

ARTÍCULO CLÁSICO

Factores predictores de riesgo de hipertensión arterial en el lupus eritematoso sistémico

Dra. Marta Pérez de Alejo Rodríguez¹

Dr. José Francisco Martínez Delgado²

Dr. Eddy Silverio Martínez³

RESUMEN

Introducción: La hipertensión arterial es un factor de riesgo en la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares de los pacientes con lupus eritematoso sistémico. **Objetivos:** Identificar y comparar los factores de riesgo tradicionales y los dependientes de la enfermedad en pacientes hipertensos y no hipertensos. **Métodos:** Universo: Pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico, con uno ó más años de seguimiento, procedentes de la consulta multidisciplinaria de enfermedades colágeno- vasculares en el Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milián Castro". **Muestra:** todos (104) los que cumplieron los criterios de inclusión. **Período:** 2007-2008. **Fuente de información:** base de datos del "Proyecto de Diagnóstico Integral y Seguimiento Multidisciplinario del Síndrome Antifosfolípido y de las Enfermedades Colágeno Vasculares". Se identificaron y compararon variables demográficas, clínicas y de laboratorio entre los pacientes que desarrollaron o no hipertensión arterial, en cualquier momento de su evolución. **Resultados:** La hipertensión arterial se presentó en el 61.5% de los enfermos. El aumento del colesterol, el tiempo de duración o de diagnóstico (o ambos) del lupus mayor de 10 años, el daño renal, la obesidad y el bajo nivel cultural evidenciaron una asociación significativa con la ocurrencia de hipertensión. **Conclusión:** La hipertensión arterial es un factor de riesgo de la enfermedad cardiovascular que representa una de las principales causas de muerte en los pacientes con lupus; si se controla el colesterol, la obesidad y la afección renal podría mejorar la supervivencia.

DeCS:

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
HIPERTENSION
FACTORES DE RIESGO

SUMMARY

Introduction: Hypertension is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in patients with systemic lupus erythematosus. **Objectives:** To identify and compare traditional risk factors and disease-dependent risk factors in hypertensive and normotensive patients with systemic lupus erythematosus. **Methods:** Universe: Patients diagnosed with systemic lupus erythematosus with 1 or more years of follow-up from multidisciplinary consultation of collagen-vascular diseases at the Arnaldo Milián Castro Provincial University Hospital. **Sample:** all patients (104) who met the inclusion criteria. **Period:** 2007-2008. **Source:** database of the Project for a Comprehensive Diagnosis and Multidisciplinary Monitoring of the Antiphospholipid Syndrome and Collagen-Vascular Disease. Demographic, clinical and laboratory variables were identified and compared among patients who developed hypertension and those who did not at any point in their evolution. **Results:** Hypertension was present in 61.5% of patients. The increase of cholesterol, the duration of the lupus (and/or its diagnosis) over 10 years, kidney damage, obesity and low educational level, all showed significant association with the occurrence of hypertension. **Conclusion:** Hypertension is a risk factor for cardiovascular disease which represents a major cause of death in lupus patients. If cholesterol, obesity and renal disease are controlled, it may improve survival in these patients.

MeSH:

LUPUS ERYTHEMATOSUS, SYSTEMIC
HIPERTENSION
RISK FACTORS

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es un factor de riesgo bien establecido en la mortalidad por enfermedad cardiovascular y ha sido mostrado como un factor de riesgo permanente y consistente, independiente de otros factores de riesgo.¹

La asociación entre hipertensión y enfermedad cardiovascular, en la forma clínica o subclínica de lupus eritematoso sistémico (LES), representa un incremento en el riesgo de enfermedad coronaria, si se compara con la población en general. Las mujeres con lupus tienen de 5-6 veces más riesgo de padecer cardiopatía isquémica que el resto de la población, especialmente entre 35-44 años, donde es 50 veces mayor.^{2,3}

Desde 1976 la enfermedad coronaria fue reconocida como la mayor causa de muerte, particularmente en los pacientes con lupus de larga evolución.⁴ Tanto los factores de riesgo tradicionales (edad, hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad, hábito de fumar y la diabetes mellitus) y los relacionados per se con el LES (duración de la enfermedad, incremento de los niveles de proteína C reactiva, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y el uso de glucocorticoides) han sido identificados como contribuyentes de la enfermedad prematura arteriosclerótica en el lupus.

Según los informes sobre hipertensión arterial, la prevalencia en Cuba de esta enfermedad es de un 30%, elevada con respecto a estudios realizados en otras partes del mundo.^{5,6} Sin embargo, son escasos los estudios de hipertensión arterial como factor de riesgo en la morbimortalidad, en los pacientes con lupus, por lo que se persigue, con el presente trabajo, identificar los factores de riesgo tradicionales y propios de la enfermedad más relacionados con la ocurrencia de hipertensión arterial en los pacientes con LES.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal que incluyó 146 pacientes diagnosticados con LES, según los criterios revisados y actualizados del American Collage of Rheumatology (ACR),⁷ incluidos en la base de datos de la consulta multidisciplinaria que se inició en enero de 2008, y que obedece a un proyecto ramal para la atención a pacientes con enfermedades colágeno-vasculares y el síndrome antifosfolípido, en el Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro" de Villa Clara, Cuba. Se incluyen todos aquellos pacientes que anteriormente eran atendidos en la Consulta de Inmunología Clínica de este centro que han mantenido su seguimiento desde antes de 1991 hasta la fecha.

Del total de 146 pacientes fueron seleccionados aquellos con un año o más de diagnóstico de LES, con un seguimiento estable en la consulta (104 casos); se excluyeron siete pacientes por tener menos del tiempo requerido para este estudio, 29 por pérdida del seguimiento, cuatro por ser ya hipertensos antes de la aparición de la enfermedad y dos por estar tomando drogas hipotensoras (anticálcicos) por padecer el fenómeno de Raynaud.

Tanto para los pacientes hipertensos, como para aquellos que no desarrollaron hipertensión arterial en ningún momento durante la dolencia, se calculó el tiempo de duración de la enfermedad, el tiempo desde que comenzaron los primeros síntomas hasta la fecha y el tiempo del diagnóstico, desde el momento en que reunieron los cuatro criterios hasta la fecha de marzo de 2008. El tiempo de hipertensión es el intervalo entre el comienzo de los primeros síntomas hasta el diagnóstico de la hipertensión arterial.

Las variables demográficas, socioeconómicas, clínicas, inmunológicas y psicológicas registradas en las diferentes consultas se describen a continuación:

Variables demográficas y socioeconómicas: edad, sexo, raza (blanca, negra y mestiza), hábito de fumar (cualquier nivel de consumo), nivel cultural (primario o secundario, preuniversitario y universitario) y consumo de alcohol (definido como la ingestión esporádica o frecuente).

Variables clínicas: Obesidad: índice de 25% o más, diabetes mellitus: informada por el médico o historia de tomar drogas hipoglucemiantes o insulina. El daño renal fue definido como una nefritis mediante estudio histopatológico y clasificado según la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁸ o sólo proteinuria mayor que 0.5g (en 24 horas), hematuria, cilindruria o creatininas incrementado (o ambas). Se tuvo en

cuenta, además, el uso de medicamentos como aspirina, hidroxiclороquina, AINES y esteroides.

Variables de laboratorio: nivel elevado de creatinina en suero (por encima de 132 mmol/l), colesterol elevado (por encima de 6mmol/l), anticuerpos antinucleares (con inmunofluorescencia, usando líneas de células HEp-2 como sustrato), anti-DNA de doble cadena (por inmunofluorescencia), anticoagulante lúpico, proteína C reactiva de valor normal por encima de 0.5 mmol/l.

Variable dependiente: hipertensión (definida de acuerdo al séptimo reporte sobre hipertensión arterial⁹ como presión sistólica \geq 140mmHg o presión arterial diastólica \geq 90mmHg (o ambos), o llevar tratamiento con drogas hipotensoras).

Análisis estadísticos:

La asociación entre la hipertensión y las variables significativas fueron representadas por el valor de p 0.10 para los análisis de las variables únicas y aquellas clínicamente relevantes, según el nivel de significancia o asociación. Todos los análisis fueron realizados utilizando SPSS V-11.

RESULTADOS

De un total de 146 pacientes, fueron estudiados 104. De ellos, 100 (96.2%) fueron del sexo femenino. No se encontró significación estadística entre la aparición de la hipertensión y el sexo en los pacientes con LES. La edad media de la muestra analizada fue de 42 años \pm 12.5; la edad máxima 78 y la mínima 19, siguiendo una descripción normal. La media del tiempo de diagnóstico de la enfermedad fue de 8.15 años \pm 6.12.

De los 104 pacientes estudiados 64 (61.5%) desarrollaron hipertensión después del diagnóstico de LES.

Tabla 1. Factores demográficos y culturales en pacientes con HTA y LES

Variables	Con HTA	Sin HTA	Valor p
Raza (%)			
blanca	59.3	40.7	0.291
negra	87.5	12.5	
mestiza	60	40	
Hábito de fumar	75	25	0.87
Nivel cultural (%)			
Primaria y secundaria	72.9	27.1	*0.024
Preuniversitario	45.9	54.1	
Universitario	50	50	
Consumo de alcohol	90.1	9.1	*0.034

Fuente: Historias clínicas

Al analizar las variables demográficas, en los que desarrollaron hipertensión arterial, no se encontró significación estadística entre la aparición de la hipertensión y la raza en los pacientes con LES. El nivel cultural primario y secundario predominó en los pacientes que desarrollaron la hipertensión. El consumo de alcohol estuvo significativamente relacionado con la aparición de la hipertensión.

Tabla 2. Factores clínicos en pacientes con HTA y LES

Variables (%)	Con HTA	Sin HTA	Valor p.
Obesidad	77.1	22.9	*0.03
Diabetes mellitus	50	50	0.629
Afectación renal	81.6	18.4	*0.001
Grado de nefritis			
Grado II	55	45	0.117
Grado III	66.7	33.3	
Grado IV	86.7	13.3	
Grado V	100	0	

Duración LES + 10 años	54.7	22.5	*0.001
Tiempo diagnóstico LES + 10 años	35.9	12.5	*0.009

Fuente: Historias clínicas

Dentro de las variables clínicas (tabla 2), la obesidad, la afectación renal, el tiempo de diagnóstico y de duración del LES de más de 10 años fueron significativos en la ocurrencia de la hipertensión arterial.

Tabla 3. Variables de laboratorio en pacientes con HTA y LES

Variabes (%)	Con HTA	Sin HTA	Valor p.
Creatinina	61.9	39.1	0.698
Colesterol	93.3	6.7	*0
Proteína C reactiva	72.3	27.7	*0.04
Anti DNA	69.2	30.8	0.827
Anticoagulante lúpico	65.1	34.9	0.237
Anticuerpos antinucleares	66.7	33.3	0.447

Fuente: Historias clínicas

Dentro de las variables de laboratorio el aumento del colesterol y la proteína C reactiva fueron significativos en la ocurrencia de la hipertensión arterial.

Tabla 4. Factores clínicos y de laboratorio en pacientes con HTA y LES

Variabes (%)	Con HTA	Sin HTA	Valor p.
Aspirina	46.2	53.8	0.223
Hidroxiclороquina	83.3	16.7	0.037*
AINES	61	39	0.573
Esteroides	62.4	37.6	0.308

Fuente: Historias clínicas

El uso de medicamentos como esteroides y hidroxiclороquina presentaron mayores por cientos en los pacientes con ocurrencia de hipertensión arterial, es significativa esta última.

DISCUSIÓN

Al evaluar los factores de riesgo asociados con la hipertensión arterial, en pacientes con LES, coincidimos con los informes previos de series mayores que plantean que la hipertensión arterial ocurre con frecuencia en estos pacientes (que se corresponde al doble de lo informado por la población adulta sin LES), esto es similar a lo encontrado en LUMINAXLV Cohorte,¹⁰ que consiste en un estudio multicéntrico que publica el 60%, muy similar al encontrado en el presente trabajo (61.5%) y que se explica por la semejanza que existe en la muestra estudiada, donde se incluyeron pacientes caucásicos, de origen africano e hispanos procedentes de Texas y Puerto Rico, con una composición étnica muy parecida a la cubana. Otros estudios, por ejemplo, en Latinoamérica han encontrado menor prevalencia como el Grupo Latinoamericano para el Estudio del LES (GLADEL) que informa 17%, 21%, 14% y 27%.^{5,9-11} Esto es paradójico, si se plantea que la población en general tiene una mayor prevalencia de hipertensión arterial que en Norte América.

Los factores de riesgos de hipertensión en el LES han sido estudiados previamente en dos trabajos similares al presente: 112 casos y otro de 150 casos de la Cohorte de Lupus de Toronto.¹² En el primero, el uso de glucocorticoides y la duración de la enfermedad fueron encontrados como factores predictores de la hipertensión y en el segundo la hipercolesterolemia fue identificada como el factor más importante, lo que coincide con esta investigación, donde el aumento del colesterol fue altamente significativo. La obesidad y el daño renal fueron las variables clínicas con más

significación estadística, en relación con la aparición de la hipertensión, los resultados son similares al estudio de LUMINAXLV,¹³ donde se publicaron las características étnicas americanas y africanas, el aumento del índice de masa corporal y la afectación renal como las variables más importantes.

La hipertensión ha sido descrita como contribuyente al peor pronóstico en los pacientes con nefritis lúpica.^{11,14} Nosotros encontramos el compromiso renal como un fuerte predictor de hipertensión en el LES y esto parece lógico, aunque no ha sido mayoritariamente reportado previamente.

Los anticuerpos antifosfolípidos han estado asociados con la hipertensión arterial en el LES, incluso sin existir fallo de órgano, lo cual se explica porque estos anticuerpos producen trastornos en la regulación de endotelina-1 y RAm, en las células endoteliales, y se ha demostrado su contribución a la aterogénesis, ya que los pacientes con lupus y anticuerpos anticardiolipina tienen niveles muy bajos de HDLc y de Apo A-1, comparados con aquellos que no tienen esos anticuerpos. La anti-B2-glicoproteína 1 forma complejos que promueven el aumento de la LDL oxidada por macrófagos, lo que facilita la formación de células espumosas.¹⁴ Sin embargo, no a todos los pacientes se les pudo realizar exámenes para la detección de los anticuerpos antifosfolípidos; a algunos se les efectuó el anticoagulante lúdico y en ningún caso se estudiaron los anticuerpos anticardiolipina por no contar con esos estudios en este medio. Sin embargo, la proteína C reactiva en los últimos años ha surgido como un importante factor de riesgo en las afectaciones cardiovasculares, por lo que el hecho de encontrarse significativamente elevado en el presente estudio merece especial atención como factor de riesgo en estos pacientes.

La relación entre obesidad e hipertensión ha sido reconocida en la población en general;¹⁵ sin embargo, en la muestra estudiada se refuerza que la reducción de peso pudiera ser un factor para prevenir la hipertensión en los pacientes con LES, lo cual se ha planteado en LUMINICAXLV.¹³

La raza no constituyó un factor importante como predictor de la hipertensión en la muestra seleccionada; no obstante, predominó fuertemente la raza blanca debido posiblemente a la constitución étnica propia de la provincia donde se realizó la investigación.

Con respecto a los medicamentos registrados, tales como la aspirina, la hidroxiquina, AINES y los esteroides -a pesar de que, sobre todo estos últimos tiempos, han sido asociados a la hipertensión- no se encontró una significación estadística, esto se explica porque el uso de estas drogas fue registrado en cualquier momento del seguimiento y no se tuvo en cuenta la duración de su empleo que, por supuesto, está más relacionada con la hipertensión.

Se concluye que el aumento del colesterol, el daño renal y la obesidad son factores de riesgo prevenibles de la hipertensión arterial y, por ende, de la aterosclerosis, en los pacientes con LES, por lo que el control del seguimiento de ellos pudiera aumentar la sobrevida y evitar complicaciones fatales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico. Ciudad de La Habana: MINSAP; 2000.
2. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol.* 1997;145:408-15.
3. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine.* 2003;82:299-308.
4. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1976;60:221-25.
5. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1992;93:513-19.
6. Gladman DD, Urowitz MB. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1987;14:223-6.
7. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
8. Cameron S. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:413-424.

9. Joint National Committee on Detection. Evaluation, and treatment of high blood pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–1252.
10. Rahman P, Agüero S, Gladman DD, Hallett D, Urowitz MB. Vascular events in hypertensive patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9:672–5.
11. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hipertensión*. 2001;37:1075–82.
12. Urowitz Murray B, Gladman Dafna D. Aportaciones de los estudios observacionales de cohortes sobre el lupus eritematoso sistémico: la experiencia de la clínica de lupus de la Universidad de Toronto. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;2:181-189.
13. Chaiamnuay S, Bertoli AM. African–American and hispanic ethnicities, renal involvement and obesity predispose to hypertension in systemic lupus erythematosus: results from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINAXLV). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:618-622.
14. Contreras G, Pardo V, Cely C, Borja E, Hurtado A, De La CC, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14:890–5.
15. Moroni G, Ventura D, Riva P, Panzeri P, Quaglini S, Banfi G, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:28.

DE LOS AUTORES

1. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Master en Educación Médica Superior. Profesora Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz” de Villa Clara.
2. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular de la Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz” de Villa Clara.
3. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz” de Villa Clara.