

Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón"

## VOLEMIA Y EXCRECIÓN URINARIA EN RATAS HIPERTENSAS TRATADAS CON NIFEDIPINA O DIURÉTICOS

*Dra. Saraí del Río Brito, Dra. María O. Barber Fox y Dr. Ernesto Barber Gutiérrez*

### RESUMEN

Para valorar los efectos que sobre la volemia y la excreción urinaria de ratas hipertensas tiene la nifedipina o los diuréticos se tomaron ratas hembras de  $250 \pm 19$  g, hipertensas; 9 recibieron nifedipina (0,06 mg/d); 10 furosemida (0,125 mg/d) y otras 9,1 mL/d de una cocción de *Bidens pilosa*. Los medicamentos fueron administrados por vía intraperitoneal, durante 5 d. Fueron medidas la presión arterial sistólica, el volumen sanguíneo corporal y la excreción urinaria. Las ratas hipertensas mostraron un volumen sanguíneo corporal superior a los controles negativos. La presión arterial sistólica de estos animales ( $160 \pm 12,61$  mmHg) descendió con los 3 medicamentos ( $113,75 \pm 7,58$  mmHg); el volumen sanguíneo corporal del grupo nifedipina se incrementó, mientras los de diuréticos fueron normales. Se concluyó que la nifedipina restablecía la presión arterial sistólica, pero no la volemia con lo que deja un grado de "encharcamiento" en el aparato cardiovascular, no así los diuréticos.

*DeCS:* HIPERTENSION/quimioterapia; HIPERTENSION/orina; NIFEDIPINA/uso terapéutico; DIURETICOS/uso terapéutico; FUROSEMIDA/uso terapéutico; RATAS DE CEPAS CONSANGUINEAS; ANIMALES DE LABORATORIO; MODALIDADES DE SECRECIONES Y EXCRECIONES.

La génesis de la hipertensión arterial (HTA) esencial es aún desconocida aunque se acepta como multifactorial,<sup>1,2</sup> por lo que el tratamiento ha sido encaminado a los factores más conocidos.<sup>3,4</sup> Así, al considerarse la hipertensión volumen dependiente se impuso el tratamiento con diuréticos. Otro factor determinante es el aumento de la resistencia periférica donde prevalece el tratamiento con vasodilatadores o equivalentes.<sup>5</sup> Otras veces se han utilizado los beta

bloqueadores que disminuyen la presión arterial media (PAM) por disminución de la actividad cardíaca y en muchas ocasiones se han utilizado combinaciones de estos medicamentos, entre otros.<sup>3</sup>

Hoy día los vasodilatadores se usan con predilección por su acción hipotensora, bien por su efecto sobre el metabolismo del calcio en la musculatura lisa<sup>6</sup> o por su acción inhibidora sobre la enzima convertidora de angiotensina I en angiotensina II,<sup>7</sup> que

potencializa la producción de prostaciclina, la función endotelial y el acúmulo de óxido nítrico, además de tener efecto protector sobre el cerebro, el corazón y el riñón.<sup>8-10</sup> Sin embargo, muchos pacientes no mejoran hasta que se le incluye un diurético en su tratamiento. Por tal motivo, fue propósito del presente trabajo estudiar el efecto de un vasodilatador muy empleado hoy en clínica, la nifedipina, para valorar su efecto diurético indirecto, como consecuencia de su acción vasodilatadora renal y compararlo con los efectos sobre la diuresis de 2 diuréticos, uno de acción rápida, y otro, de medicina natural (*Bidens pilosa*).

## MÉTODOS

Se utilizaron para este estudio 47 ratas Wistar hembras con peso corporal de  $250 \pm 19$  g, a las que se les registró inicialmente la presión arterial asistólica (PAS) en la cola mediante la técnica de Riva-Rocci;<sup>11</sup> de los animales normales, 10 fueron tomados como controles negativos y el resto fueron convertidos en hipertensos volumen dependiente según la técnica habitual utilizada en el laboratorio,<sup>12,13</sup> en un período de 35 d. Al final se registró de nuevo la PAS, de estas ratas 9 fueron tomadas como controles positivos (hipertensas no tratadas) y el resto fueron tratadas con nifedipina (n = 9), con furosemida (n = 10) y con *Bidens pilosa* (romerillo blanco) (n = 9) (Nahamya D. Estudio del efecto diurético de *Bidens pilosa* [romerillo blanco] [trabajo de diploma para optar por el título de Licenciatura en Farmacia y Alimentos]. 1995. Universidad de La Habana. Instituto de Farmacia y Alimentos).<sup>14,15</sup>

A los controles negativos y positivos se les estudió la excreción urinaria durante 24 h en jaulas metabólicas, donde se evaluó la ingestión diaria de agua y la diuresis, en

cuya orina se determinó la osmolalidad en un microosmómetro O - Mat. Se calculó el índice de excreción urinaria y la excreción osmolar, asimismo se midió el volumen plasmático corporal (VPC) por la técnica de dilución con azul de Evans<sup>16</sup> y el hematócrito (Hto) con cálculo del volumen sanguíneo corporal (VSC).

Los animales experimentales pasaron a ser tratados de la manera siguiente:

1. Las ratas del grupo nifedipina recibieron tratamiento con una dosis de 0,06 mg/d.
2. El grupo furosemida fue tratado con una dosis a razón de 0,125 mg/d.
3. La administración al grupo *Bidens pilosa* con una cocción de esta planta fue realizada con una concentración de 12 mg/33 mL (volumen final) a razón 1mL/d.

Todos los animales recibieron el tratamiento por vía intraperitoneal, durante 5 d.

## RESULTADOS

Como se previó, las ratas tratadas con propranolol durante 17 d y su posterior supresión durante 18 d desarrollaron la hipertensión arterial habitual en estos casos con su volumen dependencia, como puede apreciarse en la tabla 1; con diferencias significativas en relación con las ratas controles negativos tanto para la PAS como para el VSC y no mostraron diferencias en la diuresis, índice de excreción urinaria y excreción osmolar en 24 h, como son sus características.

La ratas hipertensas al ser tratadas con diuréticos normalizaron su presión arterial sistólica y su VSC, aunque como era esperado, de manera más significativa con la furosemida que con la cocción de *Bidens pilosa*, que provocó menor diuresis y menor excreción osmolar (tabla 2).

TABLA 1. Efecto del propranolol y su posterior supresión sobre la presión arterial sistólica, la excreción urinaria y la volemia, en ratas normales

VARIABLES N	Controles 10	Propranolol + Supresión 9
PAS inicial (mmHg)	117,9 ± 4,73	119 ± 6,22
PAS final (mmHg)	115 ± 3,86	159,7* ± 5,14
Ingestión de agua 24 h (mL/d/250 g-rata)	26,87 ± 5,09	25,54 ± 6,09
Diuresis 24 h (mL/d/ 250 g-rata)	13,70 ± 2,56	14,99 ± 4,62
Índice de excreción urinaria	0,51 ± 0,08	0,58 ± 0,12
[Osm] (mosmol) de la orina	1,132 ± 0,166	1,232 ± 0,255
Eosm 24 h (mosmol / d/ 250 g-rata)	15,31 ± 2,75	17,81 ± 4,57
Vpc (mL/250 g-rata)	10,31 ± 2,35	12,68* ± 2,11
Vsc (mL/250 g-rata)	20,44 ± 4,27	23,04* ± 3,57

N: número de ratas, PAS: presión arterial sistólica, (osm): concentración osmolar, Eosm: excreción osmolar, Vpc: volumen plasmático corporal, Vsc: volumen sanguíneo corporal.

\* p < 0,05.

TABLA 2. Efecto del tratamiento con nifedipina, furosemida o Bidens pilosa sobre la presión arterial sistólica, la excreción urinaria y la volemia, en ratas hipertensas

VARIABLES N	Nifedipina 9	Furosemida 10	Bidens pilosa 11
PAS inicial (mmHg)	154,89 ± 11,60	164,2 ± 20,54	162 ± 13,16
PAS final (mmHg)	111,55* ± 9,70	106,3* ± 8,88	124,1* ± 11,17
Ingestión de agua 24 h (mL/d/250 g-rata)	19,82 ± 2,65	16,62 ± 7,52	9,41 ± 8,32
Diuresis 24 h (mL/ d/250 g-rata)	14,37 ± 6,85	10,26 ± 0,21	8,33 ± 2,94
Índice de excreción urinaria	0,70 ± 0,228	0,58 ± 0,21	0,81 ± 0,26
[osm] (mosmol/L)	0,946 ± 0,329	1,330 ± 0,400	1,370 ± 0,450
Eosm (mosmol/d 250 g-rata)	12,01 ± 3,84	13,32 ± 4,93	11,49 ± 5,00
Vps (mL/250 g-rata)	13,35* ± 2,68	11,35 ± 1,14	11,81 ± 1,57
Vsc (mL/250 g-rata)	24,44* ± 4,36	20,14 ± 2,48	20,57 ± 2,25

N: número de ratas, PAS: presión arterial sistólica, [osm]: concentración osmolar, Eosm: excreción osmolar, Vpc: volumen plasmático corporal, Vsc: volumen sanguíneo corporal.

\* p < 0,05.

Los animales hipertensos tratados con nifedipina recuperaron también su tensión arterial sistólica y presentaron una diuresis similar a la de los controles, pero a pesar de tener un índice de excreción urinaria mayor, mostraron una menor excreción osmolar y mantuvieron el VSC elevado similar al de las ratas hipertensas no tratadas (tabla 2).

## DISCUSIÓN

Como era esperado, tanto la nifedipina como los diuréticos (furosemida y *Bidens pilosa*), determinaron descenso de las PAS de las ratas hipertensas a valores normales, los que fueron significativamente diferentes en relación con los valores anteriores a los respectivos tratamientos.

No sucedió igual cuando de los VPC y VSC se trataba, pues los diuréticos retornaron estos volúmenes a valores normales no diferentes de aquellos de los animales controles (no hipertensos) y significativamente menores que los de las ratas hipertensas antes del tratamiento, pero los VPC y VSC de los animales que recibieron nifedipina, aun cuando descendieron sus PAS respectivas, mantuvieron los volúmenes plasmáticos y sanguíneos con valores elevados como antes del tratamiento y significativamente diferentes de los animales controles.

Se ha afirmado que todos los bloqueadores de los canales de calcio relajan el músculo liso arterial, pero tienen poco

efecto sobre casi todos los lechos venosos, de ahí que no afectan mucho la precarga cardíaca,<sup>17</sup> sin embargo, el solo posible aumento de la capacitancia con disminución de la presión arterial y posible presión de filtración, pudiera determinar una retención que sí afectaría la precarga cardíaca.

Por otra parte, en las ratas hipertensas del experimento, donde la hipertensión arterial surgió como consecuencia de provocar un desbalance glomérulo-tubular de preponderancia tubular por generación de una hipertrofia tubular proximal<sup>12,13</sup> que es compensada por el aumento de la presión arterial, la disminución de esta puede favorecer más el desbalance glomérulo-tubular y la retención de líquido, lo que podría explicar el mantenimiento de las volemias altas.

Podría entonces concluirse que la nifedipina disminuye la presión arterial sistólica pero no logra restablecer la volemia a sus valores normales e incluso tiende a aumentarla, con lo que deja un grado de "encharcamiento" en el aparato cardiovascular, que constituye un aumento de la precarga. Este hecho no se produce cuando se usan los diuréticos aquí empleados, es más efectiva la furosemida, toda vez que la volemia retorna casi a sus valores normales acompañada de la normalización de las presiones arteriales respectivas.

## AGRADECIMIENTOS

*Reconocimiento a la asistencia técnica de la compañera Maritza Victorio Fresneda y la colaboración de la estudiante Adina Pérez Mejías.*

## SUMMARY

In order to assess the effects of nifedipine or of diuretics on volemia and urinary excretion of hypertensive rats, hypertensive rats of  $250 \pm 19$  g were studied. 9 received nifedipine (0.06 mg/d), 10 were administered furosemide (0.125 mg/d) and others received 9.1 mL/d of a cooking of *Bidens pilosa*. Drugs were intraperitoneally administered during 5 days. The systolic pressure, blood volume and urinary excretion were measured. The hypertensive rats' blood volume was higher than that of the negative controls. The systolic pressure of these

animals ( $160 \pm 12.61$  mmHg) decreased with the 3 drugs ( $113.75 \pm 7.58$  mmHg). The blood volume in the nifedipine group increased, whereas that of the rats that were taking diuretics was normal. It was concluded that nifedipine reestablishes the systolic pressure, but no volemia, and that it produces certain degree of "bloating" in the cardiovascular system, which is not observed with diuretics.

*Subject headings:* HYPERTENSION/drug therapy; HYPERTENSION/urine; NIFEDIPINE/therapeutic use; DIURETICS/therapeutic use; FUROSEMIDE/therapeutic use; RATS, INBRED STRAINS; ANIMALS, LABORATORY; MODALITIES, SECRETION AND EXCRETION.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hypertension, Detection and Follow-up Program Cooperative Group. The Hypertension Detection and Follow-up Program: a progress report. *Circ Res* 1977;4(Suppl 1):106-9.
2. Klahr S, Levey AS, Beck GL. The effect of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994;330:887-94.
3. Collins R, Peto R, Mac Mahon S. Combined results of the 14 unconfounded randomized trials of antihypertensive drug therapy in patients with all degrees of hypertension. *Lancet* 1990;335:765.
4. Koomans HA, Rovers JV, Boer P. Salt sensitivity of blood pressure in chronic renal failure. *Hypertension* 1982;4:190-6.
5. Franco R. Estudio clínico multicéntrico e abierto para evaluación de la eficacia y tolerabilidad de ramipril 2,5 mg e 4,0 mg en el tratamiento de la hipertensión esencial leve a moderada. *Rev Bras Med* 1997;54(6):469-76.
6. Fogari R, Zoppi C, Passoti A. Comparative effects of ramipril and nitrendipine on albuminuria in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired renal function. *J Hum Hypertens* 1995;9:131-5.
7. Mann S, O'Brien K. Once daily lisinopril and captopril in hypertension: a double-blind comparison using ambulatory monitoring. *N Engl J Med* 1994;107:391-4.
8. Garg UC, Hassid A. Inhibition of rat mesangial cell mitogenesis by nitric oxide generating vasodilators. *Am J Physiol* 1989;257:F60-6.
9. Liévere M, Guéret P, Gayet C, Roudaut R, Haugh MC, Delair S, et al. Ramipril induced regression of ventricular hypertrophy in treated hypertension individuals. *Hypertension* 1995;25:92-7.
10. The GISEN Group. Randomized placebo-controlled trial effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-63.
11. Hect K. Papel del hipocampo en la neurosis experimental. Disregulación neurótica de la presión sanguínea. La Habana:Editorial Científico-Técnica, 1979;46-50.
12. González R, Pérez S, Fox MO, Roca G, Barber E. Efectos de la supresión del propanolol sobre la presión arterial y el riñón. *Rev Cubana Invest Biomed* 1985;4(1):48-57.
13. Pérez S, León G, Fox MO, Roca G, Barber E. Estudio morfológico de riñones de ratas tratadas con propanolol. *Rev Cubana Invest Biomed* 1985;4(1):58-65.
14. Oates JA. Antihipertensores y la farmacoterapia de la hipertensión. En: Goodman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México DF: Mc Graw-Hill, Interamericana, 1996:35-62.
15. Roig JT. Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba. La Habana:Editorial Científico-Técnica, 1988:1125.
16. Blood analysis. En: Oser BL. Hawk's physiological chemistry. 14 th ed. México DF: Mc Graw-Hill, 1965:1148.
17. Robertson RM, Robertson D. Fármacos usados en el tratamiento de la isquemia miocárdica. En: Goodman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México DF:Mc Graw-Hill, Interamericana, 1996:822-34.

Recibido: 3 de septiembre de 1999. Aprobado: 20 de noviembre de 1999.

Dra. *Saraí del Río Brito*. Calle 7ma B No. 48606 e/ 486 y 488, Guanabo, municipio Habana del Este, Ciudad de La Habana, Cuba.