

# Ritmicidad de la presión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica terminal: efecto de bromocriptina

## Blood pressure rhythmicity in patients with end stage chronic kidney disease: bromocriptine effect

Oliva Mejía-Rodríguez,<sup>a</sup> Humberto Ruiz-Vega,<sup>b</sup> Cleto Álvarez-Aguilar,<sup>c</sup> Marcela Ávila-Díaz,<sup>d</sup> Silvia Palomo-Piñón,<sup>e</sup> José Ramón Paniagua-Sierra<sup>f</sup>

**Objetivo:** el propósito de este estudio es caracterizar el ritmo circadiano (RC) de la presión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en tratamiento con diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) antes y después del tratamiento con bromocriptina (BEC) comparándolos con voluntarios sanos.

**Métodos:** se incluyeron 15 pacientes del servicio de Nefrología y 9 voluntarios sanos. Se les realizó monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24 horas (MAPA). Los pacientes recibieron 2.5 mg de BEC cada 8 hora durante ocho semanas, al final del tratamiento se repitió el MAPA; el RC de la presión arterial se comparó antes y después del tratamiento y con los voluntarios.

**Resultados:** el 64% de los voluntarios exhibieron RC de 24 horas, frente al 27% de los pacientes ( $p < 0.05$ ). Después del tratamiento con BEC, el 40% de pacientes mostraron RC de 24 h. El mesor de la presión arterial media disminuyó de  $129 \pm 1$  mmHg a  $106 \pm 1$  mmHg ( $p < 0.05$ ). Se identificó un ritmo de 12 h en 45% de los voluntarios y en el 73% de los pacientes antes del tratamiento ( $p < 0.05$ ) frente a 60% al final ( $p < 0.001$ ), sin diferencia estadística con los voluntarios.

**Conclusiones:** el RC de la presión arterial esta alterado en la IRCT y se restableció con BEC. La ritmicidad de 12 h predominó en los pacientes con ERCT, también presente en los voluntarios sanos.

### Keywords Palabras clave

|                            |                            |
|----------------------------|----------------------------|
| Dopamine                   | Dopamina                   |
| Bromocriptine              | Bromocriptina              |
| Sympathetic nervous system | Sistema nervioso simpático |

## Antecedentes

Los ritmos circadianos (RC) son oscilaciones biológicas de una función en aproximadamente 24 horas. Los RC están regulados por un sistema circadiano que obedece a los ciclos de luz/oscuridad, organizado de forma jerárquica y comandado por un reloj maestro localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ), el cual es responsable de coordinar los osciladores periféricos independientes, o reloj molecular, a través de señales nerviosas y humorales.<sup>1</sup> Este reloj molecular funciona mediante asas de retroalimentación transcripción-traducción de genes y proteínas (BMAL y CLOCK), que dan como resultado una ritmicidad propia del organismo, este reloj central es estimulado por las señales luminosas enviadas de la retina al tracto retinohipotalámico.<sup>2</sup> Estudios previos en modelos murinos reportan que las células amácrinas dopaminérgicas de la retina expresan genes del reloj circadiano maestro, los cuales regulan los ritmos circadianos de la fosforilación de proteínas, mediados por los receptores dopaminérgicos tipo 4 ( $D_4$ ), una de estas proteínas fosforiladas es la fosducina, conocida como principio hipotensor.<sup>3,4,5</sup>

La presión arterial exhibe variaciones durante las 24 horas a consecuencia de diversos factores, como el ciclo sueño-vigilia, las alteraciones en el comportamiento, los fenómenos ambientales, y está influenciada por los ritmos circadianos endógenos de los sistemas nervioso, endócrino y cardiovascular, tales como el sistema renina-angiotensina-aldosterona y niveles plasmáticos de catecolaminas, siendo el sistema nervioso simpático uno de los principales determinantes de las variaciones de la presión arterial.<sup>6</sup>

<sup>a</sup>Centro de Investigación Biomédica de Michoacán, Instituto Mexicano del Seguro Social, Morelia, Michoacán de Ocampo, México

<sup>b</sup>División de estudios de Posgrado, Facultad de Medicina "Dr. Ignacio Chávez", Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán de Ocampo, México

<sup>c</sup>Coordinación de Planeación y Enlace Institucional, Jefatura de Prestaciones Médicas Delegación Michoacán, Morelia, Michoacán de Ocampo, México

<sup>d</sup>Unidad de Investigación en Enfermedades Nefrológicas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

<sup>e</sup>Coordinación de Investigación en Salud, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

<sup>f</sup>Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Oliva Mejía Rodríguez

Teléfono: (443) 322 2600, extensión 31017

Correos electrónicos: oliva.mejia@imss.gob.mx, olivamejia@yahoo.com

Recibido: 23/03/2017

Aceptado: 30/03/2017

**Background:** The aim of this paper was to characterize the blood pressure CR in patients with end stage chronic kidney disease (ESCKD) before and after treatment with bromocriptine compared to healthy volunteers.

**Methods:** Fifteen patients and nine healthy volunteers were included. Both groups underwent ambulatory 24 hours blood pressure (24 h ABPM). Patients received 2.5 mg every 8 hours of bromocriptine for eight weeks, at the end of the treatment 24 h ABPM was repeated; blood pressure CR was compared before and after treatment and with healthy volunteers. The CR was identified by the method of Cosinor.

**Results:** 64% of volunteers showed a 24 h CR, against 27% of patients ( $p < 0.05$ ). After the treatment with bromocriptine 40% of patients showed RC 24 h. The mean arterial pressure decreased from  $129 \pm 1$  mmHg to  $106 \pm 1$  mmHg. A 12 h rhythm was identified in 45% of volunteers and 73% of patients before treatment ( $p < 0.05$ ) against 60% at the end ( $p < 0.001$ ), with no statistical difference with volunteers.

**Conclusions:** The CR in blood pressure is altered in ESCKD and could be restored with bromocriptine. 12 hours rhythmicity was identified predominantly in patients with ESCKD; this rhythm was also present in the healthy volunteers.

## Abstract

La identificación del ciclo circadiano de la presión arterial se realiza mediante el MAPA. El MAPA permite, además, evaluar el curso temporal de la presión arterial durante un tiempo determinado (al menos 24 horas), lo que compensa las limitaciones de las mediciones en consultorio, así como valorar la eficacia del tratamiento antihipertensivo y correlacionar los niveles de presión arterial con daño a órgano blanco y riesgo cardiovascular.<sup>7</sup>

El ciclo circadiano normal de la presión arterial se caracteriza por una elevación matutina y una disminución durante el sueño (dippers), aunque se han encontrado ritmos ultradianos (menores a 24 horas), de 6, 8 y 12 horas en sujetos normales,<sup>8,9</sup> sin embargo las implicaciones fisiopatológicas de este hallazgo aún se desconocen.

La reducción nocturna se encuentra bloqueada en algunos pacientes (“no dippers”). El patrón no dipper se observa más frecuentemente en la diabetes mellitus y en la enfermedad renal crónica (ERC), encontrándose en un alto porcentaje de pacientes con ERCT. La ERCT, a su vez, se asocia con hipertensión arterial (HTA) severa con pérdida del ritmo circadiano (RC), hiperactividad del sistema nervioso simpático (SNS),<sup>10</sup> altas concentraciones de noradrenalina (NA) y prolactina, sugiriendo, lo anterior, una deficiente modulación dopaminérgica<sup>11</sup> susceptible de revertirse con agonistas dopaminérgicos, como la BEC.

La bromocriptina BEC es un agonista de los receptores tipo 2 de dopamina (D<sub>2</sub>), (los receptores de la clase farmacológica D<sub>2</sub> incluyen a los receptores D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>), con acción central<sup>12</sup> y periférica,<sup>13</sup> que disminuye la hiperactividad del SNS,<sup>14</sup> los niveles elevados de NA<sup>15,16</sup> y la presión arterial,<sup>17</sup> estos efectos pueden contribuir a restaurar el ritmo normal de la presión arterial en pacientes con ERCT en DPCA. El objetivo del presente trabajo fue caracterizar el ritmo de la presión arterial en pacientes con ERCT más

HTA descontrolada, antes y después del tratamiento con BEC comparándolos con voluntarios sanos.

## Método

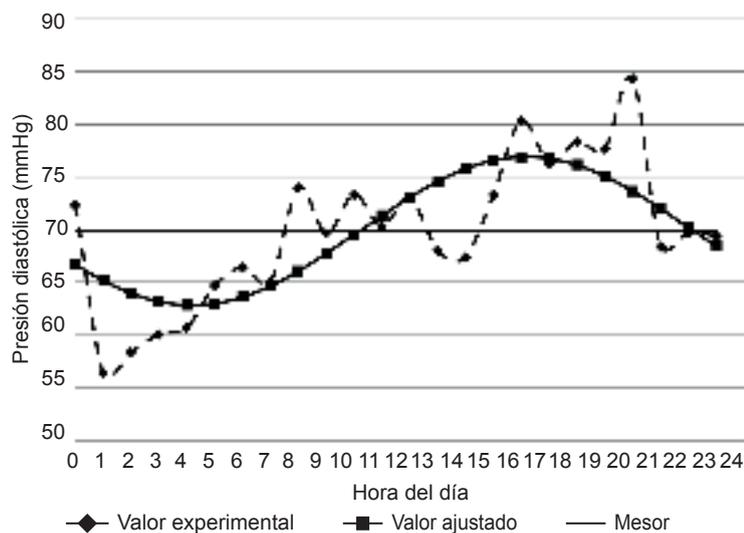
Este trabajo cumple con lo estipulado en la Declaración de Helsinki, y fue autorizado por el Comité Local de Investigación. Todos los participantes dieron su consentimiento verbal y por escrito. Se realizó un ensayo clínico abierto, se incluyeron 15 pacientes con diagnóstico de ERCT atendidos en el servicio de Nefrología de un hospital general regional del IMSS, en tratamiento sustitutivo de la función renal con DPCA, HTA descontrolada, más hipertrofia ventricular izquierda, incluidos en un ensayo clínico abierto y que continuaron con su tratamiento habitual,<sup>18</sup> los cuales se compararon con 9 voluntarios sanos. A ambos grupos se les realizó MAPA. Los pacientes con ERCT en DPCA, además del tratamiento habitual que estaban recibiendo, fueron tratados con BEC vía oral, 2.5 mg cada 8 horas durante ocho semanas, al final del tratamiento se repitió el MAPA.

Para la realización del MAPA se utilizó un monitor de registro ambulatorio de presión arterial (Space Labs, Redmond Washington, USA), el monitor se programó para registrar la presión arterial cada 30 minutos durante el día y la noche. Se instruyó a los pacientes para que mantuvieran sus actividades normales, así como su horario habitual de diálisis peritoneal durante el monitoreo. El RC de la presión arterial se comparó antes y después del tratamiento, y con los voluntarios.

## Análisis estadístico

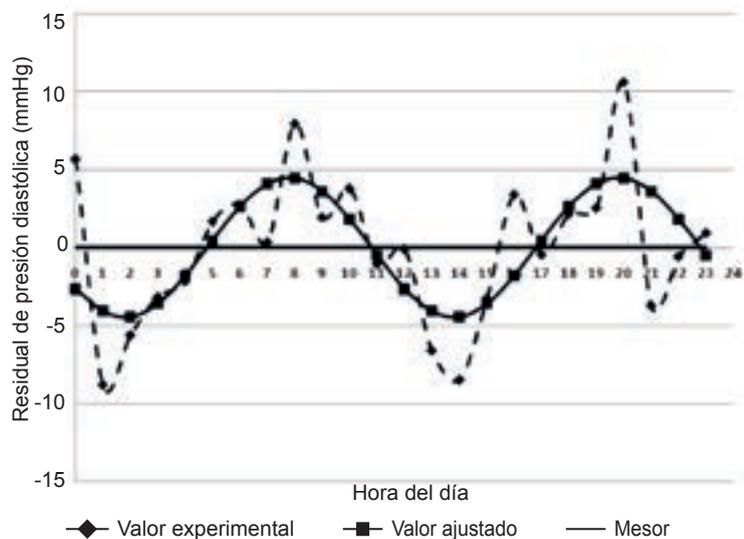
La identificación del RC se realizó mediante el método Cosinor; con este procedimiento el ritmo de

**Figura 1** Ritmo normal de 24 horas (circadiano), de uno de los voluntarios sanos. amplitud de 7 mmHg estadísticamente diferente de cero ( $p < 0.001$ ), con un mesor de 70 mmHg



la presión arterial (PA) es caracterizado por la ecuación  $PA = M + A \cos(2\pi/T t + \phi)$ , con los siguientes parámetros: 1) fase ( $\phi$ ), ángulo de fase de la función senoidal, asociada con el tiempo en el que la presión alcanza su máximo. 2) mesor (M), promedio de la presión arterial de 24 horas ajustado a un ritmo; 3) amplitud (A), la diferencia entre el valor máximo y el mesor en la curva del coseno; 4) periodo del ritmo ( $T = 24$  h, 12 h, 8 h, 6 h). El procedimiento de ajuste se realizó con  $T = 12$  h y 24 h para todos los participantes. Una amplitud estadísticamente diferente de cero es indicativa de la existencia del ritmo bajo análisis.

**Figura 2** Ritmo de 12 horas de uno de los voluntarios sanos: amplitud de 4.5 mmHg ( $p < 0.001$ )



sis.<sup>19</sup> La prueba F se utilizó para la bondad del ajuste. Para analizar los cambios de presión arterial se utilizó la prueba t de Student y para comparar la frecuencia de casos con ritmicidad se utilizó Chi cuadrada, con alfa = 0.05 a 2 colas. Todos los cálculos fueron realizados con los programas Excel para Windows y con el paquete estadístico SPSS versión 18.

## Resultados

En la figura 1 se muestra como ejemplo un ritmo de 24 horas (circadiano) de uno de los voluntarios sanos, donde se obtuvo una amplitud de 7 mmHg estadísticamente diferente de cero ( $p < 0.001$ ), con un mesor de 70 mmHg; en la figura 2 se muestra un ritmo de 12 horas (ultradiano) de uno de los voluntarios sanos, donde se obtuvo una amplitud de 4.5 mmHg estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

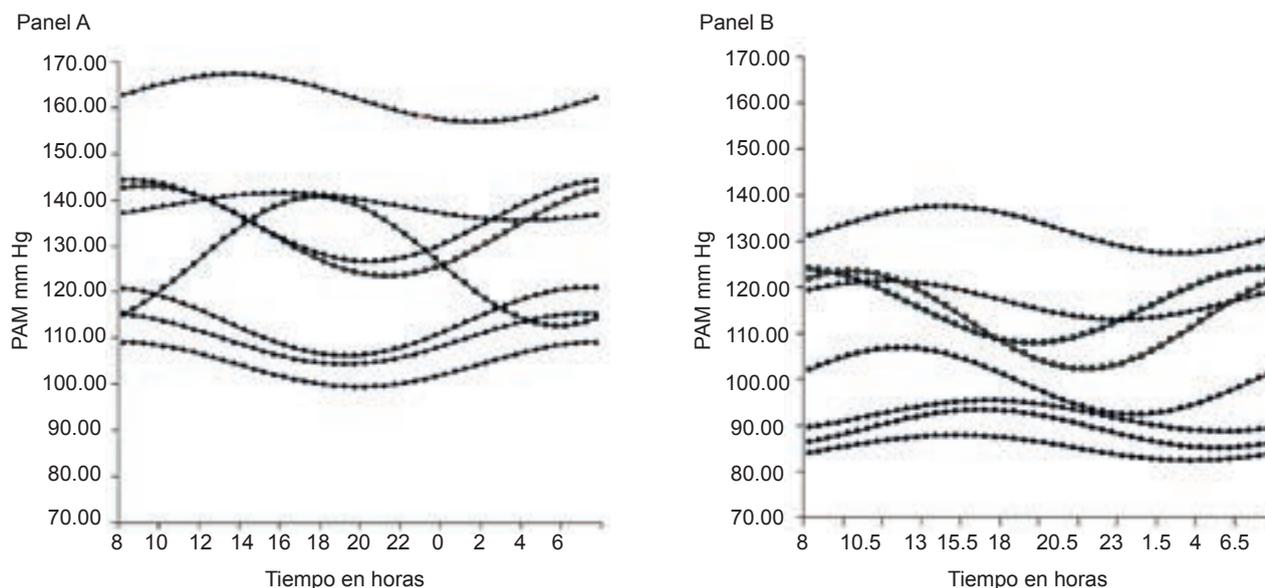
En la evaluación basal el 64% de los voluntarios exhibieron RC de 24 horas, frente al 27% de los pacientes ( $p < 0.05$ ). Después del periodo con BEC, el 40% de pacientes mostraron RC de 24 h, sin diferencias significativas con los voluntarios. Se identificó un ritmo de 12 h en el 45% de los voluntarios y en el 73% de los pacientes antes del tratamiento con BEC, frente al 60% de los pacientes al final del tratamiento ( $p < 0.05$ ), sin diferencia estadística con los voluntarios.

En la figura 3 se muestran los valores, ajustados al ritmo, de pacientes que exhibieron un ritmo de 24 h, en algunos de ellos el ciclo circadiano se encuentra invertido al inicio del tratamiento (panel A). Al final del estudio, los valores ajustados a un ritmo de 24 h mostraron un ciclo normal de la presión arterial con un descenso nocturno y ascenso en las primeras horas de la mañana. En esta figura también se aprecia la disminución de la presión arterial postratamiento: el mesor de la presión arterial media disminuyó de  $129 \pm 1$  mmHg a  $106 \pm 1$  mmHg ( $p < 0.05$ ). En la figura 4, se muestran los valores ajustados a un ritmo de 12 horas, en el panel A antes del tratamiento con BEC, y en el panel B después del tratamiento con BEC.

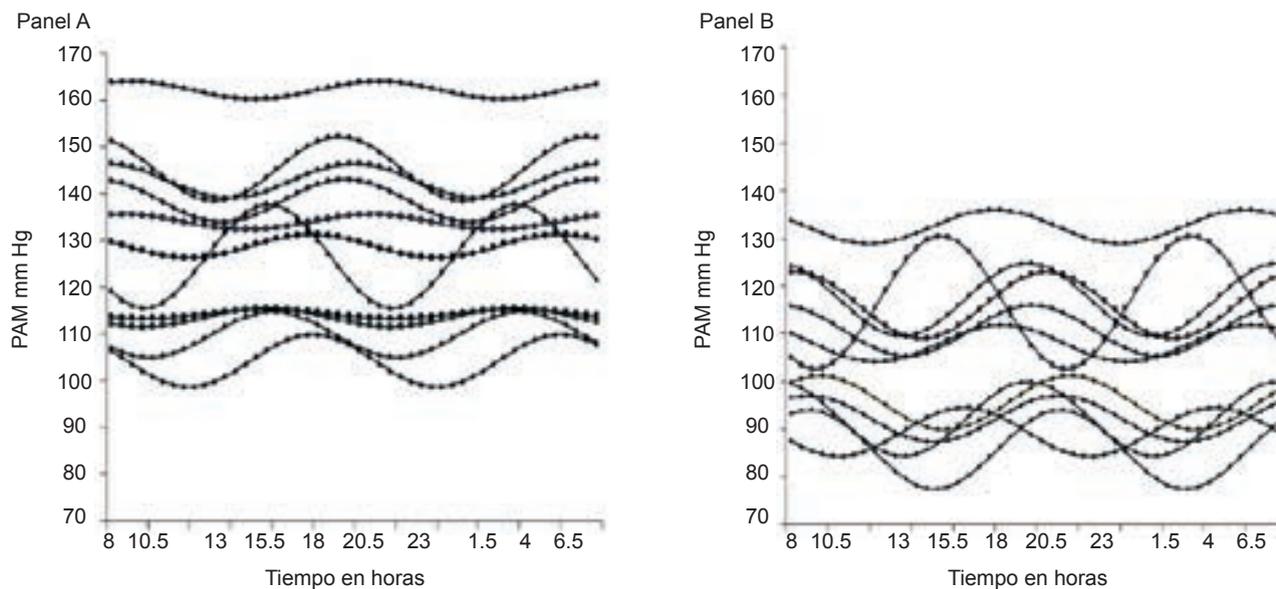
## Discusión

Los resultados de este estudio mostraron alteraciones en la ritmicidad de la presión arterial en algunos pacientes con ERCT en tratamiento sustitutivo de la función renal mediante DPCA, encontrándose no solamente ausencia de descenso nocturno, sino por el contrario, una elevación nocturna al inicio del estudio. La falta de descenso nocturno es un marcador pronóstico en pacientes con ERCT, por lo que estos resultados colocan a esta muestra de pacien-

**Figura 3** Comportamiento del ciclo circadiano de 24 horas de la presión arterial en pacientes el grupo experimental que exhibieron un ritmo al inicio del estudio (panel A) el cual se modificó al final del estudio de tal forma que se observó una mayor significancia estadística ( $p < 0.05$ ) (panel B)



**Figura 4** Comportamiento del ritmo ajustado a 12 horas en pacientes del grupo experimental, al inicio (panel A) y al final del estudio (panel B). Nótese que al final se exhibe un ritmo de mayor amplitud, nótese la disminución de la PAM ( $p < 0.05$ )



tes en un elevado riesgo de morbimortalidad por causas cardiovasculares.<sup>20,21</sup> Lo anterior, a pesar de estar recibiendo tratamiento antihipertensivo con tres o más fármacos. Esta falta de respuesta al tratamiento antihipertensivo convencional, sugiere que se encuentran involucrados otros mecanismos fisiopatológicos que no habían sido controlados con el tratamiento antihipertensivo previo y que fueron

controlados con BEC, lo que confirma una participación dopaminérgica en el control de la presión arterial en estos pacientes.

En este estudio identificamos pacientes con ritmo circadiano (de 24 horas) y ritmo ultradiano (de 12 horas), siendo este último el más prevalente entre los pacientes. Se ha argumentado que esto se debe al aumento en la actividad del sistema nervioso autó-

nomo y a cambios hormonales,<sup>22</sup> aunque también se ha observado una mayor frecuencia en la ritmicidad de 12 horas en niños sanos, en niños con insuficiencia renal,<sup>9</sup> en adultos después de los 50 años<sup>23</sup> y en adultos mayores;<sup>24</sup> sin embargo su significado clínico necesita ser dilucidado. El haber observado, a la vez, un ritmo de 24 horas como de 12 horas en algunos voluntarios sanos, nos lleva a nuevos cuestionamientos que requieren ser investigados.

En este estudio, el restablecimiento de la ritmicidad de la presión arterial con el uso de BEC, 2.5 mg cada 8 horas durante 8 semanas, es un indicador indirecto de la participación de la hiperactividad del SNS por una deficiente modulación dopaminérgica. Similarmente, la disminución de la cifras de presión arterial observada en los pacientes con ERCT tratados con BEC se explica por el aumento en la actividad dopaminérgica. Este efecto ya ha sido demostrado en estudios previos, tanto a nivel central,<sup>25</sup> como periférico,<sup>26</sup> y la restauración de la ritmicidad de la presión arterial puede ser el reflejo de la disminución de la hiperactividad del SNS. La hiperactividad simpática no solamente altera la presión arterial, sino que acelera la progresión de la ERC.<sup>27</sup> Además del efecto simpaticolítico, es posible que existan otros mecanismos postreceptor implicados en el efecto obtenido, los cuales han sido delineados en los antecedentes que sustentan este trabajo y que requieren de investigaciones futuras, tal es el caso

del gen de la fosducina o principio hipotensor, el cual se expresa en ganglios simpáticos, retina y glándula pineal, y juega un papel importante en la modulación del SNS, su ausencia causa aumento de la actividad del SNS, lo que contribuye a la progresión de ERC, estudios en modelos animales reportaron aumento en la expresión de este gen en presencia de DA.<sup>28</sup> Finalmente, se requiere de nuevas herramientas farmacológicas disponibles que mejoren la HTA en la ERCT, uno de ellos puede ser la bromocriptina.<sup>29,30</sup>

## Conclusiones

La ritmicidad de la presión arterial se encuentra alterada en pacientes con ERCT, la cual se restableció con el uso de BEC. Se identificó ritmicidad de 12 horas predominante en los pacientes, aunque también presente en los voluntarios. Estos datos pueden servir de referencia para el manejo de la HTA con BEC en pacientes con ERCT, aunque se requiere de estudios a largo plazo para evaluar los desenlaces cardiovasculares.

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

## Referencias

- Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: Organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:517-549.
- Ko CH, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Human Molecular Genetics.* 2006;15(2):R271-R277.
- Witkovsky P, Veisenberger E, LeSauter J, Yan L, Johnson M, Zhang DQ et al. Cellular location and circadian rhythm of expression of the biological clock gene *Period 1* in the mouse retina. *J Neurosci.* 2003;23:7670-7676.
- Dorenbos R, Contini M, Hirasawa H, Gustincich S, Raviola E. Expression of circadian clock genes in retinal dopaminergic cells. *Vis Neurosci.* 2007;24:573-580.
- Pozdeyev N, Tosini G, Li L, Ali F, Rozov S, Lee RH, Iuvone PM. Dopamine modulates diurnal and circadian rhythms of protein phosphorylation in photoreceptor cells of mouse retina. *Eur J Neurosci.* 2008;27:2691-2700.
- Julius S. The evidence for a pathophysiologic significance of the sympathetic over activity in hypertension. *Clin and Exper Hypertension.* 1996;18:305-321.
- Hermida RC. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: Rationale and design of the MAPEC study. *Chronobiol Int.* 2007;24:749-775.
- Staessen JA, Atkins N, Fagard R. Correlates of the diurnal blood pressure profile in a population study. *High Blood Press.* 1993;2:271-282.
- Wühl E, Hadtstein CH, Mehls O, Schaefer F and the ESCAPE Trial Group. Ultradian but not circadian blood pressure rhythms correlate with renal dysfunction in children with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:746-754.
- Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, Eikelis N, Lambert EA, Straznicky N et al. Sympathetic activation in chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2009;20(5):933-93.
- Ziegler MG, Kennedy B, Morrissey E, O'Connor DT. Norepinephrine clearance, chromogranin A and dopamine beta-hydroxylase in renal failure. *Kidney International.* 1990;37(5):1357-1362.
- Franchi F, Lazzeri C, Barletta G, Ianni L, Mannelli M. Centrally mediated effects of bromocriptine on cardiac sympathovagal balance. *Hypertension.* 2001;38(1):123-129.
- Hussain T, Abdul-Wahab E, Khotak DK, Lokhandowla MF. Bromocriptine regulates angiotensin II response on sodium pump in proximal tubules. *Hypertension.* 1998;32:1054-1059.
- De Fronzo RA. Bromocriptine: a sympatholitic

- D2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:789-794.
15. Steardo L, Di Stasio E, Bonuso S, Maj M. The effect of bromocriptine on plasma catecholamine concentrations in normal volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986;29:713-715.
  16. Schobel HP, Schmider RE, Hartman S, Schachinger H, Luft FC: Effects of bromocriptine on cardiovascular regulation in healthy humans. *Hypertension*. 1995;5(25):1075-1082.
  17. Chamontin B, Montastruc JL, Rascol A. How do we explain the antihypertensive effect of bromocriptine? Clinical and experimental contribution. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1984;77(11):1181-1185.
  18. Mejía-Rodríguez O, Alvarez-Aguilar C, Vega-Gómez H, Belio-Caro F, Paniagua-Sierra R. Bromocriptine induces regression of left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. *Proc West Pharmacol Soc*. 2005;48:122-125.
  19. Nelson W, Tong YL, Lee JK. Methods for cosinor rhythmometry. *Chronobiologia*. 1979;6:305-23.
  20. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure current evidence and clinical implications. *Hypertension*. 2000;35:844-851.
  21. Amar J, Vernier I, Rossignol E, Bongard V, Arnaud C, Conte JJ *et al.* Nocturnal blood pressure and 24 hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodiálisis patients. *Kidney Int*. 2000;57(6):2485-2491.
  22. Hadtstein C, Wühl E, Soergel M, Witte K, Schaefer F. Normative values for circadian and ultradian cardiovascular rhythms in childhood. *Hypertension*. 2004;43:547-554.
  23. Benton LA, Berry SJ, Yates FE. Ultradian rhythmic models of blood pressure variation in normal human daily life. *Chronobiologia*. 1990;17(2):95-116.
  24. Kawamura H, Ozawa Y, Jumbabay M, Mitsubayashi H, Izumi Y, Mahmut M *et al.* Time-series analysis of systolic blood pressure variation in thirty-three Uyghur centenarians in China. *Hypertens Res*. 2003;26:597-601.
  25. Kolloch R, Kobayashi K, DeQuattro V. Dopaminergic control of sympathetic tone and blood pressure: evidence in primary hypertension. *Hypertension*. 1980;2:390.
  26. Sowers JR, Nyby M, Jasberg K. Dopaminergic control of prolactin and blood pressure: altered control in essential hypertension. *Hypertension*. 1982;4(3):431-7.
  27. Penne EL, Neumann J, Klein IH *et al.* Sympathetic hyperactivity and clinical outcome in chronic kidney disease patients during standard treatment. *J Nephrol*. 2009;22:208-215.
  28. Ritz E, Rump LC. Control of sympathetic activity new insights; new therapeutic targets? *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1048-1050.
  29. Defronzo RA. Bromocriptine: a sympatholytic, D2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(6):789-794.
  30. Zeng C, Jose PA. Dopamine receptors: important antihypertensive counterbalance against hypertensive factors. *Hypertension*. 2011;57:11-7.