de la presión arterial con el tratamiento antihipertensivo por enalapril o amlodipino, en aquellos pacientes. [46] En la cohorte de diabéticos hipertensos encontramos que la presión sistólica y diastólica es mayor en diabéticos hipertensos y sus proteínas totales (PT) son más bajas lo que podría ser el sustento de la VS más baja en los pacientes.

La enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal causa de muerte, tanto para hombres y mujeres en todo el mundo y en el Ecuador también. Muchos factores de

riesgo han sido identificados y varios esfuerzos terapéuticos se han planteado contra estos. Sin embargo, el papel que desempeña la viscosidad de la sangre en esta enfermedad, aún no ha recibido la atención pertinente. La viscosidad es una propiedad fundamental de cualquier fluido. Su importancia en pacientes con enfermedad cardiovascular ha sido subestimada. Por tanto, se podría tomarla en cuenta para decisiones diagnósticas como terapéuticas.

CAPITULO IV

CONCLUSIONES

- La prevalencia de viscosidad aumentada en la población hipertensa es del 14%.
- La viscosidad sanguínea es mayor en hipertensos (18.09) que en diabéticos (17.38) y diabéticos hipertensos media de (16.96).
- De los factores de riesgo cardiovascular analizados en pacientes hipertensos: edad, antecedente patológico familiar, tabaquismo, dislipidemia, obesidad y daño renal. El 5% presentaban solo 1 FR, 22% 2 FR, 35% 3 FR, 25% 4 FR, 13% 5 FR y solo 1% tiene 6 FR.
- A mayor número de factores de riesgo la VS es mayor.
- Concluimos que la creatinina, ácido úrico son mayores en pacientes con la viscosidad aumentada y que el CI Cr es mayor en pacientes con viscosidad normal, datos que reflejan los efectos nocivos de la VS elevada sobre el riñón.
- El CT y C-LDL aumentan la agregación eritrocitaria por tanto los valores de VS son mayores en pacientes con dislipidemia.
- La VS aumentada no se asocia con la edad, sexo, edad de diagnóstico, antecedentes familiares, consumo de tabaco, años de enfermedad, índice de masa corporal, promedio de presiones sistólica y diastólica, C-HDL y triglicéridos y microalbuminuria.

RECOMENDACIONES

- Los resultados sugieren que el tratamiento de la HTA debe apuntar a mantener un hematocrito óptimo a fin de reducir los factores de riesgo cardiovascular.
- Se propone como exámenes de importancia en pacientes con algún riesgo cardiovascular, a las proteínas totales y hematocrito para calcular con la fórmula la VS y valorar su alteración.
- Se debe socializar el uso de la fórmula de la viscosidad en la comunidad científica. Mucho más si esta sería una valoración de RCV “semejante” a otros marcadores, tomando en cuenta el bajo costo de las pruebas de laboratorio.
- En el ámbito académico la reología es un tema poco estudiado, por tanto este capítulo de la biofísica debe ser considerada en los pensum de estudios de la universidad, más todavía si hoy está siendo considerada como de utilidad clínica a nivel internacional.
- La viscosidad es una propiedad fundamental de cualquier fluido. Su papel en pacientes afectados por la enfermedad cardiovascular ha sido subestimado. Por tanto, se podría tomarla en cuenta para decisiones diagnósticas como terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Alan Mutnick. Hypertension Management for the Primary Care Clinician, Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists. 2004; 29.
- [2] Hiroko Sugimori , Tomoda F, Koike T, Kurosaki H, Masutani T, Ohara M, et al. Increased blood viscosity is associated with reduced renal function and elevated urinary albumin excretion in essential hypertensives without chronic kidney disease, Hypertension Res. 2013; 36(3): 247-51.
- [3] Gregory Sloop, Ralph E. Holsworth Jr, Joseph J. Weidman, John A. St Cyr. The role of chronic hyperviscosity in vascular disease. The Adv Cardiovasc Dis. 2014;1-7.
- [4] U Windberger, , Bartholovitsch A, Plasenzotti R, Korak KJ, Heinze G. Whole blood viscosity, plasma viscosity and erythrocyte aggregation in nine mammalian species: reference values and comparison of data. Exp Physiol. 2003; 88(3): 431-40.
- [5] De Simone G, Devereux RB, Chien S, Alderman MH, Atlas SA, Laragh JH. Relation of blood viscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults, Circulation. 1990; 81(1):107-17.
- [6] Hugo Luquez, Roberto J. Madoery, Luis De Loredó, Hebe De Roitter, Sonia Lombardelli, Raul Capra, et al. Rev Fed Arg Cardiol. 1999; 28: 93-104.
- [7] Freire W.B., Ramirez MJ., Belmont P., Mendieta MJ., Silva MK., Romero N., et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, ENSANUT-ECU. 2013; 1: 85-97.
- [8] Aguas Aguas. Prevalencia de hipertension arterial y factores de riesgo en poblacion adulta afroecuatoriana de la comunidad la loma, canton mira, provincia del Carchi 2011, Carchi, Ecuador: Universidad Tecnica Del Norte. Facultad: Ciencias De La Salud. 2011; 51-52.
- [9] Sidney Siegel, N. John Castellan, Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences. 2da edición. USA: McGraw-Hill. 1988.
- [10] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention,

Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7), JAMA.. 2003; 289(19): 2560-72.

[11] Leonardo J. Tamariz, J. Hunter Young, corresponding author James S. Pankow, Hsin-Chieh Yeh, Maria Ines Schmidt. Blood Viscosity and Hematocrit as Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. 2008; 168(10): 1153–1160.

[12] Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, Price JF, Fowkes FG. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: The Edinburgh Artery Study. 1997; 96(1): 168-73.

[13] John Usiña, Patricia Ortiz Vásquez. Anuario de Estadísticas Vitales Nacimientos y Defunciones 2012, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, Ecuador en cifras. 2012; 30-32,

[14] Norman Breslow, A generalized Kruskal-Wallis test for comparing K samples subject to unequal patterns of censorship. Oxford: Biometrika.com; 1970- [Acceso 26 de Octubre del 2014]. Disponible en: <http://biomet.oxfordjournals.org/search?author1=NORMAN+BRESLOW&sortspec=date&submit=Submit>

[15] Robert S. Rosenson, Susan Shott, Christine C Tangney. Hypertriglyceridemia is associated with an elevated blood viscosity Rosenson: Triglycerides and blood viscosity. Atherosclerosis. 2002; 161 (2): 433-39.

[16] Ralph E. Holsworth, Jr., DO, Jonathan V. Wright, MD. Blood Viscosity. The Unifying Parameter In Cardiovascular Disease Risk. 2012;13(1): 1-4.

[17] V. Novik, E. Isler. Viscosidad sanguínea humana implementación de un método sencillo para sangre total y plasma valores normales / Human blood viscosity use of a simple method for total blood and plasma normal values. Rev. Chil. Tecnol. Méd. 1990; 13(1): 617-23.

[18] Ezekiel Uba Nwose, PhD, Csci, FIBMS, MAIMS. Whole blood viscosity assessment: Issues Extrapolation chart and reference values. N Am J Med Sci. 2010; 2(4): 165–169.

[19] Jan Basile. Overview of hypertension in adults. EEUU: Uptodate.com, [actualizada el 20 de Septiembre 2014; acceso 10 Octubre 2014]. Disponible en: www.uptodate.com

- [20] MINISTERIO DE SALUD CHILE. Guía Clínica Hipertensión Arterial Primaria o Esencial en personas de 15 años y más. 1era ed. Santiago: Minsal; 2005.
- [21] Organización Mundial de la Salud. Estadísticas Sanitarias Mundiales 2012. Suiza: Court Consulting; 2012.
- [22] Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Prospective Studies Collaboration: Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure. *Lancet*. 2007; 370(9602): 1829-39.
- [23] Bélgica Defaz H., Oscar Aguirre M. Hipertensión arterial, Revista e-análisis. INEC. 2013; 8(1): 8-10.
- [24] B. Raúl Gamboa Aboado. Más allá de la hipertensión arterial. *Acta Med Per*. 2010; (1): 45-51.
- [25] M. Suzanne Oparil, M. M. Amin Zaman y M. and David A. Calhoun. Pathogenesis of Hypertension. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 761-776.
- [26] José M. López-Novoa, Martínez-Salgado C, Rodríguez-Peña AB, López-Hernández FC. Common pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease: Therapeutic perspectives. *Pharmacol Ther*. 2010; 128(1): 61-81.
- [27] Elsa Morgado, Pedro Leão Neves. Hypertension and Chronic Kidney Disease: Cause and Consequence –Therapeutic Considerations: Portugal: Nephrology Department, Hospital of Faro. 2010.
- [28] Jay Widmer y M. Amir Lerman. Coronary artery endothelial dysfunction: Clinical aspects. EEUU: Uptodate.com, [actualizada el 24 de Septiembre de 2014; acceso el 06 de Noviembre de 2014]. Disponible en: www.uptodate.com.
- [29] Guidelines NICE. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults. EEUU: Nice.org, [actualizada el 01 Agosto de 2011; acceso el 01 de Noviembre de 2014]. Disponible en <http://www.nice.org.uk/guidance/cg127>.
- [30] Paul A. James, MD; Suzanne Oparil, MD; Barry L. Carter, PharmD; William C. Cushman, MD; Cheryl Dennison-Himmelfarb, RN, ANP, PhD, et al. The Eight Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC8) 2013, *JAMA*. 2013; doi:10.1001/jama.2013.284427. Published online December 18, 2013.

- [31] M. Giuseppe, Robert Fragard, Josep Rendon, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2013;(3): 27-40.
- [32] D. Ciancaglini. Hidrodinamia de la circulación vascular periférica normal y patológica. *Rev. Costarric. Cardiol.* 2004; 6(2): 1-7.
- [33] W. H. Reinhart. Molecular biology and self-regulatory mechanisms of blood viscosity: A review. *Biorheology.* 2001; 38 (3): 203–12.
- [34] Mohamed A.F.M. Youssef. Effective sample size calculation: How many patients will I need to include in my study?. *Middle East Fertility Society.* 2011; 16(4): 295–29.
- [35] Kenneth L. Heck, Jr., Gerald van Belle and Daniel Simberloff. Explicit Calculation of the Rarefaction Diversity Measurement and the Determination of Sufficient Sample Size. *Ecology.* 1975; 56(6):1459-61.
- [36] Pamela S Douglas y M. Athena Poppas. Determinants and management of cardiovascular risk in women. EEUU: Uptodate.com [actualizada el 21 de Octubre de 2013; acceso el 01 de Noviembre de 2014]. Disponible en: www.uptodate.com.
- [37] Elsa-Grace Giardina. Cardiovascular effects of nicotine. EEUU: Uptodate.com, [actualizada el 14 de Octubre de 2013; acceso el 01 de noviembre de 2014]. Disponible en: www.uptodate.com.
- [38] Elizabeth Jackson, Melvyn Rubenfire, MD Obesity. Weight reduction, and cardiovascular disease. EEUU: Uptodate.com, [actualizada el 31 de Julio de 2014; acceso el 29 de Octubre de 2014]. Disponible en : www.uptodate.com.
- [39] Andrew S Levey. Definition and staging of chronic kidney disease in adults. EEUU: Uptodate.com, [actualizada el 27 de Agosto de 2014; acceso el 01 de Octubre de 2014]. Disponible en: www.uptodate.com.
- [40] M. Johannes FE Mann. Overview of hypertension in acute and chronic kidney disease. EEUU: Uptodate.com, [actualizada el 09 de Julio de 2014; acceso el 25 de Octubre de 2014]. Disponible en: www.uptodate.com.
- [41] Ioanna Tzoulaki, Gordon D. Murray, Amanda J. Lee, Ann Rumley, Gordon D.O. Lowe, et al. Relative Value of Inflammatory, Hemostatic, and Rheological Factors for Incident Myocardial Infarction and Stroke: The Edinburgh Artery Study. *Circulation.* 2007;115: 2119-2127.

- [42] Cinar Y, Demir G, Paç M, Cinar AB. Effect of hematocrit on blood pressure via hyperviscosity. *Am J Hypertens*. 1999;12(7): 739-43.
- [43] Wolfgang Koenig, Malte Sund, Birgit Filipiak, Angela Doering, Hannelore Loewel, Edzard Erns. Plasma Viscosity and the Risk of Coronary Heart Disease Results From the MONICA-Augsburg Cohort Study,1984 to 1992. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18: 768-772.
- [44] Salazar Vázquez, Martini J, Chávez Negrete A, Tsai AG, Forconi S, Cabrales P, et al. Cardiovascular benefits in moderate increases of blood and plasma viscosity surpass those associated with lowering viscosity: Experimental and clinical evidence. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2010; 44(2): 75-85.
- [45] Jae SY, Kurl S, Laukkanen JA, Heffernan KS, Choo J, Choi YH, Park JB. Higher blood hematocrit predicts hypertension in men. *J Hypertens*. 2014; 32(2): 245-50.
- [46] O. Abrashkina ED, Shaalali N, Pakhrova OA, Shutemova EA, Nazarova OA. Effect of atorvastatin on hemorheological parameters in patients with arterial hypertension with dyslipidemia. *Kardiologija*. 2010; 50(5): 25-8.
- [47] Raúl Gamboa Aboado. Más allá de la hipertensión arterial. *Acta Medica Peruana*. 2010; 27(1): 45-51.
- [48] M. A. Velasteguí Altamirano, Prevalencia de los factores de riesgo en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial esencial, hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social – IESS Ambato en noviembre 2010 a febrero 2011. Universidad Técnica de Ambato. Ambato. 2011; 52-54.
- [49] Neil J. Stone, , MACP, FAHA, FACC; Jennifer G. Robinson, MD, MPH, FAHA; Alice H. Lichtenstein, DSc, FAHA; C. Noel Bairey Merz, MD. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(25): 2889-2934.
- [50] Nakanishi N, Yoshida H, Okamoto M, Nakamura K, Uzura S, Suzuki K, Tatara K.. Hematocrit and risk for hypertension in middle-aged Japanese male office workers. *Ind Health*. 2001; 39(1): 17-20.

- [51] M. RICHARD C. BECKER. The role of blood viscosity in the development and progression of coronary artery disease. CLEVE CLIN MED. 1993; 60: 353-35
- [52] Stephen I Rennard, MD. Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging. EEUU: Uptodate.com, [actualizada el 09 de Octubre de 2014; acceso el 01 de Noviembre de 2014]. Disponible en: www.uptodate.com.
- [53] Wilson S Colucci, MD. Overview of the therapy of heart failure due to systolic dysfunction. EEUU, Uptodate.com, [actualizada el 24 de Octubre de 2014; acceso el 10 de Noviembre de 2014]. Disponible en: www.uptodate.com.
- [54] Klever Sáenz Flor, Luis Narváez, Marcelo Cruz. Valores de referencia población altoandina empleando el analizador SYSMEX XE-2100. Rev Fac Cien Med. 2009; 34: 31-40.
- [55] Sylvi U Persson, DrMedSc BSc. Blood pressure reactions to insulin treatment in patients with type 2 diabetes. Int J Angiol. 2007; 16(4): 135–138.
- [56] Giovanni de Simone, Richard B. Devereux, Marcello Chinali, Lyle G. Best, Elisa T. Lee and Thomas K. Welty. Hypertension. 2005;45:625-630; originally published online February 7, 2005; doi: 10.1161/01.HYP.0000157526.07977.ec