

Artículo Original

## Asociación entre el comportamiento non-dipper de la Presión Arterial y las fracciones del Calcio sérico en pacientes hipertensos con disfunción renal crónica leve a moderada

### *Association between non-dipper blood pressure behavior and serum calcium fractions in hypertensive patients with mild to moderate chronic renal dysfunction*

Carlos A. Feldstein, Maia Akopian, Antonio O. Olivieri, Delia Garrido

Programa Hipertensión Arterial, Hospital de Clínicas J. de San Martín, y Cátedra de Matemáticas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2012; 32 (3) Pag. 127-138

#### RESUMEN

**Objetivos:** determinar asociación entre calcio total sérico y calcio iónico, con las determinaciones del MAPA en pacientes hipertensos en estadios 1-3 de enfermedad renal crónica.

**Métodos:** se incluyeron 231 pacientes hipertensos.

**Resultados:** En non dippers la prevalencia de Clcr <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> fue mayor que en dippers (p < 0,02). El análisis de covarianza mostró que en estadio 3 de K/DOQI el Cat fue menor en non dippers que en dippers (9,03 ± 0,66 vs 9,41 ± 1 mg/dL, p<0,02). En non dippers hubo correlaciones significativas entre Cai y PAS 24 hs (r = 0,21, p < 0,03), PAS diurna 24 hs.(r=0,21, p<0,03) y PP 24 hs (r = 0,23; p < 0,02). Los non dippers tuvieron una mayor prevalencia del tercio mas elevado de PP 24 horas que dippers. Los pacientes con Clcr ≥60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> tienen menor riesgo de presentar comportamiento non dipper que pacientes con Clcr<60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (OR 2,445, IC 95% 1,398-4,277, p < 0,002).

**Conclusiones:** los hipertensos en estadio 3 de K/DOQI tienen una mayor alteración de ritmo circadiano de PA que aquellos en estadios 1-2. La alta prevalencia de non dipper en estadio 3 K/DOQI sugiere que aun en disfunción renal mo-

derada este patrón circadiano es común. Se puede especular que el Cai tiene un rol en patogénesis de alteración en descenso fisiológico nocturno de PA. El aumento de rigidez arterial puede ser un mecanismo significativo por el que comportamiento non dipper ejerce su influencia deletérea sobre evolución cardiovascular y renal de pacientes con ERC.

#### ABSTRACT

**Objectives:** To Determine the association between total serum calcium (tCa) and ionic calcium (iCa), with MAPA measurements in hypertensive patients with early renal failure.

**Methods:** 231 hypertensive patients stages 1-3 of chronic kidney disease (CKD) were included. 24 Hr arterial pressure (AP) was determined by MAPA.

**Results:** in non-dippers, the prevalence of Cr.Cl. <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> was greater than in dippers (p<0.02). Covariance analysis showed that in stage 3 of K/DOQI, tCa was less in non-dippers than dippers (9.03 ± 0.66 vs. 9.41 ± 1 mg/dL, p<0.02). In non-dippers, there were significant correlations between iCa and 24 hr- systolic AP (SAP)(r = 0.21, p < 0.03), diurnal SAP (r=0.21, p<0.03) and 24hr-PP(r = 0.23; p < 0, 02). Non-

dippers showed a greater prevalence of the 24 Hr-PP in the highest tertile than dippers. Patients with Cr.Cl.  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> have less propensity to present non-dipper patterns than patients with Cr.Cl.  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (OR 2.44, IC 95% 1.39-4.27,  $p < 0.002$ ).

**Conclusions:** Hypertensive patients in K/DOQI's stage 3 present a greater alteration of AP's circadian rhythm than those on stages 1-2. High prevalence of non-dippers in K/DOQI's stage 3 suggests that even in moderate renal dysfunction, this circadian pattern is common. We can speculate that iCa has a role in the pathogenesis of disturbances in the nocturnal physiological drop of AP. The Increase in arterial stiffness can be a important mechanism by which the non-dipper pattern exerts its deleterious influence on cardiovascular and renal evolution of patients with CKD.

### Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es definida por la National Kidney Foundation por la presencia de daño renal (con evidencia de alteraciones anatomopatológicas o marcadores de injuria en la sangre u orina, o en estudios de imágenes), o clearance de creatinina (Cl cr)  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> sostenido durante por lo menos 3 meses consecutivos (1,2). La hipertensión arterial es común en la ERC y afecta entre 50% y 75% de esos pacientes. También se ha descrito una fuerte asociación entre ERC en pacientes que no requieren diálisis y la incidencia de hipertensión arterial, de insuficiencia cardíaca, y la mayor incidencia y evolución desfavorable del infarto de miocardio (3-5). La elevación sostenida de la presión arterial (PA) es el factor de riesgo independiente más frecuente para la progresión de la insuficiencia renal y la instalación y agravación de la enfermedad cardiovascular (6).

El monitoreo ambulatorio de la PA (MAPA) ofrece una mejor predicción de daño de órganos blanco, eventos cardiovasculares y mortalidad que la determinación casual en consultorio de la PA (7,8). Es probable que esto explique porqué algunos pacientes presentan un daño progresivo de los órganos blanco a pesar del control clínico

satisfactorio de la PA casual en consultorio (9). Diversos estudios han reportado una asociación entre el perfil circadiano alterado de la PA y anomalías en el metabolismo mineral óseo, incluyendo las calcificaciones vasculares en pacientes con ERC (10-12). Se ha señalado que el aumento de la rigidez arterial parece estar relacionado con los niveles séricos de calcio iónico (Ca i) (12).

Los objetivos del presente estudio fueron investigar las posibles asociaciones entre el calcio sérico total (corregido por albuminemia) (Ca t), el Ca i, el ritmo circadiano de la PA y la presión de pulso promedio de 24 horas (PP-24hs) en los pacientes hipertensos con ERC no dializados (estadios 1-3 de K/DOQI) (1-2).

### Pacientes y Métodos

El presente es un estudio de diseño transversal que incluyó a 231 pacientes con hipertensión esencial portadores de ERC en estadios 1-3 K/DOQI, mayores de 18 años de edad, atendidos en forma ambulatoria en el Hospital de Clínicas "José de San Martín" entre mayo de 2009 y diciembre de 2010. El promedio de seguimiento de los pacientes fue de 18 meses (8-94 meses) antes de ser incluidos en el estudio.

Durante el mes previo al estudio, no recibieron medicamentos ni suplementos dietarios que pudieran modificar los niveles séricos de calcio.

La HTA se definió como PAS  $\geq 140$  mm Hg y/o PAD  $\geq 90$  mm Hg promedio de tres o más mediciones realizadas cada 5 minutos con el paciente en posición sentada, después de 5 min de reposo, y/o historia clínica de hipertensión arterial independiente de la PA en consultorio, y/o tratamiento con  $\geq 1$  agente antihipertensivo. Se utilizó en este análisis la PA promedio de dos visitas en consultorio clínico. Para efectuar las mediciones de PA se empleó un esfigmomanómetro de mercurio con manguito de tamaño adecuado.

Se obtuvo el consentimiento escrito de cada paciente para participar en el estudio y, el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética.

Las medidas antropométricas (peso, altura, circunferencia de la cintura) se determinaron en los pacientes vistiendo ropa ligera y sin zapatos. El Índice de Masa Corporal (IMC) se calculó de acuerdo con la fórmula: peso corporal (kg)/al-

tura<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) (13). La circunferencia de la cintura (CC) se midió con una cinta de acero por encima de la cresta ilíaca y por debajo del margen costal, durante la apnea respiratoria, con los pacientes de pie. Los parámetros séricos analizados fueron: creatinina, albúmina, calcio total (Ca t) corregido por la concentración de albúmina sérica, calcio iónico (Ca i), potasio y sodio. El clearance de creatinina (Cl cr) se calculó según la fórmula Modification Diet in Renal Disease Study (MDRD) y se expresó en mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (14). A posteriori, se efectuó el MAPA de 24 horas, siempre en un día laboral, instruyendo a los pacientes a mantener sus actividades habituales. Para efectuar el MAPA se empleó el presurómetro automatizado Takeda TM 2430 (A & D Co, Ltd, Higashi-Ikeburo, Tokio, Japón), dispositivo oscilométrico no invasivo, previamente validado. Un manguito de tamaño adecuado según la circunferencia del brazo del paciente se adaptó al brazo izquierdo del/la paciente y se programó para registrar la PA y frecuencia cardíaca (FC) a intervalos de 15 minutos durante el período 07:00-23:00 hs (vigilia) y de 30 minutos durante el período de sueño (23:00-07:00 hs). La confiabilidad de las determinaciones del MAPA se confirmó previamente a cada estudio contra la determinación esfigmomanométrica de la PA por el método auscultatorio. Fueron excluidos los MAPAs de aquellos pacientes que tuvieron menos del 80% de lecturas válidas de la PA. No fueron incluidos en el estudio aquellos pacientes con trabajos nocturnos. Se instruyó a los pacientes para que efectuaran el reposo nocturno entre las 23:00 y 07:00 hs. Aquellos que informaron que no habían cumplido con esa recomendación no fueron incluidos en el análisis. Los pacientes que tuvieron descensos >10% de la PAS durante el período 23:00-07:00 hs con respecto a los niveles promedio de 07:00-23:00 hs se clasificaron como *dippers* (15,16). Los que no presentaron ese descenso nocturno de la PAS se consideraron *non dippers*. El promedio de la PP de 24 hs se calculó como la diferencia entre los promedios de la PAS y PAD de 24 horas registrados durante el MAPA. Se excluyeron aquellos pacientes con circunferencia del brazo  $\geq 42$  cm, con obesidad extrema (IMC  $\geq 40$ ), con Cl cr  $\leq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y los que hubieran presenta-

do fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas sostenidas que pudieran interferir con el análisis del MAPA de 24-hs. También fueron excluidos los pacientes que se encontraban en tratamiento con diálisis, y los que hubieran sido hospitalizados en los últimos 3 meses.

### Análisis estadístico

Los datos fueron expresados como media  $\pm$  desvío estándar (DS) con un intervalo de confianza del 95% (IC). Se aplicó el test de Student para muestras independientes. Se utilizó un análisis de la varianza (ANOVA) para dos factores fijos. Para validar la hipótesis de la igualdad de las varianzas se utilizaron las pruebas de Levene y de Fmax. Para eliminar el efecto de la edad se utilizó un análisis de covarianza (ANCOVA) de dos factores corregido por la edad.

Las diferencias en las proporciones fueron evaluadas por test  $\chi^2$  o por el test exacto de Fisher cuando fue necesario.

Se calculó el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman y se realizó el test correspondiente. Para independizarse del efecto de la edad sobre las variables se calcularon correlaciones parciales corregidas por edad.

Se ajustó un modelo de regresión logística para hallar las variables que se asocian con el comportamiento *non dipper*. Se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC) para cada odds ratio (OR).

Todos los procedimientos estadísticos se realizaron con paquete de software SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Un valor de P < 0,05 fue considerado estadísticamente significativo. Todos los valores de P fueron de dos colas.

### Resultados

Fueron estudiados 231 pacientes, de los cuales 151 (65,36%) eran mujeres con edad promedio de  $68 \pm 10,5$  años y, 80 (34,64%) eran hombres, con edad promedio de  $64,5 \pm 14,7$  años. Todos eran descendientes en la segunda o tercera generación de inmigrantes caucásicos o de argentinos nativos que viven en la ciudad autónoma de Buenos Aires y en el conurbano bonaerense.

Las características clínicas de la población estudiada se muestran en la Tabla 1. En 90 pacien-

**Tabla 1. Variables demográficas, bioquímicas y tratamiento antihipertensivo**

	<b>Dippers (n=124)</b>	<b>Nondippers (n=107)</b>	<b>P</b>
Sexo, % de mujeres	64,5	66,4	0,77
Edad (años)	65,0±12	68,9±12,1	< 0,02
IMC( kg/m <sup>2</sup> )	27,0±4,1	26,9±4,2	0,90
IMC ≥ 30kg/m <sup>2</sup> (%)	29 (23,40%)	28 (26,20%)	0,62
Circunferencia de cintura (cm)	93,3±12,4	93,9±12,4	0,742
Clcr (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	70,8±22,4	65,6±21,8	< 0,04
Albumina sérica (g/dL)	4,30±0,39	4,19± 0,36	< 0,02
Calcio sérico total corregido (mg/dL)	9,12±0,68	9,06±0,66	0,52
Calcio sérico iónico (mg/dL)	4,45±0,65	4,37±0,60	0,345
Potasio sérico (mEq/L)	4,42±0,37	4,35±0,38	0,151
Sodio sérico (mEq/L)	140,7±2,8	140±3,1	< 0,04
Diabetes mellitus, %	8,9%	11,5%	0,51
<b>Número de agentes Antihipertensivos</b>			
β-bloqueantes	24(19,5%)	26 (25%)	0,32
α-bloqueantes	1(0,8%)	1 (1,0%)	1
α-β bloqueantes	4 (3,3%)	4 (3,8%)	1
Inhibidores ECA	62(50,4%)	49 (47,1%)	0,62
ARA II	25(20,3%)	19 (18,3%)	0,70
Agentes de acción central	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1
Porcentaje de pacientes tratados con 2 o más agentes antihipertensivos	14,6%	16,3%	0,87
Porcentaje de pacientes no tratados	19,5%	21,2%	0,87
Proporción de pacientes con PAS/PAD 24-hs < 130/80 mm Hg	61,5%	64,5	0,382

IMC: índice de masa corporal; ARA II: bloqueante de receptores de angiotensina II. P > 0,05 es no significativo.

**Tabla 2. MAPA de 24 horas y PA casual según el comportamiento del descenso nocturno.**

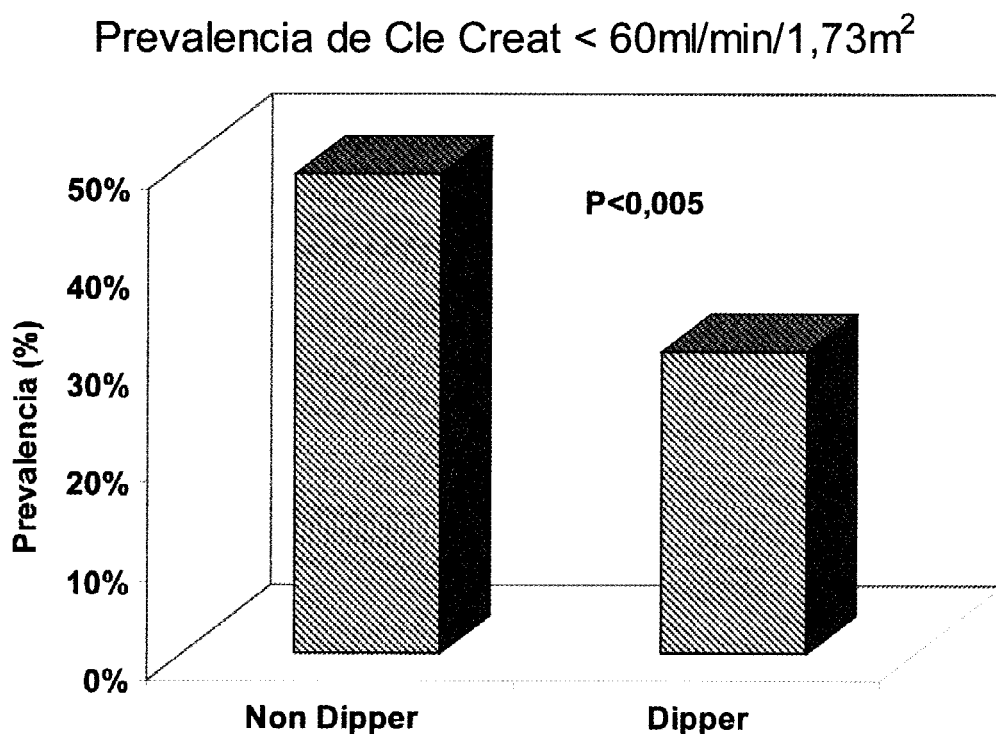
	Dippers (n=124)	Nondippers (n=107)	P
PAS, mm Hg			
Casual	148,7±18,8	148,5±23,6	0,932
24-horas	133,9±14,1	136,5±15,7	0,179
Diurna	138,4±14,6	137,2±15,7	0,545
Nocturna	114,8±13,9	134,5±18,3	0,001
% del descenso nocturno de PAS, mm Hg	17±5,4	1,9±6,6	< 0,001
PAD, mm Hg			
Casual	88,4± 13,7	89,4±14,5	0,61
24-horas	77,8±10,0	77,7±9,2	0,918
Diurna	80,8±10,3	78,8±9,5	0,132
Nocturna	65,9±10,1	73,5±10,2	< 0,001
% del descenso nocturno de PAD, mm Hg	18,3±7,6	6,52±7,9	< 0,001
PP, mm Hg			
Casual	60,3±17,8	59,1±20,5	0,64
PP de 24-horas	56,1±10,3	58,8±11,7	0,06
Tercilo superior (≥ 68mmHg) (%)	14,5%	24,3%	< 0,05
PA de 24-horas			
< 130/80 mm Hg (%)	41,1%	35,5%	0,38
FC 24-horas (lpm)	72,1±9,5	71,0±9,2	0,38

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PP: presión de pulso; FC: frecuencia cardíaca. P > 0,05 es no significativo.

tes (38,9%) el Cl cr era <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (49,4 ± 7,1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y en 141 pacientes (61,1%) ≥60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (80,6 ± 19,9 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). La edad de los pacientes con ERC en estadio 3 fue significativamente mayor que la de los pacientes en estadios 1 y 2 (73,3 ±

9,0 vs 62,6 ± 12,2 años, P<0,01). No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en el IMC ni en la CC. El análisis de covarianza mostró que no hay diferencia significativa ni en Ca t ni en Ca i corregidos por edad, entre los pacientes que tienen Clea Creat < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y

**Figura 1. Prevalencia de ERC estadio 3 K/DOQI en pacientes hipertensos con comportamiento dipper y non dipper.**



los que tienen Clea Creat  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Comportamiento circadiano de la PA

La Tabla 2 muestra las PA casuales y los comportamientos circadianos del MAPA de 24 horas. Entre los 231 participantes, 124 (53,68%) fueron dippers y 107 non dippers (46,32%). Tomando en consideración si los pacientes se hallaban recibiendo o no tratamiento antihipertensivo farmacológico, el comportamiento dipper tuvo una prevalencia de 54,7% en los hipertensos tratados y de 52,2% en hipertensos no tratados. Se comprobó comportamiento non dipper en 45,3% de los pacientes hipertensos tratados y en el 47,8% de los no tratados. En toda la cohorte de pacientes, la edad de los non dippers (107, 46,32%) fue mayor ( $p < 0,02$ ), y sus niveles de Cl cr ( $p < 0,04$ ), de sodio sérico ( $p < 0,04$ ) y albúmina sérica ( $p < 0,02$ ) menores que en los dippers.

La influencia de la edad se analizó con ANOVA de dos factores fijos. Los dippers con Cl cr < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> tuvieron mayor edad que

aquellos con Cl cr  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $73,3 \pm 6,1$  vs.  $61,3 \pm 12,2$  años,  $P < 0,001$ ). También en los non dippers, la edad de los pacientes con Cl cr < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> fue mayor que en aquellos con Cl cr  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $73,4 \pm 10,6$  vs.  $64,7 \pm 11,9$  años,  $P < 0,001$ ). La prevalencia de Cl cr < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> fue mayor en non dippers que en dippers (48,6% vs 30,6%,  $P < 0,005$ ) (Figura 1).

El estadio evolutivo de la ERC subyacente difirió en los pacientes estratificados de acuerdo a la edad. A medida que aumenta la edad disminuye el Cl cr (Rho de Spearman = -0,56;  $p < 0,001$ ).

El análisis de covarianza mostró que no hubo diferencia significativa ni en Ca t ajustado por edad ( $9,19 \pm 0,84$  vs.  $9,35 \pm 0,49$  mg/dL, NS) ni en Ca i ajustado por edad ( $4,30 \pm 0,68$  vs.  $4,49 \pm 0,59$  mg/dL NS) entre los pacientes que tienen Clea Creat < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (estadios 1 y 2 KDQI) y los que tienen Clea Creat  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (estadio 3 K/DOQI).

Para analizar la relación de Ca t, Ca i y sodio con

los niveles de  $Cl_{cr}$  en pacientes dipper y non dippers, se efectuó un análisis de covarianza de dos factores controlados por la edad. La Tabla 3 muestra la relación de  $Ca_t$ ,  $Ca_i$  y sodio con los niveles de  $Cl_{cr}$  en dippers y non dippers. En dippers con  $Cl_{cr} < 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> los niveles de sodio y  $Ca_t$  en suero fueron mayores que en non dippers ( $p < 0,02$ ). En los pacientes con  $Cl_{cr} \geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> no se hallaron diferencias significativas en el  $Ca_t$  ni en sodio sérico entre los pacientes dippers y non dippers. En los non dippers, el  $Ca_t$  fue más elevado en los pacientes con  $Cl_{cr} \geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> que en aquellos con  $Cl_{cr} < 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $p < 0,04$ ). Por el contrario, en los dippers, no hubo diferencias significativas en  $Ca_t$  entre aquellos con  $Cl_{cr} \geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y  $Cl_{cr} < 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Con el objeto de lograr mayor comprensión acerca de los factores asociados con las modificaciones del  $Ca_i$  de acuerdo al grado de disfunción renal, efectuamos la comparación entre los niveles séricos del catión en dippers y non dippers en los pacientes con estadios 1-2 vs. 3 K/DOQI. No se hallaron diferencias significativas en los niveles de  $Ca_i$  entre dippers y non dippers en los pacientes con  $Cl_{cr} \geq 60$  y con  $Cl_{cr} < 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. No hubo diferencias significativas entre dippers

y non dippers en la distribución por sexo, características antropométricas, demográficas y clínicas, así como tampoco en el número y el tipo de fármacos antihipertensivos utilizados. Cincuenta y seis por ciento de los hipertensos recibía tratamiento antihipertensivo. Hubo 24 pacientes (19,5%) dippers y 22 (21,2%) non dippers que no recibían fármacos antihipertensivos. No se hallaron diferencias significativas en el uso de las distintas clases de antihipertensivos entre los dippers y non dippers. Los inhibidores del sistema renina-angiotensina (inhibidores de la enzima convertidora y bloqueadores de los receptores de la angiotensina II) fueron las drogas antihipertensivas más frecuentemente recetadas en ambos grupos (70,7% en los dippers y 65,4% en non dippers). No hubo diferencias en la prevalencia de pacientes hipertensos no tratados entre dippers y non dippers.

Por definición, la PAS y la PAD durante el sueño fueron más altas, mientras que el porcentaje de disminución nocturna fue menor en non dippers que en dippers. La PP casual y la PP de 24 hs fueron similares en los dippers y non dippers. No se hallaron diferencias en la proporción de pacientes con PAS/PAD 24 hs  $< 130/80$  mm Hg entre los dippers y non dippers.

**Figura 2. Correlaciones parciales corregidas por edad entre el calcio iónico y PAS de 24 horas en los pacientes non dipper.**

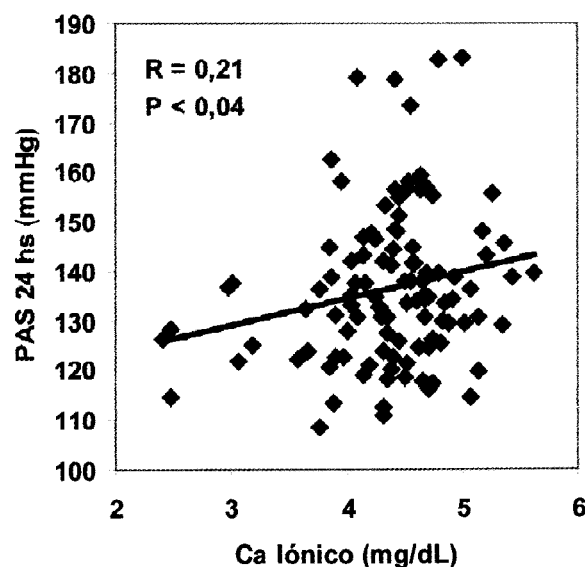


Figura 3. Correlaciones parciales corregidas por edad entre el calcio iónico y PAS diurna en los pacientes non dipper.

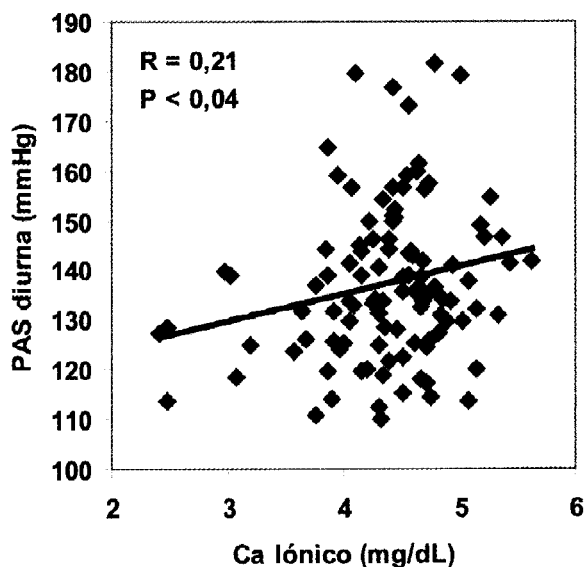
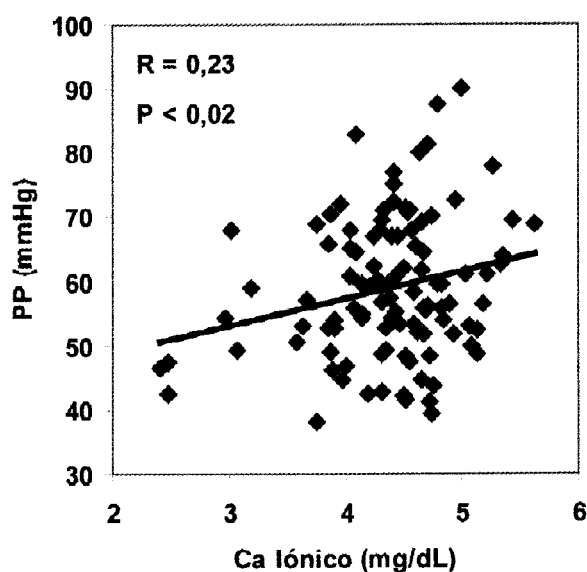


Figura 4. Correlaciones parciales corregidas por edad entre el calcio iónico y PP de 24 horas en los pacientes non dipper.



Para analizar la relación entre el Calcio i y las mediciones del MAPA de 24 hs, considerando que todas ellas se asocian con la edad, se calcularon las correlaciones parciales ajustadas (por edad). Se estudiaron por separado los dippers y los non

dippers. En los dippers no hubo ninguna correlación significativa entre esos parámetros. Por el contrario, en el grupo non dipper se hallaron correlaciones significativas entre los niveles de Ca i y la PAS 24 hs ( $r = 0,21$ ,  $p < 0,04$ ) (Figura 2), la



PAS diurna ( $r = 0,21$ ,  $p < 0,04$ ) (Figura 3), y la PP 24 hs ( $r = 0,23$ ,  $p < 0,02$ ) (Figura 4).

Se aplicó un modelo de regresión logística para detectar cuáles son las variables que más probablemente se asocian con el comportamiento dipper o non dipper. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, IMC, CC, PP casual y de 24 hs, FC 24hs, Ca iónico, albúmina, calcemia corregida por albúmina y clearance de creatinina  $< o \geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. El análisis de regresión logística estimando la probabilidad (odds ratio y 95% intervalo de confianza) mostró una fuerte asociación del  $Cl_{cr} \geq 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> con el comportamiento dipper de la PA en toda la población estudiada (OR 2,445 IC 95% 1.398-4.277,  $p < 0,002$ ). Además, los niveles más elevados de sodio sérico se asociaron con el comportamiento dipper (OR 1,113 IC 95%: 1,013-1,222,  $p < 0,03$ ).

### Discusión

El presente estudio efectuado en una cohorte de edad avanzada mostró que en los pacientes hipertensos esenciales con disfunción renal crónica (estadios 1-3 K/DOQI), ya sea bajo tratamiento antihipertensivo o no tratados, el comportamiento non dipper mostró relaciones significativas entre el Ca i sérico y la PAS de 24 horas, la PAS diurna, y la PP de 24 hs. En nuestro conocimiento, estos constituyen los primeros datos en la literatura que revelan una relación entre el ritmo circadiano de la PA y el metabolismo cálcico y ameritan un análisis adicional. Se ha propuesto que la sensibilidad a la sal, la activación del sistema nervioso simpático y la disfunción endócrina constituyen causas del comportamiento non dipper (17). Como en el presente estudio las asociaciones significativas entre el Ca i y la PAS de 24 horas, la PAS diurna y la PP de 24 horas fueron halladas sólo en el grupo de pacientes non dippers, podemos especular que el catión tiene un papel en la patogénesis de la alteración en el descenso nocturno normal de la PA.

La relación entre los niveles séricos de calcio en el rango fisiológico normal y la PA constituye un tema controvertido (18-21). Algunos autores hallaron una asociación significativa entre el Ca t y Ca i séricos con la PA (18-20), mientras que otros no confirmaron esa relación (22, 23). Mas aun,

en diversos estudios esa asociación se halló sólo en el sexo masculino (24, 25). El estudio NHANES III 1988-1994 mostró una asociación negativa entre el Ca i y la PAD (26). Ninguno de los estudios previos especificó acerca de la relación entre el Ca i y el comportamiento circadiano de la PA. Nuestros resultados son consistentes con la existencia de la asociación entre los niveles de Ca i y el comportamiento non dipper, aun después de eliminar el efecto independiente probado de la edad, que de por si incrementa la incidencia de la falla en el descenso fisiológico nocturno de la PA. Hay diversos mecanismos que subyacen en la asociación de Ca i y el comportamiento non dipper de la PA. Kuriyama et al. (27) sugirieron que el calcio citosólico ionizado, la forma biológicamente activa, puede producir o predisponer a la contracción del músculo liso vascular, con aumento del tono vasoconstrictor y, en consecuencia, elevación de la PA. En la hipertensión arterial se halló que los niveles del Ca i intracelular están elevados en diversos tipos de células, incluyendo plaquetas, glóbulos rojos y células del músculo liso (28,29). En seres humanos con hipertensión esencial y en modelos genéticos de hipertensión arterial en animales se han comunicado niveles bajos de Ca i sérico, aumento de la excreción urinaria de calcio y elevación de los niveles de hormona paratiroidea (17, 27-29).

De acuerdo con estudios previos (30, 31-33) existe una fuerte asociación entre la disminución del filtrado glomerular y el comportamiento non dipper. En el presente estudio, el comportamiento non dipper fue más prevalente en los pacientes con ERC moderada (fase 3) que en los que cursaban etapas más leves (estadios 1 y 2 K/DOQI). Sorprendentemente, no hallamos diferencias entre dippers y non dippers en la clase y el número de drogas antihipertensivas administradas como así tampoco en la proporción de pacientes que no recibían tratamiento farmacológico. Este hallazgo se opone a cualquier especulación sobre el papel del tratamiento antihipertensivo en los niveles de los electrolitos séricos y las diferencias en el filtrado glomerular estimado entre ambos tipos de comportamiento circadiano de la PA. Curiosamente, aunque no hubo diferencias en el Ca t entre los pacientes con ERC en los estadios

1-2 K/DOQI, los pacientes nondippers en estadio 3 K/DOQI tuvieron menores niveles de  $Ca_t$  que los dippers, después del ajuste por edad. Se ha reportado que los niveles de calcio sérico son con frecuencia, aunque no siempre, menores al disminuir el filtrado glomerular (1). Alrededor de un tercio de los estudios previos no han mostrado reducción de los niveles de calcio sérico en los pacientes con la función renal disminuída en forma leve-moderada. Mas aun, el análisis de los datos de NHANES III no muestra una relación consistente entre el  $Ca_i$  y el  $Cl_{cr}$  (1). En concordancia con esas investigaciones nuestro estudio no hallamos diferencias significativas en los niveles séricos de  $Ca_T$  y de  $Ca_i$  entre los pacientes en estadios 1-2 K/DOQI respecto a los pacientes en estadio 3. Sin embargo, el Canadian Multicentre Longitudinal Cohort study (34) reportó una mayor prevalencia de hipocalcemia ( $Ca_t < 8,5$  mg/dL) en los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 4 (7%) que en pacientes en estadios 1-3 (2%). Nuestros resultados subrayan la necesidad de futuros estudios prospectivos utilizando el MAPA-24 hs en pacientes en estadio 3 y en las etapas más avanzadas de la enfermedad renal crónica, lo que podría permitir establecer una relación más consistente entre los niveles de calcio sérico y el estadio de ERC.

Varios estudios han reportado un aumento de la rigidez arterial y aterosclerosis acelerada en pacientes con ERC no dializados (35-37). La rigidez arterial es un factor independiente de riesgo cardiovascular, junto con el envejecimiento, la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular (38-40). Nuestro estudio es el primero en informar la asociación significativa entre los niveles de  $Ca_i$  y la PP de 24 horas -un índice confiable de la rigidez arterial en non dippers-. También hallamos que los pacientes non dippers tenían una mayor prevalencia de valores de PP de 24 horas en el tercil más alto ( $\geq 68$  mm Hg) que los dippers, después del ajuste por edad. Nuestros resultados sugieren que en los pacientes hipertensos con una falla importante en el descenso fisiológico nocturno de la PA, hay una tendencia al aumento de la rigidez arterial. Como los pacientes con mayores niveles de PP de 24 horas constituyen un subgrupo de alto riesgo, nuestros

resultados sugieren que una mayor rigidez de las grandes arterias puede ser un mecanismo que explique el pronóstico cardiovascular mas desfavorable de este grupo de pacientes.

Las principales limitaciones del presente estudio incluyen su diseño transversal que no permite determinar relaciones de causa-efecto y la falta de datos sobre proteinuria, perfil de lípidos, fósforo sérico, hormona paratiroidea, efectos de los agentes hipolipemiantes e historia de tabaquismo. Los niveles normales o normales-altos de calcio sérico no excluyen una baja ingesta de calcio debido a los aumentos compensatorios en los niveles circulantes de las hormonas reguladoras del metabolismo cálcico. Sin embargo, en nuestro protocolo de investigación a fin de evitar influencias de factores exógenos, en el mes previo al estudio se suspendió la administración de fármacos y suplementos dietéticos que pudieran interferir o cambiar el metabolismo del calcio. No obstante, somos conscientes de las diferencias interindividuales en la cantidad de calcio contenido en la dieta.

En conclusión, nuestros resultados revelan la relación entre los niveles de calcio sérico y los parámetros del MAPA de 24 hs. La relativamente alta prevalencia del comportamiento non dipper en nuestros pacientes en estadio 3 K/DOQI, sugiere que este patrón de comportamiento de la PA es común, incluso, en la disfunción renal moderada. En el futuro, resulta recomendable la evaluación longitudinal de la relación entre los niveles de calcio sérico total e iónico y los parámetros del MAPA-24 hs en los pacientes con ERC no dializados. Sus resultados podrán arrojar mas luz sobre la existencia de una relación causa-efecto entre predictores de riesgo y el pronóstico a largo plazo, como así también establecer consistentemente la prevalencia real de las alteraciones del metabolismo de calcio en los distintos estadios del K/DOQI.

## Bibliografía

1. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:Suppl 1:S1-S266.
2. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-147. [Erratum, *Ann Intern Med* 2003;139:605].
3. Anavekar NS, McMurray JJV, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober I., Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351:1285-1295.
4. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1987-1996.
5. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Welton PK, et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;144:172-180.
6. World Kidney Day 2009: hypertension and kidney disease: a marriage that should be prevented. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2009;11:144-147.
7. Drawz PF, Rosenthal N, Babineau DC, Rahman M. Nighttime hospital blood pressure – a predictor of death, FSRD, and decline in GFR. *Renal Failure.* 2010; 32: 1036–1043.
8. Pogue V, Rahman M, Lipkowitz M, et al. Disparate estimates of hypertension control from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease. *Hypertension.* 2009;53:20–27.
9. Andersen MJ, Kibawandi W, Agarwal R. Home blood pressure monitoring in CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:994–1001.
10. Jorde R, Sundsfjord J, Fitzgerald P, Bonna KH. Serum calcium and cardiovascular risk factors and disease: the Tromso Study. *Hypertension.* 1999; 34: 484–490.
11. Lind L, Skarfors E, Berglund I., Lithell H, Ljunghall S. Serum calcium: a new, independent prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50: 967–973.
12. Paimi A, Boutouyrie P, Calvet D, Tropeano AI, Laloux B, Laurent S. Carotid and aortic stiffness: determinants of discrepancies. *Hypertension.* 2006; 47: 371–376.
13. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institutes. Guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults the evidence report. *Obes Res.* 1998;6(Suppl. 2): 51Se209S.
14. Levey A, Greene T, Kusek J, Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:155A.
15. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet.* 1988; ii:397.
16. O'Brien E. Dipping comes of age: The importance of Nocturnal Blood Pressure. *Hypertension.* 2009; 5: 446-447.
17. Pickering T, Kario K. Nocturnal non-dipping: what does it augur? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001;10:611-616.
18. Bulpitt CJ, Hodes C, Everitt MG. The relationship between blood pressure and biochemical risk factors in a general population. *Br J Prev Soc Med.* 1976; 30: 158-162.
19. Brickman AS, Nyby MD, von Hungen K, Eggena P, Tuck ML. Calcitropic hormones, platelet calcium, and blood pressure in essential hypertension. *Hypertension.* 1990;16:515-522.
20. Lind L, Jakobsson S, Lithell H, Wengle B, Ljunghall S. Relation of serum calcium concentration to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *BMJ.* 1988; 297:960-963.
21. Schutte R, Huisman HW, Schutte AE, Malan NI, van Rooyen JM, Fourie CMT, Malan L. Serum calcium revisited: associations with 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular reactivity in Africans. *Hypertension Research.* 2010; 33, 688-694.
22. Buckley BM, Smith SC, Beevers M, Beevers DG, McKiernan MB. Lack of evidence of low ionized calcium levels in systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1987; 59: 878-880.
23. Phillips AN, Shaper AG. Serum calcium and blood pressure. *J Hum Hypertens.* 1991; 5: 479-483.
24. Kesteloot H, Geboers J. Calcium and blood pressure. *Lancet.* 1982; i: 813-815.
25. Fogb-Andersen N, Hedegaard L, Thode J, Siggaard-Andersen O. Sex-dependent relation between ionized calcium in serum and blood pressure. *Clin Chem.* 1984; 30: 116-118.
26. Vargas CM, Obisesan T, Gillum RF. Association of serum Albumin Concentration, Serum Ionized Calcium Concentration, and Blood Pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998;51: 739-746.

27. Kuriyama H, Uysbi I, Suenk H, Kitamura, Itob T. Factors modifying contraction-relaxation cycle in vascular smooth muscles. *Am J Physiol.* 1982; 243:H641- H662.
28. Oshima T, Young EW. Systemic and cellular calcium metabolism and hypertension. *Semin Nephrol.* 1995;15:496-503.
29. Dean WL Role of platelet plasma membrane Ca<sup>2+</sup>-ATPase in health and disease. *World J Biol Chem* 2010; 1(9): 265-270.
30. Redon J, Plancha E, Swift PA, Pons S, Munoz J, Martinez F. Nocturnal blood pressure and progression to end-stage renal disease or death in nondiabetic chronic kidney disease stages 3 and 4. *J Hypertens.* 2010; 28: 602–607.
31. Davidson MB, Hix JK, Vidi DG, Brotman DJ. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 846–852.
32. Agarwal R, Andersen MJ: Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006; 69: 1175–1180.
33. Palmas W, Pickering T, Teresi J, et al. Nocturnal blood pressure elevation predicts progression of albuminuria in elderly people with type 2 diabetes. *J Clin Hypertens. (Greenwich).* 2008;10 :12–20.
34. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, Burgess E, Jindal K, Barrett B, Singer J, Djurdjev O. Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis.* 1999; 34: 125-134.
35. Arulkumaran N, Divakar R, Tabir Z, Mohamed M, Kaski JC, Banerjee D. Pulse pressure and progression of chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2010; 23:189-193.
36. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Huang JJ. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45:494–501.
37. Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot C, London GM, Jacquot C, Froissart M, Houillier P, Boutouyrie P. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006; 69:350–357.
38. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Franklin SS, Porcellati C. Different prognostic impact of 24-h mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension. *Circulation.* 2001; 103:2579–2584.
39. Vaccarino V, Berger AK, Abramson J, et al. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol.* 2001; 88:980-986.
40. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, Wang JG, Fagard RH, Safar ME. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med.* 2000;160: 1085-1089.

---

Recibido en su forma original: 22 de febrero de 2012

En su forma corregida: 18 de marzo de 2012

Aceptación final: 07 de agosto de 2012

Dra. Maia Akopian

Programa Hipertensión Arterial

Hospital de Clínicas José de San Martín

Buenos Aires – Argentina

e-mail: makopian@gmail.com