

Hipertensión arterial en el lupus eritematoso sistémico

**C. A. FELDSTEIN, A. O. OLIVIERI, M. V. CANDENAS, B. FERNANDEZ VEGA,
R. IBARRA, G. DE ROSA, M. A. NADAL, C. FORLANO**

Programa Hipertensión Arterial, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 1/92. Aceptado: 3/92

Se estudió la incidencia de hipertensión arterial en 238 pacientes con lupus eritematoso sistémico (210 mujeres y 28 varones) atendidos entre 1983 y 1987, evaluando el compromiso renal, las dosis de corticoides, la asociación con vasculitis y con marcadores bioquímicos de actividad lúpica, la eficacia del

tratamiento antihipertensivo y las causas de mortalidad. Se hallaron 40 pacientes hipertensos (35 ± 13 años); en 28 (70 %) hipertensión arterial leve-moderada; en dos (5 %) severa y en diez (25 %) acelerada maligna, ésta con mayor incidencia en varones. En pacientes hipertensos con lupus eritematoso sistémico hubo mayor incidencia de IRC descompensada y proteinuria persistente que en los pacientes normotensos con lupus eritematoso sistémico. No hubo diferencias en los niveles de anticuerpos anti-DNA, C3 del complemento ni en la incidencia de vasculitis entre ambos grupos. La nefritis lúpica fue más frecuente en los pacientes hipertensos con lupus eritematoso sistémico (67 vs 40 %, $p < 0,001$); la glomerulonefritis membranosa fue la de mayor prevalencia en los pacientes hipertensos con lupus eritematoso sistémico. En 29/40 de los mismos se logró una adecuada reducción de la presión arterial (en diez con medidas no farmacológicas, en doce asociando drogas antihipertensivas y en siete con IRC descompensada, asociando procedimientos dialíticos). Los diuréticos fueron las drogas más utilizadas; la combinación más frecuentemente empleada fue diurético, betabloqueante y/o IECA. No hubo diferencias en las dosis diarias de corticoides entre ambos grupos. Las causas cardiovasculares de mortalidad fueron más frecuentes en los pacientes hipertensos con lupus eritematoso sistémico. En conclusión, la prevalencia de hipertensión en el lupus eritematoso sistémico es mayor que en la población general cuando se ajusta a la edad. Las alteraciones séricas de los marcadores de actividad lúpica y las manifestaciones de vasculitis no parecen estar relacionadas con la hipertensión arterial. La refractariedad al tratamiento antihipertensivo en el lupus eritematoso sistémico es mayor que la observada en la hipertensión arterial esencial. La agresividad del tratamiento antihipertensivo y los procedimientos dialíticos pueden ser beneficiosos.

La incidencia de hipertensión arterial (HTA) en el lupus eritematoso sistémico (LES) es del 5 % al 50 %^{1, 3, 11, 17} y se atribuye fundamentalmente al compromiso renal.^{2, 3, 5} Algunas investigaciones han demostrado que el uso de corticoides en altas dosis por períodos prolongados se asocia con mayor frecuencia a HTA.^{2, 4, 12} En algunas ocasiones ésta puede ser la única manifestación clínica de compromiso renal.^{1, 5} También se han señalado diferencias sintomáticas y pronósticas en el LES según los grupos étnicos, demostrándose una evolución particularmente severa en los de raza negra, lo que sugiere que la gravedad del proceso puede estar vinculada con factores genéticos más que con factores ambientales.^{6, 7}

OBJETIVOS

Los objetivos del presente estudio fueron:

1. Analizar las características de la HTA en pacientes de raza blanca con LES atendidos entre 1983 y 1987 en el Hospital de Clínicas José de San Martín.
2. Evaluar la relación de la HTA con el compromiso renal y/o el empleo de corticoides.
3. Relacionar la HTA con índices serológicos de actividad de la enfermedad (C3 del complemento y anticuerpos anti-DNA).
4. Estudiar la relación entre vasculitis sistémica e HTA.
5. Evaluar la eficacia del tratamiento antihipertensivo.
6. Comparar las causas de mortalidad entre ambos grupos.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron en forma retrospectiva 238 pacientes (28 varones y 210 mujeres, edad $32 \text{ DS} \pm 11$ años) en los que se efectuó diagnóstico de LES basado en los signos clínicos y biológicos que responden a los criterios de la Asociación de Reumatismo Americana (ARA) revisados en 1982.⁸ La HTA se definió siguiendo los criterios de la OMS¹⁶ (PAS > 160 mmHg y PAD > 95 mmHg). Las cifras tensionales elevadas debieron obtenerse en no menos de dos controles en días separados. Se diagnosticó IRC cuando la creatinina sérica fue repetidamente superior a 1,9 mg/dl; otros parámetros de compromiso renal fueron: proteinuria persistente $> 0,5$ g/24 horas, hematuria con cilindros hemáticos y/o biopsia renal con lesiones lúpicas. Se consideraron además las manifestaciones de vasculitis y las anormalidades serológicas que indican actividad de la enfermedad (anticuerpos anti-DNA y C3 del complemento). Se obtuvieron muestras para biopsia renal en 80 lúpicos normotensos (LES-NT) y en 27 lúpicos hipertensos (LES-HT). Se compararon las dosis de corticoides y otros inmunosupresores en los pacientes de ambos grupos. Fueron examinadas las causas de mortalidad.

ESTUDIO ESTADISTICO

Se utilizó el test t de Student para datos no pareados (variables continuas) y el Chi cuadrado (para variables dicotomizadas).

RESULTADOS

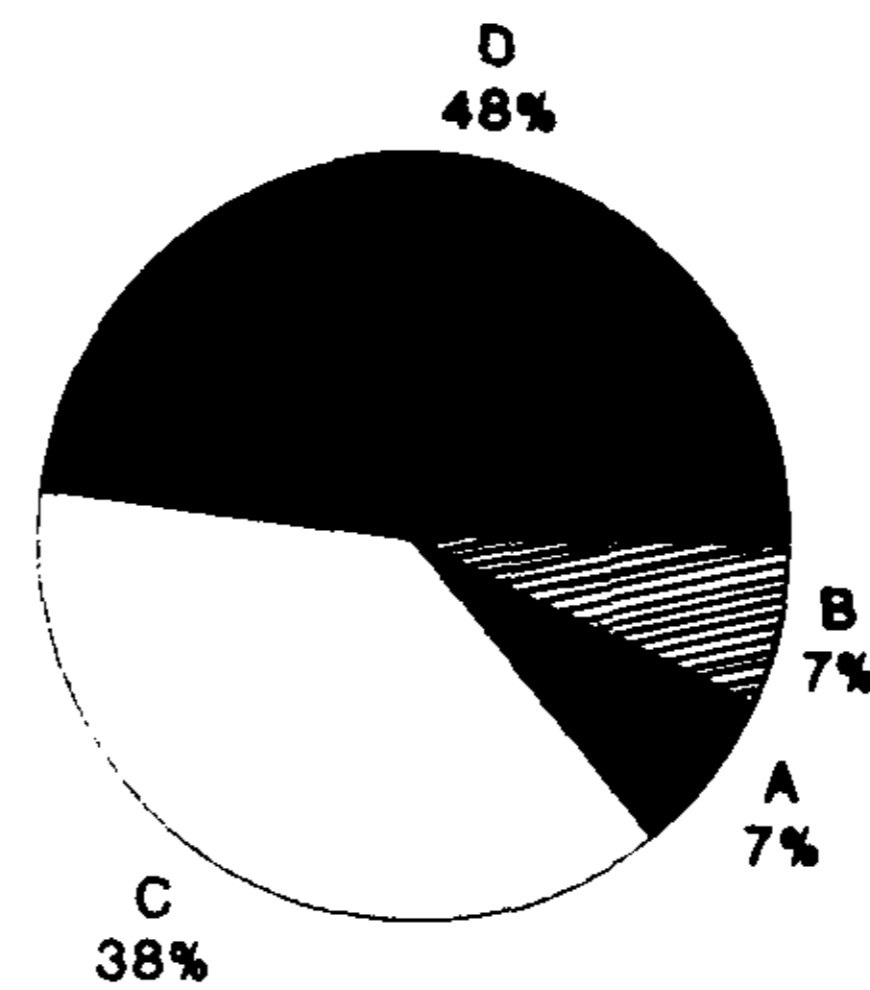
Las características clínicas, de laboratorio, la histología renal y la mortalidad intrahospitalaria de los 238 pacientes se resumen en la Tabla 1.

La prevalencia de HTA en nuestra serie de pacientes lúpicos fue del 17%. De los 40 pacientes con HTA, en 28 (70%) era leve-moderada, en dos (5%) severa y en diez (25%) acelerada-maligna. No se hallaron diferencias significativas en la distribución de acuerdo con edad y sexo entre los LES-HT y los LES-NT. En los LES-HT se comprobó mayor incidencia de HTA en varones que en mujeres. En los LES-HT la prevalencia de IRC fue más elevada. No hallamos diferencias significativas en los niveles de los marcadores serológicos de actividad lúpica. La incidencia de vasculitis no fue significativamente diferente entre ambos grupos. La nefritis lúpica fue más frecuente en los pacientes hipertensos. La glomerulopatía a cambios mínimos, la proliferativa focal y la proliferativa difusa fueron más frecuentes en los LES-NT, mientras que la membranosa tuvo mayor incidencia en los LES-HT (Fig. 1).

Medicación antihipertensiva

Se valoró la eficacia de los tratamientos antihipertensivos empleados para controlar la PA. En 29 pacientes (72,5%) se logró una adecuada reducción de las cifras tensionales, en diez (34,5%) con medidas no farmacológicas, en doce (41,3%) con drogas antihipertensivas y en siete (24,2%) asociando procedimientos dialíticos con las medidas anteriormente citadas. De los 19 pacientes que recibieron tratamiento farmacológico antihipertensivo, la HTA fue

Normotensos (n=81)



Hipertensos (n=19)

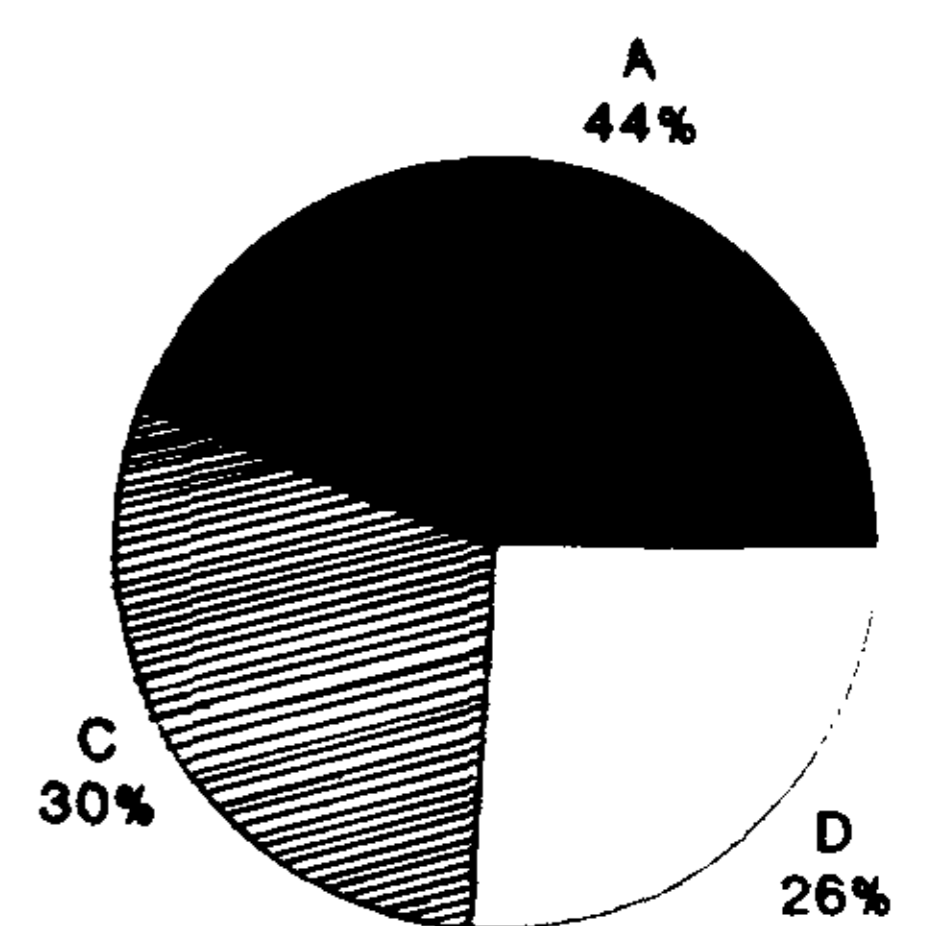


Fig. 1. Incidencia de glomerulopatías en el LES. A: GN membranosa. B: GN cambios mínimos. C: GN proliferativa focal. D: GN proliferativa difusa.

controlada con una sola droga en ocho (42%), seis (31,5%) requirieron dos drogas para lograr un adecuado descenso de la PA; en el resto de los pacientes se emplearon tres drogas. La combinación más frecuentemente utilizada fue diurético-betabloqueante y/o IECA. En once casos no se logró un adecuado control de la PA.

Tratamiento con corticoides

No hubo diferencias significativas en las dosis diarias de corticoides (metilprednisona) administradas a los LES-NT (48 mg/día) y a los LES-HT (40 mg/día).

Mortalidad

La mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en los LES-HT (8/40) que en los LES-NT (14/198). Las causas de muerte de

Tabla 1
Características de los pacientes con LES

	NT	HT	Valor p
N	198	40	
Edad (años)	31 ± 11	35 ± 13	NS
Sexo (masculino/femenino)	176/22	34/6	NS
Creatininemia (mg/dl)	0,95 ± 1,17	2,81 ± 3,33	< 0,001
Creatinina > 1,9 mg/dl (% casos)	8	15	< 0,001
Proteinuria > 0,5 g/24 horas (% casos)	37	72	< 0,001
Complementemia (CH 50 %/ml)	22 ± 14	19 ± 12	NS
Anticuerpos anti-DNA (% casos)	71	71	NS
Vasculitis (% casos)	29	22	NS
Nefritis lúpica (total de casos)	40	67	< 0,001
GN cambios mínimos (%)	7	0	< 0,001
GN proliferativa focal (%)	38	30	< 0,001
GN proliferativa difusa (%)	48	26	< 0,001
GN membranosa (%)	7	44	< 0,001
Mortalidad intrahospitalaria (%)	7	20	< 0,02
Mortalidad intrahospitalaria de origen cardiovascular (%)	2	7	< 0,05

origen cardiovascular fueron más frecuentes en los LES-HT que en los LES-NT (3/8 vs 2/14). Las infecciones fueron la causa de mortalidad más frecuente en los normotensos.

DISCUSION

En nuestra serie de pacientes observamos una mayor incidencia de HTA en grupos etarios más jóvenes con respecto a la población general.¹⁸ Los grados más severos de HTA tuvieron mayor prevalencia en el sexo masculino. La incidencia de HTA acelerada-maligna (25% en LES-HT) es muy superior a la descrita para la población general.¹⁸ La participación de la IRC en la etiopatogenia de la HTA en el LES ha sido postulada en trabajos previos.^{2, 3, 5, 11, 17} En forma concordante, en el presente estudio las alteraciones estructurales y funcionales renales fueron más frecuentes en los LES-HT. La incidencia de IRC en los LES-HT duplicó la de los LES-NT. En el período de cinco años, cinco pacientes hipertensos, en quienes no se logró inicialmente un adecuado control de la PA, desarrollaron IRC.

La posible relación entre el empleo de corticoides y el desarrollo de HTA en el LES se ha vinculado con la retención de agua y sodio^{2, 4, 10} y con la alteración de la síntesis de prostaglandinas.¹² En nuestro estudio, el 79% de los normotensos y el 68% de los hipertensos recibieron dosis diarias de metilprednisona ≥ 40 mg/día. Se ha descrito el efecto aditivo de los corticoides y las nefropatías parenquimatosas en el desarrollo de HTA en el LES, así como en otras afecciones.^{2, 4, 12, 13} La ausencia de diferencias en las dosis diarias de corticoides entre ambos grupos en nuestro estudio no permite descartar la posible contribución de esta medicación en el desarrollo de la HT. Los marcadores serológicos de actividad del LES (disminución de la fracción C3 del complemento y elevación de los anticuerpos anti-DNA) no fueron diferentes entre ambos grupos. Esto se diferencia de los hallazgos de Weinstein y colaboradores¹⁴ y de Rush y colaboradores,¹⁵ quienes observaron una reducción significativa del C3 en los LES-HT. La evaluación del tratamiento antihipertensivo de nuestros pacientes mostró que la mayor parte de ellos fue controlada con el uso de una a dos drogas asociadas con medidas no farmacológicas. Sin embargo, en el 27,5% de los LES-HT no se logró un adecuado descenso de la PA, ni aun asociando tres drogas. Esto indica una menor respuesta de los LES-HT a la terapia antihipertensiva que la observada en los hipertensos esenciales de la población general.¹⁷ En

los siete pacientes a los que se les realizó diálisis se logró un adecuado control de la PA. Esto sugiere que en los pacientes LES-HT con IRC descompensada la HTA dependería esencialmente del exceso de volumen intravascular.¹ La mayor incidencia de mortalidad por causa cardiovascular se observó en los LES-HT, lo cual es adjudicable probablemente al daño de los órganos diana secundario a la HTA, de lo que se desprende la necesidad de un tratamiento antihipertensivo agresivo en estos pacientes.

SUMMARY

The incidence of hypertension was investigated in 238 patients attended in 1983-1987. Forty patients (35 ± 13 years old) were hypertensives (70% mild-moderate, 5% severe, and 25% accelerated-malignant, the latter with high incidence in males). Hypertensives (H-SLE) had higher incidence of chronic renal failure (CRF) and persistent proteinuria than normotensives (N-SLE). No significant differences in anti-DNA antibodies, C3 serum complement and in the incidence of vasculitis between both groups were detected. Lupus nephritis was more frequent among H-SLE (67 vs 40%, $p < 0.001$). Membranous glomerulonephritis was the most prevalent among H-SLE. In 29/40 H-SLE adequate control of blood pressure was obtained (10 with non pharmacological treatment, 12 adding antihypertensives drugs, and 7 who suffered CRF with antihypertensives drugs and dialysis). Diuretics were the most frequently first-step drugs used. The diuretic-blocker-CEIA combination was the most frequently used. There were no differences between the daily doses of corticosteroid used in H-SLE and N-SLE. Cardiovascular mortality was higher in H-SLE. The prevalence of hypertension in SLE is higher than in general population when adjusted to age. Serum markers of SLE activity alteration and vasculitis appear no to be related with hypertension. The refractoriness to treatment of hypertension in SLE is higher than that observed in essential hypertension. Aggressive antihypertensive treatment and temporary dialysis may be beneficial.

Agradecimiento

Los autores agradecen al Dr. Vicente Castiglia su colaboración en la realización del trabajo estadístico.

BIBLIOGRAFIA

1. Budman DR, Steimberg AD: Hypertension and renal disease in SLE. *Arch Int Med* 1976; 136: 1003-1006.
2. Estes D, Christian CL: The natural history of SLE by prospective analysis. *Medicine* 1971; 50: 85-92.
3. Baldwin DS, Lowenstein J, Rothfield ND: The clinical course of proliferative and membranous forms of lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1970; 73: 929-942.
4. Bulkley BH, Roberts WC: The heart in SLE and changes induced by corticosteroid therapy. *Am J Med* 1975; 58: 243-265.

5. Neal AD, Hardin JG: A controlled study of hypertension in SLE. American Rheumatism Association, Regional Meetings, 1987 (abstract, 48s).
6. Gloud-Paquet M, Chamot AM, Burgeois O: Differences symptomatiques et pronostiques selon la communauté ethnique dans le lupus erythemateux systemic. *La Presse Medicale* 1988; 17: 103-106.
7. Hart HH, Grigor R, Gaughey DE: Ethnic differences in the prevalence of SLE. *Am Rheum Dis* 1982; 42: 529-532.
8. Tan EM, Cohen AS, Fries JF: The 1982 revised criteria for the classification of SLE. *Arthritis Reum* 1982; 25: 1271-1277.
9. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM: Prognostic factors in lupus nephritis. *Am J Med* 1983; 75: 382-391.
10. Mentser M: Diagnosis and treatment of hypertension in children. *Pediatric Clin North Am* 1982; 29: 933-945.
11. Ansari A, Larson PH, Bates H: Vascular manifestation of SLE. *Angiology* 1986; 37: 423-432.
12. Whitworth JA: Mechanisms of glucocorticoid induced hypertension. *Kidney Int* 1987; 31: 1213-1224.
13. Perera GA: Cortisone and blood pressure. *Proc Soc Exp Biol Med* 1951; 76: 583-585.
14. Weinstein A, Bordwell B, Stone B: Antibodies to native DNA and serum complement (C3) levels. *Am J Med* 1983; 74: 206-215.
15. Rush PJ, Bauman R, Shore A: Correlation of renal history with outcome in children with lupus nephritis. *Kidney Int* 1986; 29: 1066-1071.
16. Kaplan N: *Clinical Hypertension* (fifth edition). Williams & Wilkins, 1991, T I, p 16.
17. Soffer LJ, Southren A, Weiner HE: Renal manifestation of SLE. *Ann Int Med* 1961; 24: 215-225.
18. Kaplan N: *Clinical Hypertension* (fifth edition). Williams & Wilkins, 1991, T 1, pp 1-10.