

Hipertensión maligna. Estudio de 86 casos

F. Rivera, P. Samper, A. Daniel, C. González Martínez, E. Giménez Vega y J. Olivares.

Sección de Nefrología.
Hospital de Alicante (INSALUD)

RESUMEN

Hemos revisado 86 enfermos con hipertensión arterial maligna que constituyen el 6,6 % de la población hipertensa estudiada en nuestro hospital desde 1979 hasta 1985. La edad media fue 41 ± 11 años (rango, diecisiete-sesenta y cinco), con predominio en varones (79 %). Treinta y dos (37,2 %) tenían retinopatía hipertensiva grado III y 54 (62,7 %) de grado IV. Las causas etiológicas fueron: esencial (65 %), glomerulonefritis crónica (13 %), pielonefritis crónica (11,6 %), vascularrenal (8,1 %) y poliquistosis renal, un enfermo. Las causas secundarias eran más frecuentes en edades inferiores a treinta y cinco años. En el 35,8 % se documentó hipertensión previa de larga evolución (media, $5,1 \pm 3,8$ años) y en el 26,7 % debutó de forma aguda. Las manifestaciones clínicas fueron: cefalea (66 %), alteraciones visuales (53 %), poliuria y polidipsia (44 %) y pérdida de peso (17,4 %). La tensión arterial media fue de $211,03 \pm 29,33/130,50 \pm 14,35$ mmHg. El 14,7 % tenía anemia hemolítica microangiopática. La insuficiencia renal y la proteinuria apareció en el 85 % y 78 %, respectivamente. La hipertensión arterial maligna secundaria tiene pocas diferencias clínicas en la forma de presentación al compararla con la de origen esencial. Existe correlación estadística entre la creatinina y la proteinuria ($p < 0,001$). La intensidad de la proteinuria y la presencia de microhematuria van asociadas a un mal pronóstico. La mortalidad global fue del 12,7 %. La supervivencia a los uno y cinco años fue del 51 % y 30,4 %, respectivamente; aquélla se consideró finalizada al alcanzar la insuficiencia renal terminal o el exitus. El adecuado control tensional (diastólicas inferiores a 90 mmHg) conllevó una mejoría significativa de la supervivencia ($p < 0,01$) a los mismos intervalos de tiempo. La supervivencia es notablemente inferior si la creatinina sérica inicial es superior a 3 mg/dl. La supervivencia también es menor en las HTAm secundarias. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de insuficiencia renal terminal o exitus son: hipertensión arterial mal controlada, proteinuria superior a 2 gr/24 h., etiología secundaria e insuficiencia cardíaca.

Palabras clave: **Hipertensión arterial maligna. Etiología. Factores de riesgo. Supervivencia.**

MALIGNANT HYPERTENSION. STUDY OF 86 CASES

SUMMARY

Eighty-six patients with malignant hypertension have been studied; the aim of the study was to know the incidence, clinical features and evolution of renal function. The clinical course was similar in the accelerated and malignant forms

Correspondencia: Dr. Olivares Martín.
Sección de Nefrología.
Hospital de Alicante (INSALUD).
Maestro Alonso, 109.
03010 Alicante

Recibido: 24-XII-85.
En forma definitiva: 3-IV-86.
Aceptado: 5-V-86.

which together make up 6,6 % of the hypertensive population checked in our hospital. The mean age was 41 ± 11 years (range 17-65) with net male predominance (79 %). The etiology was: essential 65 %, chronic glomerulonephritis 13 %, chronic pyelonephritis 11,6 %, renovascular hypertension 8,1 % and polycystic kidney disease 1,1 %. Primary renal diseases were commoner in patients with ages up to 35 years; 35,8 % were previously hypertensive with a long evolution (mean time $1 \pm 3,8$ years) and 26,7 % had developed acutely. Clinical manifestations were: headache 66 %, visual disturbance 53 %, polyuria and polydipsia 44 %, loss of weight 17,4 %. The mean blood pressure was $211.0 \pm 29.3/130.5 \pm 14.3$ mmHg and 14.7 had microangiopathic hemolytic anemia. No correlation was found between blood pressure and the levels of serum creatinine, hematuria and proteinuria. There was a significant correlation between serum creatinine and proteinuria ($p < 0,001$). Decreased renal function appeared in 85 % and pathologic proteinuria in 78 %. The primary malignant hypertension ran a similar course to that of the secondary type, but with no episodes of macroscopic hematuria and normal levels of immunoglobulins (Table IV).

The proteinuria was lower in the pyelonephritic and essential forms than in secondary hypertension. Levels of proteinuria over 2 g/24 h. and the presence of microhematuria are indicative of a bad prognosis. The mortality was 12.7 %. The total survival at 1 and 5 years was 51 % and 30 % respectively; the control of blood pressure improved significantly the survival at the same periods of follow-up and this was dramatically lower if the creatinine at diagnosis was over 3 mg/dl or if the malignant hypertension is secondary. The associated risk factors in the development of terminal renal failure or death were: poorly controlled hypertension, proteinuria at diagnosis over 2 g/24 h, secondary renal cause and congestive heart failure.

Key words: **Malignant hypertension. Etiology. Risk factors. Survival.**

Introducción

La hipertensión arterial acelerada o maligna (HTAm) es el síndrome clínico caracterizado por niveles de tensión arterial muy elevados y retinopatía hipertensiva de grado III o IV, que conduce al deterioro progresivo de la función renal por necrosis fibrinoide en las arteriolas y proliferación miointimal en las arterias interlobulares¹⁻⁴. En casos excepcionales este síndrome puede no asociarse a retinopatía hipertensiva evolucionada. La afectación vascular es sistémica y puede aparecer encefalopatía o cardiopatía¹. Aunque fue descrita hace setenta años por Volhard y Fahr⁵, no se ha logrado conocer la patogenia^{6,7} y complica el curso clínico de la hipertensión benigna en porcentajes que oscilan entre el 1 y el 7 %⁸⁻¹¹. El diagnóstico precoz y el adecuado control tensional determinan en gran medida el pronóstico, ya que la supervivencia era muy baja cuando no existían hipotensores eficaces¹²⁻¹⁴; actualmente, con el uso de fármacos más potentes, se ha descrito la estabilización e incluso mejoría de la función renal¹⁵⁻²¹. Todo lo anterior hace que el estudio de la HTAm no haya perdido vigencia y exige una continua aproximación diagnóstica y terapéutica para evitar las complicaciones vasculares que conlleva.

En este trabajo hemos revisado 86 enfermos diagnosticados de HTAm con ánimo de conocer su incidencia, manifestaciones clínicas, etiología, supervivencia y factores de riesgo asociados a mala evolución.

Material y métodos

Hemos revisado 1.300 historias clínicas de enfermos estudiados por hipertensión arterial en la Sección de Nefrología del Hospital de Alicante durante el período comprendido entre 1979 y 1985, y se han seleccionado 86 diagnosticados de hipertensión arterial acelerada o maligna. El criterio de inclusión fue la detección de cifras tensionales elevadas (diastólica, en general, superior a 125 mmHg) y retinopatía exudativa; las hemorragias en llama y los exudados algodonosos (grado III de Keith-Wagener) caracterizan a la hipertensión acelerada y el papiledema bilateral (grado IV de Keith-Wagener) a la maligna. Dado que la forma acelerada y maligna forman parte del mismo síndrome clínico, a continuación emplearemos ambos términos indistintamente. Aunque se han descrito casos de hipertensión maligna con daño vascular en ausencia de retinopatía, hemos utilizado este

criterio de selección para obtener una población homogénea. No se han excluido las causas secundarias de hipertensión arterial.

Todos los enfermos tenían recogida historia clínica completa, con antecedentes familiares, duración conocida de la hipertensión arterial y evolución de la fase maligna cuando se pudo documentar. El estudio analítico y exploraciones complementarias incluían: sangre elemental (Coulter), glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, calcio, úrico, colesterol, triglicéridos, LDH, GOT, GPT, CPK y fosfatasa alcalina, proteínas totales y proteinograma; la proteinuria se cuantificó por el método del ácido sulfosalicílico y se examinó el sedimento urinario en fresco. Se consideró la existencia de insuficiencia renal cuando la creatinina sérica era igual o superior a 1,5 mg/dl. y/o el aclaramiento de creatinina era inferior a 75 ml/m.; variaciones con respecto al valor basal del 25 % sirvieron para definir empeoramiento, estabilización o mejoría de la función renal.

La proteinuria se consideró anormal cuando era igual o superior a 0,3 g/24 h., y la microhematuria si el número de hematíes en el sedimento urinario en fresco era superior a cinco por campo a gran aumento.

Todos los enfermos tenían realizada radiografía de tórax y EKG, y de acuerdo con los resultados se clasificaron como cardiomegalia (índice cardiotorácico superior al 50 %), hipertrofia o sobrecarga de cavidades, insuficiencia cardíaca congestiva y/o cardiopatía isquémica.

El tamaño de la silueta renal se midió por radiografía de abdomen, tomografías renales o urografías endovenosas; valores inferiores a 10 cm. de eje longitudinal definieron marcada disminución de su tamaño. Cuando se hizo ecografía renal se realizó la corrección adecuada.

Treinta enfermos tenían realizada arteriografía renal selectiva por punción de arteria femoral, y las imágenes de estenosis con ocupación, al menos, del 50 % de la luz de la arteria renal o alguna rama segmentaria se consideraron significativas de isquemia renal.

En 17 pacientes se hizo biopsia renal (12 percutáneas y cinco lumbotomías), que se estudiaron con microscopio óptico e inmunofluorescencia directa en 11 de ellas.

La eliminación urinaria de ácido vanilmandélico, 17 hidroxí y 17 cetosteroides, fue medida en 33 pacientes utilizando método de cuantificación colorimétrica (Bio Systems®). Los valores normales eran inferiores a 10 mg/24 h. e inferiores a 25 mg/24 h., respectivamente.

Cuarenta y ocho enfermos tenían determinados en suero los niveles de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM), según método de inmunodifusión radial (Behring®); los valores normales fueron: IgG, 1.100 ± 325 mg/dl.; IgA, 242 ± 64 mg/dl.; IgM, 190 ± 110

mg/dl. y aquellos situados fuera de la media, y dos desviaciones estándar se consideraron patológicos. Los niveles de C₃ normales eran 90-150 mg/dl., y C₄, 14-60 mg/dl., también medidos por la misma técnica.

En 59 casos se hizo estudio de coagulación y en 34 se examinó la morfología de sangre periférica; cuando el porcentaje de hematíes fragmentados y esquistocitos fue superior al 3 % y se acompañaron de datos analíticos de hemólisis, se asumió la existencia de anemia hemolítica microangiopática. Cincuenta y cinco enfermos se siguieron durante más de seis meses, con una media de 36,76 ± 30,24 meses. El período de seguimiento ha oscilado entre un mes y 9,5 años, con media de 24 ± 29,5 meses. Se consideró adecuado el control tensional cuando las cifras de diastólicas eran iguales o inferiores a 90 mmHg en varias tomas; esto se puso en relación con los hipotensores prescritos.

Las curvas de supervivencia se realizaron según método actuarial de Cutler y Ederer²²; el final de la misma se consideró cuando el paciente fallecía o entraba indefinidamente en programa de diálisis.

Los resultados se expresan como media y desviación estándar. La significación de las diferencias entre los grupos se realizó por la t de Student no emparejado y la significación se consideró correcta estadísticamente si $p < 0,05$. La comparación de porcentajes se hizo con el test de chi cuadrado y la corrección de Yates cuando fue necesario. El significado estadístico de la recta de regresión se realizó mediante coeficiente de correlación R. de Spearman.

Resultados

La hipertensión arterial maligna aparece en nuestra serie en el 6,6 % de los pacientes hipertensos. De los 86 casos estudiados, 32 (37,2 %) tenían retinopatía de grado III y 54 (62,7 %) de grado IV. Dado que los

Tabla I. Etiología de la hipertensión acelerada maligna

	Núm. enfermos	Porcentaje (%)
Esencial	56	65,1
Secundaria	30	34,9
Glomerulonefritis crónica	12	13,9
Mesangio-capilar	4	4,6
Nefropatía IgA idiopática	3	3,4
No biopsiadas	5	5,8
Pielonefritis crónica	10	11,6
Reflujo vesicoureteral	5	5,8
Tuberculosis	2	2,3
No filiadas	3	3,4
Vasculorrenal	7	8,1
Poliquistosis renal	1	1,1

datos clínicos, analíticos y evolutivos no difieren estadísticamente, a continuación se expresan todos los resultados conjuntamente.

Sesenta y ocho (79 %) eran varones y 18 hembras (20,9 %). La edad media en el momento del diagnóstico fue $41,6 \pm 11,2$ años (rango, diecisiete-sesenta y cinco años). En ambos sexos es más frecuente en la cuarta década de la vida, y aunque la edad media en varones (41,1 años) es superior a las hembras (39,4 años), no hay diferencias estadísticas significativas.

La causa más frecuente estaba formada por la hipertensión de origen esencial, encontrada en 56 enfermos (65,1 %); entre las causas secundarias (tabla I), las más frecuentes son las glomerulonefritis crónicas, que constituyen el 13,9 % (4,6 % mesangiocapilar y 3,4 % nefropatía IgA idiopática; los pacientes no biopsiados, 5,8 %, eran portadores previamente de hipertensión benigna). La pielonefritis crónica se detectó en el 11,6 % de los enfermos (5,8 % reflujo vesicoureteral, 2,3 % tuberculosis y no filiadas 3,4 %). La hipertensión arterial vascularrenal se diagnosticó en el 8,1 %, y sólo un paciente tenía poliquistosis del adulto. Separando las etiologías según la edad, deducimos que el 70 % de las esenciales se sitúan por encima de los treinta y cinco años, mientras que un porcentaje similar de las secundarias se encuentran en edades inferiores a los cuarenta años; esto es más cierto aún en las glomerulonefritis crónicas.

Se obtuvieron antecedentes familiares de hipertensión en 37 enfermos (43 %), insuficiencia renal en tres (3,4 %) y diabetes en 12 (13,9 %). Entre los antecedentes personales, tres pacientes padecían gota primaria (3,4 %); seis, litiasis renal (6,9 %); uno, poliartritis crónica seronegativa (1,16 %), y en uno (1,16 %), ingesta abundante de analgésicos. Once enfermos (12,7 %) habían padecido varios brotes de hematuria macroscópica; uno (1,16 %), angor, y tres (3,4 %), un accidente cerebrovascular agudo. Ocho pacientes (9,3 %) tenían deterioro de la función renal previamente al diagnóstico; 46 fueron interrogados adecuadamente sobre hábitos tóxicos: el 71,7 % eran fumadores importantes y el 30 % padecía etilismo crónico.

En 48 enfermos (55,8 %) se pudo documentar la existencia de hipertensión previa, cuya duración media hasta el diagnóstico era $5,1 \pm 3,8$ años (rango, un mes-veinte años); el 95 % de ellos no habían sido tratados correctamente y estaban mal controlados. En 23 pacientes (26,7 %) el cuadro de hipertensión maligna debutó de forma aguda, si bien en 15 de ellos no se disponía de datos para señalar su comienzo. El tiempo transcurrido desde el inicio conocido de la fase maligna hasta el diagnóstico tenía una media de $2,67 \pm 4,25$ meses (rango, un día-doce meses).

Las manifestaciones clínicas y el motivo de consulta se indican en la tabla II. La cefalea fue el síntoma más común (66,2 %) y era frecuentemente de gran

Tabla II. Manifestaciones clínicas de la hipertensión acelerada maligna

	Núm. enfermos	Porcentaje
Cefalea	57	66,2
Alteraciones visuales	46	53,4
Poliuria y polidipsia	38	44,1
Astenia y adinamia	19	22,1
Insuficiencia cardíaca	18	20,9
Pérdida de peso	15	17,4
Alteraciones neurológicas	8	9,3
Encefalopatía hipertensiva	4	4,6
Accidente cerebrovascular	4	4,6
Oliguria	5	5,8
Hematuria macroscópica	5	5,8
Vértigo	5	5,8
Epistaxis	4	4,6
Asintomáticos	3	3,4

Tabla III. Datos analíticos y complementarios de la hipertensión arterial acelerada maligna

	Núm. enfermos	Porcentaje
Anemia hemolítica microangiopática ..	5	14,7
Aumento VSG	75	87,2
Creatinina sérica (mg/dl.):		
Normal ($\leq 1,5$)	13	15,1
1,5-3	26	30,2
3-7	23	26,7
> 7	24	27,9
Proteinuria (g/24 h.):		
Normal ($< 0,3$)	19	22,0
0,3-1	38	44,1
1-3,5	24	27,9
$> 3,5$	5	5,8
Microhematuria (hematíes/campo):		
Normal (< 5)	56	65,1
Patológica (> 5)	30	34,8
EKG:		
Normal	8	9,3
Hipertrofia/sobrecarga VI	62	72,0
Alteraciones repolarización	16	18,6
Tamaño renal:		
Normal	66	76,7
Disminuido	20	23,2

intensidad. Le siguen en orden de frecuencia las alteraciones visuales, con pérdida de agudeza visual, escotomas, fopsias y diplopía, en 46 casos (53,4 %). La poliuria y polidipsia apareció en 38 enfermos (44,1 %), y la astenia y anorexia, en 19 (22,1 %); pérdida de peso, en 15 (17,4 %), y vértigo, en cinco (5,8 %). Cinco enfermos (5,8 %) tenían hematuria macroscópica y otros cinco oligoanuria (5,8 %). La epistaxis apareció en cuatro (4,6 %) y las alteraciones neurológicas en ocho (9,3 %), de los que la mitad tenían encefalopatía hipertensiva y la otra mitad accidente cerebrovascular.

Dieciocho enfermos (20,9 %) estaban en insuficiencia cardíaca; tres casos (3,4 %) no presentaban ningún síntoma y fueron remitidos únicamente por las cifras tensionales.

La tensión arterial media en el diagnóstico fue $211,03 \pm 29,33$ mmHg para la sistólica y $130,5 \pm 14,35$ mmHg para la diastólica.

En la tabla III se señalan los datos analíticos más relevantes. La hemoglobina era $12,8 \pm 2,6$ g/dl., y de los pacientes adecuadamente estudiados, un 14,7 % tenían anemia hemolítica microangiopática. La VSG estaba elevada en 75 enfermos (87,2 %). La insuficiencia renal apareció en la mayoría de los pacientes y sólo un 15,1 % tenían función renal normal en el momento del diagnóstico; la media de la creatinina era $4,9 \pm 3,9$ mg/dl. y 26 enfermos (30,2 %) tenían insuficiencia renal moderada, mientras que 47 (54,6 %) eran portadores de insuficiencia renal severa con creatinina superior a 3 mg/dl. La hipopotasemia, acompañada de alcalosis, se detectó en 14 enfermos (17,8 %). La proteinuria también fue muy frecuente, ya que 19 pacientes (22 %) no tenían valores patológicos; la media era $1,10 \pm 1,12$ g/24 h., y 38 de ellos (44,1 %) tenían valores comprendidos entre 0,3 y 1 g/24 h.; en cinco (5,8 %) se desarrolló proteinuria masiva, que determinó síndrome nefrótico florido en dos (2,3 %), ambos portadores, además, de glomerulonefritis crónica. La microhematuria apareció en 30 enfermos (34,8 %).

En el EKG fue prácticamente constante encontrar alteraciones, ya que tan sólo ocho (9,3 %) lo tenían normal; en 62 casos (72 %) existía patrón de hiper-

trofia o sobrecarga de ventrículo izquierdo y en 16 (18,6 %) alteraciones de la repolarización.

El tamaño renal estaba conservado en la mayoría de los enfermos (76,7 %) y reducido en el 23,2 %.

Los niveles de glucosa, sodio, calcio, fósforo, colesterol, GOT, GPT, LDH, CPK y proteínas totales estaban dentro de la normalidad. La media de ácido úrico fue $8,6 \pm 2,4$ mg/dl., y de triglicéridos, 159 ± 67 mg/dl., ambas elevadas, pero sin diferencia significativa con respecto a sujetos normales. La media de inmunoglobulinas (IgG, 980 ± 283 mg/dl.; IgA, 254 ± 109 mg/dl.; IgM, 123 ± 54 mg/dl.) y complemento (C₃, $107 \pm 31,6$ mg/dl.; C₄, 35 ± 20 mg/dl.) tampoco diferían de los normales.

Ningún enfermo tenía aumento de la eliminación urinaria de ácido vanilmandélico, 17 hidroxí y 17 cetoesteroides.

En la tabla IV se indican los resultados estadísticos obtenidos al comparar diferentes grupos de enfermos con hipertensión arterial maligna, cuya etiología está basada en datos histológicos renales de cara a dilucidar diferencias clínicas y analíticas. De los 17 pacientes biopsiados, 10 tenían etiología secundaria (tres nefropatía IgA, cuatro glomerulonefritis mesangiocapilar y tres pielonefritis crónica) y siete nefroangiosclerosis en el contexto de hipertensión esencial. No encontramos diferencias de edad entre los hipertensos esenciales y aquellos con glomerulonefritis. Las pielonefritis demostraron mayor edad ($p < 0,001$) con respecto a otras etiologías. Las esenciales tienen un período de hipertensión previa inferior al resto de las etiologías ($p < 0,05$). La hematuria recidivante es

Tabla IV. Diferencias entre datos clínicos, analíticos y evolutivos en pacientes con hipertensión arterial acelerada maligna según etiología

Biopsiadas (n = 17)	Glomerulonefritis crónicas		Pielonefritis crónicas (n = 3)	Esencial (n = 7)
	IgA (n = 3)	Mesangiocapilar (n = 4)		
Edad (años)	$30,33 \pm 6,18$	$33 \pm 8,21$	$47 \pm 4,24$	$33,57 \pm 9,45$
Sexo: Varón	66,66 %	100 %	33,33 %	100 %
Duración de HTA (años)	$5,36 \pm 7,52$	$4,25 \pm 5,31$	$2,33 \pm 1,69$	$0,357 \pm 0,69$
H.* hematuria recidivante	66,66 %	25 %	0	0
Creatinina (mg/dl.)	$3,83 \pm 0,24$	$5,13 \pm 2,71$	$8,2 \pm 7,9$	$8,68 \pm 5,21$
Proteinuria (g/24 h.)	$2,86 \pm 1,79$	$2,5 \pm 1,06$	$1,16 \pm 0,62$	$2,07 \pm 1,2$
Microhematuria	100 %	100 %	66,66 %	85,71 %
TA sistólica (mmHg)	$226,66 \pm 26,24$	$222,5 \pm 4,33$	$193,33 \pm 40,27$	$217,85 \pm 18,87$
TA diastólica (mmHg)	$136,66 \pm 10,96$	$138,75 \pm 14,31$	$123,33 \pm 4,71$	$138,57 \pm 14,56$
IgA (mg/dl.)	$455,2 \pm 135,39$	$161,5 \pm 61,5$	333 ± 47	$177,33 \pm 83,78$
IgG (mg/dl.)	$1.104,4 \pm 165,9$	$935,5 \pm 64,5$	1.460 ± 340	$1.065,67 \pm 544,24$
IgM (mg/dl.)	$91,92 \pm 54,58$	107 ± 36	$90,5 \pm 25,5$	$128,45 \pm 92,47$
Diálisis	33,33 %	75 %	100 %	85,71 %
Mejoran	33,33 %	0	0	14,28 %
Estabilización	33,33 %	25 %	0	0
Exitus	0	0	0	28,57 %

más frecuente en la nefropatía IgA con respecto a la esencial ($p < 0,01$) y similar incidencia en otras etiologías. Los niveles de creatinina son superiores en las esenciales al compararlos con las glomerulonefritis ($p < 0,02$) y similares a las pielonefritis. La presencia de proteinuria y microhematuria es similar en todos los grupos de enfermos. Los niveles de tensión arterial sistólica y diastólica no se diferencian entre las nefropatías glomerulares y las esenciales, aunque es más baja en las pielonefritis ($p < 0,001$). La IgA sérica es significativamente superior en la nefropatía IgA frente a todas las demás etiologías ($p < 0,01$). La evolución es similar, en cuanto a función renal, en ambos grupos.

Es de destacar que de las nueve biopsias realizadas en el momento del diagnóstico de la fase maligna, en siete se apreció necrosis fibrinoide en las arteriolas preglomerulares y en dos cambios hialinos con proliferación de la íntima (nefroangiosclerosis benigna);

en todos ellos la tensión se había logrado controlar previamente a la realización de la biopsia.

Existe correlación estadística entre la creatinina sérica y los niveles de proteinuria determinados en el primer ingreso (fig. 1, $p < 0,001$); además encontramos que la media de la creatinina en los pacientes con hematuria, $7,01 \pm 5,23$ mg/dl., es significativamente superior a los que tienen sedimento normal, $3,93 \pm 3,34$ mg/dl. (fig. 2, $p < 0,005$); sin embargo, no encontramos correlación entre las cifras de tensión arterial (sistólica y diastólica) y la creatinina, proteinuria o microhematuria.

Durante el período de seguimiento observamos que los enfermos con función renal normal en el diagnóstico (creatinina, $1,27 \pm 0,23$ mg/dl.) no desarrollaron insuficiencia renal al final del mismo (creatinina, $1,20 \pm 0,15$ mg/dl.), sin diferencias significativas (fig. 3). No obstante, en el grupo de pacientes con insuficiencia renal en el diagnóstico (creatinina

Fig. 1.—Relación entre creatinina sérica y proteinuria en el momento del ingreso en pacientes con hipertensión arterial maligna.

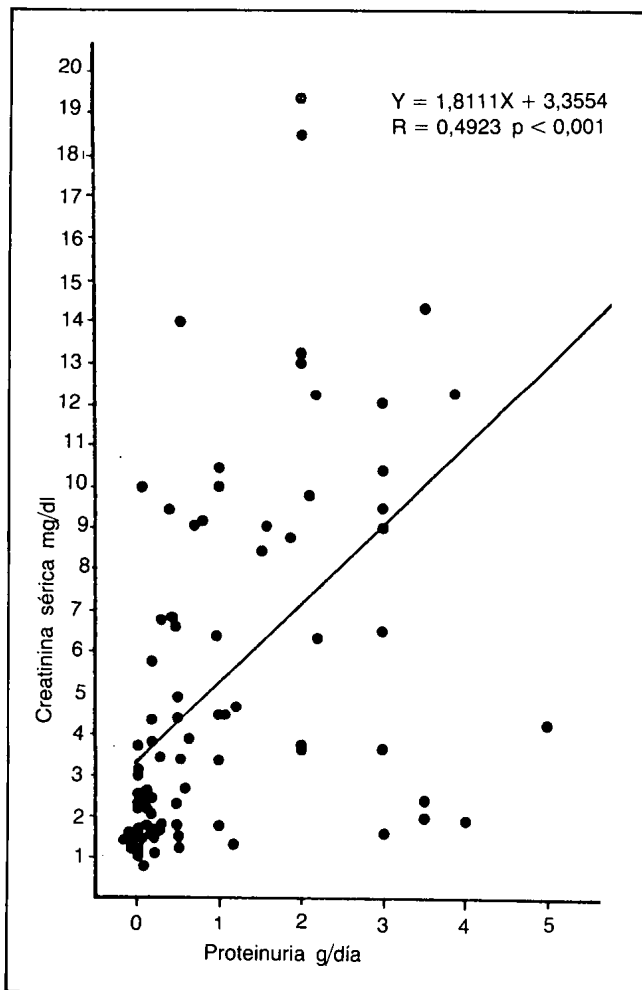
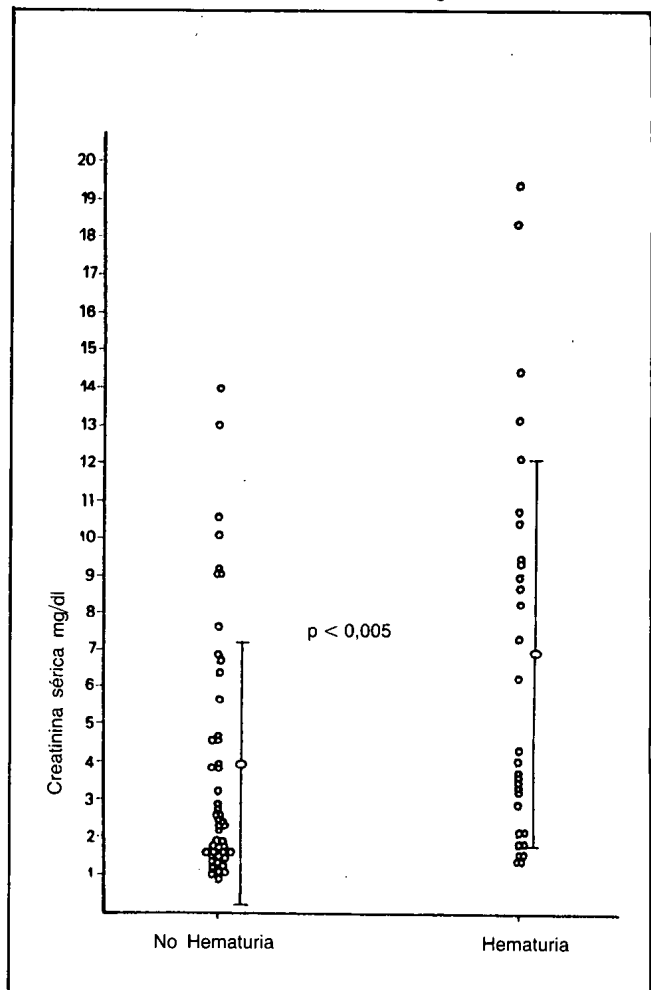


Fig. 2.—Comparación de la creatinina sérica en pacientes con hematuria y sedimento normal en el momento del diagnóstico de hipertensión arterial maligna.



sérica media, $5,93 \pm 4,33$ mg/dl.) el deterioro es importante al final del período de estudio (creatinina sérica media, $7,30 \pm 4,56$ mg/dl.), con diferencia significativa (fig. 4, $p < 0,05$); solamente en un 25,6 % se apreció mejoría de la función renal, mientras que el 42 % experimentó deterioro de la misma. Sin embargo, apreciamos que cuando los niveles de creatinina sérica en el ingreso eran superiores a 3 mg/dl., el porcentaje de pacientes en los que empeoraba la función renal ascendía al 70 %.

Al analizar si la evolución de la función renal guarda relación con la proteinuria inicial observamos que los 65 pacientes con valores inferiores a 2 g/día tenían una creatinina media $4,01 \pm 3,2$ mg/dl., que al final del período de seguimiento era $5,2 \pm 4,2$ mg/dl. (p ns), con empeoramiento de la función renal en 23 de ellos (35,38 %). Sin embargo, los 21 pacientes con proteinuria inicial superior a 2 g/día tenían una creatinina de $8,9 \pm 5,1$ mg/dl. y al final $10,1 \pm$

$4,4$ mg/dl. (p ns), con empeoramiento en el 76,1 % de ellos ($p < 0,001$).

Los enfermos sin microhematuria inicial tenían una creatinina $3,9 \pm 3,3$ mg/dl., que al final del período de seguimiento ascendió a $5,1 \pm 4,2$ mg/dl. (p ns), con deterioro significativo en 15 de ellos (26,78 %); no obstante, los pacientes con microhematuria tenían creatinina de $7,01 \pm 5,02$ mg/dl. y al final del seguimiento $8,2 \pm 5,1$ mg/dl. (p ns), de los que empeora la función renal en 18 (60 %), con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

La proteinuria inicial es de $1,1 \pm 1,2$ g/24 h. y disminuye a los seis meses a $0,38 \pm 0,56$ g/24 h. ($p < 0,001$) y al año $0,40 \pm 0,54$ g/24 h. ($p < 0,001$). Pero esta evolución es distinta según la etiología de la HTAm; en la figura 5 se indican los cambios de la proteinuria durante el primer año de seguimiento. Al separar los enfermos de acuerdo con la etiología apreciamos que las glomerulonefritis crónicas tienen

Fig. 3.—Evolución de la creatinina sérica durante el período de seguimiento en los pacientes con función renal normal en el momento del ingreso.

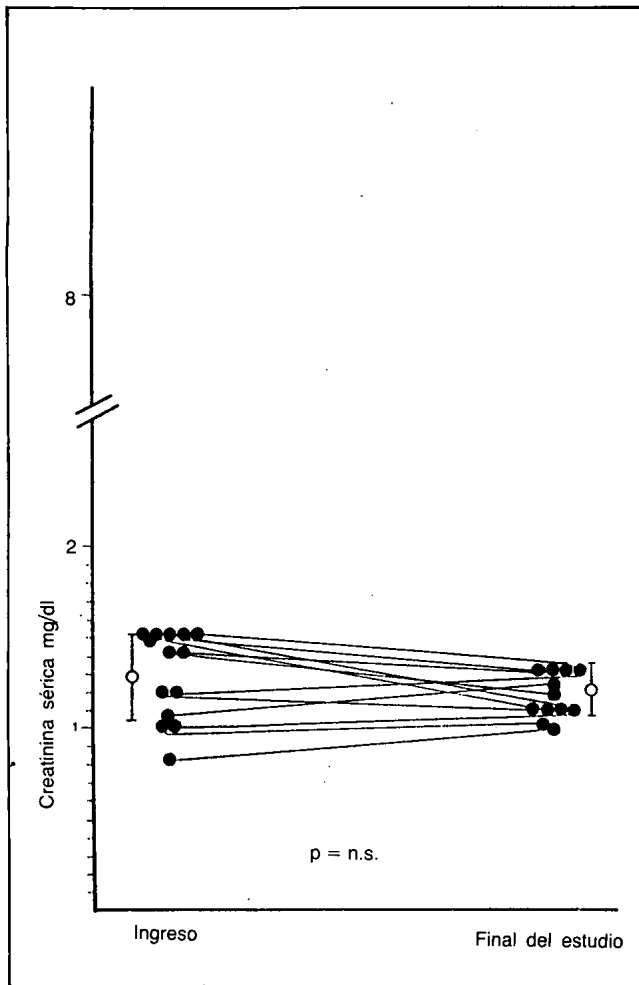
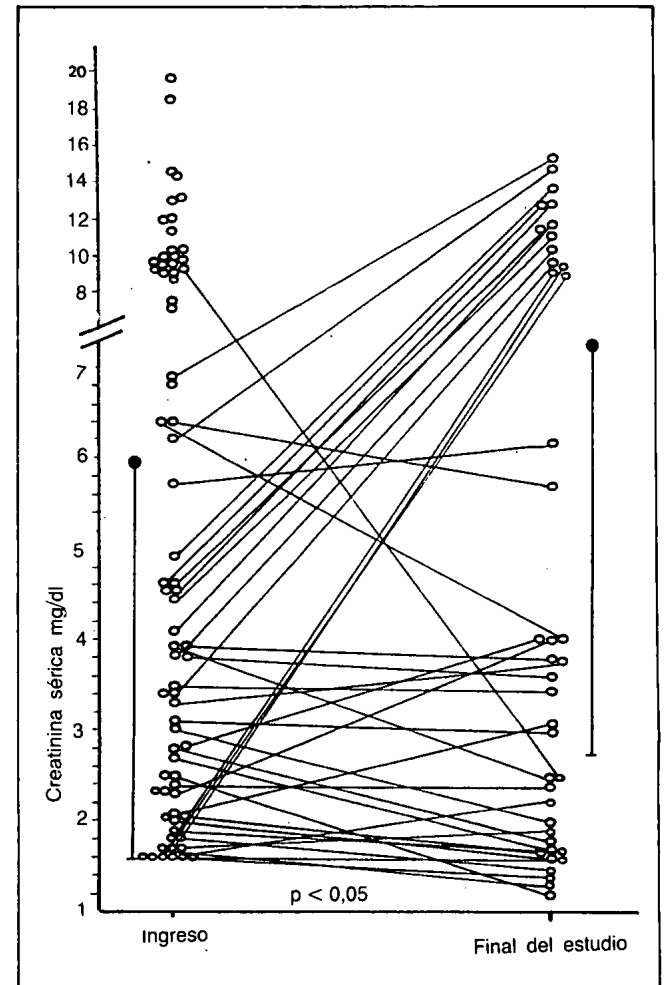


Fig. 4.—Evolución de la creatinina sérica durante el período de seguimiento en los pacientes con insuficiencia renal (creatinina $> 1,5$ mg/dl.) en el momento del ingreso.

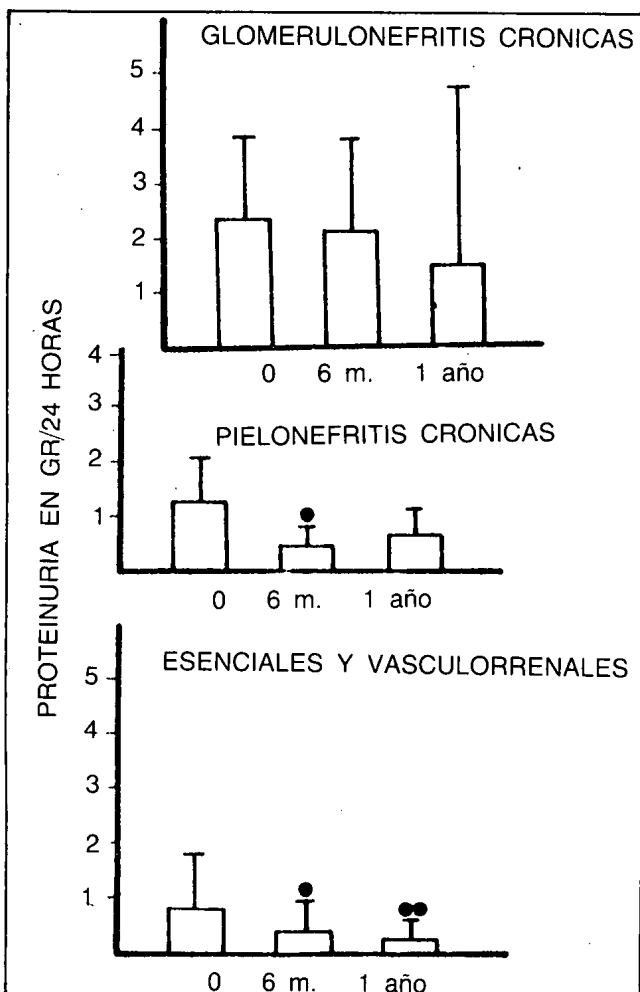


niveles más altos en el diagnóstico ($2,3 \pm 1,5$ g/24 h.), que apenas se modifican a los seis meses ($2,1 \pm 1,7$ g/24 h.) y descienden no significativamente al año ($1,57 \pm 2,55$ g/24 h.).

Los pacientes con pielonefritis crónica inicialmente presentan una proteinuria de $1,25 \pm 0,91$ g/24 h., que desciende a $0,45 \pm 0,39$ g/24 h. a los seis meses ($p < 0,05$) y $0,66 \pm 0,47$ g/24 h. al año (p ns). En las de origen esencial o vascularrenal se aprecia un descenso desde $0,8 \pm 1,04$ g/24 h. hasta $0,46 \pm 0,57$ g/24 h. a los seis meses ($p < 0,05$) y $0,28 \pm 0,35$ g/24 h. al año ($p < 0,01$).

La evolución de la hematuria es más irregular; está presente en el 80 % de los pacientes con glomerulonefritis y al cabo de los seis meses y un año disminuye al 35 % y 28 %, respectivamente ($p < 0,05$). La disminución en el resto de los enfermos es menos significativa; existe microhematuria inicialmente en

Fig. 5.—Cambios de la proteinuria durante el primer año de seguimiento en diversos grupos de enfermos separados según la etiología (●● $p < 0,01$, ● $p < 0,05$). La evolución entre la proteinuria de los esenciales y vascularrenales es similar y se expresa conjuntamente.



las esenciales en el 28,6 %, disminuye a los seis meses en el 23 % y al año en el 16,2 %; porcentajes similares los observamos en otras etiologías.

El control de la tensión arterial se consiguió en las primeras horas en el 82 % de los pacientes utilizando nifedipina oral, diazóxido o nitroprusiato, a veces en combinación. Durante la hospitalización se logró controlar en el 92 % y tan sólo un 8 % lo hizo con un fármaco (diurético o betabloqueante); el 33 % necesitó de dos fármacos, otro 33 % de tres y el 24 % de cuatro drogas. Durante el período de seguimiento, en el 58 % se logró mantener un buen control tensioanal; en cuatro enfermos se empleó minoxidil y en 10 captopril; en ambas situaciones asociados a diuréticos y betabloqueantes, con buena respuesta terapéu-

Fig. 6.—Supervivencia mediante curva actuarial de los pacientes con hipertensión arterial maligna, con separación de los grupos con tensión arterial controlada y no controlada durante el período de seguimiento. La significación estadística se obtuvo entre la curva de los controlados frente a los no controlados.

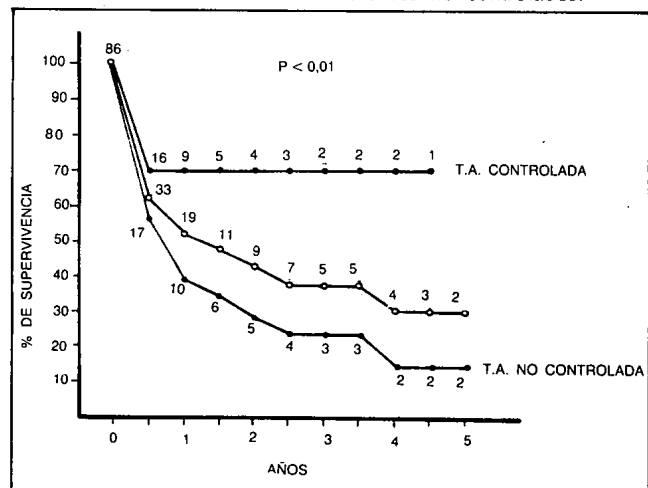
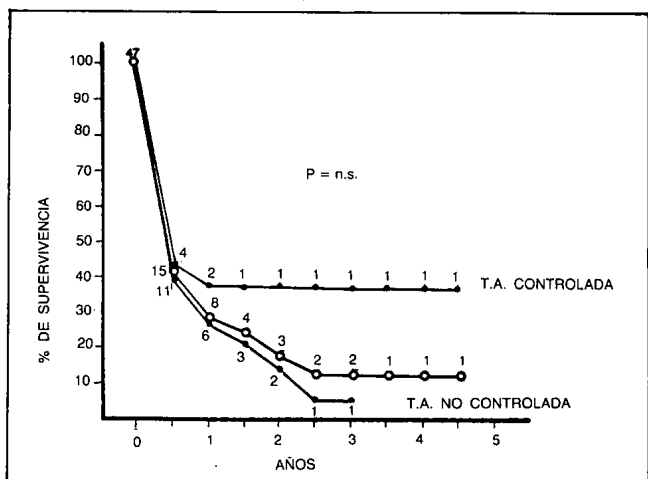


Fig. 7.—Supervivencia mediante curva actuarial de los pacientes con creatinina sérica en el momento del diagnóstico superior a 3 mg/dl., con separación entre los enfermos con tensión arterial controlada y no controlada.



tica en todos ellos. De los siete pacientes con etiología vasculorrenal, sólo dos eran candidatos a revascularización, y no se apreció mejoría después de este tratamiento; en el resto, el grado de insuficiencia renal era muy avanzado y sólo se empleó tratamiento médico.

Once enfermos han fallecido, lo que supone una mortalidad del 12,7 %; no obstante, puede que la mortalidad sea mayor, ya que algunos enfermos se han perdido en el período de seguimiento. Tres enfermos fallecieron en los seis primeros meses desde el diagnóstico (dos esenciales y uno con glomerulonefritis) y ocho alcanzan una supervivencia de más de seis meses. Las causas de exitus fueron: cuatro, uremia o sus complicaciones; dos, accidente cerebrovascular; dos, hemorragia digestiva; uno, linfoma; uno, pancreatitis aguda, y uno, causa desconocida.

Puesto que la complicación más importante es el desarrollo de insuficiencia renal, hemos realizado las curvas de supervivencia considerando el final de ésta cuando fallecen o ingresan indefinidamente en programa de diálisis. Dado el escaso número de enfermos fallecidos en nuestro período de seguimiento hemos considerado más adecuado analizar la supervivencia sin establecer diferencias. Ningún enfermo recuperó función renal suficiente como para prescindir de la diálisis. En la figura 6 se indica la supervivencia del total de enfermos, que a los seis meses es del 61,9 %, al año del 51,04 % y a los cinco años del 30,48 %; separando un grupo de pacientes con tensión arterial controlada se aprecia notable mejoría de la supervivencia (seis meses, 70,14 %; uno y cinco años, supervivencia similar). En el grupo mal controlado la supervivencia decae a los seis meses al 56,52 %, al año al 38,85 % y a los cinco años al 15,22 %, con diferencia significativa ($p < 0,01$) respecto al grupo adecuadamente controlado.

Como apreciamos en la figura 3, el nivel de creatinina en el ingreso determina en gran medida la evolución, puesto que la supervivencia a los cinco años es del 100 % cuando aquélla es inferior a 1,5 mg/dl. Cuando la creatinina es superior a 1,5 mg/dl., la supervivencia a los seis meses es del 57,81 %, a los doce meses del 46,47 % y a los cinco años del 20,53 %, con variaciones en el grupo correctamente tratado superponibles a las apreciadas en la población total (fig. 6). El nivel de creatinina que marca un mayor porcentaje de pacientes con mala evolución es igual o superior a 3 mg/dl. en el momento del diagnóstico (fig. 4), de tal manera que la supervivencia a los seis meses es del 40,9 %, al año del 28,7 % y a los cinco años del 12,17 % (fig. 7); igualmente apreciamos diferencias entre pacientes bien controlados o no, si bien no alcanzan significación estadística (un año, el 62,30 %, y cinco años, el 53,4 %).

La supervivencia de los enfermos con HTAm esen-

cial es significativamente superior ($p < 0,05$) al compararla con aquellos de causa secundaria (un año, el 35,3 %, y tres años, el 18,8 %), como se aprecia en la figura 8; entre éstos no pudimos establecer diferencias evolutivas significativas.

Analizando los factores de riesgo que poseen aquellos enfermos con evolución hacia la insuficiencia renal terminal o exitus deducimos que conllevan peor pronóstico los siguientes (fig. 9): hipertensión arterial mal controlada, creatinina sérica inicial superior a 3 mg/dl., proteinuria inicial superior a 2 g/24 h., etiología secundaria e insuficiencia cardíaca en el inicio de la enfermedad. La edad, sexo, duración de la hipertensión previa al diagnóstico, hematuria y tabaquismo no parecen asociarse a una mala evolución en nuestra serie.

Fig. 8.—Supervivencia mediante curva actuarial de los pacientes con hipertensión arterial maligna esencial comparada con aquellos de causa secundaria.

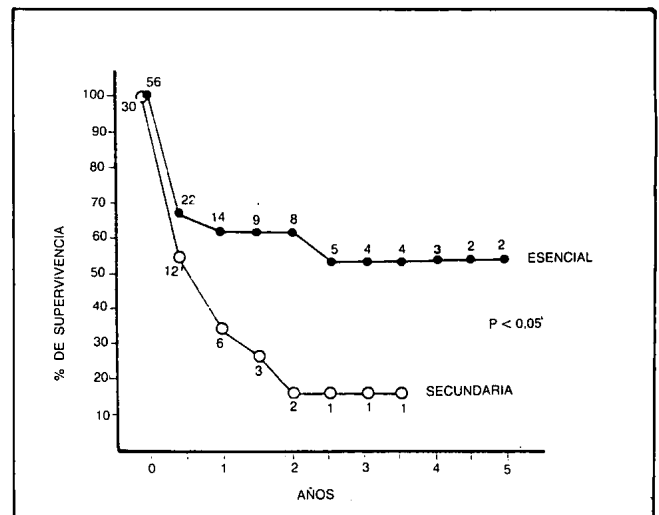
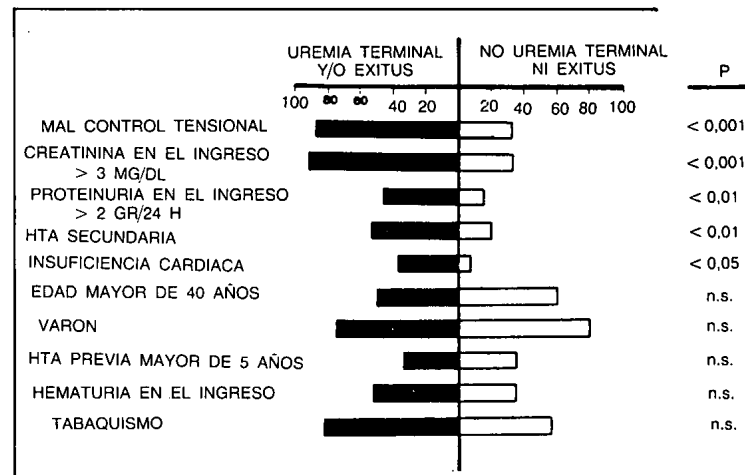


Fig. 9.—Factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal terminal irreversible y/o exitus en pacientes con hipertensión arterial maligna.



Discusión

Aunque se ha descrito disminución de la frecuencia de la HTAm en países anglosajones^{4, 8}, hemos encontrado un porcentaje elevado en nuestro medio, si bien la incidencia real puede ser menor dado que el estudio está realizado en pacientes remitidos a un hospital; no obstante, la HTAm continúa apareciendo como una complicación grave en los enfermos hipertensos^{23, 24}. Muy probablemente se debe a un inadecuado control de la HTA benigna, especialmente la de origen esencial, puesto que constituye su causa más frecuente^{6, 8, 10}; sin embargo, la HTA de cualquier etiología puede malignizarse⁶, lo cual tiene importancia diagnóstica y en ocasiones terapéutica⁴. Las glomerulonefritis crónicas, y en especial la nefropatía IgA idiopática, cursa frecuentemente con HTA²⁵, cuya fase maligna puede ser muy similar a la de origen esencial²⁶, si bien los antecedentes de hematuria macroscópica recidivante y la elevación de IgA sérica son más frecuentes en aquellas. En algunas series²⁷ la HTAm puede aparecer en un 14 % de enfermos adultos con nefropatía IgA, cuyo pronóstico es muy desfavorable; teniendo en cuenta la alta frecuencia de esta nefropatía en nuestro medio²⁸, es muy probable que algunas HTAm aparentemente esenciales sean secundarias a nefropatía IgA. La pielonefritis crónica atrófica por reflujo vesicoureteral es una causa común de HTAm en niños⁴, y en nuestra serie, por tratarse de adultos, sólo alcanza al 5,8 %. La hipertensión vascularrenal puede detectarse hasta en el 23 % de los enfermos con HTAm²⁹, pero nosotros sólo la hemos evidenciado en un 8,1 %; probablemente la búsqueda con arteriografía renal en un mayor número de casos habría aumentado este porcentaje. Las etiologías secundarias, además, son más frecuentes en edades inferiores a treinta y cinco años, hecho clásicamente señalado^{8, 10} y confirmado en nuestros resultados.

El cuadro clínico de la HTAm es muy llamativo y está dominado por la cefalea y alteraciones visuales; esta sintomatología predomina en nuestra serie y coincide con la mayoría de los trabajos publicados^{6, 10}. Aunque las cifras tensionales suelen estar muy elevadas, se han descrito casos de HTAm con niveles de TA superponibles a los de HTA benigna¹⁰, y esto ha sugerido la existencia de otros factores sobreañadidos para producir el daño vascular. La diferencia entre la HTA benigna y HTAm no se basa únicamente en las cifras tensionales, sino en el grado de repercusión vascular; Kincaid-Smith⁴ ha señalado que algunos enfermos pueden evolucionar desde la fase benigna a la maligna sin grandes elevaciones de tensión arterial, pero con aparición de un cuadro clínico muy distinto (cefalea, adelgazamiento, retinopatía e insuficiencia renal). Un dato más que apoya el que la hipertensión, aisladamente, no

desencadena la fase maligna, es la falta de correlación que hemos encontrado entre las cifras de tensión arterial y los niveles de creatinina, proteinuria y microhematuria. Existen dos modelos experimentales de HTAm en ratas^{4, 6, 7}: el primero está producido por clampaje unilateral de la arteria renal, con preservación del riñón contralateral y, por tanto, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que induce una marcada vasoconstricción. En el segundo modelo, la HTAm se induce por administración de DOCA y sal, que condiciona una retención de agua y sodio, hipervolemia y supresión de la síntesis de renina, con aumento de vasopresina circulante. Por vías patogénicas distintas, las lesiones vasculares son las mismas, y ello hace difícil establecer un mecanismo concreto en el desarrollo de HTAm, tanto en el animal de experimentación como en el humano. En ambos modelos se aprecia, no obstante, una natriuresis elevada en la fase de inicio, que finalmente condiciona disminución del volumen circulante y puesta en marcha de un círculo vicioso que aumenta el nivel de sustancias presoras que perpetúan la isquemia renal y el daño vascular. La pérdida de peso, que fue muy llamativa en algunos de nuestros enfermos, así como en otros trabajos^{8, 10}, puede afectar a un alto porcentaje de pacientes con HTAm y establece cierta similitud con los modelos experimentales.

La aparición de anemia hemolítica microangiopática es consecuencia del daño endotelial³⁰, y en los enfermos revisados en este trabajo desapareció al controlar la TA. La correlación que hemos encontrado entre la creatinina y la proteinuria puede ponerse en relación con la existencia de sustancias presoras renales que condicionan disminución del filtrado glomerular y aumento de la permeabilidad de la membrana basal. La proteinuria es un dato casi constante en la HTAm^{5, 10} y puede alcanzar rango nefrótico³¹, si bien en nuestros casos existía una nefropatía glomerular primaria; también es muy común la microhematuria, y su presencia obedece a un mecanismo patogénico similar. El tratamiento hipotensor es capaz de romper el círculo vicioso de la HTAm, y hemos constatado una disminución de la proteinuria en todos los enfermos, más significativa en aquellos con HTAm de origen esencial o vascularrenal, de tal manera que la persistencia de proteinuria debe hacer sospechar la existencia de glomerulonefritis crónica; un comportamiento similar lo hemos observado con la hematuria.

El deterioro de la función renal es un hallazgo casi constante en los enfermos diagnosticados de HTAm³, y únicamente no aparece en estadios iniciales, como ocurrió en el 15 % de nuestros enfermos. Desde las descripciones clásicas^{4, 5, 12}, el factor pronóstico más importante es el estado de la función renal en el momento del diagnóstico⁸. Haring-

ton y cols.³² señalaron que cuando la urea era inferior a 60 mg/dl., la supervivencia al año es del 73 %, y a los cinco años, del 30 %, mientras que en aquellos con urea superior a 60 mg/dl. la supervivencia es del 13 % al año y del 5 % a los cinco años; cuando se controló la tensión arterial, estos porcentajes aumentaron considerablemente. Esto indica que el daño no vascular es reversible, y se ha descrito la evolución de la nefroangiosclerosis maligna hacia la forma benigna cuando se ha controlado la TA². Esta transformación puede ocurrir muy rápidamente, ya que en dos de nuestros pacientes con HTAm la biopsia renal realizada con cifras tensionales normales reveló cambios hialinos en las arteriolas, sin necrosis fibrinoide, sugerente de nefroangiosclerosis benigna.

Actualmente existen tratamientos a corto y largo plazo muy eficaces que han facilitado enormemente el tratamiento de la HTAm; no obstante, ello exige una estrecha supervisión, así como una adecuada colaboración del paciente. En nuestra experiencia no se logró un buen control en muchos de ellos, lo que nos ha permitido estudiar su evolución en función del éxito terapéutico. Aunque la afectación vascular es sistémica y pueden aparecer accidentes cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca, la complicación que determina la supervivencia es el desarrollo de uremia progresiva.

En nuestros enfermos la supervivencia es del 50 % y del 30,4 % al año y cinco años, respectivamente; el control de la TA aumentó la supervivencia de forma significativa en proporción superior a la descrita por Kincaid-Smith y cols.¹⁰ cuando no existían medidas terapéuticas tan eficaces como las actuales. Aunque la proteinuria severa (> 2 g/24 h.) y la presencia de microhematuria se asocian a un deterioro de la función renal durante el período de seguimiento, comprobamos que cuando la creatinina en el diagnóstico es superior a 1,5 mg/dl. hay una disminución de la supervivencia a 46 % y 20 % al año y cinco años, respectivamente. Lo anterior es aún más evidente si la creatinina es superior a 3 mg/dl., dato también hallado en otras series²³; en esta situación el control tensional no mejora espectacularmente la supervivencia, y creemos que en nuestra experiencia debe existir un daño renal irreversible que conduce al deterioro progresivo del filtrado glomerular³³. No obstante, se ha señalado que el tratamiento enérgico complementado con diálisis ayuda a recuperar función renal por curación de las lesiones vasculares¹⁹⁻²¹. Aunque se ha descrito deterioro de la función renal en el primer mes de tratamiento, en la mayoría de los pacientes esto es transitorio³⁴. Incluso si necesitan diálisis durante un tiempo prolongado puede mejorar la función renal³⁵, hecho no observado en ninguno de nuestros enfermos.

Aunque se ha señalado que a corto plazo no hay diferencias evolutivas entre las HTAm esenciales y

secundarias^{24, 34}, hemos comprobado que en éstas la supervivencia es notablemente inferior a partir del primer año de seguimiento; muy probablemente al daño vascular se suma la presencia de lesiones glomerulares o intersticiales que aceleran la evolución. Entre las HTAm secundarias no hemos detectado diferencias, pero en estudios más amplios es probable que las glomerulonefritis tengan un curso más rápido hacia la insuficiencia renal. De esta manera la existencia de causa secundaria es un factor de riesgo para el desarrollo de uremia terminal.

Además, también hemos puesto de manifiesto que la insuficiencia cardíaca en el momento del diagnóstico representa un factor de mal pronóstico, si bien esto no se ha comprobado en otros trabajos^{23, 32}.

Concluimos que la HTAm continúa siendo frecuente en nuestro medio hospitalario, y es necesario conocer sus causas etiológicas y factores de riesgo para lograr frenar o evitar su progresión hacia complicaciones vasculares severas, entre las que destaca la insuficiencia renal crónica. El tratamiento enérgico es capaz de mejorar notablemente la supervivencia cuando el diagnóstico se hace en estadios iniciales.

Bibliografía

1. Vidt DG: Accelerated hypertension, malignant hypertension, and hypertensive emergencies. En *Current therapy in nephrology and hypertension 1984-1985*. BC Decker Inc. Philadelphia, 324-333, 1984.
2. Heptinstall RH: Hypertension. En *Pathology of the Kidney*. Second Edition. Little, Brown and Company. Boston, 121-162, 1974.
3. Mróczek WJ: Malignant hypertension. *Angiology* 28:444-453, 1977.
4. Kincaid-Smith P: Malignant hypertension: mechanisms and management. *Pharmac Ther* 9:245-269, 1980.
5. Volhard F y Fahr T: Die Brightsche Nierenkrankheit. Berlin. Springer-Verlag, 1914.
6. Ramos O: Malignant hypertension: The Brazilian experience. *Kidney Int* 25:209-217, 1984.
7. Möhrin J: Pathogenesis of malignant hypertension: Experimental evidence from the renal hypertensive rat. *Clin Nephrol* 5:167-174, 1975.
8. Breckenridge A, Dollerg CT y Parry EHO: Prognosis of treated hypertension. *Quart J Med* 39:411-429, 1970.
9. Kaplan NM y Lieberman E: Hypertensive Crisis. En: *Clinical hypertension*. Second Edition. The Williams and Wilkins Company. Baltimore, 160-177, 1978.
10. Kincaid-Smith P, McMichael J y Murphy EA: The clinical course and pathology of hypertension with papilloedema (malignant hypertension). *Quart J Med* 27:117-153, 1958.
11. Perera, GA: Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1:33-41, 1955.
12. Keith NM, Wagener HP y Barker NM: Some different types of essential hypertension; their clinical course and prognosis. *Am J Med Sci* 197:332-350, 1939.
13. Mattern WD, Sommers SC y Kassirer JP: Oliguric acute renal failure in malignant hypertension. *Am J Med* 52:187-197, 1972.
14. Schottstaedt MR y Sokolow M: The natural history and cour-

F. RIVERA HERNANDEZ, P. SAMPER OTS, A. DANIEL PUIG,
C. GONZALEZ MARTINEZ, E. GIMENEZ VEGA y J. OLIVARES MARTIN

- se of hypertension with papilledema (malignant hypertension). *Am Heart J* 45:331-340, 1953.
15. Pohl JEF, Thurston H y Swales JD: Hypertension with renal impairment: Influences of intensive therapy. *Quart J Med* 43:569-581, 1974.
 16. Woods JW, Blythe WB y Huffines WD: Management of malignant hypertension complicated by renal insufficiency. *N Engl J Med* 291:10-14, 1974.
 17. Bacon BR y Ricanati ES: Severe and Prolonged Renal Insufficiency. Reversal in a Patient with Malignant Hypertension. *JAMA* 239:1159-1160, 1978.
 18. Cordingley FT, Jones NF, Wing AJ y Hilton PJ: Reversible renal failure in malignant hypertension. *Clin Nephrol* 14:98-103, 1980.
 19. Pickering G: Reversibility of malignant hypertension Follow-up of three cases. *Lancet* 1:413-418, 1971.
 20. Dichoso CC, Minuth ANW y Eknoyan G: Malignant hypertension. Recovery of Kidney function after renal allograft failure. *Arch Intern Med* 135:300-303, 1975.
 21. Eknoyan G y Siegel MB: Recovery from anuria due to malignant hypertension. *JAMA* 215:1122-1125, 1971.
 22. Cutler SJ y Ederer F: Maximum utilization of the life table analyzing survival. *J Chron Dis* 8:699-712, 1958.
 23. Marin Iranzo R, Pérez Lorente FG, Ortiz JR, Quiñones L, Ortega F y Alvarez-Grande J: Clinical course and prognosis in a group of 52 patients with malignant hypertension (Abstract). *Kidney Int* 24:268, 1983.
 24. Pérez-Fontán M, Escuin F, Huarte E, Miguel JL, Selgas R, Rodríguez-Carmona A, Torre A y Sánchez-Sicilia L: Presentación clínica y factores pronósticos en la hipertensión arterial acelerada. Revisión de 29 casos. *Med Clin (Barc.)* 83:747-751, 1984.
 25. Zuccala A, Chiarini C, Degli Esposti R, Gaggi R, Santoro A, Sturani A y Zucchelli P: Hypertension in IgA Glomerulonephritis. *Contr Nephrol* 41:425-427, 1984.
 26. Lens XM, Montoliu J, Subias R, Botey A, Darnell A y Revert L: Diferencias clínicas entre la hipertensión maligna esencial y la secundaria a nefropatía IgA (resumen). *Nefrología* 5:45, 1985.
 27. Poveda R, Seron D, Mauri JM, González MT, Amenos AM, Torras J y Alsina J: Hipertensión arterial maligna en la nefropatía IgA (resumen). *Nefrología* 5:45, 1985.
 28. Rodicio JL: Idiopathic IgA nephropathy. *Kidney Int* 25:717-729, 1984.
 29. Davis BA, Grook JE, Vestral RE y Oales, JA: Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 301:1273-1276, 1979.
 30. Linton AL, Gavrás H, Gleadle RI, Hutchison HE, Lawson DH, Lever AF, Macadam RF, McNicol GP y Robertson JIS: Microangiopathic haemolytic anaemia and the pathogenesis of malignant hypertension. *Lancet* 1:1277-1282, 1969.
 31. Mujais SK, Emmanouel DS, Kasinath BS y Spargo BH: Marked proteinuria in hypertensive nephrosclerosis. *Am J Med* 5:190-195, 1985.
 - Harrington M, Kincaid Smith P y McMichael J: Results of treatment in malignant hypertension. A seven years experience in 94 cases. *Brit Med J* 2:969-980, 1959.
 33. Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of Kidney disease. *Kidney Int* 23:647-655, 1983.
 34. Lawton WJ: The short-term course of renal function in malignant hypertension with renal insufficiency. *Clin Nephrol* 17:277-283, 1982.
 35. Mamdani BH, Sylim V, Mahurkar SD, Katz AI y Dunea G: Recovery from prolonged renal failure in patients with accelerated hypertension. *N Engl J Med* 291:1343-1344, 1974.