

# Hipertensión arterial maligna. Una visión actualizada

E. Morales, R. González, E. Gutiérrez, E. Gutiérrez-Solís, J. Segura, M. Praga

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

NefroPlus 2011;4(1):34-43

doi:10.3265/NefroPlus.pre2011.Feb.10856

## RESUMEN

La literatura científica de las últimas décadas insinúa que la incidencia de la hipertensión arterial maligna está disminuyendo. Ésta es una entidad clínica caracterizada por una importante elevación de la presión arterial, junto con la presencia de hemorragias y exudados retinianos con o sin edema de papila. Es una forma grave de hipertensión arterial, con una afectación multiorgánica que habitualmente incluye al riñón. Nuestra experiencia muestra que su incidencia no ha disminuido en los últimos años, pero sí que ha cambiado su presentación clínica, con cifras de presión arterial menos elevadas y un descenso de las complicaciones neurológicas y la mortalidad.

Los factores de riesgo que determinan la supervivencia de la función renal son el grado de insuficiencia renal en el momento del diagnóstico y las cifras de presión arterial y de proteinuria durante el seguimiento. Por esta razón, y porque la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona es una pieza clave en la patogenia de esta entidad, los fármacos bloqueantes de dicho sistema, debido a su efecto antiproteinúrico y antihipertensivo, deberían ser considerados básicos para su tratamiento. El diagnóstico precoz de esta entidad es fundamental para el curso evolutivo de la función renal. La ausencia de una terapéutica adecuada permite, asimismo, la aparición de lesiones en otros órganos diana que condicionan el pronóstico del paciente.

**Palabras clave:** Hipertensión maligna. Insuficiencia renal. Proteinuria. Factores de riesgo. Pronóstico.

**CRITERIOS DE LA REVISIÓN:** Para llevar a cabo esta revisión se ha realizado una búsqueda bibliográfica en PubMed en los últimos 20 años, utilizando como criterios de búsqueda los términos: *hipertensión maligna*, acotado según procediera con los términos *etiología*, *diagnóstico*, *presentación clínica*, *evolución* y *factores de riesgo*, y *tratamiento*. La búsqueda se limitó a los idiomas español e inglés, y se focalizó en artículos originales y de revisión.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial maligna (HTAM) es una entidad que sigue presentándose en la práctica clínica diaria, pero sin embargo cada vez resulta más difícil encontrar un apartado en los libros de nefrología e hipertensión dedicados a esta patología. En este sentido, es relativamente frecuente encontrar términos que hacen referencia a la incidencia de la HTAM tales como «una patología infrecuente» o «la HTAM está desapareciendo», que aluden claramente a una entidad clínica en vías de extinción<sup>1</sup>. Sin embargo, la realidad es algo distinta. Cuando reunimos los dos criterios necesarios para establecer el diagnóstico de HTAM (cifras elevadas de presión arterial y la realización de un fondo de ojo con datos de

retinopatía hipertensiva grado III o IV), el porcentaje de diagnóstico se incrementa de una forma nada despreciable.

La prevalencia de la HTAM en la población hipertensa oscila entre el 1 y el 12%<sup>2</sup>; esta diferencia tan amplia depende del área geográfica y de la población remitida para estudio en las unidades de hipertensión o en el ámbito hospitalario. La HTAM es un cuadro clínico caracterizado por una importante elevación de la presión arterial (PA) rápidamente progresiva, que se acompaña de hemorragias y exudados en el fondo de ojo (retinopatía grado III) con o sin edema de papila (retinopatía grado IV), junto con una lesión arteriolar difusa aguda. Las cifras de PA sistólica (PAS) suelen ser superiores a 200 mmHg, y las cifras de PA diastólica (PAD), superiores a 130 mmHg. Aunque históricamente se realizaba una diferenciación entre hipertensión acelerada (retinopatía grado III) e HTAM (retinopatía grado IV), numerosos estudios clínicos han comprobado que estas diferencias en el fondo de ojo

**Correspondencia:** Enrique Morales Ruiz  
Servicio de Nefrología.  
Hospital 12 de Octubre.  
Avda. de Andalucía, s/n. 28041 Madrid.  
emorales@senefro.org

son fases evolutivas de una misma situación clínica y que ambas tienen un pronóstico similar<sup>3,4</sup>. El cuadro clínico se caracteriza por una afectación multiorgánica y sus manifestaciones dependen, entre otras, de su repercusión cardíaca, cerebral y renal, principalmente<sup>5</sup>. El daño vascular se produce como consecuencia del desequilibrio entre los mecanismos vasoconstrictores y vasodilatadores, y un incremento de la actividad simpática y del sistema renina-angiotensina-aldosterona en íntima asociación con la disfunción endotelial (figura 1). Todos estos mecanismos dan lugar a una lesión de la pared vascular que permite el paso al endotelio de factores plasmáticos (necrosis fibrinoide) que causan un estrechamiento y una obliteración de la luz vascular<sup>6</sup>. La mortalidad en los pacientes con HTAM ha ido disminuyendo a lo largo de las diferentes décadas. Las causas de muerte más frecuentes son los accidentes cerebrovasculares y la cardiopatía isquémica. Por lo tanto, debemos considerar a la HTAM como «una entidad clínica vigente», y aunque la supervivencia de la función renal y de los pacientes ha mejorado en estos años, es fundamental su diagnóstico precoz, reconocer los factores pronósticos y establecer un tratamiento enérgico capaz de mejorar la supervivencia.

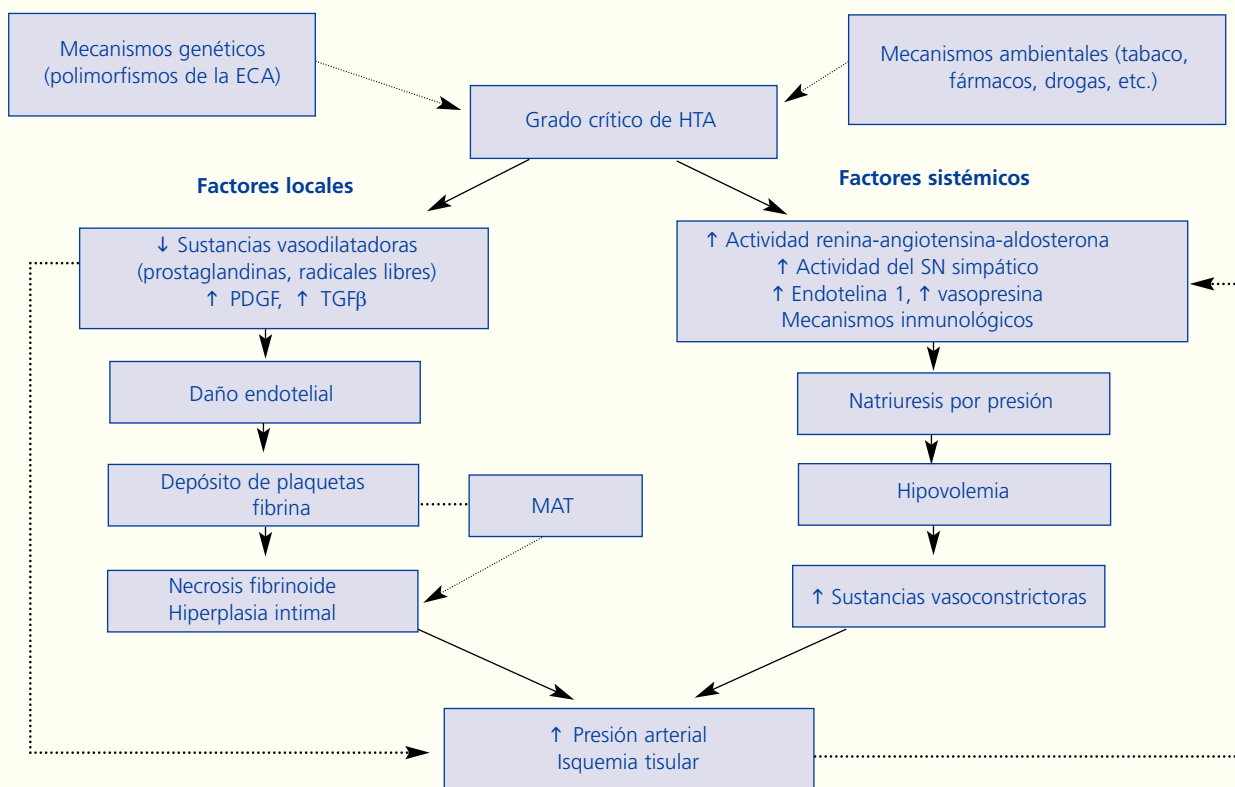
## INCIDENCIA

La hipertensión arterial (HTA) afecta a alrededor del 20% de la población general, y la HTAM alcanza al 1% de los hipertensos<sup>5,6</sup>. En nuestra experiencia, la incidencia de la HTAM se ha mantenido constante a lo largo de las distintas décadas (0,8-0,9 pacientes/100.000 personas/año)<sup>7</sup>. La incidencia no ha variado a pesar de un cambio en las formas de presentación clínica (más formas asintomáticas y menos neurológicas), porque no hemos olvidado que la realización de un fondo de ojo en toda crisis hipertensiva constituye el dato fundamental para el diagnóstico de una HTAM<sup>5,7</sup>. El uso del oftalmoscopio debería formar parte de la práctica clínica habitual de médicos nefrólogos y de los residentes; sin embargo, en los últimos años su uso ha quedado relegado a los oftalmólogos. Este hecho puede suponer que un porcentaje de pacientes no puedan ser diagnosticados de HTAM si no refieren síntomas visuales.

La edad de presentación podemos situarla entre los 45 y 50 años, dato que queda reflejado en diversas series de pacientes con HTAM<sup>4,8</sup>. Aunque encontramos que la población afectada es

■ **Figura 1**

Hipertensión arterial maligna. Mecanismos fisiopatológicos.



ECA: enzima convertora de la angiotensina; HTA: hipertensión arterial; PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; TGFβ: factor de crecimiento transformante beta; MAT: microangiopatía trombótica; SN: sistema nervioso.

relativamente joven, no debemos olvidar que este cuadro clínico también está presente en los individuos mayores (>65 años), circunstancia que ha de hacernos pensar de igual forma en un diagnóstico y el tratamiento precoces. Es interesante resaltar que hay pocos trabajos en los que se reflejen las características clínicas de presentación y el pronóstico en pacientes con edad superior a los 65 años. El grupo de Birmingham, con amplia experiencia clínica en pacientes con esta enfermedad, estudió la evolución de 38 pacientes con HTAM con edades entre 65-84 años con respecto al grupo de edad inferior. En los pacientes ancianos se comprobó una HTA previa de mayor tiempo de duración, que más del 50% no recibía tratamiento antihipertensivo y que las complicaciones cardíacas y cerebrovasculares fueron las más frecuentes durante el seguimiento. Sin embargo, no existían diferencias con respecto a las cifras de PAS o las cifras de creatinina sérica en el momento del diagnóstico y el pronóstico era similar en ambas poblaciones<sup>9</sup>. En nuestra serie de HTAM esencial (227 pacientes), la edad media fue de 49 años (rango 19-88 años), y permaneció relativamente constante a lo largo de las tres décadas del estudio (46, 50 y 51 años, respectivamente), siendo los varones los individuos más afectados (63%). El porcentaje de pacientes mayores de 65 años se fue incrementando en las diferentes décadas (6, 11 y 22%, respectivamente), circunstancia que debe servir de alerta acerca de la necesidad de buscar este diagnóstico en este grupo de población<sup>7</sup>.

## ETIOLOGÍA

La causa más frecuente es la HTA esencial no tratada, que puede evolucionar hacia esta situación con una frecuencia de entre el 1 y el 7% (tabla 1)<sup>5</sup>. Dependiendo de las diferentes series de la literatura, los porcentajes de HTAM esencial o HTAM secundaria oscilan de forma amplia. En nuestra experiencia, la causa más frecuente fue la esencial con un amplio porcentaje (75%)<sup>7,10</sup>. Entre las formas secundarias conviene destacar las siguientes entidades:

### Patología vasculorrenal

La patología vasculorrenal representa el 12-25% de las causas de HTAM<sup>6</sup>. Esta variabilidad depende de factores raciales, edad, sexo, etc. El control de la PA y las cifras de proteinuria constituyen los principales factores de mal pronóstico<sup>11</sup>.

### Patología glomerular

#### Asociada con la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

En nuestra experiencia, hemos detectado un número importante de pacientes con infección por VIH y patología glome-

■ **Tabla 1**

### Etiología de la hipertensión arterial maligna

#### 1) Hipertensión arterial esencial malignizada

#### 2) Hipertensión arterial maligna secundaria

Enfermedad vasculorrenal

Patología renal

- Glomerulopatías
  - Primarias
    - Nefropatía mesangial IgA
    - Glomerulonefritis membranoproliferativa
    - Glomerulonefritis membranosa
  - Secundarias
    - Glomerulonefritis postinfecciosa
    - Glomerulopatías asociadas a infección por virus (VIH, VHC)
- Nefropatía por reflujo
- Otras: pielonefritis crónicas, malformaciones renales

Enfermedades sistémicas

- Lupus eritematoso sistémico
- Esclerodermia
- Crioglobulinemia
- Vasculitis
- Síndrome antifosfolípido
- Microangiopatía trombótica

Endocrinológicas

- Feocromocitoma
- Hiperaldosteronismo primario
- Síndrome de Cushing

Tumores

- Carcinoma de células renales
- Linfoma
- Tumor de Wilms

Eclampsia

Otros

- Abuso de simpaticomiméticos: cocaína, anfetaminas
- Anticonceptivos hormonales
- Eritropoyetina
- Fármacos anticalcineúricos (ciclosporina, tacrolimus)
- Consumo de regaliz
- Fármacos antineoplásicos (antiangiogénesis): inhibidores de la tirosinasa, anti-VEFG.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHC: virus de la hepatitis C; VEFG: factor de crecimiento endotelial.

ular con datos de HTAM como primera forma de presentación clínica. Los pacientes con infección por VIH presentan una elevada incidencia de anticuerpos anticardiolipina, y estos anticuerpos pueden desempeñar un papel fundamental en la lesión endotelial y su contribución en la HTAM. Entre estos pacientes, existe un porcentaje importante asociado

con la nefropatía mesangial IgA. Los pacientes con HTAM tienen un pobre pronóstico renal en su evolución<sup>12</sup>.

### Nefropatía mesangial IgA

La nefropatía mesangial IgA es una de las causas más importante de HTAM entre las formas secundarias, pero existe poca información con respecto a su evolución y pronóstico<sup>13</sup>. Los pacientes con HTAM y nefropatía IgA tienen claramente un pronóstico renal más sombrío que aquéllos sin HTAM<sup>14</sup>.

### Fármacos antineoplásicos que inhiben la angiogénesis

El desarrollo de fármacos capaces de modular la angiogénesis ha supuesto una mejoría significativa en la supervivencia de tumores metastásicos, como el cáncer de mama, renal o colorrectal. En este grupo de fármacos se incluyen: anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento endotelial (VEGF) (bevacizumab), inhibidores de los receptores de VEGF intracelulares (sora-fenib, sunitinib) y pequeñas moléculas inactivadoras de VEGF (VEGF *trap*). Sin embargo, no están exentos de complicaciones. Entre sus efectos secundarios, se han comprobado HTA, proteinuria, microangiopatía trombótica y HTAM<sup>15</sup>.

### PRESENTACIÓN CLÍNICA

Existe un porcentaje importante de pacientes con HTAM con antecedentes de HTA y mal control habitual de su PA. Es infrecuente que los pacientes estén libre de síntomas; sin embargo, algunos casos son diagnosticados al explorar rutinariamente el fondo de ojo y, por otro lado, en ocasiones se pueden encontrar pacientes asintomáticos con una insuficiencia renal avanzada<sup>6</sup>. Los pacientes suelen presentar un amplio abanico de síntomas (tabla 2). Sin embargo, hasta un 25% de los casos están completamente asintomáticos<sup>5</sup>. La cefalea y las complicaciones visuales son los síntomas más frecuentes. La cefalea puede tratarse de un síntoma guía, que precede durante varios meses al resto de alteraciones<sup>6</sup>. Entre el 50 y el 70% de los casos se ven precedidos por un descenso de peso como resultado de la isquemia de músculo esquelético y la pérdida excesiva de sal y agua por parte del riñón. El proceso evolutivo de la enfermedad ha cambiado en los últimos años. La clínica neurológica que predominaba en la década de los setenta ochenta ha ido dando paso a otras formas más leves de presentación caracterizadas simplemente por un mal control de la PA o crisis hipertensivas<sup>5,7,16</sup>.

### Retinopatía hipertensiva

Las alteraciones visuales son muy frecuentes en su presentación, oscilando entre el 30 y el 60% de los casos. Las alte-

raciones en el fondo de ojo son muy características y consisten en hemorragias y/o exudados (retinopatía hipertensiva grado III) y edema de papila (retinopatía hipertensiva grado IV). Las hemorragias (en forma de llama o de puntos) son un signo de lesión vascular grave y suelen desaparecer a las pocas semanas después del control de la PA<sup>5,6</sup>. Los exudados (en sus dos formas, duros o algodonosos) también suelen desaparecer a las pocas semanas del tratamiento efectivo. En el grado IV, a las lesiones anteriores se añade papiledema<sup>17</sup>.

### Afectación renal

La afectación renal es muy variable; podemos encontrar pacientes con distinto grado de proteinuria, microhematuria o macrohematuria, y oliguria acompañándose de un fracaso renal agudo. Los valores de la creatinina sérica en el momento del diagnóstico han ido disminuyendo progresivamente a lo largo de las diferentes décadas<sup>18</sup>. En nuestra serie, un gran porcentaje de pacientes diagnosticados de HTAM presentaban deterioro de la función renal (65%) en el momento del diagnóstico<sup>7</sup>. El 85% de estos pacientes presentaban datos de fracaso renal agudo y un 10% requirió tratamiento renal sustitutivo. Aunque se describe cierta variabilidad, tres de cada cuatro pacientes tienden a recuperar la función renal o a estabilizarla, y aproximadamente un 25% sufren un deterioro progresivo de la función<sup>7,19</sup>. Existen unos factores de riesgo que marcan claramente un peor pronóstico renal en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento (tabla 3). La cifra de creatinina sérica y la cuantía de la proteinuria durante el seguimiento fueron los factores pronósticos fundamentales para determinar la posible progresión hasta la enfermedad renal terminal y la necesidad de diálisis<sup>7</sup> (figura 2).

### Eventos cardiovasculares

Es frecuente la presencia de enfermedad cardiovascular asociada. En la mayor parte de los casos se trata de accidentes cerebrovasculares y de patología cardíaca (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, etc.). El consumo de tabaco y la PAS en el momento del diagnóstico constituyen los principales factores de riesgo<sup>7</sup>.

### Síntomas neurológicos

Las formas de presentación más comunes son las hemorragias intraparenquimatosa o subaracnoidea y la encefalopatía hipertensiva. La encefalopatía es la consecuencia del aumento súbito de la PA. Se manifiesta en forma de cefalea intensa, náuseas, vómitos, visión borrosa y alteraciones variables del nivel de la conciencia. Estos síntomas son habitualmente transitorios, fluctuantes y reversibles al controlar la PA. También puede aparecer hemiparesia, en cuyo caso debe considerarse la posibilidad de una hemorragia intracraneal. Se recomienda

■ **Tabla 2****Presentación clínica**

| Órganos                         | Síntomas clínicos   |
|---------------------------------|---|
| <b>Sistema nervioso central</b> | Hemorragia intraparenquimatosa o subaracnoidea<br>Encefalopatía hipertensiva <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefalea</li> <li>- Alteración del nivel de conciencia</li> <li>- Coma</li> <li>- Convulsiones</li> </ul> Déficit neurológico focal (hemiparesia)<br>Alteraciones visuales <ul style="list-style-type: none"> <li>- Visión borrosa</li> <li>- Disminución de la agudeza visual</li> <li>- Escotomas</li> </ul> |
| <b>Cardiológico</b>             | Síndrome coronario agudo <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infarto agudo de miocardio</li> <li>- Angina inestable. Angina hemodinámica</li> </ul> Disfunción de ventrículo izquierdo <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disnea de esfuerzo</li> <li>- Ortopnea</li> <li>- Edema agudo de pulmón</li> </ul> Disección aórtica aguda   |
| <b>Renal</b>                    | Proteinuria, hematuria<br>Fracaso renal agudo<br>Insuficiencia renal crónica<br>Hiperaldosteronismo   |
| <b>Digestivo</b>                | Hemorragia digestiva<br>Pancreatitis aguda<br>Isquemia mesentérica  |
| <b>Hematológico</b>             | Microangiopatía trombótica  |

un descenso gradual de la PA. La disminución brusca puede producir isquemia cerebral por hipoperfusión y empeoramiento de las alteraciones visuales<sup>6,20,21</sup>.

**Síntomas cardiológicos**

Las formas más frecuentes son la insuficiencia ventricular izquierda, el edema pulmonar y la patología coronaria. Es frecuente encontrar en el electrocardiograma signos de crecimiento del ventrículo izquierdo. La hipertrofia cardíaca se encuentra asociada con disfunción sistólica, alteraciones de la relajación y dilatación de la aurícula izquierda. Todas estas anomalías predisponen a la aparición de insuficiencia cardíaca, arritmias como la fibrilación auricular y la muerte súbita<sup>22</sup>.

**DIAGNÓSTICO**

Los dos datos fundamentales son la exploración de fondo de ojo y la medida de la PA (tabla 4). En una gran mayoría de casos el proceso corresponde a pacientes con historia de HTA

esencial mal controlada. Es muy raro observarla en casos sin historia previa de HTA; en estas situaciones debe sospecharse una HTAM secundaria. En la historia clínica se interrogará sobre antecedentes de HTA, ingesta de drogas o fármacos simpaticomiméticos, y síntomas previos de afectación cardíaca, cerebral y renal. En la analítica básica se valorará la funcionalidad renal (creatinina sérica, iones, proteinuria y sedimento urinario) y se realizará un hemograma para descartar la existencia de una microangiopatía trombótica<sup>5,6</sup>. Casi todos los pacientes tienen elevada la actividad de la renina plasmática e hiperaldosteronismo secundario. Por esta razón, es posible que exista hipopotasemia y alcalosis metabólica que es llamativa, especialmente en aquellos pacientes que presentan un fracaso renal. Asimismo, estos pacientes pueden presentar poliuria y polidipsia con hiponatremia severa secundaria al hiperaldosteronismo y a fenómenos hemodinámicos como «la natriuresis a presión».

Una de las causas más frecuentes de HTAM secundaria es la hipertensión vascularrenal. Debe realizarse una ecografía Doppler en todos los casos y sobre todo si existe asimetría renal o soplo abdominal. Otras causas de HTAM son la nefropatía mesangial IgA<sup>13</sup>, patologías glomerulares asociados a la infección

■ Tabla 3

### Factores de riesgo asociados con una peor supervivencia renal

#### En el momento del diagnóstico

- Raza
- Situación sociosanitaria
- Etiología del proceso
- Enfermedad renal previa
- Grado de insuficiencia renal
- Cronicidad de las lesiones histológicas en la biopsia renal
- Cuantía de la proteinuria
- Microhematuria
- Desarrollo de microangiopatía trombótica

#### Durante el seguimiento

- Cuantía de la proteinuria
- Mal control de la presión arterial

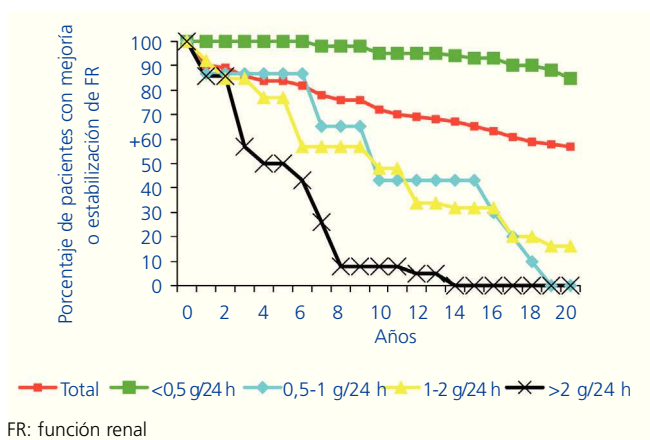
por VIH<sup>12</sup>, nefropatías intersticiales crónicas (destacando en este grupo el reflujo) o la esclerodermia (como forma de presentación de una crisis renal esclerodérmica)<sup>24</sup>. Otras causas secundarias menos frecuentes son el síndrome antifosfolípido<sup>25</sup>, el consumo de anfetaminas o cocaína<sup>26</sup>, la toma de anticonceptivos<sup>27</sup>, el consumo de regaliz<sup>28</sup> y fármacos antitumorales dirigidos contra la diana del VEGF.

## TRATAMIENTO

Por su grave afectación multiorgánica y su elevada morbimortalidad asociada, el tratamiento debe instaurarse de modo inmediato. La administración de fármacos en un gran porcentaje de pacientes será en un primer momento por vía parenteral<sup>29</sup> (tabla 5). El control de la PA debe establecerse de forma lenta y gradual. La disminución de la PAD hasta cifras 100-105 mmHg se realizará en un período aproximado de 2-6 horas, procurando que el control no exceda el 25% del valor de la PA inicial<sup>6</sup>. No obstante, este objetivo terapéutico dependerá de la sintomatología, de la perfusión de órganos vitales y de la edad del paciente. El excesivo control de la PA puede dar lugar a lesiones de isquemia en los órganos diana por alteración del mecanismo de autorregulación. Una vez que se han conseguido valores de PA que previenen la afectación aguda de los órganos diana, se iniciará tratamiento con medicación oral para alcanzar un adecuado control de la PA. Hay que hacer hincapié en que el control de la presión inicial puede ser el causante de un leve deterioro de la función renal, y esta razón no justificaría el cambio o retirada de la medicación. Sin embargo, esta razón no nos puede hacer olvidar que podemos encontrar casos de HTAM secundaria a estenosis renal bilateral y que realmente fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)

■ Figura 2

Evolución de la función renal de los pacientes según los valores de proteinuria.



FR: función renal

puedan ser causantes de un deterioro agudo de la función renal<sup>5,6</sup>. La selección del fármaco inicial tendrá en cuenta la experiencia personal, la facilidad de administración y sus efectos secundarios. Se deben evitar los que produzcan somnolencia o sedación en los casos de encefalopatía hipertensiva<sup>30</sup>. En nuestra experiencia, la prevalencia en el uso de fármacos orales fue: IECA + ARA II, 75%; diuréticos, 50%; antagonistas del calcio, 40%, y betabloqueantes, 35%<sup>7</sup>. En un porcentaje elevado de pacientes es necesaria la combinación de varios fármacos. En las últimas décadas se ha incrementado el uso de bloqueantes del sistema renina-angiotensina (SRA) y de los antagonistas del calcio, y coincidiendo con este hecho ha aumentado el número de pacientes que mejoran o estabilizan su función renal. Nuestros datos indican que los bloqueantes del SRA deben ser los fármacos de elección, debido a su efecto sumatorio antihipertensivo y antiproteinúrico los dos principales factores de riesgo para frenar o revertir el deterioro de la función renal. Ocasionalmente la gravedad del fracaso renal hace necesario iniciar tratamiento sustitutivo con diálisis complementado con la administración de antihipertensivos.

## FACTORES PRONÓSTICO DE LA SUPERVIVENCIA RENAL Y DEL PACIENTE

Incluso con un tratamiento antihipertensivo eficaz, la mayoría de los pacientes con HTAM presentan un daño vascular agudo y algún signo de cronicidad; estos hallazgos suponen un constante riesgo para el desarrollo de la enfermedad coronaria, cerebrovascular y renal. Las primeras series de pacientes con HTAM auguraban un pésimo pronóstico de la supervivencia renal, precisando en un porcentaje importante la necesidad de tratamiento sustitutivo con hemodiálisis o trasplante<sup>31</sup>. En aquellos años, la super-

■ **Tabla 4**

**Evaluación de un paciente con hipertensión arterial maligna**

|  |   |
|--|---|
| <b>Antecedentes</b>                              | Hipertensión previa (grado de control)<br>Tratamientos previos<br>- Antihipertensivos<br>- Anticonceptivos orales<br>- Antitumorales<br>Hábitos tóxicos (tabaco, cocaína, anfetaminas)<br>Sintomatología previa<br>- Neurológica<br>- Visual<br>- Cardíaca<br>- Renal |
| <b>Examen físico</b>                             | <b>Presión arterial</b><br><b>Examen del fondo de ojo</b><br>Exploración completa<br>- Neurológica<br>- Cardiopulmonar<br>- Abdominal (soplos, masas)<br>- Vascular (pulsos)  |
| <b>Laboratorio</b>                               | Hemograma y extensión de sangre periférica<br>Bioquímica (creatinina, iones)<br>Orina (proteinuria, sedimento)<br>Otras<br>- Actividad renina-aldosterona<br>- Catecolaminas en orina   |
| <b>Pruebas complementarias básicas</b>           | Radiografía de tórax<br>Electrocardiograma<br>Ecografía abdominal   |
| <b>Otras pruebas complementarias secundarias</b> | Eco-Doppler renal<br>Arteriografía renal<br>Ecocardiograma<br>Tomografía computarizada craneal  |

vivencia renal y del paciente se situaba en torno al 50 y al 75% a los cinco años, respectivamente<sup>7,32</sup>. A partir de los años setenta, la supervivencia experimentó, gradualmente, un incremento muy destacado en relación con un diagnóstico más precoz, un mejor control de la PA y una mayor disponibilidad de fármacos antihipertensivos eficaces, como los bloqueantes del SRA y los antagonistas del calcio. Ya en la década de los años ochenta hubo una clara mejoría del pronóstico del paciente y de la función renal, del 90 y del 80% a los 5 años, respectivamente<sup>33</sup>. La revisión de las series de la literatura con un importante número de pacientes permiten diferenciar algunos matices relacionados con la supervivencia renal y del paciente.

En una serie brasileña con 77 pacientes, el grado de insuficiencia renal en el momento del diagnóstico fue el factor pronóstico clave para la supervivencia del paciente. Estos

autores establecen que el peor pronóstico se relaciona con un mayor tiempo de HTAM que favorece un daño arterial generalizado o bien la presencia de una patología renal asociada. Estos hallazgos hacen difícilmente reversible el cuadro clínico con una terapia antihipertensiva<sup>34</sup>.

En los diferentes estudios realizados por el grupo británico de Birmingham, el grado de insuficiencia renal se convierte en el principal factor de riesgo para la supervivencia. Las principales causas de muerte fueron la insuficiencia renal crónica, y el icus y la insuficiencia cardíaca. La supervivencia de los pacientes de la década de los sesenta en relación con la actualidad ha mejorado de forma clara (31,4 y 91,1%, respectivamente)<sup>31,35</sup>.

En una serie española de los años ochenta, los principales factores de riesgo para el desarrollo de la insuficiencia renal crónica o del fallecimiento eran el mal control de la PA, una



■ Tabla 5

**Fármacos hipotensores por vía parenteral para el uso en la hipertensión arterial maligna y otras emergencias hipertensivas**

| Fármaco                     | Mecanismo de acción                                     | Administración y dosis   | Inicio de acción | Duración  | Efectos secundarios   | Indicaciones y contraindicaciones   |
|-----------------------------|---|--|------------------|-----------|---|---|
| <b>Nitroprusiato sódico</b> | Vasodilatador arterial y venoso                         | 0,25-10 µg/kg/min en perfusión                                     | Inmediato        | 1-2 min   | Vómitos, sudoración, contracciones musculares, intoxicación por cianato (prevención a las 24 h con hidroxocobalamina 1 mg/kg) | Mayoría de las emergencias hipertensivas. Precaución porque puede aumentar la presión intracraneal  |
| <b>Nitroglicerina</b>       | Vasodilatador venoso y arterial                         | 5-100 µg/min en perfusión  | 2-5 min          | 5-10 min  | Cefalea, taquicardia, vómitos, rubor facial   | Cardiopatía isquémica y edema agudo de pulmón   |
| <b>Labetalol</b>            | Alfa-beta bloqueante                                    | 10-80 mg cada 10 min (bolo) o 0,5-2 mg/min en perfusión            | 5-10 min         | 2-6 horas | Broncoespasmo, náuseas, prurito, quemazón de garganta, trastornos de la conducción eléctrica                                  | Mayoría de las emergencias hipertensivas. Contraindicado en insuficiencia cardíaca aguda  |
| <b>Urapidilo</b>            | Antagonista de los receptores alfa-1-adrenérgicos       | 10-50 mg (bolo) cada 5 min (máximo 250 mg) 2-6 mg/min en perfusión | 2-5 min          | 15-20 min | Vértigos, náuseas, cefaleas, sedación   | Mayoría de las emergencias hipertensivas. Contraindicado en la estenosis aórtica  |
| <b>Enalapril</b>            | Inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina | 1,25-5 mg (bolo en 5 min) cada 6 horas                             | 15 min           | 4-6 horas | Angioedema, insuficiencia renal   | Disfunción ventricular izquierda. Crisis renal esclerodérmica   |
| <b>Esmolol</b>              | Bloqueante betaadrenérgico cardioselectivo              | 50-500 µg/kg/min en perfusión                                      | 1-2 min          | 10-20 min | Asma, náuseas, insuficiencia cardíaca   | hipertensión arterial, postoperatoria disección aórtica. Contraindicado en asmáticos  |
| <b>Nicardipino</b>          | Antagonista del calcio dihidropiridínico                | 2-10 mg/h en perfusión   | 5-10 min         | 2-4 h     | Taquicardia refleja, enrojecimiento facial  | Mayoría de las emergencias hipertensivas excepto en la insuficiencia cardíaca   |
| <b>Fentolamina</b>          | Antagonista de los receptores alfaadrenérgicos          | 5-20 mg en bolo o 2,5-15 µg/kg/min                                 | 1-2 min          | 3-10 min  | Taquicardia refleja   | Feocromocitoma, intoxicación por cocaína, anfetaminas e inhibidores de la monoaminooxidasa. Contraindicado en pacientes con cardiopatía isquémica |

proteinuria superior a 2 g/24 horas en el momento del diagnóstico y la presencia de insuficiencia cardíaca. La supervivencia de los pacientes se situaba en un 50 y en un 30% al año y a los cinco años, respectivamente<sup>36</sup>.

En nuestra serie, la supervivencia renal de nuestros pacientes sin necesidad de diálisis fue del 90, 84, 77 y 68% al año, 5, 10 y 20 años, respectivamente. La gravedad del deterioro de la función renal en el momento del diagnóstico, así como el

peor control de la PA durante el seguimiento, constituyeron los factores de peor pronóstico con respecto a la supervivencia renal. Sin embargo, encontramos un nuevo parámetro que no había sido analizado con profundidad en las diferentes series y que se convierte en el principal factor de la supervivencia renal: la cuantía de la proteinuria durante el seguimiento. Este hecho, al igual que ocurre en otras patologías renales, ha sido considerado como el factor crucial en la evolución de las nefropatías crónicas proteinúricas



y nos orienta claramente a la predilección por aquellos fármacos con un efecto antiproteinúrico más potente<sup>7</sup>. En este sentido, desde la introducción de los IECA se ha evidenciado un curso clínico más favorable, como ya pudo demostrar nuestro grupo en un trabajo preliminar con 14 pacientes tratados con captopril<sup>37</sup>.

Por último, señalar que no existe un consenso sobre si la existencia de una insuficiencia renal grave en el momento del diagnóstico (subsidiaria incluso de tratamiento sustitutivo)

conduce inexorablemente a la pérdida definitiva de función renal a largo plazo o si existe un valor del filtrado glomerular que determine una evolución favorable de la función renal tras la fase aguda. La descripción de casos de abandono de la diálisis por recuperación parcial de la función durante el seguimiento<sup>38</sup> y la mejoría o estabilidad de dicha función durante el seguimiento en un porcentaje significativo de pacientes con fracaso renal muy grave, dejan siempre abierta la puerta a una posible recuperación de la función renal<sup>7,35</sup>.

## Puntos clave

1. La incidencia de la HTAM no ha disminuido en los últimos años, pero sí ha cambiado su presentación clínica. Actualmente cursa con cifras menos altas de PA y con menos complicaciones neurológicas.
2. La realización del fondo de ojo sigue siendo primordial en el diagnóstico de la HTAM. La ausencia de dicha exploración puede suponer un infradiagnóstico del proceso.
3. La importancia del diagnóstico precoz de la HTAM se basa en que cuanto menores sean los valores de creatinina sérica, mayor será la supervivencia renal. Dicha supervivencia y también la del paciente han mejorado a lo largo de las diferentes décadas gracias a este diagnóstico precoz y al uso de fármacos más eficaces.
4. La supervivencia renal tiene una relación inversa con el grado de insuficiencia renal en el momento del diagnóstico y la cuantía de la proteinuria durante el seguimiento, y una relación directa con el control de la presión arterial.
5. Por sus efectos tanto antihipertensivos como antiproteinúricos, los IECA o los ARA II son los fármacos de elección en estos pacientes.
6. Los elementos fundamentales para preservar de la función renal son el adecuado control de la PA y, sobre todo, conseguir una proteinuria residual inferior a 0,5 g/24 horas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Edmunds E, Beevers DG, Lip GYH. What has happened to malignant hypertension? A disease no longer vanishing. *J Hum Hypertens* 2000;14:159-61.
2. Ramos O. Malignant hypertension: the Brazilian experience. *Kidney Int* 1984;25:209-17.
3. Ahmed ME, Walker JM, Beevers DG, Beevers M. Lack of difference between malignant and accelerated hypertension. *Br Med J* 1986;292:235-7.
4. Kitiyakara C, Guzman NJ. Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:133-42.
5. Morales E, Ortiz M, González E. ¿Está disminuyendo la incidencia de la hipertensión arterial maligna o está cambiando su presentación clínica? *Hipertensión* 2003;20:25-36.
6. Botey Puig A, Poch López de Briñas E. Hipertensión maligna. *Hipertensión* 2000;17:198-207.
7. González R, Morales E, Segura J, Ruilope LM, Praga M. Long-term renal survival in malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3266-72.  
(••) Estudio retrospectivo unicéntrico de 197 pacientes con HTAM esencial diagnosticados entre los años 1974 y 2007. La supervivencia renal y del paciente ha mejorado en los últimos años. La cuantía de la proteinuria durante el seguimiento es el principal factor de riesgo para la evolución de la función renal.
8. Lip GY, Beevers M, Beevers G. The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 year's experience in a multiracial population in England. *J Hypertens* 1994;12:1297-305.

9. Lip GYH, Beevers M, Potter JF, Beevers DG. Malignant hypertension in the elderly. *Q J Med* 1995;88:641-7.
10. Portela JE, Plavnik FL, Saragoca M, Cadaval RA, Ancao M, Ramos OI. Hipertensión maligna: 14 años de seguimiento en 120 pacientes. *Nefrología* 1992;12:23.
11. González R, Morales E, Gutiérrez E, Segura J, Gutiérrez E, Hernández E, et al. Evolución a largo plazo de pacientes con hipertensión maligna secundaria a hipertensión vasculorrenal. *Nefrología* 2010;30:23.
12. Morales E, Gutiérrez-Solís E, Gutiérrez E, González R, Martínez MA, Praga M. Malignant hypertension in HIV-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3901-7.
13. Chen Y, Tang Z, Yang G, Shen S, Yu Y, Zeng C, et al. Malignant hypertension in patients with idiopathic IgA nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2005;28:251-8.
14. Subias R, Botey A, Darnell A, Montoliu J, Revert L. Malignant or accelerated hypertension in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1987;21:1-7.
15. Müller-Deile J, Broker V, Grünwald V, Hiss M, Bertram A, Kubicka S, et al. Renal side effects of VEGF-blocking therapy. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2010;3:172-5.
16. Ohta Y, Tsuchihashi T, Ohya Y, Fujii K, Hirakata H, Abe I, et al. Trends in the pathophysiological characteristics of malignant hypertension. *Hypertens Res* 2001;24:489-92.
17. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004;351:2310-7.
18. Karthikena VJ, Beevers DG, Lip GYH. Ethnic disparities in malignant hypertension: further observations. *J Hypertens* 2007;25:895-6.
19. James SH, Meyers AM, Milne FJ, Reinach SG. Partial recovery of renal function in black patients with apparent end stage renal failure due to primary malignant hypertension. *Nephron* 1995;71:29-34.
20. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000;356:411-7.
21. Elliot WJ. Hypertensive emergencies. *Crit Care Clin* 2001;17:435-51.
22. Nadar S, Beevers DG, Lip GYH. Echocardiographic changes in patients with malignant phase hypertension: The West Birmingham malignant hypertension register. *J Hum Hypertens* 2005;19:69-75.
23. Atkinson AB, Davies DL, Leckie B, Morton JJ, Brown JJ, Fraser R, et al. Hyponatremic hypertensive syndrome with renal-artery occlusion corrected by captopril. *Lancet* 1979;2:606-9.
24. Morales E, Hernández E. La enfermedad renal en la esclerosis sistémica. *Rev Esp Reumatol* 1999;26:219-25.
25. Sirvent AE, Enríquez R, Antolín A, Cabezuelo JB, González C, Arenas MD. Malignant hypertension and antiphospholipid syndrome. *Nephron* 1996;73:368-9.
26. Rodríguez Jornet A, Andreu Navarro FJ, de Mendoza Asensi D, Díaz A, Sala Rodo M, Cervantes, et al. Malignant arterial hypertension and acute renal failure cause by cocaine use. *Nefrología* 2000;20:501-9.
27. González O, Mozo de Rosales F, Ugarte I, López JI. Hipertensión arterial acelerada por anovulatorios transdérmicos. *Nefrología* 2006;26:633-4.
28. González-Oliva JC, Saurina A, Salas K, Pou M, Esteve V, Fulquet M, et al. Hipertensión arterial maligna secundaria a ingesta crónica de regaliz. *Nefroplus* 2009;2:45-9.
29. Kaplan NM. Management of hypertensive emergencies. *Lancet* 1994;344:1335-8.
30. Sato K, Kojima M, Dohi Y. Antihypertensive treatment in patients with a story of accelerated-malignant hypertension, with special reference to clinical decision-making in changing treatment. *Clin Exp Hypertens* 1994;16:303-15.
31. Kincaid-Smith P, McMichael J, Murphy A. The clinical course and pathology of hypertension with papilloedema (malignant hypertension). *QJM* 1957;27:117-53.
32. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens* 1995;13:915-24.
  - Estudio retrospectivo unicéntrico, de 315 pacientes con HTAM diagnosticados desde el año 1965. El tratamiento precoz y el control de la PA durante el seguimiento son fundamentales para prevenir la morbimortalidad de estos pacientes. Los pacientes de raza negra tienen un peor pronóstico debido a una mayor gravedad en la forma de presentación y una mayor prevalencia de afectación renal.
33. Lane DA, Lip GYH, Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. *Am J Hypertens* 2009;22:1199-204.
  - (••) Estudio retrospectivo unicéntrico, que analiza a 446 pacientes diagnosticados de HTAM desde 1964 hasta 2006. La HTAM presenta una incidencia estable a lo largo de los años. La supervivencia a los 5 años se ha incrementado notablemente, en relación con un diagnóstico más precoz, mejor control de la PA y una mayor disponibilidad de fármacos hipotensores.
34. Velasco I, Cuadrado L, Fontana A, Rejjaili WA, Balbi AL, Barretti P, et al. Cuadro clínico y evolución de 77 pacientes con hipertensión arterial maligna: comparación de dos épocas y de diferentes niveles de creatinina. *Nefrología* 1993;13(Suppl 5):8-13.
  - (•) Estudio retrospectivo unicéntrico de 77 pacientes con HTAM, que compara dos grupos: un grupo histórico de 23 pacientes de la década de los años setenta y otro grupo de 54 pacientes seguidos entre los años ochenta y noventa. La insuficiencia renal fue el factor pronóstico más importante para la supervivencia del paciente.
35. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Does renal function improve after diagnosis of malignant phase hypertension? *J Hypertens* 1997;15:1309-15.
36. Rivera F, Samper P, Daniel A, González C, Giménez E, Olivares J. Hipertensión maligna. Estudio de 86 casos. *Nefrología* 1986;6:69-76 (•).
  - (•) Estudio retrospectivo unicéntrico de 86 pacientes con HTAM entre los años 1979 y 1985. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de insuficiencia renal terminal o fallecimiento son: HTA mal controlada, proteinuria superior a 2 g/24 horas, etiología secundaria e insuficiencia cardíaca concomitante.
37. Martínez R, Fernández R, Lizosoain M, Praga M, Alcázar JM, Rodicio JL. Captopril in essential malignant arterial hypertension with renal insufficiency. *Rev Clin Esp* 1988;183:184-9.
38. Kadiri S, Olutade BO, Osobamiro O. Factors influencing the development of malignant hypertension in Nigeria. *J Hum Hypertens* 2000;14:171-4.