

Cuadro clínico y evolución de 77 pacientes con hipertensión arterial maligna: comparación de dos épocas y de diferentes niveles de creatinina

I. Velasco, L. Cuadrado, A. Fontana, W. A. Reijaili, A. L. Balbi, P. Barretti, V. Soares y R. J. S. Franco

Disciplina de Nefrologia. Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista. Botucatu, São Paulo (Brasil).

Introducción

La hipertensión arterial (HA) es una de las patologías más comunes en el mundo occidental. Desde la descripción de Volhard y Fahr¹, la HA esencial ha sido dividida con respecto a su carácter en benigna (HAB) y maligna (HAM). Cuando no tratada, la evolución natural de la primera se caracteriza por una fase inicial asintomática y de larga evolución, provocando la muerte en períodos más tardíos por complicaciones de enfermedad arteriosclerótica (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o muerte súbita) o insuficiencia cardíaca congestiva antes que por enfermedad renal^{2,4}. En contraste, la HAM progresa uniformemente hacia enfermedad renal de último estadio^{5,6}. Aunque la HAM es muchas veces una complicación de HA preexistente, el riesgo de desarrollarse en pacientes hipertensos es difícil de estimar, encontrándose en la literatura porcentajes de incidencia desde el 7 %³ hasta menos del 1 %^{2,7}.

A pesar de estos bajos porcentajes y de la aparición de una amplia gama de farmacología antihipertensiva disponible hoy en día, la HAM es un problema médico de consideración debido al gran número de hipertensos en el mundo y de su pobre pronóstico de sobrevida una vez diagnosticada y no tratada vigorosamente⁸⁻¹². Se estima que la mortalidad en un año en individuos sin tratamiento está entre el 80-90 %, considerándose a la uremia como la causa más común de muerte, revelando la relación entre HAM y riñón. En estos pacientes, el factor de pronóstico de sobrevida más importante descrito es la función renal en el tiempo de diagnóstico, no encontrándose relación entre edad, sexo, patología cardíaca y neurológica¹¹.

En algunos tempranos estudios se mostró que pacientes con HAM e insuficiencia renal (IR) establecida no mejoraban su sobrevida a pesar del tratamiento antihiperten-

sivo^{13,14}. Sin embargo, desde los resultados de Woods y Blythe en 1967¹⁵, sucesivos reportes han mostrado el valor de una terapéutica antihipertensiva agresiva en HAM complicada con azotemia^{16,17}, sobre todo en aquellos pacientes cuya falla renal no estaba asociada con algún tipo de enfermedad renal primaria¹⁸.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el cuadro clínico y el pronóstico de la HAM y relatar una eventual disminución del índice de mortalidad y de óbito renal de un grupo de pacientes con HAM tratados en la última década, comparados con otro conjunto de individuos medicados y de idéntico diagnóstico, provenientes de una serie previamente publicada¹⁹, así como identificar los factores responsables por esta mejora.

Materiales y métodos

Se estudiaron retrospectivamente 77 pacientes portadores de hipertensión arterial maligna (HAM), internados en la Sección Nefrológica del Hospital de las Clínicas de la Facultad de Medicina de Botucatu, São Paulo, Brasil. El criterio clínico adoptado para el diagnóstico de HAM fue la presencia de hipertensión arterial severa, esencial o secundaria, acompañada de cambios en el fondo de ojo de grado III o IV según la clasificación de Keith, Wagener y Barker, junto con un rápido deterioro de la función renal, no explicable por cualquier otra enfermedad.

De acuerdo con la época en que fueron tratados, los pacientes fueron divididos en dos grupos, a saber: grupo histórico (GH), compuesto de 23 sujetos seguidos durante el período comprendido entre los años 1970-1975¹⁹; y grupo actual (GA), compuesto de 54 individuos seguidos entre los años 1980-1991. A su vez, el GA fue categorizado de acuerdo con la función renal en el momento del diagnóstico en dos subgrupos: subgrupo I (SI), con 25 pacientes con valores de creatinina sérica <6,0 mg/dl; y subgrupo II (SII), que consta de 29 sujetos con creatinina sérica ≥ 6,0 mg/dl.

Las variables tomadas en consideración fueron: edad, sexo, raza, presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD),

Correspondencia: Prof. Dr. Roberto Jorge da S. Franco.
Faculdade de Medicina.
Dpto. Clínica Médica.
18618-000 Botucatu SP.

en el tiempo del diagnóstico y al final del tratamiento, y duración de síntomas, signos, análisis de laboratorio, sobrecarga ventricular izquierda medida por electrocardiografía (EKG) y diagnóstico de HA renovascular. Todas estas variables fueron comparadas en relación a los grupos estudiados. Además, la sobrevida renal y la sobrevida de los pacientes fue estudiada separadamente para todos los grupos y se hizo una correlación entre creatinina y hematócrito para el GA.

Los métodos estadísticos utilizados fueron el test «t» de Student para muestras dependientes e independientes, χ^2 para comparación de las frecuencias y regresión lineal simple (coeficiente de correlación de Pearson). El nivel de significancia fue $p < 0,05$. Los resultados serán presentados en la forma de media \pm desvío padrón; las sobrevidas serán presentadas en la forma de mediana.

Resultados

Las características demográficas, de presión arterial y de sobrevida de los pacientes en los diferentes grupos, divididos según la época del diagnóstico y niveles de creatinina, se encuentran descritas en la tabla I. Aquí se puede apreciar, comparando el GH con el GA, que entre estos dos grupos no existieron diferencias en cuanto al sexo, raza, PAS y PAD final. Los niveles de creatinina y de PAS y PAD inicial fueron significativamente mayores en el GH ($11,0 \pm 6,9$ mg/dl; $231 \pm 33/151 \pm 22$ mmHg) con relación al GA ($6,5 \pm 4,6$ mg/dl; $198 \pm 32/130 \pm 23$ mmHg, $p < 0,05$), siendo que este último presentó una mejor sobrevida (mediana de 34 meses versus 3 meses). Con respecto a los fármacos antihipertensivos, en el GA se utilizaron inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los canales lentos del calcio, drogas que no fueron recetadas en el GH (datos no mostrados). Sin embargo, es de resaltar que no se encontraron diferencias con relación a la presión arterial final entre los dos grupos. La edad y el tiempo de duración de la HA no pudieron ser evaluados en el GH.

Cuando se dividió el GA según los niveles de creatinina hallados en el momento del diagnóstico en subgrupo I (SI) y subgrupo II (SII), y se procedió a su evaluación, no fueron encontradas diferencias significativas entre los mismos en relación a la edad, sexo, raza, PAS y PAD inicial y final y tiempo de duración de la hipertensión. Es de notar una tendencia ($0,05 > p < 0,01$) en el SII (48 % versus 21 %) de presentar un mayor número de mujeres.

En la tabla II se encuentran descritos los porcentajes de aparición de los síntomas, signos, datos de laboratorio, porcentaje de casos de HA renovascular y sobrecarga ventricular izquierda de todos los grupos. Tomando en cuenta sólo los grupos GH y GA, no se encontraron diferencias significativas en relación a cefalea, debilidad, disnea, edema, mareos, epigastralgia, precordalgia, hipopotasemia, proteinuria, hematuria y sobrecarga del ventrículo izquierdo. Se encontró un mayor porcentaje de escotomas y fosfenas en el GA y más signos de insuficiencia cardíaca congestiva en el GH. La pérdida de peso y el hematócrito (Htco) no pudieron ser evaluados en el GH. Al proceder a dividir el GA en SI y SII, se notó un aumento del porcentaje de presentación en el SI de las variables referentes a escotomas, fosfenas y hematócrito. El SI presentó un mayor porcentaje de casos con diagnóstico de HA renovascular y una ligera tendencia a presentar más hipopotasemia ($0,05 > p < 0,1$); sin embargo, esta inclinación no fue significativa.

Se evaluó la mediana de sobrevida renal y de los pacientes de los grupos GH y GA (fig. 1), y ambas fueron mayores en el GA (4 meses, renal; 34 meses, paciente) comparado con el GH (1 mes; 4 meses; $p < 0,05$). Para estudiar si estas mejoras en las curvas eran el resultado del bajo rango de la creatinina sérica, se hizo la división del GA en SI (< 6 mg/dl) y SII (≥ 6 mg/dl) y se volvió a estudiar la sobrevida renal y de los pacientes en estos dos subgrupos (fig. 1). Al hacerlo, se encontró un marcado aumento de ambas sobrevidas en el SI (24 meses, renal; 144 meses, paciente) comparado con el SII (1 mes; 4 meses). Cabe destacar que los niveles de creatinina sérica eran similares entre el GH y el SII y, de forma interesante, las cur-

Tabla I. Datos demográficos, presión arterial, función renal y sobrevida

	Grupo histórico	Grupo actual	Subgrupo I	Subgrupo II
Creat. (mg/dl)	11,0 \pm 6,9	6,5 \pm 4,6 *	3,0 \pm 1,1	10,6 \pm 3,5 **
Edad (años)	—	42 \pm 10	43 \pm 11	41 \pm 9
Hombres (%)	50	67	79	52
No-blancos (%)	27	20	17	24
PAS inicial (mmHg)	231 \pm 33	198 \pm 32 *	197 \pm 27	199 \pm 27
PAD inicial (mmHg)	151 \pm 22	130 \pm 23 *	130 \pm 20	127 \pm 24
PAS final (mmHg)	144 \pm 36	147 \pm 17	145 \pm 25	142 \pm 24
PAD final (mmHg)	90 \pm 20	98 \pm 16	96 \pm 15	100 \pm 18
Duración (meses)	—	46 \pm 42	49 \pm 56	41 \pm 38
Sobrevida mediana (meses)	3	34 *	144	4 **

Creat.: creatinina; presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD); * $p < 0,05$ comparado al grupo histórico; ** $p < 0,05$ comparado al subgrupo I.

Tabla II. Datos clínicos y laboratoriales

	Grupo histórico	Grupo actual	Subgrupo I	Subgrupo II
Cefalea	81	90	93	87
Debilidad	77	67	61	74
Disnea	62	69	67	71
Edema	73	58	60	55
Mareo	58	64	70	59
Hemorragia-retina	70	93	93	91
Papiledema	54	73	70	76
Escotomas	31	74 *	90	56 **
Fosfenas	8	65 *	83	41 **
Pérdida de peso	—	54	50	59
Epigastralgia	15	39	52	24
Precordialgia	19	22	17	26
ICC	62	23 *	20	27
K+ <3,5 mEq/l	15	19	28	9
Proteinuria	91	88	78	100
Hematuria	45	43	33	55
Hematócrito (%) #	—	35 ± 7	39 ± 8	30 ± 6 *
SVE	89	85	88	83

Datos expresados en % de pacientes; #: Media ± desviación estándar; * p < 0,05 en relación al grupo histórico; ** p < 0,05 en relación al subgrupo I; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; SVE: sobrecarga del ventrículo izquierdo.

vas de sobrevida renal y de los pacientes fueron iguales en estos grupos, a pesar de pertenecer a grupos históricos diferentes.

Debido a que en este estudio se encontró que el SII tenía una tendencia a presentar un mayor porcentaje de mujeres con relación al SI, se realizó una curva de sobrevida renal y de los sujetos del GA dividiéndolos por sexo, para estudiar si este factor tendría alguna influencia en las sobrevidas (fig. 2), y se descubrió que las pacientes tenían una mayor cantidad de creatinina ($7,4 \pm 4,1$ mg/dl) comparada con los hombres ($5,8 \pm 4,7$ mg/dl; $p < 0,05$), al igual que un peor pronóstico en las dos sobrevidas (hombres: 5 meses, renal; 39 meses, paciente; mujeres: 2 meses, 5 meses). Sin embargo, cuando se hizo la división del GA según los niveles de creatinina ($< 6,0$ mg/dl vs $\geq 6,0$ mg/dl) y el sexo de los pacientes (fig. 3), no fue encontrada ninguna diferencia significativa en el pronóstico de las sobrevidas entre todos los cuatro subgrupos.

Discusión

En el presente trabajo se observó una mejora en el pronóstico de sobrevida renal y de los pacientes con HAM en la última década en relación a una casuística anteriormente estudiada¹⁹, encontrándose que, a pesar de haberse alcanzado una disminución significativa de la HA en todos los grupos, la mejor función renal al inicio del seguimiento fue el único parámetro asociado con este aumento, siendo, por tanto, considerado como un índice marcador de pronóstico. Nosotros encontramos un mejor resultado sólo en los pacientes con una buena función renal (fig. 1), en concordancia con varias publicaciones^{5, 6, 20-23}. Es de destacar que los grupos GH y SI, los cuales tuvieron niveles de creatinina similares, presentaron iguales curvas de sobrevidas (fig. 1), aunque tuvieron diferentes niveles de HA al inicio del seguimiento, lo que nos hace suponer que la sobrevida renal y de los pacien-

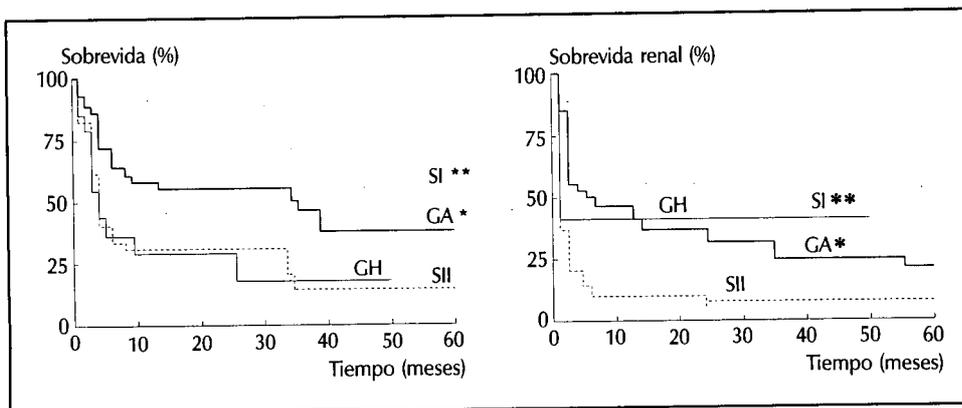


Fig. 1.—Sobrevida de los pacientes y renal para los diferentes grupos. GA: Grupo actual; GH: Grupo histórico; SI: Subgrupo con creatinina < 6 mg/dl; SII: Subgrupo con creatinina ≥ 6 mg/dl; * $p < 0,05$ comparado con GH; ** $p < 0,05$ comparado con SI.

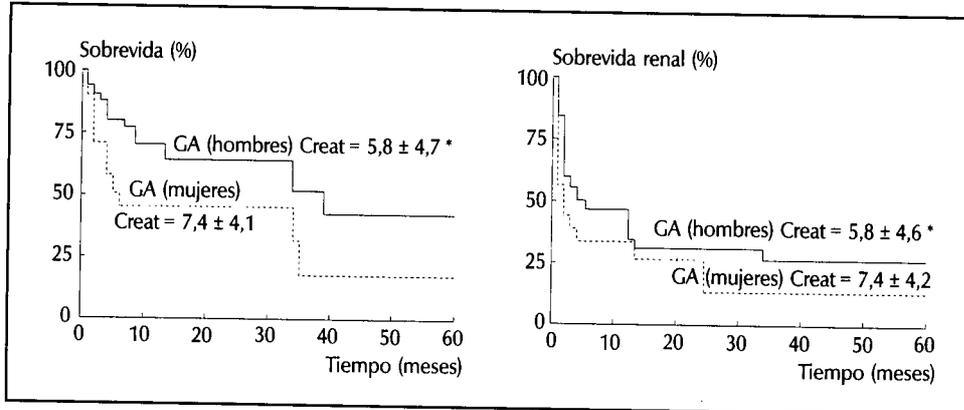


Fig. 2.—Sobrevida de los pacientes y renal según el sexo. * $p < 0,05$ comparado con las mujeres.

tes no fue aumentada en el SII y GH debido a su avanzado grado de daño renal.

Desde que se considera a la HAM como un desorden vascular progresivo, en el cual el involucramiento renal es secundario y relativamente tardío^{8, 24-26}, nosotros podemos especular que el peor pronóstico de los pacientes con creatinina elevada sea debido a un mayor tiempo de HAM con daño arterial general, difícilmente reversible con terapia^{15, 24, 27}, o a la presencia de alguna patología renal, lo cual es conocido como un factor de peor pronóstico^{5, 18}. Otros factores descritos, como hiperaldosteronismo²⁰, hiperreninemia²⁴, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona^{20, 24} y hemólisis^{28, 29}, tendrían también un papel significativo en la mortalidad de los pacientes, pero aún no se conoce el peso de su participación en esta patología, proponiéndose incluso que todos ellos sean los resultados y no las causas de la HAM^{5, 24}. No podemos descartar en este estudio a ninguno de estos factores, debido a que en nuestra práctica médica no se realizan rutinariamente estos exámenes. Sin embargo, la importancia de la función renal está al mismo nivel del daño arterial desde que Perry y cols. demostraron que en pacientes con neurorretinopatía hipertensiva (hemorragias,

exudados y papiledema) se obtenía una mayor sobrevivida en aquellos sujetos con menores niveles de nitrógeno proteico, $< 30 \text{ mg/dl}$ vs $> 30 \text{ mg/dl}$ ²³. Así, nosotros pensamos que, en nuestros pacientes, el nivel de daño arterial, sistémico y, sobre todo renal²⁴ fue lo que determinó el mejor pronóstico de sobrevivida.

La edad de nuestros pacientes fue menor que la relatada comúnmente para HAM^{11, 12}, pero igual a otro trabajo realizado en Brasil²⁰. El porcentaje entre hombres y mujeres presentes en nuestro estudio fue similar, en contraste de otros reportes que hablan de una mayor presencia del sexo masculino en esta patología^{3, 5, 11, 12, 30}. Sin embargo, existe descrita esta misma distribución de sexo en pacientes con HAM en igual faja etaria³¹. También encontramos una mayor proporción de pacientes de raza blanca entre la población estudiada, a pesar de ser una patología evolutiva más común entre la raza negra⁵.

Con respecto a la HAM no medicada, las mujeres presentan un mejor pronóstico que los hombres³², dato que también fue encontrado en relación a HAM tratada³³. Nosotros no corroboramos estos hallazgos desde que demostramos que, en el GA, las mujeres tuvieron igual resultado en ambas sobrevividas que los hombres cuando

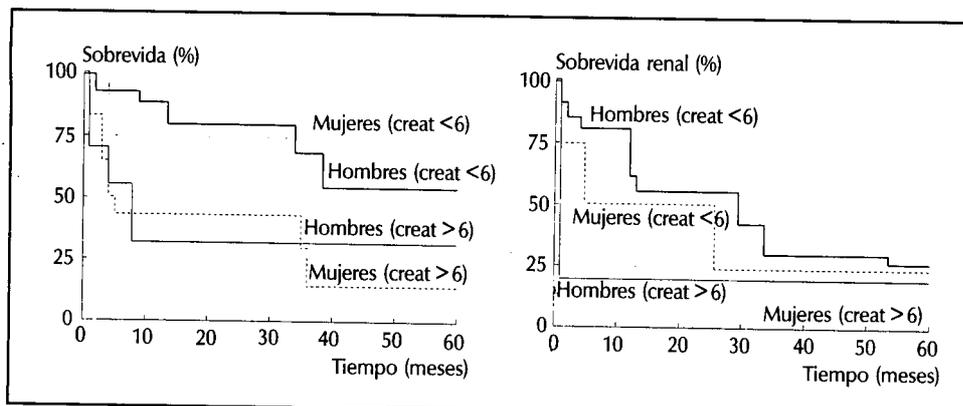


Fig. 3.—Sobrevida renal y de los sujetos según el sexo y la función renal.

presentaron los mismos niveles de creatinina en el momento del diagnóstico. Como se observa en la figura 2, las mujeres tuvieron peores resultados en las dos curvas de sobrevividas, atribuibles a los altos niveles de creatinina al inicio del seguimiento. Cuando repartimos a los hombres y mujeres del GA en relación a sus niveles de creatinina (<6,0 mg/dl y ≥ 6,0 mg/dl), ambas sobrevividas fueron semejantes entre todos los grupos (fig. 3), lo que podría ser atribuido al reducido número de componentes de cada grupo, perjudicando así el análisis. Por consiguiente, en relación al sexo, la función renal fue un marcador de pronóstico.

En relación a los síntomas en general, la cefalea, debilidad y las hemorragias retinianas fueron los que mayor porcentaje de aparición presentaron en todos los grupos, y, en general, el número de signos y síntomas presentes en los pacientes fue similar a otros trabajos publicados^{5, 20, 24}. El alto porcentaje de insuficiencia cardíaca congestiva presente en el GH puede ser debido a la mayor insuficiencia renal y presión arterial inicial de estos pacientes. Nosotros no encontramos una explicación para la mayor proporción de escotomas y fosfenas en los grupos GA y SI.

A pesar de que se han encontrado referencias que indican que la presencia de una buena función renal sería necesaria para obtener un adecuado tratamiento antihipertensivo¹², considerando que no hubo diferencias significativas en la presión arterial final, tanto sistólica como diastólica, en todos los grupos estudiados, nosotros podemos pensar que la terapéutica antihipertensiva empleada obtuvo su objetivo, independientemente de la presencia o no de falla renal.

La prevalencia de HA de origen renovascular en todos los pacientes fue del 13 %, dato que no es compatible con estudios realizados en otros países^{30, 34}. Sin embargo, en nuestro medio se encontró un bajo porcentaje de HAM debido a HA de origen renovascular. Esto podría ser explicado porque la mayoría de nuestros pacientes no tienen un nivel socioeconómico adecuado para seguir un tratamiento antihipertensivo³⁵, lo que daría como resultado que un gran porcentaje de hipertensos esenciales desarrollen HAM, disminuyendo así proporcionalmente el número de HA renovascular. Los pacientes del SII tuvieron un solo caso de HA renovascular, contra seis del SI, al igual que otros estudios³⁴, que encontraron que los pacientes renovasculares tuvieron una relación inversamente proporcional al nivel de creatinina sérica.

La hipopotasemia presente en el SI puede ser explicada por la presencia de cierto grado de hiperaldosteronismo en los pacientes con HAM^{5, 20} secundaria a la activación del SRA^{5, 20, 24}, consecuencia de los efectos de la HA o del uso de diuréticos. La tendencia a hipopotasemia presente en el SII sería debido a la peor función renal de este subgrupo, dando como resultado retención de potasio. Datos del EKG indicando sobrecarga del ventrículo izquierdo fueron de igual frecuencia en todos los grupos, independientemente de los niveles de creatinina, no en-

contrándose ninguna relación con el índice de sobrevivida, por lo que no fue considerado como un factor de pronóstico, como era propuesto en un trabajo precedente³¹. El menor Htco encontrado en los pacientes del SII está relacionado con los niveles de creatinina antes que con los de presión arterial desde que, cuando se hizo una correlación entre los niveles de creatinina y el Htco de los SI y SII, se encontró una relación significativa e inversamente proporcional, dando a entender que este bajo Htco es un resultado de la uremia antes que de la HAM. La proteinuria y la hematuria son consideradas manifestaciones comunes de daño renal¹², relacionándolas, en pacientes severamente hipertensos, con nefrosclerosis maligna⁵. Como estos datos fueron encontrados en igual proporción en todos los grupos estudiados, se puede pensar que no interfirieron en las sobrevividas de nuestra casuística.

En conclusión, la insuficiencia renal reflejada por los niveles de creatinina fue el factor de pronóstico más importante para la sobrevivida del paciente portador de hipertensión arterial maligna, independientemente de otros factores. El rápido deterioro de la función renal que ocurre en la HAM subraya la necesidad de frecuentes evaluaciones del riñón y la instalación de un programa medicamentoso adecuado. Nosotros pensamos que con una precoz detección de HA y de alteraciones de la función renal, junto con una terapéutica adecuada en estadios tempranos de HAM, se lograría el objetivo de todo tratamiento antihipertensivo: minimizar el daño renal y mejorar la sobrevivida del paciente.

Bibliografía

1. Volhard F y Fahr KT: *Die Brightsche Nierenkrankheit: Klinik, Pathologie und Atlas*. Julius Springer, Berlin, 1914.
2. Bechgaard P, Kaap H y Nielsen J: One thousand hypertensive patients followed 16-22 years. *Acta Med Scand* (suppl.), 312:175, 1956.
3. Perera GA: Hypertensive vascular disease: Description and natural history. *J Chron Dis*, 1:33, 1955.
4. Perera GA: The accelerated form of hypertension—a unique entity. *Trans Assoc Am Physicians*, 71:62, 1958.
5. Nolan III CR y Linas ST: Accelerated and malignant hypertension. En *Diseases of the Kidney*, 4th ed., edited by Schrier RW, Gottschalk CW. Boston, Little, Brown and Company, pp. 1703-1824, 1988.
6. Harington M, Kincaid-Smith P y McMichael J: Results of treatment in malignant hypertension. A seven-year experience in 94 cases. *Br Med J*, 2:969-980, 1959.
7. Bechgaard P: Arterial hypertension: Follow-up study of 1000 hypertensives. *Acta Med Scand* (suppl.) 172:3, 1946.
8. Ellis A: Malignant hypertension. *Lancet*, 1:977, 1938.
9. Keith NM, Wagener HP y Barker NW: Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci*, 197:332-343, 1939.
10. Keith NW, Wagener HP y Kemohan JW: The syndrome of malignant hypertension. *Arch Intern Med*, 41:141, 1928.
11. Kincaid-Smith P, McMichael J y Murphy EA: The clinical course and pathology of hypertension with papilledema malignant hypertension. *Q J Med*, 27:117-152, 1958.
12. Schottstaedt MF y Sokolow M: The natural history and course of hypertension with papilledema (malignant hypertension). *Am Heart J*, 45:331-362, 1953.

13. Langford HG y Bonar JR: Treatment of the uremic hypertensive patient. *Modern Treat*, 3:62, 1966.
14. Merrill JP: Hypertensive vascular disease. En *Principles of Internal Medicine*, edited by Harrison TR, Adams RD, Bennett Jr JL. New York, McGraw-Hill, 1962.
15. Woods JW y Blythe WB: Management of malignant hypertension complicated by renal insufficiency. *N Engl J Med*, 277:57-61, 1967.
16. Mroczek WJ, Davidow M, Gavrilovich L y Finnerty Jr F: The value of aggressive therapy in the hypertensive patient with azotemia. *Circulation*, 40:893, 1969.
17. Lawton WJ: The short term course of renal function in malignant hypertensives with renal insufficiency. *Clin Nephrol*, 17:277-283, 1982.
18. Pohl JEF, Thurston H y Swales JD: Hypertension with renal impairment: Influence of intensive therapy. *Q J Med*, 43:569, 1974.
19. Franco RJS, Matsubara LS, Bonilha JPM, Mota AC, Soares VA, Habermann F y Almeida DB: Hipertensão maligna: Quadro clínico, tratamento e evolução de 26 pacientes. *Arq Bras Cardiol*, 31:45-52, 1978.
20. Ramos OL, Saad FA, Lima MCC, Sustovich DR y Ajzen H: Hipertensão maligna: estudo anatomo clínico em 22 pacientes. *Rev Assoc Med Bras*, 11:371-378, 1965.
21. Marson Odair: Hipertensão arterial acelerada. *Rev Soc Cardiol Esp*, 4:67-74, 1992.
22. Sokolow M y Perloff D: Five year survival of congestive patients with malignant hypertension treated with antihypertensives agents. *Am J Cardiol*, 6:856, 1960.
23. Perry HM, Schroeder HA, Catanzaro FJ y cols.: Studies on the control of hypertension VIII. Mortality, morbidity, and remissions during twelve years of intensive therapy. *Circulation*, 3:958, 1966.
24. Ramos O: Malignant hypertension: The Brazilian experience. *Kidney Int*, 25:209-217, 1984.
25. Murphy FD y Grill J: So-called malignant hypertension: A clinical and pathologic study. *Arch Intern Med*, 46:75, 1930.
26. MacMahon HE y Pratt JH: Malignant nephrosclerosis (malignant hypertension). *Am J Med Sci*, 189:221, 1935.
27. Woods JW, Blythe WB y Huffines WD: Management of malignant hypertension complicated by renal insufficiency. A follow-up study. *N Engl J Med*, 291:10, 1974.
28. Gavras H, Oliver JV, Aitchison J y cols.: Abnormalities of coagulation and the development of malignant phase hypertension. *Kidney Int*, 8 (suppl.):S252, 1975.
29. Linton AL, Gavras H, Gleadle RI y cols.: Microangiopathic hemolytic anemia and the pathogenesis of malignant hypertension. *Lancet*, 1:1277, 1969.
30. Gudbrandson T, Hansson L, Herlitz H y Andren L: Malignant hypertension. Improving prognosis in a rare disease. *Acta Med Scand*, 206:495-499, 1979.
31. Gudbrandson T y Snorrason SP: Severe arterial hypertension (grade III and IV). *Acta Med Scand*, 602 (suppl.):114-119, 1976.
32. Bechgaard P: A 40 years follow-up study of 1000 untreated hypertensive patients. *Clin Sci Mol Med*, 51:673s-675s, 1976.
33. Hood B, Orndahl G y Bjork S: Survival and mortality in malignant (grade IV) and grade III hypertension. *Acta Med Scand*, 187, 291-302, 1970.
34. Davis BA, Crook JE, Vestal RE y Oates JA: Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med*, 301:1273-1276, 1979.
35. Ribeiro MBD, Ribeiro AB, Stabile Neto C, Chaves CC, Kater CE, Nunes M, Saragoça MAS, Zanella MT, Anção MS, Marson O, Kohlmann O Jr, Franco RJS, Nunes SF y Ramos OL: Hipertensión and economic activities in São Paulo, Brazil. *Hypertension*, 3 (suppl. II):I1233-I1237, 1981.