

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

TESIS DOCTORAL

INFLUENCIA DE LA ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL
EN LA APARICIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN
LOS PACIENTES CON ISQUEMIA GRAVE DE LAS EXTRE-
MIDADES INFERIORES

CARLOS ESTEBAN GRACIA
2009

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José María Callejas Pérez, jefe de servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Germans Trias i Pujol por darme su confianza y enseñarme todas aquellas cosas que no se aprenden en los libros.

Al Dr. Alberto Martorell Lossius, jefe de sección de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Germans Trias i Pujol por su constante presencia, por ayudarme a solucionar los problemas cotidianos y por haber colaborado activamente en la valoración de las arteriografías.

A mis directores de tesis, el Dr. Jaume Fernández Llamazares por haber aceptado y compartido mis ideas y al Dr. Manel Monreal porque gracias a su trabajo, consejo, esfuerzo y colaboración esta tesis ha podido llegar a buen puerto.

A mis compañeros del Servicio de Angiología y cirugía vascular del Hospital Germans Trias i Pujol, el Dr. Carlos Lisbona, la Dra. Rosa Lerma y la Dra. Paulina Pérez por permitirme trabajar con ellos; y a ésta última un agradecimiento especial por su colaboración en la valoración de las arteriografías.

A mis residentes "mayores" por encauzar adecuadamente mis primeros pasos en esta especialidad, sobretudo al Dr. Enrique Roche.

Al Dr. Jordi Muchart por su inestimable colaboración al realizar las arteriografías y su incondicional predisposición a enseñarme y ayudarme.

A Lupicinio y Teresa, mis padres,
porque todo lo que soy es gracias a ellos.

A Paulina, mi mujer, por sacar todo
lo bueno que hay en mí.

A Clara, mi hija, por ser la luz que
alumbra el futuro.

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ARAI: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

ASDIA: arteriografía por sustracción digital intraarterial.

ClCr: aclaramiento de creatinina.

DE: desviación estándar.

dl: decilitro.

EAP: enfermedad arterial periférica.

EEII: extremidades inferiores.

ER: estenosis de la arteria renal.

IC: intervalo de confianza.

IECA: inhibidores del enzima conversor de la angiotensina.

Kg: kilogramo.

L: litro.

mg: miligramo.

PSI: *Pouns per Square Inch*.

RMN: resonancia magnética nuclear.

TC: tomografía axial computarizada.

< menor.

> mayor.

≥ mayor o igual.

μmol: micromol

INTRODUCCIÓN	1
1. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA.....	3
2. ESTENOSIS SIGNIFICATIVA DE LA ARTERIA RENAL	9
3. DIAGNÓSTICO DE LA ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL.....	11
3.1 Dúplex renal o ecodoppler renal.....	12
3.2 Angio-tomografía axial computarizada renal.....	14
3.3 Angio-resonancia magnética renal.....	15
3.4 Arteriografía renal.....	17
4. DEFINICIÓN DEL GRADO DE ESTENOSIS RENAL.....	19
5. MÉTODO DE VALORACIÓN DE LA ESTENOSIS RENAL.....	21
6. PREVALENCIA DE LA ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL.....	23
6.1 Estenosis renal en la población.....	23
6.2 Estenosis renal y enfermedad coronaria.....	24
6.3 Estenosis renal y enfermedad arterial periférica.....	26
6.4 Estenosis renal y enfermedad cerebrovascular.....	28
6.5 Estenosis renal en otros grupos de pacientes.....	31
7. AFECTACIÓN DE OTROS TERRITORIOS VASCULARES.....	34
8. ESTENOSIS RENAL Y EDAD.....	39
9. ESTENOSIS RENAL E HIPERTENSIÓN	41
10. ESTENOSIS RENAL Y FÁRMACOS HIPOTENSORES	45
11. ESTENOSIS RENAL E INSUFICIENCIA RENAL	49
12. ESTENOSIS RENAL UNI O BILATERAL.....	62
13. HISTORIA NATURAL DE LA ESTENOSIS RENAL	65
14. MORBI-MORTALIDAD DE LA ESTENOSIS RENAL	69
15. ¿REVASCULARIZAR LA ESTENOSIS RENAL INCIDENTAL?.....	79
 OBJETIVOS	 85
 PACIENTES Y MÉTODOS	 87
1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	87
2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	88
3. DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS	88
4. PROTOCOLO DE LA ARTERIOGRAFÍA	89
5. EVALUACIÓN DE LAS IMÁGENES ARTERIOGRÁFICAS.....	90
6. DEFINICIONES	92
7. SEGUIMIENTO	94
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	95

RESULTADOS	97
1. DESCRIPCIÓN GLOBAL DE LA SERIE.....	97
2. ANÁLISIS COMPARATIVO ESTENOSIS RENAL <i>vs</i> NO ESTENOSIS RENAL.....	100
2.1 Función renal	100
2.2 Hipertensión arterial	102
2.3 Eventos cardiovasculares mayores	102
3. ANÁLISIS COMPARATIVO DE ESTENOSIS RENAL SEVERA <i>vs</i> MODERADA <i>vs</i> LIGERA <i>vs</i> NO ESTENOSIS	104
3.1 Características clínicas	104
3.2 Función renal	104
3.3 Eventos cardiovasculares mayores	106
4. RIESGO PARA DESARROLLAR UN EVENTO CARDIOVASCULAR MAYOR.....	107
 DISCUSIÓN	 111
 CONCLUSIONES	 119
 BIBLIOGRAFÍA	 121

INTRODUCCIÓN

Se ha postulado que la estenosis de la arteria renal de etiología arteriosclerótica podría ser un marcador independiente de morbi-mortalidad cardiovascular en poblaciones afectas de arteriosclerosis en cualquier territorio. Es decir que aquellos pacientes con alguna manifestación clínica ya sea coronaria, cerebral o periférica que además tuvieran una estenosis de la arteria renal principal tendrían una morbi-mortalidad superior respecto de aquellos que no la tuvieran.

En cualquier caso, esto ha podido ser más o menos demostrado en algunos estudios en poblaciones de pacientes con coronariopatía de diverso grado. Así pues, aquellos pacientes con arteriopatía coronaria que además tienen una estenosis de la arteria renal tienen una morbi-mortalidad a corto y medio plazo superior a los que no la tienen^{1,2}. Sin embargo, no se ha podido demostrar claramente cuando la población estudiada son individuos con arteriopatía periférica sintomática. De hecho, solamente hay un estudio que avala esta tesis pero que adolece metodológicamente de ser un estudio retrospectivo³.

Aunque no hay una explicación claramente convincente para este exceso de morbi-mortalidad se postulan dos argumentos al respecto. El primero es que la mayor parte de esta morbi-mortalidad es consecuencia de la aparición de eventos cardiovasculares. Y el segundo es que la presencia de una estenosis de la arteria renal implicaría una arteriosclerosis más extensa.

A pesar de ello no existe ningún estudio prospectivo que incluya pacientes con arteriopatía periférica sintomática que tenga un mínimo de seguimiento, que evalúe la mortalidad (cardiovascular o no) y que además valore la aparición de nuevos eventos cardiovasculares graves como objetivo primario.

La visión de la estenosis de la arteria renal como marcador de gravedad de la arteriosclerosis es un tema que todavía hoy se está debatiendo. También las implicaciones que podría tener como marcador de riesgo en la aparición de nuevos eventos cardiovasculares o incluso en la muerte de causa cardiovascular. Así como también la relación existente entre la estenosis de la arteria renal, la hipertensión arterial vásculo-renal y la insuficiencia renal.

Todos estos aspectos forman parte de un ente común que es la enfermedad arteriosclerótica en la cual la participación de las arterias viscerales, sobretodo la arteria renal ha sido históricamente poco estudiada y por lo tanto poco diagnosticada en comparación con otros muchos aspectos de dudosa relevancia⁴.

1. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

La enfermedad arterial periférica, también llamada arteriopatía ocluyente periférica es el término que se utiliza para referirse a la manifestación de la arteriosclerosis en los territorios que no son el coronario o el cerebral.

Existen dos guías clínicas recientes que dan una definición del concepto. La primera de ellas, el "*Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease*", donde dice textualmente: "La enfermedad arterial periférica engloba un grupo de síndromes arteriales no coronarios causados por la alteración estructural y funcional de las arterias que irrigan el cerebro, las vísceras y las extremidades. Aunque el término enfermedad arterial periférica engloba una larga serie de desórdenes que afectan a los territorios arteriales que no son las arterias coronarias, el comité de expertos ha decidido limitar el ámbito de trabajo de este documento a los trastornos de la arteria aorta abdominal, renales y mesentéricas, y a las arterias de las extremidades inferiores⁵.

La segunda de ellas es la "*Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)*" y nos proporciona la siguiente definición: "La enfermedad arterial periférica está causada por la arteriosclerosis que produce estenosis u oclusiones arteriales de los grandes vasos que irrigan las extremidades inferiores"⁶. Esta definición es bastante más precisa que la primera y se adapta mucho mejor a la realidad.

Así pues, cuando hablamos de enfermedad arterial periférica nos referimos a los signos y síntomas derivados de la afectación arteriosclerótica de las arterias de mediano y gran calibre de las extremidades inferiores, es de-

cir desde la aorta abdominal hasta las arterias pedia, tibial posterior y peronea a la altura del pie.

Por lo que respecta a la manifestaciones clínicas de la enfermedad arterial periférica, en la mayor parte de los casos no hay ninguna y por lo tanto no suele diagnosticarse. Cuando se presentan síntomas y/o signos de la enfermedad, éstos suelen ser graduales. La clasificación que está vigente en la actualidad fue propuesta por Leriche y Fontaine y consta de cuatro grados (*Cuadro 1*).

El grado I son pacientes asintomáticos pero que presentan una exploración patológica, es decir que tienen ausencia de algún pulso periférico. No tienen claudicación intermitente o la tienen a tan larga distancia que no se les manifiesta.

Grado	Clínica
I	Asintomático
II	Claudicación intermitente IIa > 150 metros IIb < 150 metros
III	Dolor en reposo
IV	Lesiones tróficas

Cuadro 1: Clasificación de la isquemia crónica de las extremidades inferiores de Leriche y Fontaine.

El grado II es el de claudicación intermitente. Es un dolor que se presenta habitualmente en las pantorrillas, se desencadena con la deambulación y es tan intenso que obliga al paciente a pararse. Son típicas dos características; la primera es que el dolor se presenta siempre cuando se ha caminado la misma distancia y la segunda es que cede con el reposo. Según la distancia a la

cual se desencadene, el grado II se subdivide en IIa y IIb cuando la distancia de claudicación es inferior o superior a 150 metros respectivamente. En realidad más que la distancia exacta de la claudicación interesa valorar que esa claudicación sea o no invalidante para el paciente. Por eso para tomar decisiones diagnósticas o terapéuticas se manejan los términos de claudicación invalidante o no invalidante.

El grado III es el de dolor en reposo. El compromiso vascular es tan importante que el aporte sanguíneo no es suficiente ni para mantener la oxigenación muscular ni el metabolismo basal del mismo en reposo. Los pacientes presentan un dolor como el de la claudicación pero estando en reposo.

El grado IV consiste en la aparición de las lesiones tróficas. Las típicas lesiones aparecen en las zonas de circulación terminal como en las puntas de los dedos o también en el talón. Dichas lesiones pueden ser desde una pequeña escara puntiforme hasta gangrenas secas más o menos extensas. *(Foto 1)*



Foto 1: lesiones isquémicas digitales

Habitualmente la presencia de un grado de Leriche-Fontaine implica la presencia de los grados anteriores.

Parece oportuno centrarse en la población con arteriopatía periférica sintomática porque presenta ciertos rasgos que la distinguen del subgrupo de arteriopatía coronaria o cerebral. Uno de ellos es una asociación con la estenosis de la arteria renal mucho más frecuente que los otros grupos como queda refrendado en la literatura.

En el grupo de pacientes con coronariopatía, o bien que son sometidos a un cateterismo coronario por sospecha de la misma, la prevalencia de estenosis de la arteria renal significativa (superior al 50%) varía entre el 6 y el 9%; si hablamos de estudios con criterios de selección de pacientes similares^{1,7-9}. Sin embargo, si analizamos trabajos que estudien pacientes con arteriopatía periférica moderada o severa que requiera la realización de una arteriografía por este motivo, la prevalencia de la estenosis de la arteria renal considerada significativa (estenosis superior al 50%) varía entre el 26 y el 33%^{3,10-13}.

Es decir, que la prevalencia de la estenosis de la arteria renal es superior en los pacientes con arteriopatía periférica moderada-severa que en la población con coronariopatía. El motivo puede ser que la estenosis de la arteria renal probablemente no es más que una forma de manifestación arteriosclerótica en la aorta abdominal que se extiende a las arterias renales por vecindad y no una manifestación aislada de arteriosclerosis, lo cual explicaría el hallazgo¹⁴⁻¹⁶. Este hecho está amparado en que la inmensa mayoría de las estenosis renales en pacientes con arteriopatía periférica son ostiales (*fotos 2 y 3*).

Las lesiones estenosantes de la arteria renal afectan de forma característica al tercio proximal de la arteria incluyendo en muchas ocasiones el ostium de la misma. Algunos estudios han encontrado una estrecha relación entre la arteriosclerosis aórtica y la estenosis de la arteria renal¹⁷. Todo ello

englobado en el contexto de una enfermedad con afectación multiorgánica y sistémica.

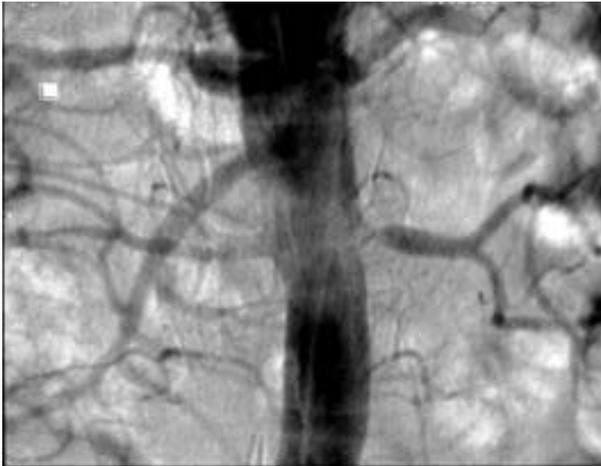


Foto 2: estenosis del ostium de la arteria renal izquierda.

Si que es conocido que la insuficiencia renal tiene un impacto importante en la mortalidad de los pacientes con isquemia crítica de extremidades inferiores y que es directamente proporcional a la severidad de la isquemia¹⁸⁻²². Así como también está demostrado el mismo impacto en los pacientes sometidos a revascularización coronaria²³.

Sin embargo, escasos trabajos y de mediana calidad metodológica han demostrado que la estenosis de la arteria renal en esta población de arteriopatías periféricas está relacionada con más morbi-mortalidad cardiovascular a corto o medio plazo.

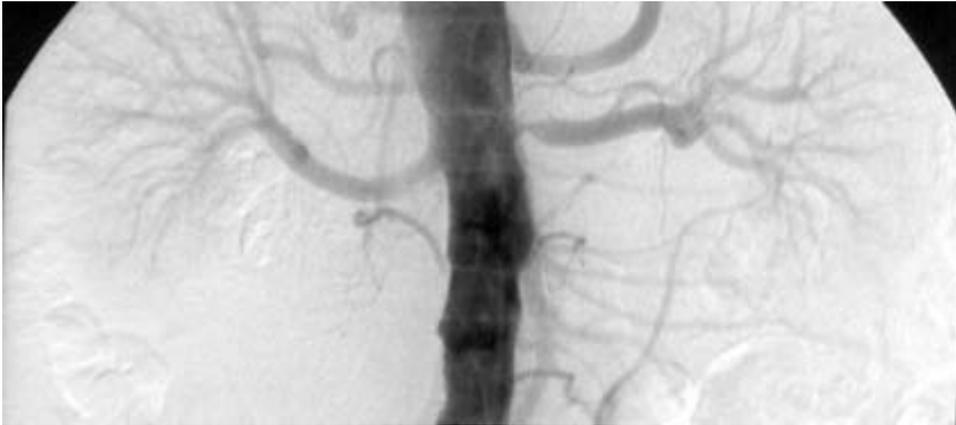


Foto 3: estenosis severa del ostium de la arteria renal izquierda.

Esto, que requeriría más estudios para tener una evidencia más clara, se podría explicar porque la presencia de una arteriopatía periférica severa implica habitualmente una arteriosclerosis más extensa y en muchas ocasiones asintomática y por lo tanto infradiagnosticada.

2. ESTENOSIS SIGNIFICATIVA DE LA ARTERIA RENAL

Cuando existe una estenosis en la arteria renal es de etiología arteriosclerosa en el 90% de los casos. En el 10% restante la causa es la displasia fibromuscular que es una enfermedad con un patrón etiológico y clínico completamente diferente a la arteriosclerosis²⁴⁻²⁷.

Cuando la arteriosclerosis afecta a la arteria renal suele provocar un proceso de estenosis progresiva que cursa de forma asintomática o bien se acompaña de hipertensión arterial o de insuficiencia renal.

Estrictamente, deberíamos considerar estenosis de la arteria renal cuando existe una placa, habitualmente ateromatosa, en el tronco principal de la arteria renal que implica una disminución de la luz de la misma aunque sea en un porcentaje muy bajo. Pero en realidad es más correcto hablar de "estenosis significativa".

Se considera estenosis significativa aquella reducción de la luz de la arteria que produce una disminución de la presión de perfusión de la arteriola aferente. Esto desencadena una activación del eje de la renina-angiotensina-aldosterona para mantener la perfusión renal. La angiotensina II provoca una vasoconstricción y la aldosterona una retención de sal. El resultado es un incremento de las resistencias vasculares periféricas y del volumen intravascular²⁸.

Existe un trabajo experimental pionero realizado en perros a los que se les liga progresivamente la arteria renal y se realizan mediciones de los gradientes de presión. Concluye que la reducción del diámetro de la arteria a un 60% es el grado de estenosis a partir del cual se produce una brusca reducción de la presión²⁹.

Sin embargo, el grado de estenosis renal considerado como significativo varía según el método de diagnóstico utilizado y de los estudios, pero se sitúa entre el 50 y el 70%³⁰.

Los trabajos que utilizan el dúplex renal para el diagnóstico consideran que el grado de estenosis es el 60%³¹⁻³⁴. Se basan en parámetros hemodinámicos ya que la información anatómica que da la ecografía es escasa y poco fiable en comparación con otras exploraciones como la angio RMN o la arteriografía. Sin embargo los que utilizan la arteriografía suelen clasificar los pacientes en varios grupos poniendo el límite de "significativa" en el 50%^{1,7,9,35,36}.

Recientemente, Drieghe realiza un trabajo comparativo entre dúplex renal y arteriografía con mediciones de presión cruentas trans-estenosis y concluye que la estenosis renal hemodinámicamente significativa se sitúa entre el 60 y 65%³⁷.

3. DIAGNÓSTICO DE LA ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL

La estenosis de la arteria renal es una patología que está infradiagnosticada porque cursa en muchos casos de forma asintomática o subclínica. Cuando existe una sospecha clínica clara se hace un diagnóstico dirigido, pero en escasas ocasiones se utiliza la arteriografía como primera exploración por tratarse de una prueba invasiva y no exenta de complicaciones. Por ello se tiende a usar, sobretodo recientemente, el dúplex renal o bien la angi-resonancia magnética nuclear²⁶.

En los pacientes con arteriopatía periférica severa o coronariopatía susceptibles de ser intervenidos es mandatorio, en la mayoría de los casos, realizar un cateterismo. Esta exploración permite investigar la posible presencia de una estenosis renal sin aumentar prácticamente la morbilidad; de hecho debido a la elevada frecuencia de estenosis renales no conocidas en estos pacientes se recomienda actualmente la realización de un cribado renal al realizar el cateterismo³⁸. Esto ha permitido sacar a la luz una gran cantidad de estenosis renales no conocidas y en muchos casos no sospechadas³⁹.

Además de forma casi "casual" la estenosis de la arteria renal ha cobrado protagonismo como factor de riesgo de morbimortalidad en los sujetos con arteriosclerosis conocida en otros sectores.

Hablamos de estenosis de la arteria renal cuando detectamos una reducción de la luz de la arteria en su diámetro transversal. Existen varias exploraciones para diagnosticarla.

Actualmente el dúplex renal, la tomografía axial computarizada helicoidal y la resonancia magnética nuclear han demostrado tener una buena sensibilidad y especificidad en la detección y gradación de las estenosis de la arte-

ria renal⁴⁰. Pero el "gold estándar" o "patrón oro" sigue siendo la arteriografía renal por sustracción digital intra-arterial ya que la angiografía convencional ya no existe⁴¹.

3.1 DÚPLEX RENAL O ECO-DOPPLER RENAL

Es una exploración no invasiva. La ecografía es bidimensional pero además de la información obtenida por la imagen ecográfica (*en modo B*) en diferentes planos, utiliza la tecnología doppler para hacer un cálculo del grado de estenosis de ahí el nombre de dúplex renal. Actualmente la sensibilidad y especificidad del ecodoppler-color para la valoración de las arterias renales está alrededor del 80-95% en manos experimentadas⁴².

Para determinar el grado de estenosis se basa en tres parámetros: la reducción del diámetro de la luz de la arteria, el pico de velocidad sistólica en el punto de máxima estenosis (*Foto 4*) y el pico de velocidad sistólica en la aorta adyacente al origen de la arteria mesentérica superior (*cuadro 2*). Con la combinación de estos tres datos podemos determinar el grado de estenosis. El umbral del 60% se establece por velocimetría doppler ya que a partir de este grado de estenosis es cuando aumenta exponencialmente el pico sistólico de velocidad en la arteria estenosada y la relación con la arteria sana previa (que constituye el ratio renal-aórtico)⁴³⁻⁴⁸. Se pueden utilizar varios parámetros velocimétricos y varios índices⁴⁹ pero el más utilizado, el más fiable y el más homologado es el ratio entre la velocidad pico sistólica en el punto de máxima estenosis en la arteria renal y la velocidad pico sistólica en la aorta a la altura del ostium de la arteria mesentérica superior.

Reducción del diámetro	PVS AR	Ratio renal/aorta
Normal	< 180 cm/s	< 3.5
<60%	≥180 cm/s	< 3.5
≥60%	< o > 180 cm/s	≥3.5
Oclusión	No señal	No señal

Cuadro 2: criterios velocimétricos del grado de estenosis renal. PVS AR: pico sistólico de velocidad en arteria renal.

Aunque algún estudio reciente sugiere que el cálculo además del ratio entre la renal y las arterias segmentarias o lobaras aumenta la sensibilidad y especificidad de esta exploración⁵⁰. También la determinación del índice de resistencia, evaluando las arterias intra-renales puede servir para disminuir la probabilidad de error en la estimación del grado de estenosis⁵¹, o incluso para predecir la mejora de la función renal tras la revascularización endovascular⁵².

El principal inconveniente es que es explorador dependiente y que consume una gran cantidad de tiempo el realizarla. Aun así, existen varios trabajos que demuestran que en manos bien entrenadas tiene una buena sensibilidad y especificidad para detectar y graduar las estenosis de la arteria renal.

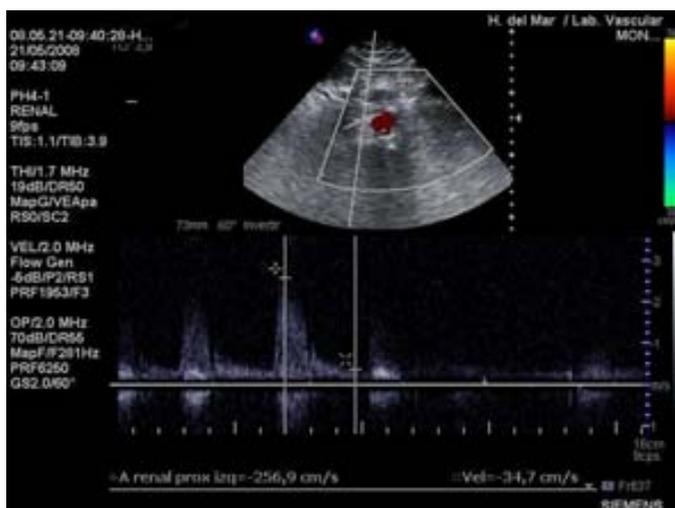


Foto 4: ecodoppler con estenosis de arteria renal derecha, con una velocidad pico sistólica renal de 256.9 cm/s. (Foto cedida por M.P. Martorell Lossius)

Probablemente la principal indicación de esta prueba es para realizar cribado en poblaciones amplias^{53,54}.

3.2 ANGIO-TOMOGRFÍA AXIAL COMPUTARIZADA RENAL

Está demostrado en estudios comparativos entre angio-tomografía computarizada y arteriografía por sustracción digital que la concordancia para detectar y graduar la estenosis de la arteria renal principal entre ambas técnicas es casi total^{55,56}.

Permite la visualización en tres dimensiones de la aorta abdominal y sus ramas incluyendo las arterias renales en toda su extensión hasta el hilio renal. Identifica la presencia de variantes anatómicas o de arterias polares renales. Además permite una caracterización específica de las placas de ateroma de la pared sobretodo si están calcificadas. Con la tecnología de multidetectores se

obtienen unas reconstrucciones tridimensionales muy nítidas y de gran resolución⁵⁷. (Foto 5)

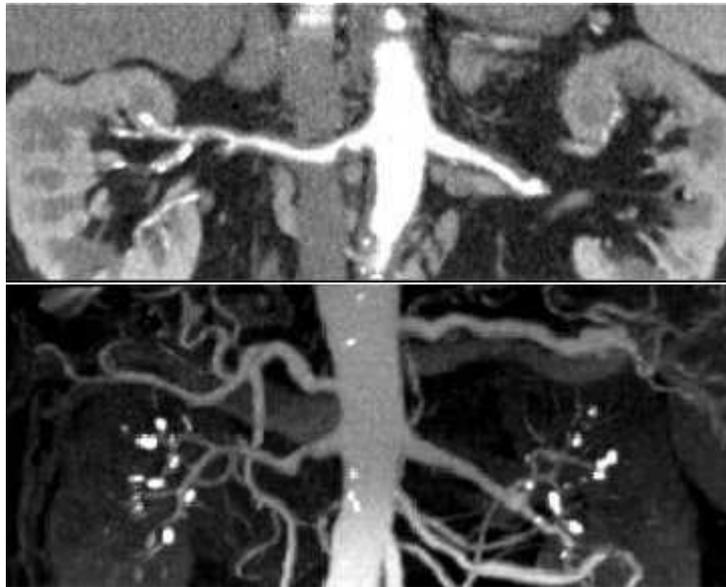


Foto 5: imagen de angio-TC de una estenosis renal derecha. (Foto cedida por A. Olazábal)

Pero presenta varios inconvenientes importantes. El primero es que requiere la utilización de contraste yodado, en la mayor parte de los casos más que en una arteriografía, y hay que recordar que muchos de los pacientes a los que se les realiza esta exploración tienen algún grado de insuficiencia renal. Además la cantidad de irradiación a la que se somete al paciente es muy importante. Y por último hay que destacar que es mucho más caro que el dúplex renal⁵⁸.

3.3 ANGIO-RESONANCIA MAGNÉTICA RENAL

Es una exploración poco invasiva que no utiliza radiación ionizante ni contraste yodado y que ha demostrado que tiene una sensibilidad y especifici-

dad similares a la arteriografía para detectar estenosis renales significativas⁵⁹⁻⁶² (Foto 6). Es además capaz de determinar la tasa de filtración glomerular e incluso de determinar la diferencia de presión a través de una estenosis^{42,63}.

Un estudio comparativo concluye que no existen diferencias entre la angio-resonancia magnética ni la tomografía computarizada en cuanto a sensibilidad y especificidad para detectar estenosis de la arteria renal⁶⁴.

Como inconvenientes principales estarían el hecho de que no permite evaluar arterias que son portadoras de un *stent* por el artefacto que produce el metal del que están compuestos y que es una exploración que consume bastante tiempo.



Foto 6: angio-RMN de una estenosis renal derecha.

Además, a pesar de que no utiliza contraste yodado, el gadolinio no está exento de producir complicaciones renales.

3.4 ARTERIOGRAFÍA RENAL

Desde hace varias décadas es una exploración que ha demostrado ser útil, fiable, segura y aportar información importante de la anatomía aórtica y sus ramas⁶⁵. Actualmente sigue siendo el "patrón oro" para el diagnóstico de la estenosis de la arteria renal⁶⁶⁻⁶⁸ (foto 7).

Varios estudios han demostrado que la arteriografía por sustracción digital presenta una baja variabilidad y una baja tasa de errores sistemáticos para evaluar las estenosis arteriales⁶⁹. Además, una vez obtenida la imagen digital, tanto el uso de calibradores electrónicos como la medición cuantitativa de la imagen como el uso de *software* específico para perfilar la estenosis han demostrado tener resultados similares^{70,71}.



Foto 7: arteriografía por sustracción digital intra-arterial renal normal.

Los principales inconvenientes son que se trata de un test invasivo que utiliza radiación ionizante (aunque actualmente con el método de sustracción digital la irradiación es mucho menor que en la angio-tomografía computariza-

da). Además requiere una punción arterial con el cateterismo consiguiente y usa contraste yodado.

La gran ventaja es que permite una perfecta delimitación anatómica de las lesiones y detecta además la posible presencia de varias arterias renales principales o bien de arterias polares que ocasionalmente irrigan porcentajes importantes del parénquima renal.

Permite en el mismo acto llevar a cabo una técnica de revascularización endovascular, ya sea una angioplastia o bien la colocación de un *stent*¹⁵.

4. DEFINICIÓN DEL GRADO DE ESTENOSIS RENAL

La determinación del grado de estenosis de la arteria renal depende fundamentalmente del tipo de exploración realizada. Si nos basamos en la arteriografía, que es un método bidimensional, se realiza una medida del diámetro de la arteria en el punto de máxima estenosis y en la arteria adyacente de características sanas, para luego determinar un porcentaje³⁰.

La variabilidad intra e inter-observador a la hora de realizar mediciones es diferente según los trabajos. Esta variabilidad disminuye cuando se categoriza la medida y se convierte una variable continua en una discreta. Las diferentes categorías coinciden con lo que se considera estenosis significativa que según los trabajos varía entre el 50% y el 70%⁷².

Por lo que respecta a la estenosis renal la categorización más utilizada en la literatura es la clasificación propuesta por Olin³⁵ que la divide en cinco grupos: normal, ligera (estenosis 1 - 49%), moderada o significativa (50 - 74%), severa (75 - 99%) y oclusión.

Con pequeñas variaciones, en toda la literatura realizan una graduación más o menos similar que considera la estenosis significativa entre el 50 y el 65%^{7,73-75}. Esto es aplicable además a los estudios que utilizan arteriografía, angio-resonancia o bien angio-TC.

Aunque recientemente se ha publicado un trabajo realizado con 27 pacientes hipertensos sin insuficiencia renal que afirma que solamente la medición del diámetro en el punto de máxima estenosis, es un parámetro muy fiable, incluso más que el porcentaje de reducción de la luz de la arteria⁷⁶.

Sin embargo, cuando se utiliza el dúplex la clasificación es ligeramente diferente. Como la definición del grado de estenosis se basa fundamentalmente en datos hemodinámicos indirectos y poco en datos morfológicos, por la imposibilidad de realizar cortes transversales de la arteria, se suele reducir la clasificación a mayor o menor del 60%. Evidentemente también se incluye la categoría de normal y de oclusión.

Además, uno de los trabajos más exhaustivos sobre dúplex de la arteria renal realizados es el de Strandness. En dicho trabajo se afirma que la estenosis hemodinámicamente significativa estaría en el 60%, y que si existe una estenosis del 50% y signos de hipertensión vásculo-renal dicha estenosis sería la responsable del cuadro⁷⁷.

En definitiva hay que decir que los criterios para definir la estenosis renal no son totalmente homogéneos y dependen de varios factores. Esto puede tener implicaciones importantes a la hora no sólo de comparar los resultados de los diferentes trabajos sino también a la hora de establecer indicaciones de tratamiento.

5. MÉTODO DE VALORACIÓN DE LA ESTENOSIS RENAL

La valoración del grado de estenosis en una imagen está sometida a errores por la variabilidad inherente a las medidas. Esto supone que puede haber casos calificados como estenosis significativa sin serlo, y viceversa. Evidentemente esto puede influir decisivamente en los resultados de los trabajos.

En casi todos ellos, la valoración del grado de estenosis (independientemente del tipo de exploración) es realizada por varias personas, normalmente dos o tres, con el objetivo de disminuir la probabilidad de error^{10,36,73,78,79}.

Además, habitualmente los evaluadores de las imágenes no conocen las características clínicas de los pacientes.

Varios trabajos demuestran que el grado de concordancia a la hora de evaluar tanto la presencia de estenosis de la arteria renal como el grado de la misma es alta.

Se hizo un análisis de la concordancia en la evaluación de las arteriografías, en el contexto del estudio DRASTIC (*Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study*) donde la realizan tres radiólogos independientemente. Demostraron que para detectar la presencia de estenosis renal, la correlación es buena o muy buena (índice kappa; $K= 0.68-0.86$), y para detectar el grado de estenosis renal la correlación es buena (índice kappa; $K= 0.65-0.70$)⁸⁰.

En otro trabajo con una metodología muy similar valoran 50 arteriografías realizadas en pacientes con hipertensión arterial. Cuando realizan un análisis de concordancia entre los dos observadores independientes y categorizan el grado de estenosis renal obtienen los siguientes resultados. La concordan-

cia intra e inter individual es pobre pero mejora cuando la estenosis es superior al 50% (k intra 0.71-0.76; k inter 0.56) o al 70% (k intra 0.86-0.91; k inter 0.5) que son los dos límites considerados significativos en el estudio. Además estos resultados mejoran cuando los pacientes tienen un ratio de renina > 1.5 y se obtiene una k de 0.89 para el 50 y el 70%⁷².

Aunque también existe un trabajo realizado con la cohorte de pacientes del estudio EMMA (*Essai Multicentrique Médicaments versus Angioplastie*)⁸¹ que afirma que la variabilidad interobservador para interpretar la arteriografía renal es moderada sobretodo cuando la opacificación de la arteria no es correcta⁸².

Independientemente del grado de concordancia entre las diferentes mediciones, a la hora de analizar los resultados, cuando no existe concordancia entre las medidas realizadas se suelen reevaluar los casos y llegar a un consenso entre todos los evaluadores.

6. PREVALENCIA DE LA ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL

Los primeros estudios que estimaron la prevalencia de la estenosis de la arteria renal se realizaron en autopsias.

Holley⁸³ en los años sesenta realiza un estudio en 295 autopsias en el que concluye que la prevalencia de estenosis moderada-severa de la arteria renal es del 49% en normotensos y del 77% en hipertensos, con una prevalencia global del 27%. Para valorar la estenosis realiza una arteriografía renal clampando la aorta suprarrenal y la aorta terminal pero sólo a 51 de los casos. En el resto la gradación de la estenosis es "de visu". La clasificación de la estenosis es poco precisa. Es un estudio puramente descriptivo que no aporta ningún tipo de tratamiento estadístico de los datos. Además se establece un sesgo de selección importante que es que no se especifica cuál es la causa de la muerte.

Schwartz⁸⁴, usando una metodología muy similar en 154 autopsias encuentra un incremento de la prevalencia de EAR con la edad. En menores de 64 años del 5%. Del 18% entre 65 y 74 años, y de hasta el 42% en mayores de 75 años. Pero tampoco aporta estudio estadístico alguno.

Recientemente un estudio en 45 autopsias en sujetos mayores de 45 años revela una prevalencia de estenosis renal del 13.8%, siendo estenosis moderadas en la mayoría de los casos⁸⁵.

6.1 ESTENOSIS RENAL EN LA POBLACIÓN

Hay muy pocos trabajos que hayan evaluado la prevalencia de EAR en la población general. Los únicos estudios de base poblacional publicados son los

de Hansen y Edwards^{33,34} que evalúan la misma cohorte de 874 sujetos del Cardiovascular Health Study. Estos son sujetos norteamericanos de cualquier raza mayores de 65 años. Se concluye que la prevalencia de EAR superior al 60% en el dúplex renal es del 6.8% en ambos estudios.

6.2 ESTENOSIS RENAL Y ENFERMEDAD CORONARIA

La mayor parte de los trabajos que hablan de la prevalencia de la estenosis de la arteria renal han sido realizados en pacientes con sospecha de coronariopatía.

Probablemente el motivo de la abundancia de estos estudios es que durante el proceso de la coronariografía es relativamente sencillo realizar una arteriografía renal (sobretudo si es no selectiva) para evaluar una posible patología de la arteria renal que en la mayor parte de los casos es no conocida y no sospechada previamente. Todo ello sin incrementar la morbilidad de la exploración coronaria. Es decir que tras el cateterismo femoral se realiza una inyección de contraste con el catéter colocado justo por encima de las arterias renales y se obtiene una imagen en una proyección antero-posterior que en la mayoría de los casos es suficiente para valorar y graduar la estenosis de la arteria renal principal.

Una de las primeras citas es la de Ramírez que en 102 cateterismos coronarios halla una prevalencia de estenosis renal del 5%⁸⁶. Crowley lleva a cabo el estudio más extenso con 14152 coronariografías a las que simultáneamente se les practica una arteriografía renal y publica una prevalencia del 6.3%⁹. Conlon^{1,2}, en dos trabajos sucesivos obtiene con 1305 y 3984 arteriografías una prevalencia del 11 y del 9.1% respectivamente. Asimismo Harding⁸⁷

con 1235 arteriografías publica una prevalencia del 15% y Jean⁸⁸ con 196 pacientes informa del 18%. Vetrovec con una metodología similar en 118 cateterismos detecta una estenosis renal significativa en el 23% de los casos⁸⁹. Y Rigatelli en 724 pacientes encuentra una prevalencia del 13%⁹⁰ o Khosla en 534 una prevalencia de estenosis renal severa del 16%⁹¹. Muy recientemente Sani comunica un 21.2% de estenosis renal en un grupo de 260 paciente hipertensos y/o diabéticos sometidos a coronariografía⁹².

Aunque otros trabajos realizados con los mismos criterios de selección pero en población no anglosajona muestran prevalencias ligeramente inferiores del 2.5, 5, 5.6, 6.7, 7.6 y 13%⁹³⁻⁹⁷.

Es decir que la prevalencia de la estenosis de la arteria renal significativa (superior al 50%) en pacientes con coronariopatía oscila entre el 2.5% y el 26%.

Y también queda reflejada la relación inversa, los pacientes con estenosis renal tienen una alta prevalencia de enfermedad coronaria. Así, en un trabajo realizado con 609 pacientes sometidos a una coronariografía por sospecha de coronariopatía, encuentran que el 25% de ellos tiene una estenosis renal, pero de éstos, el 94% tienen enfermedad coronaria⁹⁸. De manera similar, en un grupo de 23 pacientes con estenosis renal superior al 50% diagnosticada a raíz de un estudio de hipertensión hallan una prevalencia de afectación coronaria del 74%⁹⁹.

6.3 ESTENOSIS RENAL Y ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

A los pacientes afectados de una arteriopatía periférica de cualquier grado que son sometidos a una arteriografía, habitualmente se les realiza una arteriografía renal no selectiva en el momento de estudiar la aorta abdominal.

Aunque la literatura al respecto no es tan abundante como en el caso de las coronariografías, son varios los trabajos realizados con una metodología correcta que muestran además unos resultados diferentes a los de los pacientes coronarios.

Ya en los años sesenta se publica un trabajo que afirma que la prevalencia de la estenosis de la arteria renal en los pacientes con arteriopatía periférica es del 40%¹⁰⁰. Se trata de un estudio con arteriografías translumbares y es puramente descriptivo. Asimismo en los ochenta se publica una prevalencia del 14.6% de estenosis renal con angiografía por sustracción digital intravenosa en esta población¹⁰¹. Ya en los años noventa, Wilms comunica con unos criterios de selección similares, una prevalencia del 22%¹⁰².

Choudri¹⁰³ encuentra un 42% de estenosis de arteria renal superior al 50% (incluyendo un 7% de oclusiones renales) y hasta un 59% de estenosis de arteria renal de cualquier grado en una cohorte de 100 pacientes con arteriopatía periférica severa. Olin³⁵ en un trabajo con una metodología similar encuentra una prevalencia del 39% y Swartbol¹⁰⁴, con 450 pacientes afectados de arteriopatía periférica o aneurismas abdominales relata una prevalencia de estenosis de arteria renal superior al 50% del 23% incluyendo 3 oclusiones renales. Valentine¹⁰⁵ y Leertouwer¹⁰ presentan dos series similares con 346 y 386 pacientes con prevalencias de 28% y 33% respectivamente. Más recién-

temente Mui³, Esteban¹⁰⁶ y Androes¹⁰⁷ con 491, 100 y 200 sujetos encuentran prevalencias de 26%, 39% y 26%.

Si bien hay más trabajos publicados con este tipo de pacientes se comprueba que la prevalencia de estenosis de arteria renal significativa es en general elevada y mayor en los sujetos con arteriopatía periférica sintomática que en los afectos de coronariopatía¹⁰⁸.

Hay un estudio realizado por Uzu¹⁰⁹ que refleja fielmente este hecho. Evalúan 44 pacientes consecutivos que acuden a una consulta de hipertensión y nefrología mayores de 50 años y que tienen insuficiencia renal (creatinina > 1.5 mg/dl) y además una manifestación de arteriosclerosis ya sea coronaria (infarto o angina), cerebral (infarto cerebral) o periférica. La prevalencia de estenosis de la arteria renal es del 73, 52 y 41% para los arteriopatías periféricas, los que tienen infarto cerebral y los coronarios respectivamente. Si bien el estudio consta de un número pequeño de casos y con unos criterios de selección muy estrictos, es importante destacar que consideran estenosis renal significativa aquella superior al 75% lo que le confiere cierta validez a los resultados.

Muy recientemente en una cohorte de 44 pacientes con enfermedad oclusiva aorto-iliaca sometidos a arteriografía, hallan una prevalencia de estenosis renal de 56.8%, siendo las estenosis severas (mayores del 70%) el 8% y las moderadas (mayores del 50%) el 25%¹¹⁰.

Como dato anecdótico existe un trabajo realizado con pacientes afectos de arteriopatía periférica donde no se especifica la gravedad de la misma y que con 212 sujetos comunica una prevalencia de estenosis de la arteria re-

nal significativa (superior al 50%) del 7%¹¹¹. Algún otro estudio descriptivo informa de un 5% de estenosis renales en arteriopatías periféricas¹¹². Estos datos contrastan con el resto de trabajos que estudian una población similar. Sin embargo hay que decir que estos estudios no especifican claramente los criterios de selección y probablemente incluyen muchos sujetos con una arteriopatía periférica grado II de Fontaine.

6.4 ESTENOSIS RENAL Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Existen escasos trabajos que analicen la incidencia o la prevalencia de la estenosis de la arteria renal en pacientes afectados de patología de los troncos supraaórticos. Esto es debido probablemente a dos factores.

El primero y quizá más importante es que actualmente el porcentaje de arteriografías realizadas para el diagnóstico de la estenosis carotídea es francamente anecdótico por la elevada sensibilidad y especificidad que ha conseguido el ecodoppler en dicho sector y en su defecto la angio-resonancia magnética nuclear. Por lo tanto, la posibilidad de evaluar una estenosis renal durante el procedimiento de un cateterismo es prácticamente nula.

El segundo factor es común a los estudios que se realizan en otros territorios arteriales y es que la estenosis renal es asintomática en muchas ocasiones y por ello pasa desapercibida al clínico.

Aun así, vale la pena destacar lo escaso que podemos encontrar en la literatura para centrar el tema y no alejarnos de la evidencia de la que podemos disponer.

Zierler¹¹³ estudia 149 pacientes hipertensos y/o insuficientes renales y los clasifica en tres grupos (leve, moderado y severo) según la gravedad de la enfermedad renal, carotídea o periférica. Llega a la conclusión de que la presencia de una estenosis renal severa es un factor predictor de enfermedad carotídea severa pero no de enfermedad arterial periférica severa.

Rossi¹¹⁴ realiza un estudio comparativo en 70 pacientes hipertensos. De ellos, 35 tienen hipertensión renovascular diagnosticada y otros 35 presentan hipertensión primaria o esencial. A todos ellos les hace una evaluación por dúplex de los troncos supraaórticos. Concluye que el 100% de los sujetos con hipertensión renovascular tienen estenosis carotídea de algún grado frente al 55% de los que tienen hipertensión primaria.

Przewlocki⁷ analiza 157 pacientes remitidos para realizar un arteriografía por sospecha de estenosis carotídea a los cuales se les examina la arteria renal en la misma exploración. Encuentra una estenosis renal superior al 50% en el 18% de los que tienen estenosis carotídea o coronaria y sólo en el 3.3% de los que no tienen patología significativa carotídea o coronaria. Concluye, por lo tanto, que cuando se confirma dicha estenosis carotídea, ésta constituye un factor predictor independiente de estenosis renal superior al 50%.

Louie¹¹⁵ realiza un estudio meramente descriptivo pero inverso en el planteamiento. Es decir estudia por dúplex 60 pacientes hipertensos y halla en ellos una prevalencia de estenosis renal superior al 60% del 87%, probablemente la más alta publicada. Además realiza un estudio ecográfico de los troncos supraaórticos y comunica una prevalencia de estenosis carotídea superior al 50% del 46%. De la misma forma, Missouri en 38 pacientes con estenosis renal superior al 75% que van a ser sometidos a angioplastia renal

halla una prevalencia de estenosis severa de carótida interna en el 20% de los casos¹¹⁶.

Existe un trabajo metodológicamente similar, realizado en 30 pacientes diabéticos que demuestra una fuerte asociación entre el índice íntima-media en la carótida común (que es un factor indicador de arteriosclerosis en los troncos supraaórticos) y la presencia de estenosis de arteria renal superior al 50%¹¹⁷.

Recientemente, un trabajo analiza una cohorte de 163 pacientes con estenosis carotídea superior al 50% y les realiza una arteriografía para confirmar el diagnóstico pero a la vez examinan las coronarias y las arterias renales. Comunica una prevalencia de estenosis de la arteria renal superior al 50% del 20% y concluye además que éstos pacientes tienen más frecuentemente hipertensión arterial y arteriopatía periférica¹¹⁸.

Incluso algún trabajo sugiere que en los pacientes con arteriopatía periférica de cualquier grado que se someten a un cribado de patología carotídea, la presencia de una estenosis carotídea superior al 50% constituye en un análisis de regresión logística un factor predictor de estenosis de la arteria renal¹¹⁹.

En conclusión, podemos afirmar que los trabajos existentes al respecto, aunque con grandes limitaciones metodológicas, enfatizan el hecho de la naturaleza generalizada de la arteriosclerosis y su propensión a manifestarse simultáneamente en diversos territorios.

6.5 ESTENOSIS RENAL EN OTROS GRUPOS DE PACIENTES

También se han seleccionado otros tipos de pacientes para evaluar la prevalencia de la estenosis de la arteria renal. MacDowall¹²⁰ encuentra una prevalencia del 34% en 86 pacientes con insuficiencia cardíaca y Meissner¹²¹ del 7% con unos criterios de selección parecidos. Shurrab¹²² en 249 pacientes sometidos a una angiografía renal para estudio de hipertensión o insuficiencia renal crónica o ambas halla una prevalencia del 33% de estenosis renal sin especificar el grado. Van Ampting¹²³ estudia un grupo de 49 pacientes mayores de 45 años que inician un programa de hemodiálisis y relata una prevalencia de EAR del 41%, si bien es cierto que no especifica la causa del inicio de la diálisis.

Dos estudios más destacables; Uzu¹⁰⁹ selecciona a 49 pacientes mayores de 50 años con insuficiencia renal y alguna manifestación de arteriosclerosis coronaria, periférica o cerebral y publica una prevalencia de EAR > 75% del 50% que es la prevalencia más alta de la literatura. Tanemoto⁷⁸ estudia 202 sujetos mayores de 40 años con hipertensión, dislipemia o diabetes mellitus apreciando una prevalencia de estenosis de la arteria renal del 10,7%.

Labropoulos estudia 323 hipertensos a los que les hace un ecodoppler renal y halla una prevalencia de estenosis significativa de la arteria renal del 13.6%¹²⁴.

Finalmente un estudio realizado con 1085250 pacientes en Estados Unidos, mayores de 65 años y con el diagnóstico de enfermedad vasculo-renal arteriosclerótica encuentra una prevalencia del 3.7 por 1000 y concluye además que estos pacientes presentan una fuerte asociación con enfermedades cardiovasculares. El valor del trabajo está en el volumen de la muestra sin

embargo la selección de los pacientes que se basa exclusivamente en pacientes atendidos por el *Medicare* presenta importantes sesgos que hace que haya que tomar con cautela esta cifra como prevalencia poblacional¹²⁵.

También se han estudiado las diferencias interraciales de la prevalencia de estenosis renal en la población norteamericana y se ha concluido que la prevalencia en la raza blanca y en los afroamericanos es la misma pero que estos últimos presentan hipertensión severa o refractaria más frecuentemente¹²⁶.

Un subgrupo especial es el de los diabéticos. Aunque en todas las series queda reflejado el porcentaje de diabéticos, hay escasos trabajos realizados con esa cohorte de pacientes. Probablemente el más importante es el de Courrèges¹²⁷. Estudia un grupo de 208 diabéticos no insulino-dependientes. Incluye aquellos que tienen hipertensión severa, insuficiencia renal o macroangiopatía severa (coronaria, periférica o cerebral). Encuentra una prevalencia de estenosis renal superior al 70% del 16.3% y además dice que la prevalencia de estenosis renal aumenta con los años de evolución de la diabetes y con la presencia de macroangiopatía. Myers en un grupo de 45 diabéticos e hipertensos comunica una prevalencia de estenosis renal del 40%¹²⁸.

Sawicki¹²⁹ analiza 5194 autopsias y halla los siguientes resultados. La prevalencia de estenosis renal significativa es del 4.3% en no diabéticos y del 8.3% en diabéticos; y en los pacientes diabéticos e hipertensos es del 10.1%.

Por lo tanto, aunque la prevalencia de la estenosis renal varía según los criterios de selección de los sujetos a estudiar queda bastante claro en la literatura que:

- Cuanta más extensión de la afectación arteriosclerótica más prevalente es la estenosis renal.
- Cuanto más afecta al sector periférico más prevalente es la estenosis renal.

7. AFECTACIÓN DE OTROS TERRITORIOS VASCULARES

Parece pues demostrado con los datos de la literatura que la estenosis de la arteria renal es más frecuente en los individuos que padecen una arteriosclerosis coronaria, cerebrovascular o periférica que en el resto de la población^{130,131}.

En casi todos los trabajos se hace un análisis comparativo de dos subgrupos uno con estenosis de la arteria renal y otro que no la tiene. La cohorte de sujetos seleccionada suele tener alguna manifestación de arteriosclerosis sintomática o como mínimo con una sospecha lo suficientemente alta como para justificar un cateterismo cardiaco o una arteriografía periférica. Por lo tanto, un dato que se evalúa habitualmente es la presencia de una mayor extensión de la arteriosclerosis (sintomática o no) en el subgrupo de estenosis renal.

Es decir, se investiga la posible relación de la estenosis de la arteria renal con una mayor extensión o gravedad de la enfermedad. Una afectación arteriosclerosa de varios territorios implica habitualmente mayor gravedad, pues a los síntomas que puedan presentar los sujetos se pueden añadir los derivados de los demás territorios. Por este motivo la presencia de una estenosis renal también se ha implicado como factor predictor de una mayor morbilidad de causa cardiovascular.

Pero la forma de evaluar la extensión de la arteriosclerosis es variable según el territorio del que tratemos.

La arteriosclerosis coronaria se valora en la mayor parte de los estudios como la presencia de la misma cuando se hallan estenosis u oclusiones en las arterias coronarias y suele valorarse la extensión reflejando el número

de vasos coronarios afectados. Es habitual recoger como dato a analizar el antecedente de episodios coronarios sintomáticos previos en forma de angina o de infarto de miocardio.

La arteriopatía periférica suele dividirse en varios territorios como son el aorto-iliaco, el fémoro-poplíteo y el distal y también se tiene en cuenta la gravedad de la misma. Aunque todos los estudios que versan sobre pacientes con arteriopatía periférica la tienen en grado de moderada o severa excepto los escasos que tienen una base poblacional. En algunos casos también se recoge la afectación de las ramas viscerales de la aorta como el tronco celiaco o las arterias mesentéricas.

La afectación cerebrovascular queda reflejada de forma más imprecisa. Lo más frecuente es que se trate como evento cerebrovascular; precisando si ha sido un accidente cerebrovascular establecido, accidente isquémico transitorio o amaurosis fugax. En otras ocasiones se detalla la presencia de patología estenótica de los troncos supraaórticos como la carótida interna.

La mayor parte de los trabajos que estudian una cohorte de sujetos con coronariopatía, sintomática o no, hallan en el estudio multivariante una relación entre la presencia o la extensión de la coronariopatía y la presencia de estenosis renal^{1,92,132-141}.

Un estudio reciente realizado con 1200 pacientes consecutivos sometidos a arteriografía coronaria analiza la fuerza de la asociación entre el grado de estenosis coronaria y el grado de estenosis renal así como la asociación entre el número de arterias coronarias con estenosis y el grado de estenosis renal. Realizan un test de correlación de Spearman. Los coeficientes de correlación respectivos son de 0.196 ($p=0.000$) y 0.211 ($p=0.000$). Estos resultados demuestran que la severidad de la estenosis renal está relacionada con la se-

veridad de las estenosis coronarias y con el número de arterias coronarias con estenosis significativas¹⁴².

Otros concluyen que la presencia de enfermedad arterial coronaria o periférica son ambos factores predictores de estenosis renal en el análisis multivariado de regresión logística^{2,87,143}.

Przewlocki⁷ con 1193 y Buller⁷⁹ con 837 pacientes a los que se les realiza una coronariografía concluyen que la prevalencia de la estenosis de la arteria renal se incrementa con la extensión de la enfermedad coronaria y con la presencia de estenosis de los troncos supraaórticos.

Dzielinska³⁶ afirma que la prevalencia de la estenosis renal está directamente relacionada con el número de vasos coronarios afectados y con la presencia de arteriosclerosis carotídea y femoral.

Quizá el estudio más significativo sobre este aspecto es el estudio ya clásico de Crowley⁹ realizado a finales de los años noventa y que analiza 14152 sujetos. Concluye de forma muy clara que la enfermedad coronaria, la arteriopatía periférica, la enfermedad cerebrovascular y la historia familiar de enfermedad coronaria son factores predictores independientes de estenosis de la arteria renal. Este es el estudio más extenso realizado al respecto hasta hoy.

Por lo que respecta a los ensayos en los que la cohorte de pacientes son sujetos con enfermedad arterial periférica, los resultados, aunque no del todo coincidentes, son similares. Unos afirman que en los pacientes con arteriopatía periférica severa, la presencia de enfermedad arterial coronaria es un factor predictor de estenosis de la arteria renal^{11,144}.

Hay tres trabajos^{12,145,146} que afirman que cuanto más extensa es la afectación arterial periférica en cuanto a número de vasos estenosados u ocluidos, más prevalente es la estenosis de la arteria renal y uno de ellos lo asocia además a la gravedad clínica. También se ha publicado lo mismo pero en sentido inverso, que los pacientes con múltiples vasos coronarios afectados tienen mayor riesgo de tener una afectación arteriosclerosa periférica⁹⁰.

Valentine^{147,148} en dos trabajos sucesivos con una cohorte de pacientes similar afirma que la estenosis de las arterias digestivas (arteria mesentérica superior y tronco celiaco) está asociada con una mayor prevalencia de estenosis de la arteria renal.

Recientemente, Mui³ ha publicado el ensayo más extenso realizado con pacientes afectos de enfermedad arterial periférica. Con 491 sujetos afirma en el análisis de regresión, que son factores predictores de estenosis renal haber tenido un infarto de miocardio, un accidente vascular cerebral o una arteriopatía periférica.

Un estudio original por su diseño es el realizado por Reynolds¹⁴⁹ con 69 pacientes sometidos a una ecocardiografía transesofágica por diferentes motivos a los que posteriormente les realizan un ecodoppler renal de screening para detectar estenosis renales. Analiza los pacientes según la presencia de una placa de ateroma en la aorta torácica. Encuentra una prevalencia de estenosis renal significativa del 12%. En el análisis de regresión logística multivariado concluye que los que tienen una placa de ateroma en la aorta torácica superior a 4 mm tienen más frecuentemente una estenosis de arteria renal superior al 60% ($p = 0.017$). Curiosamente encuentra que todos los pacientes con estenosis renal están entre aquellos que tienen una placa en la aorta torácica

superior a 4 mm. En cambio entre los que tienen una placa inferior a 2 mm o no tienen placa no hay ningún caso de estenosis renal.

Todos los estudios comentados en este apartado tienen una alta calidad metodológica y casi todas las conclusiones a las que llegan están basadas en análisis multivariados y de regresión logística.

Por lo tanto, queda claro que independiente de la potencia estadística que puedan aportar los estudios, la estenosis de la arteria renal está fuertemente asociada con una arteriosclerosis más severa en cuanto a extensión de la misma^{150,151}. Es decir, es extraordinariamente raro encontrar una afectación arteriosclerótica aislada de la arteria renal y casi siempre forma parte de un proceso sistémico más o menos evolucionado. Y probablemente cuando la arteriosclerosis afecta a la aorta es cuando más frecuentemente se afectan las arterias renales.

8. ESTENOSIS RENAL Y EDAD

La edad es un dato básico y constante en todos los trabajos científicos que se realizan con individuos. Por lo que respecta a esta variable hay bastante consenso en más del 80% de los trabajos publicados de que la edad es un parámetro relacionado con la presencia de una estenosis de la arteria renal. Es decir que los pacientes que tiene dicha afectación son de mayor edad que los que no la tienen.

Independientemente del tipo de población seleccionada para el análisis ya sean pacientes con sospecha de coronariopatía^{2,79,87,94,142,143,152} o con arteriopatía periférica^{3,107,144,146,148,153}, el subgrupo de pacientes con estenosis significativa de la arteria renal es de mayor edad¹⁵⁰. Además en todos los estudios citados esto ocurre tras un análisis estadístico multivariado (con regresión logística) que le confiere a la variable "edad" la cualidad de variable predictora independiente de estenosis de la arteria renal en varios de ellos.

En trabajos como el de Hansen³⁴ de base poblacional o en otros que seleccionan pacientes que han sido exitus por infarto de miocardio¹³⁶ o incluso seleccionando pacientes con alguna manifestación de arteriosclerosis¹⁵⁴ los resultados respecto a la edad son los mismos y con la misma fuerza estadística.

En los pocos estudios en los que esta asociación no se encuentra^{11,12,31,73,109} resaltan dos datos curiosos. El primero de ellos es que en casi ningún caso se supera el centenar de pacientes en la muestra a estudio, es decir cuentan con un número limitado de casos. Y el segundo, quizá más interesante es que a pesar de no hallar significación estadística al realizar el análisis de los datos todos destacan que la media de edad en el grupo de estenosis de arteria renal significativa es mayor que en los que no la tienen. Incluso al-

guno de ellos comenta la "casi significación" por encontrar una $p=0,05$ cuando se considera la significación por debajo de ésta.

Hasta cierto punto, esta asociación estadística parece obvia si aceptamos el hecho de que la estenosis de la arteria renal afecta más frecuentemente a sujetos con arteriosclerosis más extensas, por lo tanto más evolucionadas en el tiempo y que necesariamente tienen que implicar a pacientes más añosos.

9. ESTENOSIS RENAL E HIPERTENSIÓN

La relación entre la estenosis de la arteria renal y la hipertensión es de sobras conocida. De hecho los primeros trabajos publicados que hablan de dicha relación se remontan a los años cuarenta¹⁵⁵.

Cuando la reducción del diámetro de la luz de la arteria renal o mejor, del área de la misma alcanza un umbral determinado se activa el sistema renina-angiotensina para mantener la presión de perfusión de la arteriola aferente y secundariamente aumenta la presión sistémica. Este mecanismo fisiopatológico implicaría que todos los individuos con estenosis de la arteria renal superior al 50 o 60% deberían ser hipertensos. Sin embargo esto no es así. Es decir que en la relación entre la estenosis de la arteria renal y la hipertensión intervienen otros factores. Probablemente uno de los más importantes sea el estado de la arteria renal y del riñón contralateral que en caso de estar sana permitiría que el otro riñón compensara el efecto negativo sobre la presión arterial de la activación del eje renina-angiotensina²⁵.

De hecho en la literatura hay discrepancias en lo que respecta a la prevalencia de hipertensión en las diferentes muestras en que se ha estudiado la estenosis renal.

Podemos destacar varios trabajos en pacientes con arteriopatía periférica severa (con unos criterios de inclusión idénticos, una metodología muy similar y un número aceptable de pacientes), en los que se obtienen resultados contrarios en cuanto a la presencia o no de hipertensión arterial.

Iglesias¹¹ y Esteban¹⁰⁶ con 201 y 100 pacientes respectivamente encuentran la misma incidencia de hipertensión arterial en los pacientes con es-

tenosis superior al 50 o 60% de la arteria renal que en los pacientes que tienen la arteria renal sana.

Sin embargo, en estudios recientes como los de Androes¹⁰⁷, Mui³ y Ozkan¹⁵³ con 200, 491 y 629 pacientes respectivamente hallan una mayor incidencia de hipertensión arterial en el grupo de pacientes con estenosis de la arteria renal significativa (superior al 50%). En el estudio de Mui las diferencias son del 53 y 71% respectivamente.

En cuanto a los trabajos realizados con individuos afectados de coronariopatía, hay dos estudios muy citados en la literatura como son los de Harding⁸⁷ y Conlon² que con 1235 y 1305 pacientes respectivamente no hallan diferencias en la prevalencia de hipertensión entre los grupos con o sin estenosis renal significativa. De hecho Harding informa que de todos los hipertensos del estudio, el 83% no tiene estenosis renal frente al 17% que sí la tienen.

Pero en otros estudios con una selección de pacientes muy similar Przewlocki⁷, Buller⁷⁸ y Song⁹⁴ con 1193, 837 y 427 sujetos respectivamente, sí que encuentran que los que tienen estenosis renal significativa son más frecuentemente hipertensos en el análisis multivariante.

Estas discrepancias se reflejan también cuando la población a estudio es más heterogénea. MacDowall¹²⁰ estudia 86 pacientes mayores de 70 años afectados de insuficiencia cardiaca de causa no valvular y entre otros factores analiza la estenosis de la arteria renal con angio-resonancia magnética nuclear. Comunica una prevalencia del 35 y 32% de hipertensión arterial en los grupos con estenosis renal y no estenosis respectivamente. Tanemoto⁷⁸ analiza 202 pacientes con más de 40 años y algún factor de riesgo de arteriosclerosis (que

define por presencia de hipertensión, dislipemia o diabetes) obteniendo como resultado que el 90% de los que tienen estenosis renal son hipertensos pero el 88% de los que no tienen estenosis renal también lo son.

Shurrab¹²² en una cohorte de 249 sujetos diagnosticados de hipertensión, insuficiencia renal o ambas encuentra igual prevalencia de hipertensión arterial severa (aquella que no es controlable con tres o más fármacos) en los que tienen estenosis renal y en los que no la tienen. Un estudio muy exhaustivo realizado por Uzu¹⁰⁹ con 44 sujetos afectados de insuficiencia renal y alguna manifestación de arteriosclerosis, ya sea coronaria, cerebral o periférica nos revela que solamente la tensión sistólica es más alta en aquellos individuos con estenosis renal bilateral, siendo los valores de la tensión diastólica iguales independientemente de la presencia o no de estenosis de la arteria renal.

Quizá dos de los trabajos más interesantes que aportan datos sobre la relación de la hipertensión con la estenosis de la arteria renal son los de Hansen³⁴ y Edwards³³. Son dos estudios poblacionales realizados con sujetos elegidos al azar de la población, mayores de 65 años. Estudian una cohorte de 834 individuos del *Cardiovascular Health Study*¹⁵⁶ en la que analizan diferentes aspectos de la misma y concluyen que la prevalencia de hipertensión es significativamente mayor en los sujetos con estenosis renal significativa (diagnosticada por dúplex y considerando como significativa aquella estenosis superior al 60%) siendo del 72 y del 50% respectivamente.

Independientemente de todos los sesgos de selección que se puedan derivar de los estudios comentados anteriormente queda claro que hay una relación estrecha y de gran prevalencia entre la hipertensión arterial y la estenosis de la arteria renal pero que parece que no son causa-efecto y en la que

intervienen además otros factores. Pero también es cierto que en el grupo de pacientes con arteriopatía periférica severa tanto la prevalencia de estenosis de arteria renal como la hipertensión son muy frecuentes y que pueden ser dos factores a tener en cuenta que pueden influir en la morbi-mortalidad de los pacientes a corto plazo.

10. ESTENOSIS RENAL Y FÁRMACOS HIPOTENSORES

Son escasos los trabajos que analizan el tipo y el número de fármacos hipotensores, sin embargo parece obvio que aquellos que tengan una estenosis renal significativa o severa no conocida tomen mayor número de fármacos antihipertensivos.

Uno de los primeros trabajos publicados sobre este tema donde se analiza el número de fármacos hipotensores que toman los pacientes es el de Williamson¹⁴⁴. En 171 pacientes intervenidos por patología aórtica oclusiva o aneurismática que son seguidos durante 6.3 años, al final del seguimiento y tras un análisis de regresión logística multivariante hallan que los que tienen una estenosis renal mayor del 70% toman más fármacos antihipertensivos que los que no la tienen (1.54 ± 1.24 vs 0.92 ± 1.04 , $p=0.028$).

En un estudio más reciente con 1200 pacientes sometidos a coronariografía por varios motivos comparan los que no tienen estenosis renal con los que la tienen superior al 30%. En el análisis de regresión logística univariante de 23 variables hallan 14 con significación estadística entre las cuales se encuentra la toma de tres o más antihipertensivos (19.3% vs 46.7%, $p=0.000$). Sin embargo al someterlas al análisis multivariante, tomar 3 o más fármacos antihipertensivos no adquiere significación¹⁴².

Resultados similares comunica Androes¹⁰⁷ en un grupo de 200 pacientes sometidos a una arteriografía por enfermedad arterial periférica sintomática severa. Compara los sujetos sin estenosis renal con aquellos que la tienen superior al 50%. En el análisis univariante, nueve variables alcanzan la significación estadística. Concluye que los pacientes con estenosis de la arteria renal (estenosis > 50%) toman un número significativamente mayor de fármacos hi-

potensores (1.66 ± 1.08 vs 1.03 ± 0.99 , $P < 0.001$) en el análisis univariante. Pero al realizar la regresión logística multivariante sólo seis variables aparecen como factores predictores de estenosis renal y entre ellos no se encuentra el número de fármacos hipotensores.

Dzielinska³⁶ en 333 pacientes hipertensos sometidos a coronariografía por sospecha de enfermedad coronaria, informa que de diez variables sometidas al análisis multivariante de regresión logística, cinco adquieren significación estadística ($p < 0.01$). Una de ellas es el número de fármacos hipotensores que toman los pacientes ($OR=1.757$, $95\%IC= 1.179-2.616$, $p=0.006$). Este es el único estudio publicado donde el número de fármacos hipotensores es un factor predictor independiente de estenosis renal pero hay que decir que uno de los criterios de inclusión es que los pacientes sean hipertensos. Este hecho podría suponer un sesgo de selección.

Quizá el estudio que analiza más exhaustivamente los fármacos hipotensores y su relación con la estenosis renal sea el de de Silva⁷⁵. Estudia un grupo de 135 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (fracción de eyección inferior al 40%) y realiza un seguimiento de 3 años. Por lo que respecta a los inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (IECA) no encuentra diferencias de base en los pacientes que toman o no IECA respecto a si tienen estenosis renal mayor del 50% o no. Pero sí que hallan diferencias en el porcentaje de pacientes que toman IECA conforme aumenta el grado de estenosis renal. De tal forma que al final del seguimiento los pacientes con estenosis renal significativa toman menores dosis de IECA que los pacientes sin estenosis renal (64 ± 6 vs 82 ± 5 , $p=0.04$ porcentaje de dosis máxima diaria recomendada). En cuanto a los diuréticos, los pacientes con mayor grado de estenosis renal toman más diuréticos y requieren más dosis al principio del estu-

dio. Además, al final del seguimiento esta diferencia se mantiene y los que tienen estenosis renal significativa toman mayores dosis de diuréticos que los que no la tienen (65 ± 7 vs 45 ± 5 , $p = 0.04$ dosis media diaria de diuréticos en miligramos).

Sin embargo hay otros trabajos que también analizan este aspecto pero que no hallan diferencias en el número de fármacos hipotensores. Rihal⁷³ en 297 pacientes remitidos para coronariografía no encuentra diferencias en el tipo ni en el número de fármacos antihipertensivos (1.9 vs 1.9, $p=0.99$).

En un grupo de 49 pacientes que inician diálisis (con una prevalencia de estenosis renal superior al 50% del 41% y siendo el 94% hipertensos) el número de fármacos antihipertensivos y la duración de la hipertensión no son diferentes entre los pacientes con y sin estenosis de la arteria renal¹²³.

En un estudio retrospectivo realizado con 750 individuos de etnia japonesa con enfermedad cardio o cerebrovascular conocida analizan el uso de fármacos IECA. En el análisis univariado de 21 variables el uso de IECA no alcanza significación estadística cuando se comparan los pacientes con estenosis renal significativa respecto de los que no la tienen¹⁵⁴.

Aunque sí que hay resultados positivos con los IECA sobretodo en diabéticos, ya que parece que son capaces de prevenir el daño renal en los hipertensos¹⁵⁷.

Por lo tanto podemos concluir que el uso de fármacos antihipertensivos (en lo que respecta al número de fármacos) no es diferente en los pacientes con estenosis de la arteria renal respecto de los que no la tienen. Ya que sólo hay un trabajo en el que se afirma con la suficiente potencia estadística como

para ser considerado pero que probablemente incurre en un sesgo de selección importante como se ha comentado anteriormente.

11. ESTENOSIS RENAL E INSUFICIENCIA RENAL

De forma paralela a lo que ocurría entre la estenosis de la arteria renal y la hipertensión parece lógico afirmar, basándonos en argumentos fisiopatológicos, que una estenosis de la arteria renal que alcanza cierto grado puede afectar a la funcionalidad del riñón por el efecto de la caída de la presión por detrás de la estenosis y por consiguiente en la arteriola aferente del glomérulo renal. Esta situación pone en marcha los mecanismos fisiológicos de compensación por medio del eje renina-angiotensina. Pero si se perpetúa, puede llevar a la pérdida de nefronas por un mecanismo isquémico y por tanto a la pérdida de la función renal. Además en los casos extremos en los que nos encontramos con una estenosis de la arteria renal muy severa (superior al 90 o 95%) o incluso con una oclusión completa, la consecuente atrofia renal va unida a un empeoramiento de la función del riñón correspondiente. Este deterioro de la función de un riñón está compensado habitualmente por el otro riñón, sobretodo si no está lesionado. Pero en un porcentaje importante de los casos también nos encontraremos con estenosis renales bilaterales.

La mayor parte de los estudios que tratan la estenosis renal de etiología arteriosclerosa analizan la relación con la función renal. Curiosamente hay una clara diferenciación en los resultados según los criterios de inclusión de los pacientes.

Un gran grupo de trabajos estudia pacientes que son sometidos a angiografía coronaria por diferentes motivos. En la inmensa mayoría de ellos es por "sospecha" de enfermedad coronaria y encontramos un amplio abanico de signos y síntomas que llevan a la realización de esta exploración. Aunque hay que destacar que casi todos tienen como criterio de exclusión el síndrome corona-

rio agudo. El protocolo habitual en todos es que durante el cateterismo coronario se realiza una aortografía abdominal a la altura de las arterias renales con la "excusa" de detectar posibles estenosis renales subclínicas, ya que esta enfermedad es poco sintomática y por ello está infradiagnosticada. Pues bien, en más de dos tercios de los trabajos con pacientes coronarios o con sospecha de coronariopatía se halla una clara relación entre la presencia de estenosis de la arteria renal y la insuficiencia renal. Este hallazgo convierte en cierto modo a la insuficiencia renal en un factor predictor de enfermedad cardiovascular¹⁵⁸.

Sin embargo cuando los pacientes incluidos en el estudio son por enfermedad arterial periférica, solamente se objetiva una relación positiva entre estenosis renal e insuficiencia renal en una quinta parte de ellos.

Obviamente también existen artículos en la literatura que demuestran que no existe tal relación. Esto significa que no podemos afirmar que haya una relación de causa-efecto entre la estenosis de la arteria renal y la insuficiencia renal. Pues hemos de tener en cuenta que estamos hablando de estenosis de naturaleza arteriosclerótica y que ésta es una enfermedad generalizada. Las arterias de pequeño calibre intra-renales también pueden verse afectadas por el mismo proceso con el consiguiente daño isquémico renal añadido al de la propia estenosis de la arteria renal principal¹⁵⁹. La microangiopatía renal es pues un hecho que podría influir decisivamente en la variabilidad de los resultados que podemos encontrar en la literatura ya que, aunque este factor está muy escasamente analizado, probablemente tiene una importancia fundamental para el desarrollo de una insuficiencia renal.

Existen nueve estudios realizados con pacientes coronarios que presentan una alta calidad metodológica y sobretodo estadística que merecen ser

mencionados. Todos muestran una relación positiva entre la estenosis renal y la insuficiencia renal (*ver cuadro 3*).

El más reciente de ellos es el de Przewlocki⁷. Con 1193 pacientes sometidos a coronariografía y que incluye también un pequeño porcentaje de pacientes a los que se les realiza una angiografía de troncos supraaórticos por sospecha de enfermedad cerebrovascular (13%). En el estudio de regresión logística multivariante aparecen cuatro variables que constituyen factores predictores independientes de estenosis renal > 50%. Entre ellos está la presencia de insuficiencia renal, definida como una creatinina sérica superior a 1.07 mg/dl (RR 2.95, IC 95% 1.86 - 4.69, $p < 0.001$).

Dzielinska³⁶ en 333 pacientes hipertensos con sospecha de enfermedad coronaria sometidos a coronariografía publica que el grupo de pacientes con estenosis renal > 50% tiene valores de creatinina sérica mayores que el grupo con estenosis renal < 50% ($140.0 \mu\text{mol/l} \pm 54.9$ vs $110.1 \mu\text{mol/l} \pm 26.8$, $p < 0.01$) así como valores de aclaramiento de creatinina significativamente menores (80.2 ± 23.6 ml/min vs 61.5 ± 20 ml/min, $p < 0.0001$). Y en el análisis de regresión logística multivariante concluyen que la elevación de los niveles de creatinina sérica son factor predictor independiente de estenosis renal > 50% (OR 1.152, IC 95% 1.03 - 1.28, $p = 0.009$).

Hay un estudio realizado con 1200 pacientes orientales¹⁴² con una metodología muy similar a los anteriores. Son pacientes sometidos a coronariografía por diferentes motivos. En el análisis univariante de 23 variables para identificar los factores predictores más comunes de estenosis renal superior al 30% hallan que una creatinina sérica $\geq 133 \mu\text{mol/l}$ (1.9% no estenosis renal vs 7.0% si estenosis renal, $p = 0.000$) y un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min (8.1% vs 21.1%) son factores importantes relacionados con la estenosis

renal. Pero en el análisis de regresión logística multivariante sólo una creatinina sérica $\geq 133 \mu\text{mol/l}$ resulta significativa.

En un grupo de 1459 pacientes con sospecha de enfermedad isquémica coronaria a los que se les practica una coronariografía por este motivo hallan en un análisis multivariante que la insuficiencia renal (niveles de creatinina sérica $> 1.4 \text{ mg/dl}$) está relacionada de forma independiente con la estenosis renal $> 50\%$ (OR 2.68, IC 95% 1.43 - 5.02; $p = 0.002$)¹⁴³.

Buller⁷⁹, en 837 pacientes y considerando estenosis renal significativa por encima del 70% comunica que en el análisis univariante el aclaramiento de creatinina es menor en los pacientes con estenosis renal $\geq 70\%$ que en los que tienen estenosis renal $< 70\%$ (52.5 vs 68.0 ml/min, $p = 0.0001$) y en el análisis multivariante se muestra como factor predictor independiente de estenosis renal $> 70\%$ (OR 0.861, IC 95% 0.792 - 0.935, $p = 0.0004$).

Leandri¹³³, considerando estenosis renal significativa por encima del 50% y con 467 pacientes, analiza la función renal con el aclaramiento de creatinina. En el análisis multivariante hallan como factor predictor de estenosis renal la insuficiencia renal ($p = 0.022$).

Aqel⁷⁴ estudia 90 pacientes y define insuficiencia renal cuando la creatinina sérica es mayor de 1 mg/dl. Concluye que es un factor predictor independiente de estenosis renal $> 50\%$ en el análisis multivariado (RR 4.9, IC 95% 1.5 - 15.9, $p = 0.008$).

Y Weber-Mzell¹³⁵ en 177 pacientes hallan en el análisis univariante diez variables que alcanzan significación para estenosis renal significativa ($> 50\%$). Entre ellas la creatinina sérica (1.1 ± 0.2 vs 1.3 ± 0.5 $p = 0.049$) y el aclaramiento de creatinina (80 ± 22 vs 61 ± 16 , $p < 0.001$). Pero en el multivariado sólo el

aclaramiento de creatinina es predictor independiente de estenosis renal (OR 0.961, IC 95% 0.925-0.998 $p = 0.038$).

Pero el estudio más extenso publicado es el de Crowley⁹. Realizado con 14152 pacientes sometidos a coronariografía. Presenta una metodología exhaustiva y unos resultados muy claros teniendo en cuenta el número de pacientes estudiado. En el análisis multivariante de regresión logística resulta ser un factor predictor de estenosis renal significativa ($\geq 50\%$) la insuficiencia renal, definida como una creatinina sérica superior a $120\mu\text{mol/L}$ (OR 5.6, IC 95% 2.7 - 11.6).

Cuadro 3: trabajos destacables que demuestran una relación entre estenosis renal e insuficiencia renal.

Autor y año	N	Odds ratio (IC 95%)	p	Definición IRC	% ER
Przewlocki 2008	1193	2.95 (1.86-4.69)	< 0.001	sCr \geq 1.07mg/dl	> 50
Dzielinska 2007	333	1.15(1.03-1.289)	0.009	sCr	> 50
Zhang 2006	1200	2.28	0.05	ClCr<60 ml/min	≥ 30
Park 2004	1459	2.68(1.43-5.02)	0.002	sCr>1.4mg/dl	> 50
Buller 2004	837	0.86(0.79-0.93)	0.0004	Media ClCr	> 70
Leandri 2004	467	-	0.022	ClCr<60ml/min	> 50
Aqel 2003	90	4.9(1.5-15.9)	0.008	sCr>1mg/dl	> 50
Weber-Mzell 2002	177	0.96(0.92-0.99)	0.03	ClCr<60ml/min	> 50
Crowley 1998	14152	5.6(2.7-11.6)	< 0.05	sCr>120 $\mu\text{mol/L}$	> 50

Abreviaturas: N, número de casos; IC, intervalo de confianza; p, significación estadística; IRC, insuficiencia renal crónica; ER, estenosis renal.

Podemos observar por lo tanto que en trabajos extensos en cuanto al número de pacientes, con unos criterios de selección similares y una metodología exhaustiva parece que los resultados avalan el hecho de que la presencia de una estenosis de la arteria renal de cierto grado está íntimamente relacionada con la presencia de una insuficiencia renal de diverso grado pero que en

casi ningún caso llega a niveles severos. Por lo menos cuando los estudios se realizan con sujetos afectados de arteriopatía coronaria.

Quizá se les puede criticar a todos ellos el hecho de que o bien son retrospectivos o bien son simplemente estudios transversales que no presentan seguimiento.

Los autores que han estudiado la posible relación de la estenosis renal con la insuficiencia renal en grupos de población afectada de arteriopatía periférica severa se muestran más discordantes en sus resultados.

El estudio más extenso publicado en pacientes afectados de enfermedad arterial periférica severa es el de Mui³, con 491 sujetos. Con una alta calidad metodológica, comunica los resultados no sólo de la relación entre la estenosis y la insuficiencia renal sino que además valora el grado de estenosis renal respecto al grado de insuficiencia renal. Luego realiza un seguimiento clínico de los pacientes de hasta 3 años. Concluye que los pacientes con estenosis renal tienen más frecuentemente insuficiencia renal valorada con la tasa de filtración glomerular (63.8 ± 26.2 ml/min vs 79.7 ± 25.0 ml/min, $p < 0.0001$). Y que entre los pacientes con estenosis renal $\geq 75\%$ la mayoría tienen insuficiencia renal moderada o severa mientras que sólo la tienen un tercio de los pacientes con estenosis renal $< 75\%$ (54.8 ± 26.4 ml/min vs 67.2 ± 25.4 ml/min, $p = 0.016$). Por lo tanto la estenosis renal y su severidad está asociada con la severidad de la insuficiencia renal.

Ahmed¹¹¹ en 212 pacientes afectados de arteriopatía periférica de diverso grado comunica que la función renal medida por los valores medios de creatinina sérica es significativamente peor en los sujetos con estenosis renal su-

perior al 50% que en los que no tienen estenosis renal ($173.2 \pm 126.8 \mu\text{mol/l}$ vs $94 \pm 29.2 \mu\text{mol/l}$, $p = 0.004$).

Leertouwer¹⁰ realiza un estudio retrospectivo con 386 pacientes afectados de arteriopatía periférica moderada o severa y revisa 8 años de seguimiento. Llega a la conclusión de que los pacientes con estenosis renal $\geq 50\%$ tienen de base un peor aclaramiento de creatinina que los que no la tienen (58.2 ± 22.3 vs $65.4 \pm 23.7 \text{ ml/min}$, $p = 0.014$). Sin embargo después de 8 años de seguimiento los niveles de creatinina sérica permanecen estables en los pacientes con o sin estenosis renal.

Un trabajo muy interesante¹⁴⁶ realizado con 418 pacientes afectados de arteriopatía periférica severa y con una metodología muy exhaustiva publica los siguientes resultados. El porcentaje de insuficientes renales aumenta conforme aumenta el grado de estenosis renal. Así se hallan diferencias significativas según los niveles de creatinina sérica en los pacientes con estenosis renal $> 75\%$ respecto de los que la tienen $< 75\%$ (1.34 ± 0.38 vs 1.93 ± 0.98 , $p < 0.05$). Sin embargo en el análisis de regresión logística multivariante no alcanza la significación estadística, si bien hay que destacar que este trabajo exige una $p < 0.01$.

Por otra parte, Valentine¹⁰⁵ estudia 346 pacientes con arteriopatía periférica. Concluye que el 57% de los pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica $> 1.5 \text{ mg/dl}$) tienen estenosis renal superior al 50% frente al 13% de pacientes sin insuficiencia renal ($p = 0.001$).

Otros trabajos con un diseño muy similar^{103,106,160} no hallan relación entre la insuficiencia renal y la estenosis de la arteria renal.

Dentro de este grupo de trabajos hay tres destacables.

El primero por ser reciente y con un buen diseño metodológico. En un grupo de 200 pacientes sometidos a arteriografía periférica y definiendo insuficiencia renal como una creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dl, no existen diferencias en la función renal respecto a la presencia o no de estenosis renal superior al 50%¹⁰⁷.

Y el segundo y el tercero porque presentan un seguimiento clínico extenso.

Iglesias estudia 201 pacientes¹¹. Concluye que la concentración media de creatinina sérica en el momento de la arteriografía no fue diferente ($p = 0.76$) en los pacientes con o sin estenosis renal superior al 20% (1.2 ± 0.5 mg/dl vs 1.2 ± 0.4 mg/dl). Además después de un seguimiento medio de 3 años tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.99$) en el cambio de la concentración media de creatinina en los pacientes con o sin estenosis renal.

Williamson¹⁴⁴ realiza un estudio en un grupo de 171 pacientes con arteriopatía periférica severa que requiere cirugía revascularizadora y les hace un seguimiento medio 6.3 años. Informa que no hay diferencias en los niveles de creatinina entre los grupos de estenosis renal $\geq 70\%$ y estenosis renal $< 30\%$, pero además tras 6.3 años de seguimiento no existe un incremento en los niveles de creatinina sérica (1.4 ± 0.8 vs 1.1 ± 0.18 ; $p = 0.028$).

Algunos trabajos se basan en criterios de selección totalmente diferentes e incluyen muestras de la población, sujetos afectados de enfermedad vascular cerebral, o arteriosclerosos en general según diferentes criterios e incluso varios trabajos basado en autopsias de pacientes que son exitus de

causa cardiovascular. Todos ellos muestran una relación positiva entre la estenosis de la arteria renal y la insuficiencia renal.

Nakamura³¹, en 41 pacientes con enfermedad **cerebrovascular** (estenosis > 70% en carótida interna) halla en el análisis multivariante que los sujetos que tienen una estenosis renal > 60% diagnosticada por ecodoppler renal tienen más frecuentemente insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) por lo que se considera ésta como factor predictor independiente de estenosis renal (RR 9.4, IC 95% 1.17 - 74.8, $p < 0.05$)

Tanemoto⁷⁸ selecciona 202 pacientes **arteriosclerosos** con los siguientes criterios: mayores de 40 y alguno de los siguientes factores; hipertensión, dislipemia o diabetes mellitus. El grupo con estenosis renal tiene niveles superiores de creatinina sérica (2.10 ± 1.87 vs 1.24 ± 1.02 mg/dl, $p < 0.001$) y menor aclaramiento de creatinina (47.0 ± 34.1 vs 74.1 ± 39.2 ml/min, $p < 0.001$). Y en el análisis multivariado la insuficiencia renal resulta un factor predictivo independiente de estenosis renal (OR 1.477, 95% IC 1.149-1.899, $p < 0.05$)

Kawarada¹⁵⁴ realiza un cribado mediante dúplex renal en una población de 729 sujetos con **enfermedad cardio o cerebrovascular** posible o conocida. Aunque los criterios de inclusión son un poco ambiguos concluye que en el análisis univariado los sujetos con estenosis renal superior al 60% tienen más insuficiencia renal (creatinina sérica > 1.3 mg/dl) que los que no la tienen (26.3% vs 11.0%, $p = 0.004$). Pero este dato no alcanza significación estadística al someterlo al análisis de regresión logística multivariante.

Existe un estudio realizado en la **población** mayor de 65 años³³. Constituye un subgrupo del *Cardiovascular Health Study*¹⁵⁶ al que de forma aleatoria se le propone realizar un dúplex renal para descartar patología de la arteria renal. Se estudia una cohorte de 834 individuos. La presencia de estenosis

renal $\geq 60\%$ muestra una asociación con la insuficiencia renal en el análisis multivariante (OR 2.21; 95% IC 1.02-4.79; $p = 0.043$) que es independiente de los efectos de la edad, sexo, raza, peso y diabetes. Se considera insuficiencia renal una creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dL ($133\mu\text{mol/L}$).

Shurrab¹²², estudia 249 pacientes con **hipertensión y/o insuficiencia renal** y que se sospeche que tengan patología estenótica de la arteria renal. Con esta estricta selección de pacientes llega a la conclusión de que los que tienen algún grado de estenosis renal respecto de los que no la tienen, tienen un nivel de creatinina significativamente mayor ($282 \pm 216 \mu\text{mol/l}$ vs $192 \pm 144 \mu\text{mol/l}$, $p < 0.01$) y un aclaramiento de creatinina menor (41.6 ± 27.4 ml/min vs 63.2 ± 29.4 ml/min, $p < 0.01$).

En un estudio de 346 **autopsias** de pacientes que fueron exitus por **ictus** mayores de 40 años. El análisis multivariante revela que la insuficiencia renal (definida como creatinina sérica $> 133 \mu\text{mol/L}$ o > 1.5 mg/dl) es un factor predictor independiente de estenosis renal $\geq 75\%$ (OR 6.6 IC 95% 2.3 - 18.8, $p = 0.0003$)¹⁶¹.

Existe un estudio con bastante relevancia por tratarse de 297 autopsias de pacientes que son **exitus por infarto agudo de miocardio**¹³⁶. El análisis de regresión logística múltiple identifica cinco factores como predictores independientes de estenosis renal, entre ellos está la insuficiencia renal (OR 5.7, IC 95% 1.8 - 18.0, $p = 0.003$).

Hay otros trabajos con pacientes coronarios que muestran una relación positiva pero que no tienen tanta potencia estadística. Wang¹³⁴ en 230 pacientes encuentra que hay 6 variables asociadas con la presencia de estenosis renal $\geq 50\%$ en el análisis univariado entre las que se encuentra la insuficiencia

renal definida como creatinina $> 130 \mu\text{mol/l}$ (35% vs 16.3%, $p = 0.009$). Sin embargo en el análisis multivariado no alcanza significación estadística. Conlon (Conlon 2001) en 3987 cardiopatas coronarios publica que los pacientes con estenosis renal $\geq 75\%$ tienen niveles de creatinina sérica superiores a los que tienen una estenosis $< 75\%$ ($p < 0.001$). Alhaddad¹⁵² estudia 171 sujetos hispanos o afroamericanos. Concluye que el factor predictor más importante de estenosis renal $> 50\%$ es la creatinina sérica $> 115 \mu\text{mol/L}$ en el análisis multivariante (OR 6.193, $p = 0.010$). Y Liu¹⁶² en 141 cardiopatas isquémicos afirma que los niveles de creatinina son mayores en los pacientes con estenosis renal que en los que no la tienen (180.94 ± 140.16 vs $95.21 \pm 24.16 \mu\text{mol/l}$, $p < 0.05$) y la incidencia de insuficiencia renal también (30.8% vs 5.2%, $p < 0.01$).

Un parámetro muy interesante y que está poco reflejado en la literatura es cómo evoluciona la insuficiencia renal con el tiempo. Parece obvio pensar que cuanto mayor sea el grado de estenosis y de insuficiencia renal, mayor es la probabilidad de llegar a una insuficiencia renal terminal. Esto tiene una importancia fundamental ya que nos puede orientar sobre qué casos se podrían beneficiar de una terapia profiláctica más o menos agresiva y prevenir la pérdida total de la función renal.

Además de los ya comentados previamente^{10,11,144} existe otro trabajo que merece la pena destacar que es el de Tang¹⁶³. En un grupo de 205 pacientes coronarios encuentra diferencias en los niveles de creatinina basales en el análisis univariante ($154 \pm 112 \mu\text{mol/l}$ vs $91 \pm 26 \mu\text{mol/l}$, $p < 0.05$) pero no en el multivariante. Tras tres años de seguimiento medio analiza la variación en los niveles medios de creatinina y halla un ligero aumento de los mismos pero que no difiere cuando se analizan por separado los subgrupos con o sin estenosis renal respectivamente (8.3 ± 19.2 vs $7.3 \pm 19.4 \mu\text{mol/l}$).

Es decir que los escasos trabajos en los que se estudia este factor y que hemos podido analizar, independientemente de que presenten una relación positiva o no entre estenosis renal e insuficiencia renal, coinciden en que la función renal no se deteriora con el tiempo debido a la presencia o no de una estenosis en la arteria renal principal.

A pesar de ello existe un estudio⁹ discordante en los resultados con el resto. Curiosamente es el estudio más extenso de toda la literatura pues analiza 14152 pacientes. Analizan la progresión de la estenosis renal y la posible influencia de ésta en diferentes parámetros clínicos. Llegan a la conclusión de que no existen diferencias entre los niveles medios de la creatinina basal y al final del seguimiento (2.6 ± 1.6 años) en los que presentan una progresión de su estenosis renal por debajo del 50%. Sin embargo los niveles de creatinina sérica al final del seguimiento son significativamente mayores en el grupo que tiene una progresión de su estenosis renal a más del 75% respecto de los que no lo tienen (creatinina media 141 ± 114 µmol/L vs 97 ± 44 µmol/L, p = 0.01).

Por lo tanto creo que podemos concluir que basándonos en argumentos fisiopatológicos y en los datos disponibles en la literatura, existe una clara relación entre la existencia de una estenosis de la arteria renal y la presencia de insuficiencia renal. Si bien no se puede afirmar que exista una causa-efecto claro entre estos dos factores. Que los resultados son ligeramente diferentes según los criterios de selección de los pacientes. Que a pesar de que existen trabajos muy extensos en cuanto a número de sujetos y con una metodología buena, no existe ningún trabajo prospectivo que presente algún tipo de seguimiento y que analice el binomio estenosis de la arteria renal-insuficiencia renal.

Pero a la luz de los resultados sí que parece que aquellos pacientes con estenosis renal e insuficiencia renal deberían ser seguidos estrictamente por las implicaciones que aquella pueda tener en el futuro. Y que se plantea el dilema ante el diagnóstico casual de estenosis renal, de si se debe realizar una revascularización en algún grupo de pacientes, especialmente en aquellos que tengan un deterioro en la función renal por la posible reversibilidad del proceso.

12. ESTENOSIS RENAL UNI O BILATERAL

Aproximadamente un tercio de los pacientes que presentan lesiones arterioscleróticas en las arterias renales lo hacen de forma bilateral¹⁶⁴.

La estenosis renal unilateral en presencia de dos riñones funcionantes lleva a un aumento de la renina plasmática por el riñón afecto y a una supresión de dicha secreción por el riñón sano. La activación del eje renina-angiotensina-aldosterona provoca vasoconstricción y retención de sodio y líquidos provocando hipertensión. Pero el riñón contralateral responde aumentando la diuresis con la excreción de sodio y agua restableciendo el volumen plasmático normal y controlando la hipertensión. Pero el daño provocado en el riñón sano por la hipertensión mantenida puede limitar el beneficio de la revascularización si se hace demasiado tarde.

Sin embargo cuando nos encontramos con una estenosis renal bilateral o bien una estenosis renal en riñón único no se pueden poner en marcha los mecanismos de compensación anteriormente mencionados¹⁶⁵.

Este aspecto parece que podría tener relevancia en cuanto al grado de insuficiencia renal o a la presencia de hipertensión arterial de difícil control. Sin embargo son escasos los autores que se ocupan de él.

El trabajo que mejor aborda este aspecto es el de Uzu¹⁰⁹. En 44 pacientes con insuficiencia renal (creatinina 1.5 - 6.0 mg/dl) y alguna manifestación de arteriosclerosis (coronaria, cerebral o periférica o alguna combinación de ellas) hace un análisis en tres grupos, los que no tienen estenosis renal y los que la tienen uni o bilateral. Es el único trabajo que realiza un estudio estadístico exhaustivo teniendo en cuenta la afectación bilateral de las renales. De-

bido a los rigurosos criterios de selección la prevalencia de estenosis renal \geq 75% es del 50% y además la prevalencia de estenosis renal bilateral del 30%. La presencia de edema pulmonar recurrente es significativamente diferente entre los tres grupos, siendo del 100% en la estenosis renal bilateral. Aunque la presión diastólica no es diferente, la sistólica es significativamente mayor en los que tienen estenosis renal bilateral (157 ± 16 vs 169 ± 16 vs 170 ± 14 , $p = 0.03$). Además en la estenosis renal bilateral tienen significativamente mayores niveles de actividad de renina plasmática, menores niveles de excreción de proteína urinaria y mayor prevalencia de estenosis carotídea (77% en estenosis renal bilateral vs 18% en los que no tienen estenosis renal). Y por último informan que la tasa de mortalidad es de 4.4 por 100 pacientes-año sin estenosis renal y de 12.7 y 18.1 en estenosis uni y bilateral respectivamente y que la supervivencia a 2 años es del 61% con estenosis renal bilateral y del 88% sin estenosis.

Otros trabajos que podemos considerar menores hallan resultados también positivos. En un grupo de 418 pacientes periféricos, se informa que la estenosis renal bilateral se asocia más frecuentemente con grados más severos de arteriopatía periférica. Esto sería concordante con la explicación de que la estenosis renal se relaciona con una mayor extensión y severidad de la arteriosclerosis¹⁴⁶.

De Silva⁷⁵ estudia 135 pacientes con insuficiencia cardíaca. El 68% de los pacientes con disfunción renal tienen una estenosis renal mayor del 50% frente al 18% sin insuficiencia renal ($p < 0.01$). Un tercio de los pacientes con insuficiencia renal tienen estenosis renal significativa bilateral frente a un 11% de pacientes sin insuficiencia renal (no significativo).

Sawicki¹²⁹ en 5194 autopsias consecutivas halla un 43% de bilateralidad en los pacientes con estenosis renal y diabetes mellitus y solo un 30% en los que no son diabéticos.

Guerrero¹⁶⁶, de forma retrospectiva analiza una cohorte de 70 pacientes con hipertensión refractaria y estenosis renal revascularizados con stent y hace un análisis de supervivencia. Concluye que la supervivencia a 30 meses es del 83% y afirma que son factores de mal pronóstico la insuficiencia renal de base, la disfunción sistólica y la afectación renal bilateral.

Contrariamente, dentro de un grupo de 39 pacientes con enfermedad de la arteria renal se compararon los que tenían enfermedad uni o bilateral sin hallarse diferencias entre los mismos por lo que respecta a los niveles de urea, creatinina y PCR ni a la prevalencia de hipertensión arterial¹⁰⁶.

Incluso Leertower¹⁰ en un trabajo con ocho años de seguimiento (retrospectivo) afirma que no hay diferencias en la función renal entre los que tienen estenosis renal uni o bilateral.

Por lo tanto, aunque no haya consenso en la literatura, creo que la presencia de estenosis renal uni o bilateral es un dato que debería analizarse en todos los trabajos por las implicaciones clínicas que puede representar.

13. HISTORIA NATURAL DE LA ESTENOSIS RENAL

La literatura que trata de la historia natural de la estenosis de la arteria renal no es muy abundante, pero sí que es muy coincidente en sus resultados y conclusiones.

La arteriosclerosis es una enfermedad crónica y evolutiva. Aunque no está aclarada su etiología, sí que está perfectamente establecido que su evolución y por tanto también su control dependen en gran medida de los factores de riesgo conocidos al igual que la propia arteriosclerosis. Sin el control de estos factores su tendencia es a evolucionar hasta la estenosis progresiva y/u oclusión de las arterias de los diferentes territorios con las repercusiones que esto puede tener según la zona afectada. Incluso teniendo un buen control de todos los factores de riesgo controlables esta mala evolución ocurre en un porcentaje de casos.

Los primeros trabajos que se centraron en este aspecto fueron realizados en los años 60 y ya apuntan que entre el 30 y el 50% de las estenosis renales de etiología arteriosclerótica tienen tendencia a progresar a estenosis más severas u oclusiones^{167,168}.

Existe alguna publicación que se puede considerar menor por su metodología que tras realizar un seguimiento ecográfico a 35 pacientes con estenosis renal mayor del 60% durante 1 año comunican que no progresa la estenosis¹⁶⁹. A pesar de ello casi toda la literatura al respecto coincide que la estenosis renal tiende a progresar, y las discrepancias están más en el grado de progresión o en los factores que pueden influir en la misma.

Probablemente el primer estudio publicado con una metodología rigurosa es el de Schreiber¹⁷⁰. Es un estudio retrospectivo donde se seleccionan aquellos pacientes a los que se les hayan practicado dos o más arteriografías renales a lo largo del tiempo (durante 20 años) por diferentes motivos y que tengan como diagnóstico "estenosis de la arteria renal". Aunque el número de pacientes seleccionado es de 169, solo 85 de ellos tienen una estenosis renal de etiología arteriosclerótica. De este grupo de sujetos es del que se realiza el análisis. El seguimiento medio arteriográfico es de 52 meses y el clínico de 87. El 44% de los pacientes sufren una progresión de su estenosis renal. La progresión depende del grado de estenosis al inicio del estudio. Así, el 5% de los que tienen una estenosis inferior al 50%, el 10% de los que tienen una estenosis entre el 50 y el 75% y el 39% de los que tienen una estenosis superior al 75% progresan a oclusión. Además en los que tienen una progresión de su estenosis renal aumenta la creatinina sérica más que en los que no la tienen (54% vs 25%; $p < 0.02$) y con el tamaño renal se da el mismo resultado, disminuye en el 70% de los que tienen enfermedad renal progresiva respecto del 27% de los que no la tienen ($p < 0.001$).

Stradness¹⁷¹ y Zierler⁴⁴ realizan dos trabajos similares con ecodoppler renal y tras un seguimiento de 2 años concluyen que la tasa de progresión se relaciona directamente con el grado de estenosis, sobretodo cuando ésta es superior al 60%.

Un trabajo posterior con 132 arterias renales y con un seguimiento de tres años obtiene los mismos resultados. La tasa global de progresión anual es del 7% siendo mucho mayor si hay una estenosis previa. Pero no halla asociación con ninguno de los factores de riesgo habituales¹⁷².

Con resultados similares, Tollefson¹⁷³ analiza 66 estenosis renales de las cuales el 53% progresan. Pero concluye que factores de riesgo como tabaquismo, diabetes mellitus, hiperlipidemia, enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, cambios en la tensión arterial o en la creatinina no se relacionan con el grado o tasa de progresión de la estenosis renal.

En un grupo de pacientes cardiopatas, hacen un análisis de la progresión en aquellos a los que se les realiza más de una coronariografía a lo largo del tiempo. La tasa de progresión de la estenosis renal el primer año es del 6%, y del 28% a los 6 años⁹.

Los dos estudios más significativos que tratan la historia natural de la estenosis renal son realizados por Caps. En el primero¹⁷⁴, 170 pacientes con estenosis de la arteria renal son seguidos con dúplex durante 30 meses. La tasa de progresión a los 3 años es del 35%; y hay un 3% de oclusiones, todas ellas en estenosis renales mayores del 60% al inicio del estudio. Además encuentra que los factores de riesgo asociados a la progresión son: tensión arterial sistólica mayor de 160 mmHg, la diabetes mellitus y una estenosis renal de base superior al 60% ipsi o contralateral. En el segundo¹⁷⁵, 204 riñones son controlados por ecografía-doppler. Concluye que el riesgo de atrofia renal se relaciona con el pico sistólico en la arteria renal, con la velocidad diastólica en la corteza y con la hipertensión sistólica.

A pesar de que está ampliamente demostrado que la estenosis arteriosclerosa de la arteria renal tiene tendencia a progresar y que lo hace de forma más rápida cuanto mayor es la estenosis, hay que tener en cuenta que en estos pacientes es mucho más frecuente que se produzca una muerte de causa cardiovascular que no una insuficiencia renal terminal¹⁷⁶.

Habrá que ver la influencia que los nuevos fármacos que tratan o controlan los factores de riesgo de arteriosclerosis tienen en la historia natural de la estenosis renal. Ya existe un trabajo publicado muy bien documentado (a pesar de tratarse de un caso clínico) en el que un paciente con una estenosis renal e iliaca, tras tres años de tratamiento con atorvastatina prácticamente desaparecen las lesiones¹⁷⁷.

14. MORBI-MORTALIDAD DE LA ESTENOSIS RENAL

Queda claro que la estenosis de la arteria renal es una entidad muy frecuente en los pacientes con alguna manifestación de arteriosclerosis y que es un indicador de mayor extensión de la misma. También implica que los pacientes son de mayor edad, son más hipertensos y toman más fármacos hipotensores, y tienen más insuficiencia renal. Y además sabemos que la historia natural de la estenosis de la arteria renal es hacia la progresión si bien ésta es relativamente lenta. También que pueden haber factores genéticos implicados en una mayor mortalidad de los pacientes con enfermedad renovascular porque hay una asociación con la enfermedad coronaria^{178,179}. Aunque no sabemos con precisión que implicaciones puede tener todo esto al cabo del tiempo, parece que puede influir en la morbimortalidad de los sujetos a medio plazo¹⁸⁰.

Aunque son escasos los trabajos que analizan este tema, sí que hay alguna evidencia de que efectivamente la estenosis de la arteria renal puede tener importantes implicaciones en la salud de los pacientes, en el control de la hipertensión, en el empeoramiento de la función renal y sobretodo en la aparición de nuevos eventos cardiovasculares (sobretodo teniendo en cuenta su frecuente asociación con la enfermedad coronaria) con la correspondiente morbi-mortalidad asociada¹⁸¹⁻¹⁸³.

Por lo tanto, parece obvio que el diagnóstico de una estenosis renal, no conocida y no sospechada en muchos casos, nos obligará a realizar un seguimiento regular, unos controles más estrictos y quizá alguna intervención. A pesar de que un estudio retrospectivo con 748 stents renales en pacientes hipertensos de difícil control y estenosis renal severa dice que los factores

predictores de mortalidad son los mismos a pesar de la revascularización renal¹⁸⁴.

Sí que existen datos al respecto de los pacientes que entran en programas de hemodiálisis. Y se sabe que aquellos que presentan enfermedad renovascular tienen tasas de supervivencia inferiores que aquellos que entran en diálisis por otras causas¹⁸⁵.

Los trabajos que han analizado la influencia de la estenosis renal a lo largo del tiempo son de carácter retrospectivo la inmensa mayoría de ellos.

No existe publicado ningún trabajo prospectivo que analice una cohorte de pacientes con arteriopatía periférica y que tenga un seguimiento mínimo. Todos los publicados o son estudios transversales sin seguimiento o bien son retrospectivos.

Uno de los primeros en estudiar la posible influencia de la estenosis renal en la mortalidad de la población fue Isles¹⁸⁶. Realiza un estudio multicéntrico con 121 pacientes que son seguidos durante dos años y demuestra que los pacientes con estenosis renal tienen mayor mortalidad que la población pero no mayor que los hipertensos. Además también concluye que la mortalidad de los hipertensos es mayor que la de la población.

Recientemente se ha publicado el estudio retrospectivo más extenso realizado en pacientes con arteriopatía periférica, con 491 casos y un seguimiento de 5 años³. En el análisis actuarial mediante tablas de Kaplan-Meier la supervivencia a los 5 años es del 37% para los pacientes con una estenosis renal mayor del 75% y del 72% para los que no tienen estenosis renal (OR 3.76). Pero si hacemos un análisis estratificado según la tasa de filtración glomerular, la mortalidad es especialmente alta cuando la función renal está muy deteriorada. De forma que cuando existe una estenosis mayor del 75% y una ta-

sa de filtración glomerular entre 30 y 60 ml/min o inferior a 30 ml/min, la mortalidad es del 72% y del 100% a 5 años respectivamente. El análisis de regresión de Cox concluye que además de los conocidos factores de riesgo de arteriosclerosis como son la edad, la diabetes, la historia previa de enfermedad arterial periférica, el tabaquismo, y los antecedentes previos de infarto de miocardio o ictus, cuando se hace un análisis ajustado por la presencia de estenosis renal superior al 50%, ésta se constituye como un factor predictor independiente de mortalidad (HR 1.62, IC 95% 1.15 - 2.27, $p = 0.005$).

En 2001 se publicó un estudio retrospectivo en 386 pacientes con arteriopatía periférica¹⁰. Informa de un seguimiento de 8 años pero el único parámetro analizado es la función renal. Concluye que aunque los niveles basales de aclaramiento de creatinina son menores en los que tienen estenosis renal significativa entendiendo como tal aquella superior al 50% (58.2 ± 22.3 ml/min vs 65.4 ± 23.7 , $p < 0.05$); tras ocho años de seguimiento los niveles de creatinina permanecen estables tanto en los que tienen estenosis renal como en los que no la tienen.

Iglesias¹¹ publica otro trabajo retrospectivo con 201 pacientes con arteriopatía periférica severa. Analiza la función renal y la mortalidad a lo largo de 4.4 años de seguimiento medio y miden los cambios en los niveles de creatinina sérica por año. Concluyen que no hay diferencias en la variación media de los niveles de creatinina por año en los pacientes con o sin estenosis renal. La mortalidad global a los 5 años es del 41% correspondiendo a 42 pacientes con estenosis renal y a 40 sin estenosis por lo que no hay diferencias significativas.

El primer trabajo publicado sobre una cohorte de arteriopatías periféricas es el de Williamson¹⁴⁴. Analiza retrospectivamente 171 pacientes inter-

venidos de cirugía aórtica abdominal (casi el 60% por arteriopatía periférica severa y el resto por patología aneurismática). El seguimiento medio es de 6.3 años (rango 1.0 - 10.6 años). Al final del seguimiento, los pacientes con estenosis $\geq 70\%$ tienen mayor presión sistólica, consumen un número ligeramente mayor de fármacos antihipertensivos pero no muestran un incremento en los niveles de creatinina o un cambio significativo en la presión diastólica. En el análisis de supervivencia ajustado por edad y otras condiciones clínicas concluye que la estenosis renal moderada o severa no está asociada con una disminución de la supervivencia.

Es evidente que estos trabajos a pesar de presentar un número de pacientes extenso tienen el inconveniente de tratarse de estudios retrospectivos. Los resultados que presentan aunque apuntan a que la estenosis renal puede tener un papel en la morbi-mortalidad a medio plazo, solamente es concluyente el de Mui y en ninguno de ellos se evalúa la aparición de otros eventos cardiovasculares.

Sí que hay más datos y éstos son más concluyentes cuando hablamos de pacientes coronarios.

Crowley⁹ publica el estudio más extenso de la literatura que también es de carácter retrospectivo y realizado con pacientes afectados de coronariopatía. Pero con un seguimiento medio de 2.6 años solo analiza la progresión de la estenosis renal y la función renal. En 1189 pacientes seguidos concluye que los niveles de creatinina son significativamente superiores al final del seguimiento en aquellos pacientes que han tenido una progresión de su estenosis renal a más del 75% comparado con los que no tienen enfermedad en el seguimiento ($141 \pm 114 \mu\text{mol/L}$ vs $97 \pm 44 \text{ Mmol/L}$, $p = 0.01$).

También con carácter retrospectivo, Tang¹⁶³ estudia 205 pacientes coronarios. Realiza un seguimiento de 3 años pero solo de la función renal. Informan que aunque los pacientes con estenosis renal tienen unos niveles basales de creatinina superiores a los que no tienen estenosis renal, tras tres años de seguimiento no hay diferencias entre los dos grupos en las variaciones de la creatinina sérica por año ($8.3 \pm 19.2 \mu\text{mol/L}$ vs $7.3 \pm 19.4 \mu\text{mol/L}$; $p > 0.05$)

Conlon ha publicado dos series prospectivas. En la primera² hace un análisis de supervivencia entre dos grupos según la presencia o no de estenosis renal significativa ($\geq 50\%$) con un total de 896 pacientes. La supervivencia a 4 años de los que tienen estenosis renal es inferior a la de los que no la tienen 67% versus 88%. Y la supervivencia a 4 años ajustada por las variables influyentes como edad, presencia de arteriopatía periférica, niveles de creatinina, tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemia, historia de enfermedad arterial coronaria y otras revela una supervivencia del 87 y 93% respectivamente para los que tienen estenosis renal o no. Evalúa los eventos cardiacos que sufren los pacientes durante el seguimiento pero solo confirma que los porcentajes son superiores en los que tienen estenosis renal respecto de los que no la tienen (89.3% vs 46.9%).

En la segunda¹ se estudian 1305 coronarios. Con un seguimiento medio de 3.2 años. Informa que la supervivencia a cuatro años según la presencia o no de estenosis renal superior al 75% es del 57 y 89% respectivamente. Encuentra 9 variables asociadas con una mayor mortalidad. Utiliza un modelo de regresión de Cox y entre dichas nuevas variables se encuentra además de la estenosis renal severa, la creatinina sérica (1.2 vs 0.9 mg/dl; HR 1.24, IC95% 1.14 - 1.34, $p < 0.001$). Además, también halla un incremento de la mortalidad ajustada según la severidad de la estenosis renal; así la supervivencia a 4 años

con una estenosis renal del 50 al 75%, del 75 al 95% o mayor del 95% es del 70, 68 y 48% respectivamente ($p < 0.001$). Por último también halla diferencias en la supervivencia entre los grupos de estenosis renal significativa unilateral o significativa bilateral a 4 años (59% vs 47%, $p < 0.001$).

Estos dos trabajos son los que presentan una mayor fuerza metodológica y estadística en la asociación de estenosis renal y mortalidad. Si bien tampoco hacen un estudio exhaustivo de la evolución de la hipertensión o de la función renal y analizan de forma muy superficial la presencia de nuevos eventos cardiovasculares.

Existen otros cinco trabajos con una cohorte de pacientes que podríamos calificar de atípica por diversos motivos pero que hay que considerar porque son todos ellos prospectivos y con una metodología de calidad.

El de mayor calidad es un estudio prospectivo poblacional sobre la influencia de la estenosis renal a lo largo del tiempo en la aparición de eventos coronarios publicado por Edwards¹⁸⁷. Analizan 834 sujetos mayores de 65 años, en el contexto del Cardiovascular Health Study. Con un seguimiento medio de 13.9 meses (rango 0 - 38 meses) investigan la aparición de eventos coronarios adversos y comparan el grupo que tiene una estenosis renal superior al 60% respecto de los que no la tienen. Tanto en el análisis univariante ajustado por edad, sexo y raza como en el multivariante ajustado por los diferentes factores de riesgo de arteriosclerosis, la presencia de estenosis renal demuestra una asociación significativa con la aparición de eventos coronarios adversos. No existen interacciones cruzadas entre la presencia de estenosis renal y el incremento de la presión arterial o el deterioro de la función renal en la predicción de eventos coronarios adversos. A los 12 meses la proporción

de pacientes libre de nuevos eventos coronarios sin y con estenosis renal es del 95% y 80% respectivamente. Concluye por lo tanto que la presencia de enfermedad vascular renal está significativa e independientemente asociada con la incidencia y recurrencia de eventos coronarios adversos y que la presencia de enfermedad vascular renal implica un incremento del riesgo del 96% de padecer eventos adversos y que este incremento no es debido a asociaciones con otros factores de riesgo de arterosclerosis.

Derivado de esta misma población Pearce presenta resultados a más largo plazo³². De ellos, a 119 se les realiza un segundo estudio ocho años después para valorar la estenosis de la arteria renal y además la evolución de la tensión arterial y la función renal. Concluyen que no hay cambios en la prevalencia de la estenosis renal y que no hay ningún caso de estenosis superior al 60% basal que progrese a oclusión. Tampoco hay cambios en la presión arterial ($136 \pm 21/80 \pm 9$ mmHg al inicio vs $145 \pm 23/72 \pm 12$ mmHg al final del seguimiento) ni en los niveles de creatinina sérica (1.0 ± 0.3 mg/dl inicial vs 1.3 ± 0.3 mg/dl al final del seguimiento).

El trabajo que muestra el seguimiento más exhaustivo es el de Uzu¹⁰⁹, analizando los eventos cardiovasculares, la mortalidad y la insuficiencia renal terminal. Presenta unos criterios de selección muy estrictos ya que estudia 44 pacientes con alguna manifestación de arteriosclerosis y que además tienen insuficiencia renal (creatinina > 1.5 mg/dl). Muestra los resultados analizando tres grupos: los que no tienen estenosis renal, estenosis renal uni y bilateral, con un seguimiento de tres años. La mortalidad es de 4.4, 12.7 y 18.7 por 100 pacientes-año respectivamente ($p = 0.006$). La supervivencia a dos años es del 61% y 88% para los pacientes con y sin estenosis renal respectivamente. Por lo que respecta a la necesidad de diálisis, en el análisis de super-

vivencia se aprecia que hay diferencias entre los tres grupos ya que a los dos años el 30, 50 y 80% respectivamente entran en diálisis ($p = 0.012$). Aunque no hay diferencias significativas en las curvas de supervivencia de los que padecen eventos fatales si son por infarto cerebral o por enfermedad coronaria, la presencia de enfermedad vascular periférica implica una peor supervivencia ($p = 0.02$). Y por otra parte la presencia de infarto cerebral, enfermedad coronaria o arteriopatía periférica no afectan a la supervivencia renal de los pacientes.

De Silva⁷⁵ realiza un estudio en 135 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y una fracción de eyección inferior al 40%. Presentan un seguimiento de tres años (37.3 ± 7.9 meses). Cuando analiza el cambio en la tasa de filtración glomerular durante el seguimiento, hallan un deterioro significativo en la función renal sólo en los pacientes con estenosis renal bilateral (una reducción media del 17% en la tasa de filtración glomerular comparada con el 1% en los que tienen estenosis no significativa y el 3% en los que tienen estenosis unilateral). Si comparamos los pacientes con estenosis no significativa y significativa ($> 50\%$), estos últimos tienen reingresos hospitalarios más largos (29 ± 5 días vs 16 ± 3 días, $p = 0.025$) y además la causa de reingreso suele ser empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o isquemia coronaria. Por lo que respecta a la mortalidad a tres años es peor en los que tienen estenosis significativa respecto de los que no la tienen (29% vs 10%, log rank = 7.16, $p = 0.007$). Hallan además una relación significativa entre estenosis renal y supervivencia (HR 2.99, IC 95% 1.17 - 7.54, $p = 0.022$) después de realizar el ajuste por sexo y edad. Pero esta relación, cuando se ajusta por el resto de variables asociadas con la estenosis renal como hipertensión, enfermedad arterial periférica, filtrado glomerular basal o el uso de inhibidores del enzima conversor de la

angiotensina, pierde fuerza estadística (HR 2.35, IC 95% 0.803 - 6.61, p = 0.11).

Por último, Johansson analiza de forma prospectiva la supervivencia a 7 años de una cohorte de 169 pacientes hipertensos con estenosis renal superior al 50%. Concluye que la mortalidad cardiovascular es 5.7 veces mayor y la mortalidad global 3.3 veces en los sujetos del estudio comparados con la población general¹⁸⁸. (ver cuadro 4)

Cuadro 4: resumen de los trabajos que analizan la influencia de la estenosis renal en la supervivencia, control de la tensión arterial, función renal, o aparición de eventos cardiovasculares a lo largo del tiempo.

Autor y año	N	Seguimiento (años)	Parámetros analizados	Resultados	Tipo trabajo
Mui 2006	491	5	supervivencia	+	retrospectivo
Leertower 2001	386	8	función renal	-	retrospectivo
Iglesias 2000	201	4.4	mortalidad, función renal	-	retrospectivo
Williamson 1998	171	6.3	TA, función renal, mortalidad	-	retrospectivo
Crowley 1998	1189	2.6	progresión ER, función renal	+	retrospectivo
Tang 2007	205	3	función renal	-	retrospectivo
Conlon 1998	896	4	supervivencia, eventos cardiovasc.	+	prospectivo
Conlon 2001	1305	4	supervivencia	+	prospectivo
Edwards 2005	834	1	eventos coronarios adversos	+	prospectivo
Pearce 2006	119	8	progresión ER, TA, función renal	-	retrospectivo
Uzu 2002	44	3	eventos cardiovasc., mortalidad	+	retrospectivo
de Silva 2007	135	3	función renal, mortalidad	+	retrospectivo
Johansson 1999	169	7	mortalidad	+	prospectivo

Abreviaturas: N, número de casos; TA, tensión arterial; ER, estenosis renal; +, relación positiva entre la estenosis renal y los parámetros analizados; -, relación negativa entre la estenosis renal y los parámetros analizados.

Aunque considero que el objetivo fundamental del estudio de la estenosis renal no es determinar su prevalencia sino su influencia a lo largo del tiempo está claro que la literatura es escasa y hasta cierto punto contradictoria.

Pues a pesar de que hay resultados concluyentes que afirman que la estenosis renal incrementa la morbi-mortalidad de los pacientes *per se*, hay otros que no llegan a esa conclusión con una selección muy similar de los pacientes a estudiar. Si bien hay que apuntar que estos últimos son de peor calidad metodológica.

Es necesaria, dada la ausencia de datos en la literatura, la realización de un estudio prospectivo con una cohorte de pacientes con arteriopatía periférica severa que analice exhaustivamente a lo largo del tiempo todos aquellos factores implicados en la enfermedad arteriosclerótica de la arteria renal.

15. ¿REVASCULARIZAR LA ESTENOSIS RENAL INCIDENTAL?

Tal como se ha desarrollado anteriormente, la implicación de la estenosis renal en la hipertensión vásculo-renal o en la nefropatía isquémica no está perfectamente delimitada. Por ello, independientemente del papel que pueda jugar en la aparición de nuevos eventos cardiovasculares, se discute actualmente la necesidad o las indicaciones que se deben establecer a la hora de revascularizar las lesiones de la arteria renal. La tendencia general parece que es a ser conservador, sobretodo en las lesiones renales asintomáticas¹⁹⁰.

Aunque las primeras publicaciones de los años setenta y posteriores informaban de buenos resultados a corto plazo en el tratamiento mediante angioplastia de las estenosis renales^{191,192}, actualmente los resultados son bastante pobres en cuanto a control de la hipertensión o mejora de la función renal tras la revascularización, tanto con la cirugía como con la angioplastia simple o el stent¹⁹³⁻¹⁹⁹. Además hay que tener en cuenta que el stent es técnica y clínicamente superior a la angioplastia para las lesiones ostiales arterioscleróticas de la renal²⁰⁰.

Probablemente existen varios factores que pueden explicar este fracaso a pesar de ser técnicas efectivas y duraderas en el tiempo. Algunos de ellos como el estrés oxidativo y los radicales libres, el daño renal producido por la isquemia-reperfusión o la alteración de la matriz extracelular y la consecuente fibrosis renal podrían explicar los escasos resultados obtenidos con la revascularización renal. Diversos autores afirman que el daño renal (intra-renal) preexistente a la estenosis de la arteria renal principal es determinante para explicar la variabilidad en la respuesta al tratamiento revascularizador²⁰¹⁻²⁰³. Incluso sugieren que el daño intrínseco postestenótico no se altera

por la angioplastia y se podría ver agravado por el incremento de la presión de perfusión²⁰⁴.

En un estudio prospectivo realizado en 79 pacientes con sospecha de estenosis renal se estudia la función renal global y de cada riñón de forma independiente midiendo la tasa de filtración glomerular¹². Concluye que el daño renal es similar en los pares de riñones con o sin estenosis renal pero que la oclusión sí que se asocia con una reducción significativa de la función renal respecto del riñón contralateral. Por lo tanto estos resultados sugieren que existe un proceso que causa disfunción renal en los pacientes con arteriosclerosis que es independiente de la disminución del calibre de la arteria renal. Esto podría explicar los escasos resultados obtenidos en un importante porcentaje de casos de estenosis intervenidas o angioplastiadas.

Sin embargo Zeller²⁰⁵ publica los resultados de un trabajo prospectivo con 215 pacientes con estenosis renal severa (mayor del 70%) e hipertensión y/o insuficiencia renal (creatinina > 1.5 mg/dl) a los que se les implanta un stent renal. Concluye que al año de seguimiento mejora la función renal y se controla la tensión arterial.

Otro estudio prospectivo con 261 pacientes revascularizados con estenosis renal severa y seguidos durante dos años determina que la supervivencia solo mejora si mejora la insuficiencia renal²⁰⁶.

Existen diversos estudios retrospectivos realizados en series de pacientes hipertensos con estenosis renales significativas que han sido revascularizados mediante angioplastia y/o stent renal. Destaca el de Corriere²⁰⁷ con 110 pacientes. La hipertensión arterial se cura en el 1.1%, mejora en el 20% y no cambia en el 79%. Y por lo que respecta a la función renal, mejora en el

27%, no cambia en el 65% y empeora en el 8%. Resultados que el propio autor califica de modestos a pesar de la baja tasa de complicaciones del procedimiento.

Por otra parte, Milkhail²⁰⁸ describe 4 casos de riñón único con insuficiencia renal (leve en tres y severa en uno) y estenosis de la arteria renal superior al 75%. Son tratados con angioplastia y/o stent y aunque inmediatamente después del procedimiento mejora ligeramente la función renal luego empeora y queda con niveles peores a los previos e incluso un caso entra en diálisis. Todo ello a pesar de no presentar reestenosis de la arteria renal.

Se han realizado tres grandes ensayos clínicos que comparan el tratamiento médico con la revascularización mediante angioplastia renal^{81,209,210}. Un meta-análisis reciente²¹¹ analiza estos tres ensayos y concluye que en los pacientes con hipertensión y estenosis renal de diverso grado, la angioplastia reduce ligeramente la hipertensión (disminuye en 7 mmHg la presión sistólica y en 3 mmHg la diastólica) y el número de fármacos antihipertensivos a tomar. Afirma además que quizá también reduzca los eventos cardiovasculares. Pero no modifica la función renal.

En un grupo de 834 pacientes sometidos a coronariografía se les realiza una arteriografía renal a 140 de ellos por tener una sospecha clínica de estenosis renal²¹². Se trata de un análisis retrospectivo de una cohorte identificada prospectivamente en el momento de realizar la coronariografía. Todos los pacientes presentan una estenosis renal superior al 50% unilateral como mínimo. De los 140, aproximadamente a la mitad se les coloca un stent renal. Posteriormente se realiza un análisis comparativo de los dos grupos. El grupo de stent es de mayor edad, tiene mayor presión sistólica, estenosis renal más severa y mayor proporción de pacientes con afectación bilateral. Durante el

seguimiento no se aprecian cambios en la tasa de filtración glomerular en el análisis multivariante ($p = 0.99$) ni siquiera en los pacientes que presentan afectación renal bilateral. Posteriormente hacen un análisis muy interesante; definen dos grupos, los que presentan un empeoramiento de su tasa de filtración glomerular del 25% o más y los que no; con 42 y 98 pacientes respectivamente. Después de analizar más de 17 variables, el análisis de regresión de Cox concluye que sólo la presencia de enfermedad cerebro-vascular está significativamente asociada a un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal superior al 25%.

Leertower¹⁰, en una cohorte de 386 pacientes con arteriopatía periférica moderada o severa, comunica una prevalencia de estenosis renal significativa del 33%. Realiza un seguimiento de ocho años y concluye que la función renal permanece estable tanto en el grupo con estenosis renal como en el que no la tiene.

Probablemente uno de los trabajos más interesantes sobre la necesidad o no de revascularizar las estenosis renales halladas incidentalmente por otro motivo es el de Pillay²¹³. Se siguen durante dos años 98 pacientes con estenosis renal significativa hallada en el estudio de una arteriopatía periférica. Clasifica los pacientes en tres grupos; estenosis renal unilateral tratada sin intervención, estenosis renal bilateral sin intervención y estenosis renal bilateral tratada con angioplastia o stent. La mortalidad global a los dos años fue del 32% sin diferencias entre los grupos. En los supervivientes del primer y tercer grupo hubo un aumento significativo de la creatinina durante el seguimiento ($p=0.002$ y $p=0.012$ respectivamente; test de Wilcoxon).

A pesar de ello, algún estudio multicéntrico como el de Dorros²¹⁴ presenta resultados ligeramente diferentes. Comunica los resultados de una serie de 1058 stents renales colocados por estenosis renal moderada o severa asociada a hipertensión refractaria o insuficiencia renal (Cr mayor de 1.5 mg/dl) o edema agudo de pulmón y seguidos de forma prospectiva durante 4 años. Concluye que mejora la hipertensión y el número de fármacos hipotensores y disminuye la creatinina. Y que la mortalidad es mayor con estenosis renal más severa y afectación bilateral y peor función renal.

Pero los resultados de los estudios son difícilmente comparables porque los criterios de selección de los pacientes son diferentes y los objetivos primarios difieren sensiblemente. Un concepto importante es el de las estenosis renales diagnosticadas "casualmente" en el transcurso de una coronariografía o una arteriografía periférica (el llamado "*drive by angiography*") ya que probablemente el algoritmo terapéutico debería ser diferente de aquellas diagnosticadas en el contexto de estudios por hipertensión o fallo cardíaco, es decir en aquellos casos en que el diagnóstico no es casual sino que es dirigido por una alta sospecha clínica de que pueda haber una estenosis renal²¹⁵. En cualquier caso este hecho diferencial se debería tener en cuenta a la hora de indicar una revascularización²¹⁶.

Actualmente el algoritmo de actuación ante una estenosis renal debería incluir varias fases. En primer lugar la presencia de algún hallazgo clínico sugestivo de estenosis de la arteria renal debería implicar la realización de un test no invasivo (como el dúplex renal) o poco invasivo (como la angioresonancia magnética nuclear o el angio-TC) para confirmar la presencia de dicha estenosis. Si se confirma, antes de plantear la revascularización se debería evaluar el flujo renal de forma independiente en cada riñón mediante el

test de captopril o la gammagrafía con Tecnecio. Si existe una estenosis renal unilateral con una perfusión asimétrica se puede considerar la revascularización. Evidentemente en cualquiera de las fases en que nos encontremos es imprescindible realizar un seguimiento clínico y un control de los factores de riesgo cardiovasculares^{26,217-219}.

En definitiva, detrás de un diagnóstico de estenosis renal debería haber una compleja valoración de la función de ambos riñones para poder indicar con garantías una revascularización ya que los datos muestran que el hallazgo incidental de una estenosis renal, incluso aunque sea severa, no justifica el realizar una terapia endovascular revascularizadora porque presenta escasos resultados sobretodo en pacientes asintomáticos^{68,220-223}. Y en todo caso, los clínicos hasta que existan más datos, deberían ser conservadores a la hora de recomendar el tratamiento de la angioplastia o el stent para una estenosis de la arteria renal; y actualmente sabemos que el stent renal presenta mejores resultados a medio plazo que la angioplastia simple^{66,200,224-227}. Por lo tanto la indicación del stent quedaría relegada a aquellos casos de estenosis renal sintomática²²⁸.

Existen varios estudios prospectivos, multicéntricos y randomizados que comparan el tratamiento médico frente al tratamiento médico más stent que probablemente aportarán información importante sobre este tema pero que todavía están en desarrollo y no tienen resultados definitivos. Tienen como objetivos primarios el control de la insuficiencia renal, de la hipertensión o la prevención de la aparición de eventos cardiovasculares²²⁹⁻²³¹.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

El objetivo primario del estudio es evaluar la influencia de la estenosis de la arteria renal en la evolución clínica de una población de pacientes con arteriopatía periférica sintomática.

Para ello se han analizado tres parámetros principales:

- La evolución de la función renal
- El control de la hipertensión arterial
- Y la aparición de eventos cardiovasculares; cardiológicos, neurológicos o periféricos así como la mortalidad cardiovascular.

Como objetivos secundarios se pretende determinar la prevalencia de estenosis de arteria renal en los pacientes con arteriopatía periférica severa. Así como investigar la existencia de diferencias clínicas o analíticas entre sujetos con o sin estenosis de arteria renal que permitan prever la presencia de dicha patología.

PACIENTES Y MÉTODOS

Hemos llevado a cabo un estudio observacional, prospectivo, seleccionando una cohorte de 100 pacientes consecutivos que acuden a un servicio de cirugía vascular por presentar una isquemia crónica grave de las extremidades inferiores (grados IIb, III y IV de Fontaine).

A todos ellos se les ha realizado una arteriografía por sustracción digital intraarterial como parte del protocolo diagnóstico y en algunos casos terapéutico que ha permitido evaluar las arterias renales.

Además se han determinado los parámetros clínicos habituales que incluyen tanto los antecedentes patológicos como una exploración física vascular completa y las determinaciones analíticas habituales.

Y se les ha realizado un seguimiento durante doce meses; que incluye una serie de visitas en la consulta externa y una analítica al final del seguimiento.

Por lo tanto se trata de un estudio observacional prospectivo.

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los pacientes seleccionados son aquellos que presentan una clínica de isquemia crónica grave de las extremidades inferiores. Con una exploración física compatible con dicho diagnóstico y/o un índice tobillo/brazo que corrobore los anteriores hallazgos.

Esta situación se corresponde con los grados clínicos de isquemia crónica de Fontaine IIb, III y IV.

Además es necesario que tengan una arteriografía por sustracción digital intraarterial en la que se visualicen de forma correcta las arterias renales.

2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron del estudio los pacientes que acudieron por presentar una isquemia aguda de las extremidades inferiores.

También se excluyeron aquellos que presentaban una isquemia crónica severa pero en los que no se obtuvieron imágenes de las arterias renales (por motivos técnicos o por haberse realizado únicamente un estudio selectivo de una extremidad).

Asimismo no se incluyó a todos aquellos pacientes que ingresaron durante el mismo periodo por lesiones neuropáticas (en las que el componente isquémico es secundario) y a los que no se les realizó una arteriografía. Dentro de este grupo se encuentran los diabéticos con microangiopatía diabética y lesiones tróficas, pero sin macroangiopatía, es decir con presencia de pulsos distales a la palpación en las extremidades y unos índices tobillo/brazo normales.

3. DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS

Al entrar en el estudio se realiza una historia clínica exhaustiva y completa que comprende los siguientes datos.

Los datos demográficos habituales como edad, sexo y peso corporal.

Los factores de riesgo habituales para arteriosclerosis como la presencia de tabaquismo, diabetes mellitus o hipertensión arterial.

Los antecedentes relevantes como la presencia de enfermedad coronaria o cerebrovascular previa en cualquiera de sus formas clínicas.

También se registró como antecedente la presencia de enfermedad arterial periférica sintomática en forma de cirugía vascular previa o amputaciones.

El examen físico comprende además del peso (en kilogramos) y la altura (en centímetros), la frecuencia cardíaca y la toma de la tensión arterial en condiciones estándar (tras 5 minutos de reposo).

Se ha realizado una analítica completa con función renal, hepática, glucemia, perfil lipídico y hemograma completo, pero finalmente se incluyeron en el análisis la creatinina sérica, el colesterol total y la glucemia.

Para medir la creatinina sérica se usó el método colorimétrico de Jaffé (en un analizador ADVIA 2400, Bayer Diagnostics®). Con este parámetro y aplicando la fórmula de Cockcroft y Gault se calculó el aclaramiento de creatinina (ClCr) para valorar la función renal.

El colesterol total se midió con el método enzimático Trinder (en un analizador ADVIA 2400, Bayer Diagnostics®).

Se ha recogido la toma de los siguientes fármacos, así como sus dosis: antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes orales, betabloqueantes, antagonistas del calcio, inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), diuréticos, estatinas, insulina y antidiabéticos orales.

4. PROTOCOLO DE LA ARTERIOGRAFÍA

Se realiza una punción de la arteria femoral común con una aguja teflonada siguiendo la técnica de Seldinger. Se coloca un introductor y un catéter

tipo "pigtail" hasta la altura de la arteria mesentérica superior quedando por lo tanto el mismo por encima de la salida de las arterias renales. Posteriormente se inyecta un bolus de 35 cc de contraste yodado no iónico (Optiray® 320 Tyco) a un flujo de 15 cc/seg con una presión de 900 PSI.

Se visualiza la aorta abdominal desde la novena vértebra dorsal hasta la quinta lumbar (de D9 a L5) en una proyección ántero-posterior con una inclinación anterior de 10-20°.

Se hace una seriación de imágenes de 3 img/seg los primeros 10 seg, 2 img/seg los siguientes 20 seg y luego 1 img/seg los últimos 8 seg.

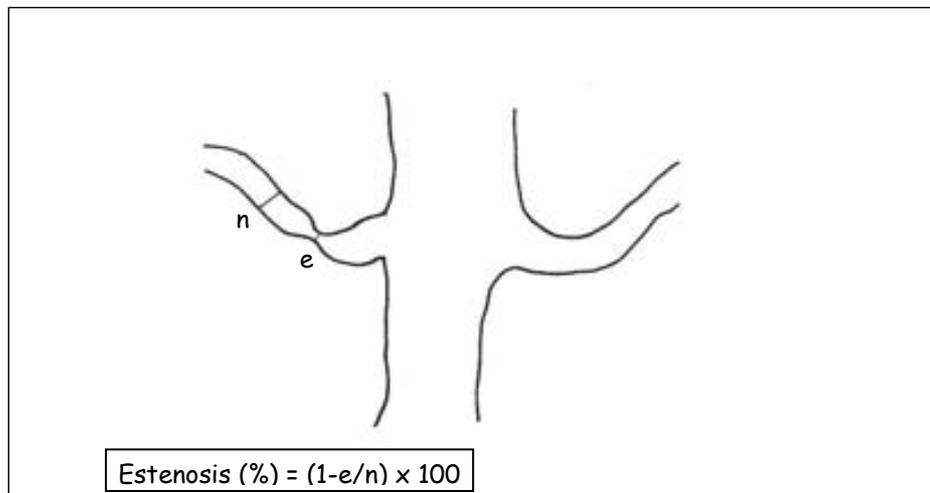
Todo ello en un equipo Integris 3000 (Phillips®) provisto de tecnología para realizar sustracción digital por lo que la exploración realizada es una arteriografía por sustracción digital intra-arterial en todos los casos.

5. EVALUACIÓN DE LAS IMÁGENES ARTERIOGRÁFICAS

Para valorar el grado de estenosis de la arteria renal se ha medido el grosor de la columna de contraste en el punto de máxima estenosis y en el área sana inmediatamente anterior o posterior.

El grado de estenosis se expresa con un porcentaje y se calcula según la fórmula $(1-e/n) \times 100$ (Cuadro 5, foto 8). Donde "e" es el diámetro en la zona de máxima estenosis y "n" es el diámetro de la arteria renal normal^{57,82}.

Todas las imágenes digitales obtenidas han sido revisadas por tres cirujanos vasculares independientes y que no han participado en el seguimiento de los pacientes.



Cuadro 5: esquema del método de medición del grado de estenosis.

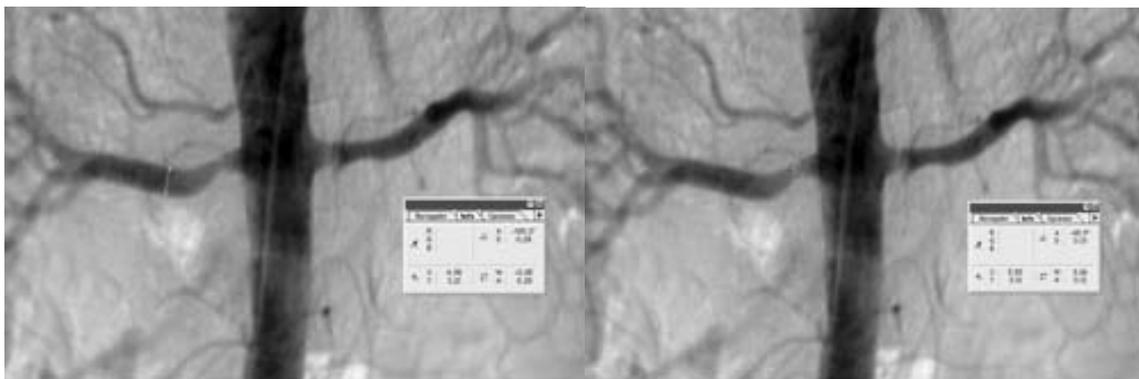
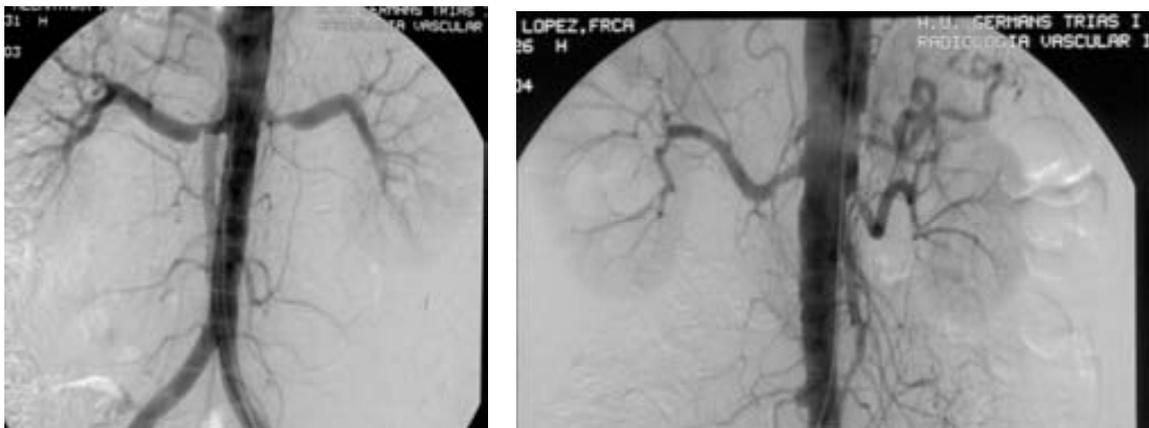


Foto 8: medición de "n" (izquierda) y "e" (derecha) respectivamente.



Fotos 9 y 10: estenosis renal derecha severa e izquierda moderada (izquierda); estenosis renal derecha leve (derecha).

Se ha dividido el grado de estenosis renal en cinco grupos: normal (estenosis inferior al 20%), estenosis entre el 20 y el 49%, estenosis entre el 50 y el 74%, estenosis entre el 75 y el 99%, y oclusión.

De las mediciones efectuadas por los tres investigadores se ha elegido aquella en la que ha habido consenso entre dos o más mediciones. En los casos en los que ha habido tres mediciones diferentes se ha revisado y se ha llegado a un acuerdo en el grado de estenosis.

6. DEFINICIONES

Tabaquismo: se considera la presencia de tabaquismo cuando el paciente fuma actualmente o ha fumado durante el seguimiento.

Diabetes: se considera que un paciente tiene diabetes mellitus cuando presenta ese antecedente en su historia clínica y está tomando antidiabéticos orales o realiza tratamiento con insulina.

Hipertensión arterial: se considera un paciente hipertenso cuando tiene una historia clínica de hipertensión arterial o bien está tomando fármacos antihipertensivos (diuréticos, IECAS, antagonistas del calcio, ARA-II, etc)

Dislipemia o hiperlipidemia: se han considerado dislipémicos los pacientes que estaban diagnosticados previamente de esta afección y que tomaban fármacos hipolipemiantes como estatinas o fibratos o bien que tuvieran una determinación de cifras de colesterol total en plasma superior a 201 mg/dl.

Enfermedad arterial coronaria previa: que haya presentado angina o infarto previamente.

Enfermedad cerebrovascular previa: que haya presentado algún episodio de accidente isquémico transitorio, o ictus isquémico.

Hipertensión renovascular: se define hipertensión renovascular cuando existe hipertensión arterial y los pacientes presentan una estenosis de la arteria renal principal superior al 50% y toman 3 o más fármacos antihipertensivos¹⁰⁷.

Nefropatía isquémica: consideramos nefropatía isquémica cuando concurren una estenosis de la arteria renal principal superior al 50% bilateral, toman 3 o más fármacos antihipertensivos y presentan unos niveles de creatinina sérica superiores a 1.5 mg/dL^{107,232}.

Eventos cardiovasculares mayores son el infarto de miocardio, el ictus isquémico, la isquemia crítica de extremidades inferiores o la muerte vascular.

Consideramos **infarto agudo de miocardio** cuando se produce un incremento transitorio de los enzimas cardiacos (de las troponinas o las CK-MB) junto con síntomas clínicos de isquemia coronaria y/o signos electrocardiográficos típicos (presencia de ondas Q patológicas o elevación o depresión del segmento ST).

Consideramos que se ha producido un **ictus isquémico** cuando aparece un evento clínico compatible que no se resuelve completamente a las 24 h. Además es necesario que presenten un TC cerebral que muestre lesiones hipodensas compatibles con la clínica o bien presenten hallazgos compatibles con conversión hemorrágica de un infarto isquémico cerebral o bien que el escáner sea normal.

Consideramos la aparición de una **isquemia crítica de miembros inferiores** cuando aparece dolor en reposo o lesiones isquémicas (grados III o IV de Fontaine) en un paciente con claudicación intermitente previa, o bien que

hubieran sido revascularizados previamente (con angioplastia/stent o con bypass), o bien aquellos pacientes con cualquier grado de isquemia crónica previa que requieren la realización de una cirugía revascularizadora o una amputación.

Se considera **muerte vascular** cuando ocurre en los 15 días después del inicio de signos o síntomas de un evento cardiovascular agudo (infarto de miocardio, ictus isquémico o isquemia crítica de extremidades inferiores) o bien se debe a una insuficiencia cardíaca progresiva, arritmias cardíacas fatales, rotura de aneurismas de aorta o muerte súbita.

7. SEGUIMIENTO

Los pacientes han sido seguidos en la consulta de arteriosclerosis por dos observadores independientes que desconocían la presencia o no de estenosis de la arteria renal.

La frecuencia media de visitas ha sido cada tres meses.

En la primera visita se ha realizado una historia clínica completa, se han recogido todos los datos mencionados anteriormente y además se ha realizado una analítica basal.

Durante las visitas de control se han registrado los mismos parámetros que en la visita de inclusión en el estudio.

Se ha determinado la tensión arterial con la metodología anteriormente descrita y se ha hecho hincapié en el número de fármacos hipotensores que toman los pacientes así como en la modificación de las pautas de tratamiento o de dosis de los fármacos. En este aspecto, a los dos médicos que han realizado

los controles se les ha permitido realizar las modificaciones oportunas de los diferentes tratamientos según su práctica clínica habitual.

Se ha hecho un especial hincapié en el registro de los factores de riesgo de arteriosclerosis y de los hábitos de vida.

Las analíticas se han realizado al inicio y al finalizar el periodo de seguimiento de un año. Cuando se ha considerado necesario se ha realizado otra analítica durante el seguimiento.

Por lo que respecta a la función renal se ha medido mediante el aclaramiento de creatinina en mL/min. La variación de este parámetro en el tiempo se ha expresado mediante un porcentaje que indica la proporción en la que disminuye.

Se han realizado más visitas sobretodo en caso de aparición de eventos cardiovasculares mayores.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las tasas de incidencia se han calculado como incidencias acumuladas y como personas-tiempo (eventos/100 pacientes-año). Los odds ratio y los intervalos de confianza correspondientes al 95% (IC 95%) se han calculado usando *Confidence Interval Analysis software (versión 2.0.0)*; un valor $p < 0.05$ se ha considerado significativo.

Las variables significativas (características clínicas, factores de riesgo, severidad de la arteriopatía periférica, antecedentes de enfermedad coronaria o cerebrovascular) han sido sometidas a un análisis univariante.

Aquellas variables identificadas en el análisis univariante como factores de riesgo potenciales que han alcanzado una significación $p < 0.1$ han sido consideradas para su inclusión en un modelo de regresión logística multivariante para determinar factores de riesgo independientes; realizando el ajuste para otras características. El análisis multivariante ha sido realizado con el *Statistics Package for Social Sciences (SPSS) program (versión 12.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA)*

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN GLOBAL DE LA SERIE

Han sido analizados cien pacientes consecutivos sometidos a una angiografía por sustracción digital intra-arterial aorto-periférica por presentar una enfermedad arterial periférica sintomática y todos ellos han completado el seguimiento de doce meses.

Las características globales de la cohorte estudiada se exponen a continuación (*tabla 1*).

El 79% han sido hombres y la edad media de la serie ha sido de 70 años, con un peso corporal medio de 70 kg .

Por lo que respecta a los factores de riesgo analizados, menos del 20% eran fumadores pero la mitad eran diabéticos y el 64% hipertensos.

En cuanto a la severidad de la isquemia, 50 han presentado un grado IIb de Fontaine (claudicación intermitente invalidante), 26 un grado III (dolor en reposo) y 24 un grado IV (lesiones tróficas).

Además una quinta parte tenían antecedentes de enfermedad coronaria y también el mismo porcentaje de enfermedad cerebrovascular previa.

El 10% había sido sometido a algún tipo de amputación de extremidades inferiores por enfermedad arterial periférica y el 38% había sido sometido a algún tipo de cirugía arterial revascularizadora ya sea abierta o endovascular.

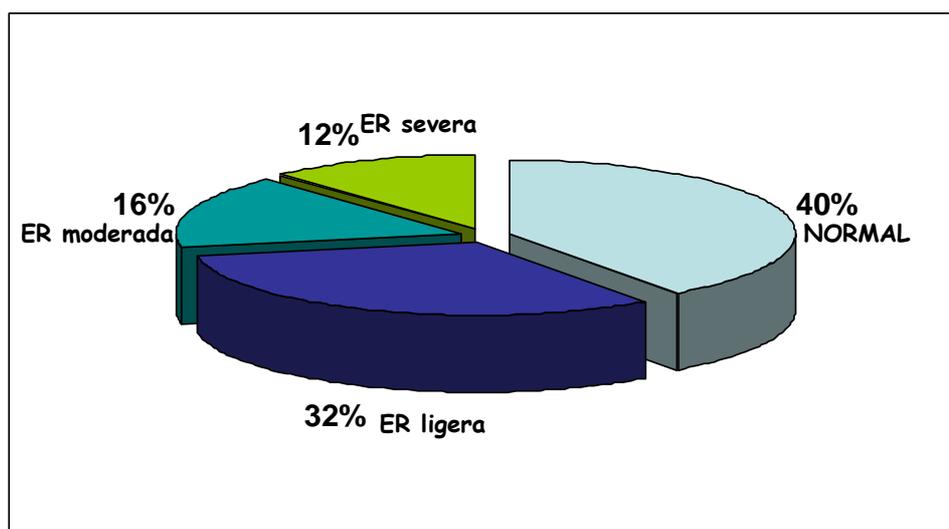
La media de creatinina sérica basal ha sido de 1.4 mg/dl (rango de normalidad 0.7-1.2 mg/dl). Las cifras medias de colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos han resultado normales. La cifra media de glucosa está por encima de la normalidad probablemente por el elevado número de diabéticos de la muestra.

En cuanto a los fármacos que tomaban los pacientes hay que destacar que el 86% tomaban antiagregantes plaquetarios y el 51% estatinas.

Tabla 1 : descripción global de la serie.

Pacientes, N	100
Características clínicas,	
Sexo (hombres)	79%
Edad (media años \pm DE)	70 \pm 9.2
Peso corporal (media kg \pm DE)	70 \pm 11
Factores de riesgo,	
Fumadores	18%
Diabetes mellitus	50%
Hipertensión	64%
Severidad de la EAP,	
Estadio de Fontaine II	50%
Estadio de Fontaine III	26%
Estadio de Fontaine IV	24%
Arteriopatías previas,	
Enfermedad coronaria previa	21%
Enfermedad cerebrovascular	19%
Cirugía reciente en EEII,	
Amputación	10%
Bypass, angioplastia y/o stent	38%
Niveles séricos (media \pmDE),	
Creatinina (mg/dL)	1.4 \pm 1.0
Colesterol total(mg/dL)	194 \pm 56
Colesterol-LDL (mg/dL)	124 \pm 41
Colesterol-HDL (mg/dL)	45 \pm 11
Triglicéridos (mg/dL)	137 \pm 96
Glucosa (mg/dL)	133 \pm 60
Fármacos,	
Antiagregantes plaquetarios	86%
Anticoagulantes	20%
Beta-bloqueantes	14%
Calcio-antagonists	29%
IECA	35%
ARAI	18%
Diuréticos	41%
Estatinas	51%
Insulina	29%
Antidiabéticos orales	29%

Sesenta pacientes han presentado algún grado de estenosis de la arteria renal, de los cuales 32 ha sido ligera (20-50%), 16 moderada (51-75%) y 12 severa (>75%). (Cuadro 6)



Cuadro 6: diagrama de sectores con la distribución de la estenosis renal.

Se ha considerado estenosis renal ligera cuando existe una estenosis renal del 20-50% en una renal siendo la otra normal o con estenosis del 20-50%; moderada o significativa cuando existe una estenosis del 51-75% en una renal y en la otra una lesión igual, inferior o normal; severa cuando existe una estenosis superior al 75% o una oclusión renal en una lado y en la contralateral una lesión igual, inferior o normal.

En total se han hallado 40 pacientes con ambas renales normales. De los 60 restantes, 32 han presentado una estenosis renal ligera (20-50%) y 28 una estenosis renal significativa (>50%).

Solo se han encontrado 4 oclusiones renales unilaterales.

Además 28 pacientes tenían una estenosis renal bilateral de cualquier grado.

2. ANÁLISIS COMPARATIVO ESTENOSIS RENAL *vs* NO ESTENOSIS RENAL

Los pacientes con estenosis renal son de mayor edad (72 ± 8.9 vs 65 ± 11 ; $p < 0.001$), son más frecuentemente diabéticos (60% vs 35%; $p = 0.008$) y tienen más frecuentemente como antecedente la enfermedad vascular cerebral (28% vs 5%; $p < 0.001$).

Además presentan una arteriopatía periférica más severa; estadio IV de Fontaine (30 vs 15%; OR 2.4, IC 95% 0.9-7.3; $p = 0.045$).

En cuanto a los fármacos, los pacientes con estenosis renal toman más frecuentemente inhibidores del enzima conversor de la angiotensina II (23 vs 10%; OR 2.7, IC 95% 0.9-10, $p = 0.047$); sin embargo no existen diferencias en el uso de los demás fármacos analizados.

No se han hallado diferencias en cuanto al sexo, peso corporal, tabaquismo o hipertensión, enfermedad coronaria previa o cirugía vascular previa.

Asimismo, tampoco se han hallado diferencias en cuanto a los valores analíticos de creatinina, colesterol, triglicéridos ni glucemia. (*Tabla 2*)

2.1 FUNCIÓN RENAL

Los pacientes con estenosis de la arteria renal tienen peores valores de aclaramiento de creatinina de base (55 ± 22 mL/min vs 67 ± 24 , $p = 0.013$) y también después de doce meses de seguimiento (51 ± 21 mL/min vs 66 ± 25 , $p < 0.001$) respecto de los que no tienen estenosis renal.

Sin embargo no se aprecian diferencias significativas en la disminución de las cifras de aclaramiento de creatinina durante el periodo de estudio en-

tre los pacientes con ($2.7\pm 18\%$, de 55 ± 22 a 52 ± 21 mL/min) o sin estenosis renal ($0.9\pm 16\%$, de 67 ± 24 a 66 ± 25 mL/min). (Tabla 3)

Tabla 2: Características clínicas basales de los 100 pacientes con arteriopatía periférica sintomática, según la presencia o ausencia de estenosis de la arteria renal (EAR).

	EAR	No EAR	Odds ratio (IC 95%)	P
Pacientes, N	60	40		
Características clínicas,				
Sexo (hombres)	45 (75%)	34 (85%)	0.5 (0.2-1.5)	N.S.
Edad (media años \pm DE)	72 \pm 8.9	65 \pm 11	-	0.001
Peso corporal (media kg \pm DE)	69 \pm 11	72 \pm 13	-	N.S.
Factores de riesgo,				
Fumadores	11 (18%)	7 (18%)	1.1 (0.4-3.2)	N.S.
Diabetes mellitus	36 (60%)	14 (35%)	2.8 (1.2-6.5)	0.008
Hipertensión	41 (68%)	23 (58%)	1.6 (0.7-3.7)	N.S.
Severidad de la EAP,				
Estadio de Fontaine II	25 (42%)	25 (62%)	0.4 (0.2-0.98)	0.022
Estadio de Fontaine III	17 (28%)	9 (23%)	1.4 (0.5-3.6)	N.S.
Estadio de Fontaine IV	18 (30%)	6 (15%)	2.4 (0.9-7.3)	0.045
Arteriopatías previas,				
Enfermedad coronaria previa	14 (23%)	7 (18%)	1.4 (0.5-4.2)	N.S.
Enfermedad cerebrovascular	17 (28%)	2 (5.0%)	7.4 (1.8-50)	0.001
Cirugía reciente en EEII,				
Amputación	7 (16%)	3 (9.1%)	1.9 (0.5-8.0)	N.S.
Bypass, angioplastia y/o stent	20 (33%)	18 (45%)	0.6 (0.3-1.4)	N.S.
Niveles séricos (media\pmDE),				
Creatinina (mg/dL)	1.4 \pm 1.1	1.2 \pm 0.3	-	N.S.
Colesterol total(mg/dL)	194 \pm 52	197 \pm 61	-	N.S.
Colesterol-LDL (mg/dL)	121 \pm 37	130 \pm 46	-	N.S.
Colesterol-HDL (mg/dL)	44 \pm 11	47 \pm 13	-	N.S.
Triglicéridos (mg/dL)	138 \pm 98	133 \pm 85	-	N.S.
Glucosa (mg/dL)	137 \pm 64	124 \pm 48	-	N.S.
Fármacos,				
Antiagregantes plaquetarios	52 (87%)	34 (85%)	1.1 (0.3-3.7)	N.S.
Anticoagulantes	10 (17%)	10 (25%)	0.6 (0.2-1.7)	N.S.
Beta-bloqueantes	7 (12%)	7 (18%)	0.6 (0.2-2.0)	N.S.
Calcio-antagonists	19 (32%)	10 (25%)	1.4 (0.6-3.5)	N.S.
IECA	22 (37%)	13 (33%)	1.2 (0.5-2.9)	N.S.
ARAI	14 (23%)	4 (10%)	2.7 (0.9-10)	0.047
Diuréticos	27 (45%)	14 (35%)	1.5 (0.7-3.5)	N.S.
Estatinas	31 (52%)	20 (50%)	1.1 (0.5-2.4)	N.S.
Insulina	18 (30%)	11 (28%)	1.1 (0.5-2.8)	N.S.
Antidiabéticos orales	21 (35%)	8 (20%)	2.1 (0.8-5.8)	N.S.

Cinco pacientes han presentado una estenosis superior al 50% bilateral; la disminución en sus niveles de aclaramiento de creatinina no ha sido signifi-

cativamente diferente ($2.0 \pm 19\%$, de 47 ± 31 a 44 ± 19 mL/min) respecto de los pacientes sin estenosis renal.

Además, el porcentaje de pacientes que desarrollan una insuficiencia renal severa ($\text{ClCr} < 30$ mL/min) durante los doce meses que dura el estudio es similar en los que tienen estenosis renal (del 15 al 17%) y en los que no la tienen (del 7.5% al 12%). (*Tabla 3*)

2.2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Durante el estudio han sido similares las cifras de tensión en los pacientes con o sin estenosis de la arteria renal, tanto la tensión sistólica (139 ± 16 vs 139 ± 22) como la diastólica (69 ± 8.9 vs 71 ± 12). Y no se han apreciado diferencias en el número de fármacos antihipertensivos en estos dos grupos (1.8 ± 1.0 vs 1.6 ± 0.8 ; p NS). (*Tabla 3*)

2.3 EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES

Veintitrés pacientes (38%) con estenosis de la arteria renal han presentado un evento mayor cardiovascular; 1 infarto de miocardio, 4 accidentes cerebrovasculares, 19 isquemias críticas de extremidades y 4 muertes cardiovasculares.

Mientras que en el grupo de pacientes sin estenosis renal han sido ocho (20%) los que han presentado un evento mayor cardiovascular; 1 accidente cerebrovascular, 6 isquemias críticas 1 muerte cardiovascular.

El número de eventos cardiovasculares es mayor que el número de pacientes porque varios de ellos han presentado más de un evento.

La isquemia crítica como evento cardiovascular se ha presentado más frecuentemente de forma significativa en el grupo de estenosis renal (32 vs 15%; OR 2.6, IC 95% 0.95-7.8, $p = 0.031$).

Tabla 3: Resultados a 12 meses según la presencia o ausencia de estenosis renal.

	ER (N=60)	No ER (N=40)	Odds ratio (IC 95%)	P
Pacientes, N	60	40		
Número de visitas (\pm DE)	4.4 \pm 1.3	4.7 \pm 1.4	-	N.S.
Presión arterial,				
Tensión sistólica (mm Hg \pm DE)	139 \pm 16	139 \pm 22	-	N.S.
Tensión diastólica (mm Hg \pm DE)	69 \pm 8.9	71 \pm 12	-	N.S.
Número de fármacos antihipertensivos	1.8 \pm 1.0	1.6 \pm 0.8	-	N.S.
Hipertensión renovascular	5 (8.3%)	0	-	0.036
Función renal,				
Nefropatía isquémica	2 (3.3%)	0	-	N.S.
CLCr (mL/min) basal	55 \pm 22	67 \pm 24	-	0.013
CLCr (mL/min) final	51 \pm 21	66 \pm 25	-	<0.001
% disminución CLCr (\pm DE)	2.7 \pm 18	0.9 \pm 16	-	N.S.
Pacientes con CLCr<30 mL/min basal	9 (15%)	3 (7.5%)	2.2 (0.6-10)	N.S.
Pacientes con CLCr<30 mL/min 12 meses	10 (17%)	5 (12%)	1.4 (0.4-4.9)	N.S.
Resultados a 12 meses,*				
Infarto de miocardio	1 (1.7%)	0	-	N.S.
Ictus isquémico	4 (6.7%)	1 (2.5%)	2.8 (0.3-71)	N.S.
Isquemia crítica de EEII,	19 (32%)	6 (15%)	2.6 (0.95-7.8)	0.031
Amputación	11 (18%)	3 (7.5%)	2.7 (0.8-13)	0.068
By-pass	7 (12%)	3 (7.5%)	1.6 (0.4-8.2)	N.S.
Muerte vascular	4 (6.7%)	1 (2.5%)	2.8 (0.3-71)	N.S.
Mortalidad global	6 (10%)	4 (10%)	1.0 (0.3-4.3)	N.S.
Eventos cardiovasculares mayores	23 (38%)	8 (20%)	2.5 (0.98-6.6)	0.027
Tasa de incidencia [†]	55 (36-81)	24 (11-46)	2.3 (1.03-5.4)	0.020

* Algunos pacientes presentan más de 1 evento cardiovascular mayor

[†] Incidencia de eventos cardiovasculares mayores por 100 pacientes-año

En términos absolutos el porcentaje de eventos en el grupo de estenosis renal es significativamente mayor que en el grupo de no estenosis (38 vs 20%; OR 2.5, IC 95% 0.98-6.6, $p = 0.027$)

Además, la incidencia global en el grupo de estenosis renal es de 55 (IC 95%, 36-81) eventos mayores por 100 pacientes-año, que es significativamente mayor que los 24 (IC 95%, 11-46) de los que no tienen estenosis renal. (Tabla 3)

3. ANÁLISIS COMPARATIVO DE ESTENOSIS RENAL SEVERA vs MODERADA vs LIGERA vs NO ESTENOSIS.

3.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Se ha realizado un análisis dividiendo los pacientes en varios grupos según el grado de estenosis renal. Así distinguimos cuatro grupos; no estenosis (normal o estenosis < 20%), estenosis renal ligera (20-50%), moderada (51-75%) o severa (> 75%), con 40,32,16 y 12 individuos respectivamente.

No ha habido diferencias en el número de visitas realizadas durante los doce meses de seguimiento.

Los que tienen una estenosis moderada o severa son de mayor edad ($p < 0.01$) y tienen antecedentes de enfermedad cerebrovascular más frecuentemente respecto de los que tienen una estenosis ligera o no tienen estenosis. Además los que tienen una estenosis moderada son más frecuentemente diabéticos y tienen un grado de isquemia en las extremidades inferiores más severo ($p < 0.01$).

No existen diferencias sin embargo respecto a la presencia o no de hipertensión arterial ni en las cifras medias de tensión sistólica o diastólica entre los diferentes grupos. (*Tabla 4*)

3.2 FUNCIÓN RENAL

Se han hallado unas cifras de aclaramiento de creatinina inversamente proporcionales al grado de estenosis renal, es decir a mayor grado de estenosis menor aclaramiento tanto al inicio como al final del seguimiento con unas

diferencias significativas para el grupo de estenosis severa ($p < 0.01$). Por lo tanto hay una asociación entre el grado de estenosis renal y la severidad de la insuficiencia renal. (Tabla 5)

Tabla 4: Características clínicas según la severidad de la estenosis renal.

	Severa	Moderada	Leve	No estenosis
Pacientes, N	12	16	32	40
Número de visitas (\pm DE)	4.5 \pm 1.3	4.3 \pm 1.5	4.5 \pm 1.2	4.7 \pm 1.4
Características clínicas,				
Género (hombres)	8 (67%)	12 (75%)	25 (78%)	34 (85%)
Edad (media años \pm DE)	76 \pm 7.7 [†]	74 \pm 8.0 [†]	69 \pm 9.2	65 \pm 11
Peso (media kg \pm DE)	65 \pm 11	69 \pm 10	70 \pm 12	72 \pm 13
Factores de riesgo,				
Diabetes mellitus	4 (33%)	12 (75%) [†]	20 (63%) [*]	14 (35%)
Hipertensión	9 (75%)	9 (56%)	23 (72%)	23 (58%)
Severidad de la EAP,				
Grado II Fontaine	5 (42%)	4 (25%) [*]	16 (50%)	25 (62%)
Grado III Fontaine	3 (25%)	4 (25%)	10 (31%)	9 (23%)
Grado IV Fontaine	4 (33%)	8 (50%) [†]	6 (19%)	6 (15%)
Extensión arteriopatía,				
Enfermedad coronaria previa	3 (25%)	3 (19%)	8 (25%)	7 (18%)
Enfermedad cerebrovascular previa	5 (42%) [†]	6 (38%) [†]	6 (17%)	2 (5.0%)
Exploración física,				
Tensión sistólica (mm Hg \pm DE)	139 \pm 15	138 \pm 17	139 \pm 18	139 \pm 22
Tensión diastólica (mm Hg \pm DE)	70 \pm 6.5	68 \pm 8.8	68 \pm 9.9	71 \pm 12

Comparación entre pacientes con diferentes grados de estenosis renal y aquellos sin estenosis: ^{*} $p < 0.05$, [†] $p < 0.01$, [‡] $p < 0.001$.

A pesar de ello no se han hallado diferencias en la disminución de la función renal al final del seguimiento. Ni tampoco en el porcentaje de pacientes con insuficiencia renal severa ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$) al inicio o al final de los 12 meses de seguimiento. (Tabla 5)

3.3 EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES

Se han apreciado diferencias entre los grupos en el número global de nuevos eventos cardiovasculares y particularmente en la aparición de nuevas isquemias críticas durante el seguimiento ($p < 0.05$).

La incidencia de eventos cardiovasculares mayores por 100 pacientes-año presenta cierta correlación con la severidad de la estenosis renal ($p < 0.05$).

Tabla 5: Función renal y eventos cardiovasculares a los 12 meses de seguimiento

	Severa	Moderada	Leve	No estenosis
Función renal,				
ClCr (mL/min) basal	43±17 [†]	57±19	58±24	67±24
ClCr (mL/min) final	42±22 [†]	54±18*	55±22*	66±25
% disminución ClCr (± DE)	0.5±14	4.0±21	2.3±16	0.9±16
Pacientes ClCr<30 mL/min basal	3 (25%)	2 (12%)	4 (12%)	3 (7.5%)
Pacientes ClCr<30 mL/min a los 12 meses	3 (25%)	3 (19%)	4 (12%)	5 (12%)
Resultados a 12 meses				
Infarto de miocardio	1 (8.3%)	0	0	0
Ictus isquémico	1 (8.3%)	1 (6.3%)	2 (6.3%)	1 (2.5%)
Isquemia crítica,	3 (25%)	4 (25%)	12 (38%)*	6 (15%)
Amputación	2 (17%)	3 (19%)	6 (19%)	3 (7.5%)
Muerta cardiovascular	1 (8.3%)	1 (6.3%)	2 (6.3%)	1 (2.5%)
Mortalidad global	2 (17%)	2 (13%)	2 (6.3%)	4 (10%)
Eventos cardiovasculares mayores	5 (42%)	5 (31%)	13 (41%)*	8 (20%)
Incidencia ECM por 100 pacientes-año	73 (27-162)*	49 (18-108)	53 (30-89)*	24 (11-46)

Comparación entre pacientes con diferentes grados de estenosis renal y aquellos sin estenosis: * $p < 0.05$, [†] $p < 0.01$, [‡] $p < 0.001$.

4. RIESGO PARA DESARROLLAR UN EVENTO CARDIOVASCULAR MAYOR.

Con el objetivo de hallar posibles factores de riesgo para desarrollar eventos cardiovasculares se ha realizado un análisis separando los pacientes en dos grupos; los que sí los han desarrollado durante los doce meses de seguimiento del estudio y los que no, siendo 31 y 69 respectivamente.

Se ha realizado un análisis univariante donde se pone de manifiesto que han presentado eventos cardiovasculares mayores más frecuentemente las mujeres, los mayores de 70 años, los diabéticos, los que tienen hipertensión, una arteriopatía periférica más severa (estadios III o IV de Fontaine) y los que tienen una estenosis renal. (Tabla 6)

Tabla 6: Análisis univariante del riesgo de desarrollar un evento cardiovascular mayor durante el seguimiento.

	Sí (n = 31)	No (n = 69)	Odds Ratio (IC 95%)	p
Características clínicas,				
Sexo (hombres)	19 (61%)	60 (87%)	0.2 (0.1-0.7)	0.004
Edad >70 años	21 (67%)	34 (49%)	2.2 (0.9-5.3)	0.086
Peso corporal >70 kg	13 (42%)	33 (48%)	0.8 (0.3-1.9)	N.S.
Factores de riesgo,				
Fumadores	5 (16%)	13 (19%)	0.8 (0.3-2.6)	N.S.
Diabetes mellitus	21 (68%)	29 (42%)	2.9 (1.2-7.1)	0.017
Hipertensión	24 (77%)	40 (58%)	2.5 (0.9-6.6)	0.061
Severidad de la EAP,				
Grado II Fontaine	11 (36%)	39 (57%)	0.4 (0.2-1.0)	0.052
Grado III Fontaine	11 (36%)	15 (22%)	2.0 (0.8-5.0)	N.S.
Grado IV Fontaine	9 (29%)	15 (22%)	1.5 (0.6-3.9)	N.S.
Estenosis arteria renal,				
Sí	23 (74%)	37 (54%)	2.5 (0.98-6.6)	0.028
Extensión arteriopatía,				
Enfermedad coronaria previa	7 (23%)	14 (20%)	1.1 (0.4-3.2)	N.S.
Enf. cerebrovascular previa	9 (29%)	10 (15%)	2.4 (0.9-6.7)	0.087
Cirugía previa en EEII,				
Sí	14 (45%)	39 (57%)	0.6 (0.3-1.5)	N.S.

Es pues importante destacar que tres cuartas partes de los pacientes que han presentado un evento cardiovascular mayor en el año de seguimiento tienen una estenosis de la arteria renal.

Y también es interesante resaltar el hecho de que el 38% (23/60) de los pacientes con una estenosis renal han presentado un evento cardiovascular mayor durante los primeros 12 meses de seguimiento.

Por lo que respecta a los demás factores introducidos en el análisis como son los datos de la exploración, la función renal o el colesterol no se han hallado diferencias.

En cuanto a los fármacos que toman los pacientes, casi la mitad de los que han presentado algún evento toma antidiabéticos orales, frente a una quinta parte en el grupo de los que no han presentado eventos (45% vs 22%; OR 3.0, IC 95% 1.2-7.4; $p = 0.017$) (Tabla 7).

Éste es un resultado esperable ya que los pacientes con estenosis de la arteria renal son más frecuentemente diabéticos y por lo tanto es lógico que tomen más antidiabéticos orales que los que no tienen estenosis renal.

Tabla 7: Análisis univariante del riesgo de desarrollar un evento cardiovascular mayor durante el seguimiento.

	Sí (n = 31)	No (n = 69)	Odds Ratio (95% CI)	p
Exploración física,				
Ritmo sinusal	26 (84%)	60 (91%)	0.5 (0.1-1.9)	N.S.
TS media >140 mmHg	14 (45%)	36 (52%)	0.8 (0.3-1.8)	N.S.
TD media >90 mmHg	0	5 (7.2%)	-	N.S.
Niveles séricos,				
Aclaramiento creatinina <60 mL/min	19 (61%)	32 (48%)	1.7 (0.7-4.1)	N.S.
Colesterol >190 mg/dL	15 (50%)	31 (46%)	1.2 (0.5-2.7)	N.S.
Fármacos,				
Antiagregantes	24 (77%)	62 (90%)	0.4 (0.1-1.2)	N.S.
Anticoagulantes	8 (26%)	12 (17%)	1.7 (0.6-4.6)	N.S.
Beta-bloqueantes	4 (13%)	10 (15%)	0.9 (0.3-3.0)	N.S.
Antagonistas del calcio	10 (32%)	19 (18%)	1.3 (0.5-3.1)	N.S.
ARAII	4 (13%)	14 (20%)	0.6 (0.2-1.9)	N.S.
IECA	13 (42%)	22 (32%)	1.5 (0.6-3.7)	N.S.
Diuréticos	14 (45%)	27 (39%)	1.3 (0.5-3.0)	N.S.
Estatinas	17 (55%)	34 (49%)	1.2 (0.5-2.9)	N.S.
Insulina	12 (39%)	17 (25%)	1.9 (0.8-4.8)	N.S.
Antidiabéticos orales	14 (45%)	15 (22%)	3.0 (1.2-7.4)	0.017

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La relevancia clínica de las estenosis renales descubiertas incidentalmente en pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática no ha sido bien investigada. La mayor parte de los trabajos disponibles han utilizado la frecuente asociación de la estenosis de la arteria renal con la enfermedad coronaria para justificar algún tipo de cribado sobre esta patología^{1,73,79, 87,233}.

En la literatura se manejan además dos conceptos que no significan exactamente lo mismo y que a veces se confunden. Uno es la "estenosis renal incidental", es decir la que se descubre casualmente en el contexto del estudio de una arteriopatía periférica o coronaria. Y el otro es la "estenosis renal de alta sospecha" o estenosis renal en el estudio de una insuficiencia renal o hipertensión renovascular. La diferencia más importante es que la incidental tiene una escasa tendencia a progresar a insuficiencia renal terminal²¹⁵.

Actualmente, los datos indican que estaría justificado realizar un cribado de arteriosclerosis renal a todos aquellos pacientes que son sometidos a un cateterismo por su arteriopatía periférica o su coronariopatía por la elevada prevalencia de estenosis renal incidental. Y quizá también se debería aplicar algún tipo de cribado no invasivo a aquellos pacientes con determinados factores de riesgo de arteriosclerosis²³⁴.

El patrón clínico de comportamiento de los pacientes afectados de arteriosclerosis coronaria (aquellos pacientes afectados de una arteriosclerosis sintomática cuya primera manifestación es en el territorio coronario) es diferente de los arteriopatías periféricas tanto por factores de riesgo como por tendencia a afectar a las arterias renales y al funcionalismo renal²³⁵. De ahí que

los resultados de los estudios sean diferentes según los criterios de selección. Además los arteriopatías periféricas tienen mayor tendencia a presentar complicaciones graves a corto plazo en forma de eventos cardiovasculares mayores.

Se han encontrado un 21% de mujeres en nuestra serie. La proporción de varones y mujeres en las series publicadas de pacientes arteriosclerosos varía entre el 50 y el 90% de varones^{107,111,145,153}. Las mujeres suelen ser en su mayoría diabéticas y este dato puede hacer que a mayor porcentaje de mujeres se incremente la prevalencia de diabetes. En nuestro caso, aunque no es muy elevado, si lo comparamos con otros estudios, sí que lo es el de diabetes, que constituye el 50% de los casos. Esto podría haber condicionado los resultados.

Pero aunque la prevalencia hallada ha sido alta (del 50%), no difiere excesivamente de otras series de pacientes afectados de arteriopatía periférica donde en muchos casos supera el 40% y además siempre es superior que en las cohortes de sujetos con coronariopatía²³⁶ o con cualquier otra manifestación de arteriosclerosis.

Los datos de este estudio prospectivo, obtenidos de una serie consecutiva de pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática revelan que aquellos que tienen una estenosis renal de base son de mayor edad, tienen una mayor prevalencia de diabetes mellitus, una arteriopatía periférica más severa y una peor función renal que aquellos que no tienen estenosis renal.

Por lo que respecta a la edad, los sujetos que tienen estenosis renal son mayores; nuestros resultados coinciden con los de la mayoría de los autores³.

,104,107,144,146. Esto, además de coincidente con casi todos los trabajos, parece lógico ya que la presencia de una estenosis de la arteria renal implica más extensión y gravedad de la arteriosclerosis y por lo tanto más tiempo de evolución de la enfermedad en la mayor parte de los casos. Por ello la edad avanzada se constituye como un factor predictor de arteriosclerosis renal²³⁷.

Sí que se han hallado diferencias en la severidad de la isquemia periférica según la presencia o no de estenosis renal, de tal forma que los pacientes que presentan estenosis de la arteria renal tienen más frecuentemente estadios IV de Fontaine. No hemos hallado ningún estudio que analice este hecho. Sí que se ha relacionado con una mayor extensión de la arteriopatía periférica pero esto no implica necesariamente un grado más elevado de Fontaine.

Curiosamente, no se han encontrados diferencias en las cifras medias de presión arterial o en el número de fármacos antihipertensivos entre los pacientes con o sin estenosis renal. Algunos autores han resaltado el hecho de que identificar la presencia de una estenosis renal es bastante diferente del hecho de identificar una verdadera hipertensión renovascular^{215,238}. Además, desde la introducción de los inhibidores del enzima conversor de la angiotensina y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, algunos trabajos han revelado que puede haber un buen control de la presión arterial, una baja tasa de progresión de la enfermedad renal y una mejora de la supervivencia en los pacientes con hipertensión renovascular²³⁹⁻²⁴³. Así, muchos pacientes tratados con fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina que tienen además una estenosis renal probablemente no son identificados nunca²⁴⁴. Curiosamente muchos pacientes con arteriopatía periférica y este-

nosis renal no conocida toman IECA por cardiopatía o hipertensión. A pesar de haber patología en la renal contralateral no siempre provoca un fallo renal²⁴⁵.

Que no haya diferencias en las cifras medias de presión arterial es un hallazgo, por otra parte, relativamente frecuente en la literatura, tanto en pacientes con arteriopatía periférica como en el resto con diversas manifestaciones de arteriosclerosis^{11,78,87,106,120,122,130}. Los argumentos para justificar este hallazgo ya han sido expuestos en la introducción y se refieren al hecho de que entre una estenosis de la arteria renal y la hipertensión no hay una relación causal. Hay varios factores que interactúan como son la activación del eje renina-angiotensina, la compensación por parte del riñón contralateral, el estado del parénquima renal o la toma de IECA o ARAII (que supone en nuestra serie el 35 y 18% de pacientes respectivamente).

Está demostrado que el tabaquismo es extraordinariamente frecuente en los sujetos que padecen arteriosclerosis y que contribuye al desarrollo y empeoramiento de los síntomas de la arteriosclerosis. Sin embargo, el porcentaje de fumadores de la serie ha sido del 18% que es bajo y además no ha habido diferencias entre los que tienen estenosis renal y los que no a pesar de que hay trabajos que afirman lo contrario²⁴⁶. Probablemente esto es debido a que la mayoría de los pacientes que han participado en el estudio ya tenían varios factores de riesgo de arteriosclerosis y por lo tanto ya los estaban tratando, entre ellos la abstinencia del tabaco. Hay que tener en cuenta que el 10% habían sido sometidos a una amputación previamente y el 38% a alguna técnica de revascularización.

Sí que han habido diferencias en cuanto al antecedente de enfermedad cerebro-vascular previa que es más frecuente en los que tienen estenosis re-

nal que en los que no. Y además, es más frecuente en los que tienen estenosis renal moderada o severa respecto de los que la tienen ligera o no tienen. Este dato confirma que la estenosis arteriosclerótica de la arteria renal es un marcador de afectación de otros territorios y por tanto de extensión y gravedad de la enfermedad. Dato que por otra parte está suficientemente refrendado en la literatura^{114,115,117}.

Sí que han aparecido diferencias en las cifras basales de creatinina sérica y en las cifras al final del seguimiento.

Sin embargo, no se han hallado diferencias en el empeoramiento de la función renal entre los pacientes con o sin estenosis renal. Incluso aquellos con una estenosis severa bilateral tienen un empeoramiento similar.

Estos hallazgos están en consonancia con los encontrados en dos estudios retrospectivos y en uno prospectivo^{11,10,213} que se centran en la historia natural de la estenosis renal en los pacientes con arteriopatía periférica. Otro trabajo prospectivo corrobora estos datos y afirma que los pacientes con estenosis renales severas tratados solo médicamente tienen un buen control de la tensión arterial y muy poca tendencia a desarrollar insuficiencia renal terminal. Sin embargo estos pacientes sí que tienen gran predisposición a padecer eventos cardiovasculares²⁴⁷.

Por consiguiente, durante los doce meses de seguimiento no han habido diferencias significativas en el grado de empeoramiento de la función renal o en el control de la tensión arterial.

En el análisis univariado se ha puesto de manifiesto una mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes con estenosis renal,

pero esto se puede explicar por el factor de confusión que supone el sexo femenino y la diabetes, ya que no se confirma en el análisis multivariante.

Como este trabajo es un estudio observacional donde los pacientes no son sometidos a intervenciones, no se pueden realizar unas recomendaciones de tratamiento basadas solamente en estos datos. Sin embargo, se puede sugerir que ya que la función renal se mantiene estable a lo largo del tiempo y los pacientes son asintomáticos desde el punto de vista renal, la terapia más apropiada en los pacientes con arteriopatía periférica y estenosis renal debería ser expectante^{203,248-251}.

Además parece que incluso aquellos pacientes con hipertensión renovascular y estenosis renal superior al 80% que son tratados satisfactoriamente por métodos quirúrgicos o endovasculares tienen una mortalidad a 3 años del 15% siendo esta mortalidad de causa cardiovascular en el 80% de los casos²⁵².

Aunque una aceleración de la insuficiencia renal debería obligar a una reevaluación de los pacientes. Debido a los contradictorios resultados obtenidos con las técnicas de revascularización, son necesarios estudios prospectivos y randomizados en diferentes modalidades de tratamiento para dilucidar cuál será el tratamiento más adecuado.

En nuestra experiencia la única diferencia en los resultados obtenidos en los pacientes con enfermedad arterial periférica con o sin estenosis renal es una mayor incidencia en la aparición de eventos cardiovasculares mayores (principalmente isquemias críticas en extremidades). Sin embargo, esto parece que es debido a la presencia de otras covariables como son el sexo femenino y la diabetes en los pacientes con estenosis renal.

Estos datos no están en concordancia con los del Cardiovascular Health Study, donde la presencia de estenosis renal se vio asociada con un incremento del riesgo de eventos adversos coronarios independientemente de los efectos de los factores de riesgo de arteriosclerosis¹⁸⁷. Esta discrepancia puede ser atribuida probablemente a la diferente población seleccionada: 100 pacientes en el presente estudio y 897 pacientes en el *Cardiovascular Health Study*.

En un estudio retrospectivo reciente la estenosis renal incidental está independientemente asociada con una mayor mortalidad en los pacientes con enfermedad arterial periférica³. Desafortunadamente los autores no informan de las causas de muerte.

En nuestro estudio, los sesgos de selección son evitados incluyendo pacientes consecutivos que son remitidos para estudio a nuestro centro, pero tiene las limitaciones de los pacientes remitidos.

Primero, debido al pequeño número de pacientes, no se obtiene la potencia estadística suficiente para detectar diferencias significativas en el empeoramiento de la función renal entre los diferentes subgrupos durante los doce meses de seguimiento. Desafortunadamente, el número de pacientes que se necesitan para mostrar una reducción significativa en la función renal o en el control de la hipertensión no puede ser alcanzada en ausencia de un extenso estudio multicéntrico.

Segundo, como estudio observacional que es, el trabajo no está diseñado para responder cuestiones relativas a la eficacia o seguridad de las diferentes modalidades de tratamiento.

Tercero, debido a que el grado de estenosis de la arteria renal se determina sólo al inicio del estudio no se puede asegurar que los pacientes sin

estenosis renal inicialmente continúen sin estenosis durante y al final del año de seguimiento.

Cuarto, la influencia de otros factores de riesgo potenciales para la arteriosclerosis (como las estatinas u otros no analizados)²⁵³⁻²⁵⁶ pueden también haber condicionado los resultados.

A pesar de estas limitaciones, nuestros datos revelan que los pacientes con estenosis de la arteria renal y enfermedad arterial periférica no parece que tengan un excesivo riesgo de empeoramiento de su función renal, ni dificultades para el control de la presión arterial o un excesivo riesgo de presentar eventos cardiovasculares mayores.

Finalmente, hay que tener en cuenta que en el Reino Unido el grupo de pacientes mayor de 60 años es el que ha experimentado una expansión considerable en los últimos años y además si esta tendencia continúa, la importancia de la enfermedad arteriosclerótica de la arteria renal se verá mucho más magnificada en el futuro²⁵⁷.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Primera, la prevalencia de la estenosis de la arteria renal no conocida es del 60% en los pacientes afectados de arteriopatía periférica crónica grave.

Segunda, los pacientes con arteriopatía periférica crónica grave que presentan una estenosis de la arteria renal son mayores, tienen más frecuentemente diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad cerebrovascular que los que no tienen estenosis renal.

Tercera, los que tienen estenosis renal tienen niveles de creatinina basales superiores a los que no la tienen.

Cuarta, el empeoramiento de la función renal no es mayor en los pacientes con estenosis renal que en los que no la tienen tras 12 meses de seguimiento.

Quinta, los niveles de tensión arterial no son diferentes en los sujetos con o sin estenosis renal.

Sexta, el número de fármacos hipotensores no es diferente entre los pacientes con estenosis renal y los que no la tienen.

Séptima, los que tienen estenosis renal presentan más frecuentemente eventos cardiovasculares mayores durante el primer año respecto de los que

no tienen estenosis, pero ello se explica porque son mayores y tienen diabetes más a menudo.

Octava, la mortalidad al cabo de un año no es diferente en los pacientes con o sin estenosis de la arteria renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB. Severity of renovascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. **Kidney Int** 2001; 60: 1490-1497.
2. Conlon PJ, Athirakul K, Kovalik E, Schawb SJ, Crowley J, Stack R, McCants CB, Mark DB, Bashore TM, Albers F. Survival in renal vascular disease. **J Am Soc Nephrol** 1998 ; 9 :252-256.
3. Mui KW, Sleswijk M, van den Hout H, van Baal J, Navis G, Woittiez AJ. Incidental renal artery stenosis is an independent predictor of mortality in patients with peripheral vascular disease. **J Am Soc Nephrol** 2006; 17:2069-2074
4. Levey AS, Coresh J, Balf E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney fundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **Ann Intern Med** 2003; 139: 139-147.
5. Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease. ACC/AHA 2005 Practice guidelines for the treatment of patients with peripheral arterial disease (Lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). **Circulation** 2006; 113: e463-e654.
6. L. Norgren,^a W.R. Hiatt,^b J.A. Dormandy, M.R. Nehler, K.A. Harris, and F.G.R. Fowkes on behalf of the TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). **J Vasc Surg** 2007; 45(1) supplement: S5A-S67A.
7. Przewlocki T, Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Kopec G, Rubis P, Pasowicz M, Musialek P, Kostkiewicz M, Kozanecki A, Stompor T, Sulowicz W, Sokolowski A. Prevalence and prediction of renal artery stenosis in patients with coronary and supraaortic artery atherosclerotic disease. **Nephrol Dial Transplant** 2008; 23: 580-585.
8. Yamashita T, Ito F, Iwakiri N, Mitsuyama H, Fujii S, Kitabatake A. Prevalence and predictors of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. **Hypertens Res** 2002; 25:553-557.
9. Crowley JJ, Santos RM, Peter RH, Puma JA, Schwab SJ, Phillips HR, Stack RS, Conlon PJ. Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. **Am Heart J** 1998; 136: 913-918.

10. *Leertouwer TC, Pattynama P, van den Berg-Huysmans A.* Incidental renal artery stenosis in peripheral vascular disease: a case for treatment?. **Kidney Int** 2001; 59: 1480-1483.
11. *Iglesias JI, Hamburger RJ, Feldman L, Kaufman JS.* The natural history of incidental renal artery stenosis in patients with aortoiliac vascular disease. **Am J Med** 2000; 109: 642-647.
12. *Missouris CG, Buckenham T, Cappuccio FP, MacGregor GA.* Renal artery stenosis: a common and important problem in patients with peripheral vascular disease. **Am J Med** 1994; 96: 10-14.
13. *Riambau V, Guerrero F, Montaña X, Gilabert R.* Aneurisma de aorta abdominal y enfermedad vascular renal. **Rev Esp Cardiol** 2007; 60(6):639-654.
14. *Farmer CHT, Cook GJR, Blake GM, Reidy J, Scoble E.* Individual kidney function in atherosclerotic nephropathy is not related to the presence of renal artery stenosis. **Nephrol Dial Transplant** 1999; 14: 2880-2884.
15. *Textor SC, Wilcox CS.* Renal Artery Stenosis: A Common, Treatable Cause of Renal Failure? **Annu Rev Med** 2001; 52: 421-442.
16. *Bloch MJ, Basile J.* Diagnosis and Management of Renovascular Disease and Renovascular Hypertension. **J Clin Hypertens** 2007; 9: 381-389.
17. *Swartbol P, Pärsson H, Thorvinger B, Norgren L.* To what extent does peripheral vascular disease and hypertension predict renal artery stenosis? **Int Angiol** 1994; 13: 109-114.
18. *O'Hare AM, Bertenthal D, Shlipak MG, Sen S, Chren MM.* Impact of renal insufficiency on mortality in advanced lower extremity peripheral arterial disease. **J Am Soc Nephrol** 2005; 16: 514-519.
19. *O'Hare AM, Sidawy AN, Feinglass J, Merine KM, Daley J, Khuri S, Henderson WG, Johansen KL.* Influence of renal insufficiency on limb loss and mortality after initial lower extremity surgical revascularization. **J Vasc Surg** 2004; 39: 709-716.
20. *O'Hare AM, Feinglass J, Sidawy AN, Bacchetti P, Rodriguez RA, Daley J, Khuri S, Henderson WG, Johansen KL.* Impact of renal insufficiency on short-term morbidity and mortality after lower extremity revascularization: data from the department of veterans affairs' National Surgical Quality Improvement Program. **J Am Soc Nephrol** 2003; 14:1287-1295.

21. *Wright JR, Shurrab AE, Cheung C, Waldek S, O'Donoghue DJ, Foley RN, Mamtara H, Kalra PA.* A prospective study of the determinants of renal functional outcome and mortality in atherosclerotic renovascular disease. **Am J Kidney Dis** 2002; 39: 1153-1161.
22. *Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S, for the HOPE Investigators.* Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. **Ann Intern Med** 2001; 134:629-636.
23. *Ix JH, Mercado N, Shlipak MG, Lemos PA, Boersma E, Lindeboom W, O'Neil WW, Wjins W, Serruys PW.* Association of chronic kidney disease with clinical outcomes after coronary revascularization: the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS). **Am Heart J** 2005; 149: 512-519.
24. *Zeller T.* Is survival of patients with atherosclerotic renal artery stenosis affected by different predictors compared to other atherosclerosis manifestations? (editorial comment). **Catheter Cardiovasc Interv** 2007; 69: 1046-1047.
25. *Fava C, Minuz P, Patrignani P, Morganti A.* Renal artery stenosis and accelerated atherosclerosis: which comes first? **J Hypertens** 2006; 24: 1687-1696.
26. *Safian RD, Textor SC.* Renal artery stenosis. **N Engl J Med** 2001; 344: 431-442.
27. *Haller C.* Atherosclerotic renal artery stenosis: conservative versus conventional management. **Heart** 2002; 88:193-197.
28. *Tobe SW, Burgess E, Lebel M.* Atherosclerotic renovascular disease. **Can J Cardiol** 2006; 22(7): 623-628.
29. *Haimovici H, Zinicola N.* Experimental renal-artery stenosis Diagnostic significance of arterial hemodynamics. **J Cardiovasc Surg** 1962; 3: 259-262.
30. *Runddback JH, Sacks D, Kent KC, Cooper C, Jones D, Murphy T, et col.* Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials. **Circulation** 2002; 106: 1572-1585.
31. *Nakamura S, Iihara K, Matayoshi T, Yasuda H, Yoshihara F, Kamide K, Horio T, Miyamoto S, Kawano Y.* The incidence and risk factors of renal artery stenosis in patients with severe carotid artery stenosis. **Hypertens Res** 2007; 30: 839-844.

32. Pearce JD, Craven BL, Craven TE, Piercy KT, Stafford JM, Edwards MS, Hansen KJ. Progression of atherosclerotic renovascular disease: a prospective population-based study. **J Vasc Surg** 2006; 44: 955-963.
33. Edwards MS, Hansen KJ, Craven TE, Cherr GS, Bleyer AJ, Burke GL, Dean RH. Relationship between renovascular disease, blood pressure, and renal function in the elderly: a population-based study. **Am J Kidney Dis** 2003; 41: 990-996.
34. Hansen KJ, Edwards MS, Craven T.E, Cherr G.S, Jackson S.A, Appel R.G, Burke G.L, Dean R.H. Prevalence of renovascular disease in the elderly: A population-based study. **J Vasc Surg** 2002; 36:443-451.
35. Olin JW, Melia M, Young JR, Graor RA, Risius B. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. **Am J Med** 1990; 88(1N):46N-51N.
36. Dzielinska Z, Januszewicz A, Demkow M, Makowiecka-Ciesla M, Prejbisz A, Naruszewicz M, Nowicka G, Kadziela J, Zielinski T, Florczak E, Janas J, Januszewicz M, Ruzyllo W. Cardiovascular risk factors in hypertensive patients with coronary artery disease and coexisting renal artery stenosis. **J Hypertens** 2007; 25: 663-670.
37. Drieghe B, Madaric J, Sarno G, Manoharan G, Bartunek J, Heyndrickx GR, Pijls N, De Bruyne B. Assessment of renal artery stenosis: side-by-side comparison of angiography and duplex ultrasound with pressure gradient measurements. **Eur Heart J** 2008; 29: 517-524.
38. White CJ, Jaff MR, Haskal ZJ, Jones DJ, Olin JW, Rocha-Singh KJ, Rosenfield KA, Rundback JH, Linas SL. Indications for renal arteriography at the time of coronary arteriography. **Circulation** 2006; 114: 1892-1895.
39. Rigatelli Gianluca, Rigatelli Giorgio. Assessing the appropriateness and increasing the yield of renal angiography in patients undergoing coronary angiography: a scoring system. **Int J Cardiovasc Imag** 2006; 22:135-139.
40. Boudewijn G, Vasbinder C, Nelemans PJ, Kessels AGH, et al, for the Renal Artery Diagnostic Imaging Study in Hypertension (RADISH) Study Group. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. **Ann Intern Med** 2004; 141: 674-682.

41. *Stéphan D, Griffon C, Hamade A, Jahn C, Welsch M, Mounier-Vehier C.* Pourquoi dépister une sténose artérielle rénale? **Arch Mal Coeur Vaiss** 2007; (10): 872-877.
42. *Zucchelli PC.* Hypertension and Atherosclerotic Renal Artery Stenosis: Diagnostic Approach. **J Am Soc Nephrol** 2002; 13:5184-5186.
43. *Motew SJ, Cher GS, Graven TE, Travis JA, Wong JM, Reavis SW, et al.* Renal duplex sonography: main renal artery versus hilar analysis. **J Vasc Surg** 2000; 32: 462-471.
44. *Zierler RE, Bergelin RO, Isaacson JA, Strandness DE.* Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective study with duplex ultrasonography. **J Vasc Surg** 1994; 19:250-258.
45. *Kohler TR, Zierler RE, Martin RL, Nicholls SC, Bergelin RO, Kazmers A, Beach KW, Strandness DE.* Noninvasive diagnosis of renal artery stenosis by ultrasound duplex scanning. **J Vasc Surg** 1986; 4:450-456.
46. *Taylor DC, Kettler MD, Moneta GL, Kohler TR, Kazmers A, Beach KW, Strandness DE.* Duplex ultrasound scanning in the diagnosis of renal artery stenosis: a prospective evaluation. **J Vasc Surg** 1988; 7:363-369.
47. *Hoffmann U, Edwards JM, Carter S, Goldman LM, Harley JD, Zaccardi MJ, Strandness DE.* Role of duplex scanning for the detection of atherosclerotic renal artery disease. **Kidney Int** 1991; 39: 1232-1239.
48. *Hansen KJ, Tribble RW, Reavis SW, Canzanello VJ, Craven TE, Plonk GVJ, et al.* Renal duplex sonography: evaluation of clinical utility. **J Vasc Surg** 1990; 12: 227-236.
49. *Slovut DP, Lookstein R, Bacharach JM, Olin JW.* Correlation between noninvasive and endovascular doppler in patients with atherosclerotic renal artery stenosis: a pilot study. **Cathet Cardiovasc Interv** 2006; 67: 426-433.
50. *Li J, Jiang Y, Zhang S, Wang L, Ouyang Y, Qi Z.* Evaluation of renal artery stenosis with hemodynamic parameters of Doppler sonography. **J Vasc Surg** 2008; 48: 323-328.
51. *Radermacher J, Chavan C, Schäffer J, Stoess B, Vitzthum A, Kliem V, Radermacher J, Bleck J, Gebel MJ, Galanski M, Brunkhorst R.* Detection of significant renal artery stenosis with color doppler sonography: combining extrare-

- nal and intrarenal approaches to minimize technical failure. **Clin Nephrol** 2000; 53: 333-343.
52. *Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, Galanski M, Koch KM, Haller H.* Use of doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal artery stenosis. **N Engl J Med** 2001; 344: 410-417.
53. *White CJ.* Catheter-based therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. **Circulation** 2006; 113: 1464-1473.
54. *Hansen KJ.* Prevalence of ischemic nephropathy in the atherosclerotic population. **Am J Kidney Dis** 1994; 24: 615-621.
55. *Kaatee R, Beek FJ, de Lange EE, van Leeuwen MS, Smits HF, van der Ven PJ, Beutler JJ, Mali WP.* Renal artery stenosis: detection and quantification with spiral CT angiography versus optimized digital subtraction angiography. **Radiology** 1997; 205: 121-127.
56. *Echevarría JJ, Miguélez JL, López-Romero S, Pastor E, Ontoria JM, Alustiza JM, Fernández-Ruanova B.* Correlación arteriográfica en 30 pacientes con patología vascular renal diagnosticada mediante TC multicorte. **Radiología** 2008; Sep-Oct;50(5):393-400.
57. *Türkvatan A, Özdemir M, Cumbur T, Ölçer T.* Multidetector CT angiography of renal vasculature: normal anatomy and variants. **Eur Radiol** 2008; DOI 10.1007/s00330-008-1126-3.
58. *Zeller T.* Renal artery stenosis. **Curr Treat Options Cardiovasc Med** 2007; 9(2): 90-98.
59. *Soulez G, Pasowicz M, Benea G, Grazioli L, Niedman JP, Konopka M, Douek PC, Morana G, Schaefer F, Vanzulli A, et al.* Renal Artery Stenosis Evaluation: Diagnostic Performance of Gadobenate Dimeglumide-enhanced MR Angiography-Comparison with DSA. **Radiology** 2008; 247(1):273-285.
60. *Sutter R, Nanz D, Lutz AM, Pfammatter T, Seifert B, Struwe A, Heilmaier C, Weishaupt D, Marineck B, Willmann JK.* Assessment of aortoiliac and renal arteries: MR Angiography with Parallel Acquisition versus Conventional MR Angiography and Digital Subtraction Angiography. **Radiology** 2007; 245(1): 276-284.

61. *Ghantous VE, Eisen TD, Sherman AH, Finkelstein FO.* Evaluating patients with renal failure for renal artery stenosis with gadolinium-enhanced resonance angiography. **Am J Kidney Dis** 1999; 33(1): 36-42.
62. *Stacul F, Gava S, Belgrano M, Cernic S, Pagnan L, Pozzi Mucelli F, Cova MA.* Renal artery stenosis: comparative evaluation of gadolinium-enhanced MRA and DSA. **Radiol Med** 2008;113(4):529-46.
63. *Leiner T, de Haan MW, Nelemans PJ, van Engelshoven JMA, Vasbinder GBC.* Contemporary imaging techniques for the diagnosis of renal artery stenosis. **Eur Radiol** 2005; 15: 2219-2229.
64. *Jurgen J, Wildermuth S, Pfammatter T, Roos J, Selfert B, Jilfiker P, Marincek B, Weshaupt D.* Aortoiliac and renal arteries: prospective intraindividual comparison of contrast-enhanced three-dimensional MR angiography and multi-detector row CT angiography. **Radiology** 2003; 226: 798-811.
65. *Brewster DC, Retana A, Waltman AC, Darling RC.* Angiography in the management of aneurysms of the abdominal aorta. Its value and safety. **N Engl J Med** 1975; 292: 822-825.
66. *Dworkin LD.* Controversial Treatment of Atherosclerotic Renal Vascular Disease: the Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions Trial. **Hypertension** 2006; 48: 350-356.
67. *Wierema TK, de Leeuw PW.* Renal artery stenosis: today's questions. **Curr Opin Pharmacol** 2006; 6: 197-201.
68. *Bloch MJ, Basile J.* Clinical insights into the diagnosis and management of renovascular disease. An evidence-based review. **Minerva Med** 2004; 95(5):357-373.
69. *Key H, Jackson PC, Thomas EA, Jeans WD, Davies ER.* The accuracy of digital subtraction angiography for the quantification of atherosclerosis. **Br J Radiol** 1987; 60:1083-1088.
70. *Uehata A, Matsuguchi T, Bittl JA, Orav J, Meredith IT, Anderson TJ, Selwyn AP, Ganz P, Yeung AC.* Accuracy of electronic digital calipers compared with quantitative angiography in measuring coronary arterial diameter. **Circulation** 1993; 88(part 1): 1724-1729.

71. Cherrak I, Paul JF, Jaulent MC, Chatellier G, Plouin PF, Gaux JC, Degoulet P. Automatic stenosis detection and quantification in renal arteriography. **Proc Am Med Inform Assoc** 1997; 3: 66-70.
72. Schreij G, de Haan MW, Oei TK, Koster D, de Leeuw PW. Interpretation of renal angiography by radiologists. **J Hypertens** 1999; 17: 1737-1741.
73. Rihal CS, Textor SC, Green JF, McKusick MA, Grill DE, Hallet JW, Holmes DR. Incidental renal artery stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. **Mayo Clin Proc** 2002; 77: 309-316.
74. Aqel RA, Zoghbi GJ, Baldwin SA, Abo Auda WS, Calhoun DA, Coffey CS, Perry GJ, Iskandrian AE. Prevalence of renal artery stenosis in high-risk veterans referred to cardiac catheterization. **J Hypertens** 2003; 21:1157-1162.
75. de Silva R, Loh H, Rigby AS, Nikitin NP, Witte KK, Goode K, Bhandari S, Nicholson A, Clark AL, Cleland JGF. Epidemiology, Associated Factors, and Prognostic Outcomes of Renal Artery Stenosis in Chronic Heart Failure Assessed by Magnetic Resonance Angiography. **Am J Cardiol** 2007; 100: 273-279.
76. Tanemoto M, Abe M, Uruno A, Abe T, Ito S. Angiographic Index for Angioplasty-Treatable Atheromatous Renal Artery Stenosis. **Hypertens Res** 2008; 31: 881-885.
77. Strandness DE. Doppler and ultrasound methods for diagnosis. **Semin Nephrol** 2000; 20: 445-449.
78. Tanemoto M, Saitoh H, Satoh F, Satoh H, Abe T, Ito S. Predictors of undiagnosed renal artery stenosis among Japanese patients with risk factors of atherosclerosis. **Hypertens Res** 2005; 28:237-242.
79. Buller CE, Nogareda JG, Ramanathan K, Ricci DR, Djurdjev O, Tinckam KJ, Penn IM, Fox RS, Stevens LA, Duncan JA. The profile of cardiac patients with renal artery stenosis. **J Am Coll Cardiol** 2004; 43:1606-1613.
80. van Jaarsveld BC, Pieterman H, van Dijk LC, van Seijen AJ, Krijnen P, Derkx FHM, Man in't Veld AJ, Schalekamp M, on behalf of the DRASTIC study group. Inter-observer variability in the angiographic assessment of renal artery stenosis. **J Hypertens** 1999; 17: 1731-1736.

81. *Plouin PF, Chatelier G, Darne B, Raynaud A.* Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. **Hypertension** **1998** ; 31:823-829.
82. *Paul JF, Cherrak I, Jaulent MC, Chatellier G, Plouin PF, Degoulet P, Gaux JC.* Interobserver Variability in the Interpretation of Renal Digital Subtraction Angiography. **AJR** **1999**; 173: 1285-1288.
83. *Holley KE, Hunt JC, Brown AL, Kincaid OW, Sheps SG.* Renal artery stenosis. A clinical-pathological study in normotensive and hypertensive patients. **Am J Med** **1964**; 37:14-22.
84. *Schwartz CJ, Whyte TA.* Stenosis of renal artery: An unselected necropsy study. **BMJ** **1964**; 2: 1415-1421.
85. *Aggarwal A, Kapoor K, Singh B.* Prevalence and severity of atherosclerosis in renal artery in Northwest Indian population: an autopsy study. **Surg Radiol Anat** **2008** Dec 19. [pendiente de publicación]
86. *Ramírez G, Bugni W, Farber SM, Curry AJ.* Incidence of Renal Artery Stenosis in a Population Having Cardiac Catheterization. **South Med J** **1987**; 80: 734-737
87. *Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI, Harrison K, Phillips HR, Schwab SJ, Hermiller JB, Davidson CJ, Bashore TM.* Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. **J Am Soc Nephrol** **1992**; 2:1608-1616.
88. *Jean WJ, al-Bitar I, Zwicke DL, et al.* High incidence of renal artery stenosis in patients with coronary artery disease. **Cathet Cardiovasc Diagn** **1994**; 32: 8-10.
89. *Vetrovec GW, Landwehr DM, Edwards VL.* Incidence of renal artery stenosis in hypertensive patients undergoing coronary angiography. **J Interven Cardiol** **1989**; 2(2): 69-76.
90. *Rigatelli Gianluca, Rigatelli Giorgio.* Vascular profile of patients of multivessel coronary artery disease. **Int J Cardiol** **2006**; 106(1): 35-40.
91. *Khosla S, Kunjummen B, Manda R, Khaleel R, Kular R, Gladson M, Razminia M, Guerrero M, Trivedi A, Vidyarthi V, Elbzour M, Ahmed A.* Prevalence of renal

- artery stenosis requiring revascularization in patients initially referred for coronary angiography. **Cathet Cardiovasc Intervent** 2003; 58: 400-403.
92. Sani SH, Hasanzadeh M, Gholoobi A, Alimi H, Allah Esmaily H, Gifani M. Relationship between coronary and renal artery disease and associated risk factors in hypertensive and diabetic patients undergoing coronary angiography. **EuroIntervention** 2008; 4(3):373-7.
93. Rath PC, Agarwala MK, Dhar PK, Ahsan SA, Das NK, Patil N. Renal Artery Involvement in Patients of Coronary Artery Disease Undergoing Coronary Angiography - A Prospective Study. **J Assoc Physicians India** 2002; 50: 523-526.
94. Song HY, Hwang JH, Noh H, Shin SK, Choi DH, Shim WH, Lee HY, Cho SY, Han DS, Choi KH. The Prevalence and Associated Risk Factors of Renal Artery Stenosis in Patients Undergoing Cardiac Catheterization. **Yonsei Med J** 2000; 41(2): 219-225.
95. Saleh AA, Bustami BB. Prevalence of renal artery stenosis in patients undergoing routine cardiac catheterization. **Saudi Med J** 2004; 25(1): 52-54.
96. Sathyamurthy I, Jayanthi K, Subramanyan K, Ramachandran P, Mao R. Incidence of renal artery stenosis in patients undergoing coronary angiography. **J Assoc Physicians India** 2007; 55: 381-382
97. Tumelero RT, Duda NT, Tognon AP, Thiesen M. Prevalence of renal artery stenosis in 1656 patients who undergone cardiac catheterization. **Arq Bras Cardiol** 2006; 87(3): 213-218.
98. Gross CM, Krämer J, Waigand J, Luft FC, Dietz R. Relation between arteriosclerosis in the coronary and renal arteries. **Am J Cardiol** 1997; 80: 1478-1481.
99. Cardoso de Carvalho F, Bregagnollo E, Santos Silva V, Brúnie A, da Silva Franco RJ, Cuadrado Martin L, Gavras I, Gavras H. Frequency of Coronary Artery Disease in Patients With Renal Artery Stenosis Without Clinical Manifestations of Coronary Insufficiency. **Am J Hypertens** 2006; 19: 1125 - 1128.
100. Dustan HP, Humphries AW, de Wolfe VG, Page IH. Normal arterial pressure in patients with renal arterial stenosis. **JAMA** 1964; 187:138-142.

101. *Bonomo L, de Pascale A, Dell'Orso E, Nardone M, Salute L.* Evaluation of the renal arteries with digital angiography in patients with peripheral arteriopathy. **Rays** 1988; 13: 49-52.
102. *Wilms G, Marchal G, Peene P, Baert AL.* The angiographic incidence of renal artery stenosis in the arteriosclerotic population. **Eur J Radiol** 1990; 10: 195-197.
103. *Choudhri AH, Cleland JGF, Rowlands PC, Tran TL, McCarty M, Al-Kutoubi MAO.* Unsuspected renal artery stenoses in peripheral vascular disease. **Br Med J** 1990; 301:1197-1198.
104. *Swartbol P, Thorvinger BO, Parson H, Norgren L.* Renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease and its correlation to hypertension. A retrospective study. **Int Angiol** 1992; 11: 195-199.
105. *Valentine RJ, Clagett GP, Miller GL, Myers SI, Martin JD, Chervu A.* The coronary risk of unsuspected renal artery stenosis. **J Vasc Surg** 1993; 18: 433-440.
106. *C Esteban, A Presas, J Ara, P Pérez, A Martorell, C Lisbona, R Lerma, R Romero, JM Callejas.* Prevalencia de estenosis de la arteria renal en los pacientes con isquemia crónica grave de extremidades inferiores. **Med Clin** 2007; 128(15): 561-564.
107. *Androes MP, Langan III EM, Kalbaugh CA, Blackhurst DW, Taylor SM, Youkey JR.* Is incidental renal arteriography justified in a population of patients with symptomatic peripheral arterial disease? **Vasc Endovascular Surg** 2007; 47(2):106-110.
108. *McLaughlin K, Jardine AG, Moss JG.* ABC of arterial and venous diseases: Renal artery stenosis. **BMJ** 2000; 320: 1124-1127.
109. *Uzu, Takeji M, Yamada N, Fujii T, Yamauchi A, Takishita S, Kimura G.* Prevalence and outcome of renal artery stenosis in atherosclerotic patients with renal dysfunction. **Hypertens Res** 2002; 25: 537-542.
110. *Shakeri A, Shoja M, Tubbs RS, Loukas M, Ardalan M.* Screening for renal artery stenosis in patients with aorticoiliac occlusive disease. **Vasa** 2008; 37(4):333-7.

111. *Ahmed A, Nampoory MR, Sheikh M, Johnny KV.* Renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease in Kuwait. **Med Princ Pract** 2005 Nov-Dec;14(6):386-9.
112. *von Kemp K, van den Brande P, Peterson T, Waegeneers S, Scheerlinck T, Danau W, vanTussenbroek F, Debing E, Staelens I.* Screening for concomitant diseases in peripheral vascular patients. **Int Angiol** 1997; 16 : 114-122.
113. *Zierler RE, Bergelin RO, Polissar NL, Beach KW, Caps MT, Cantwell-Gab K, Davidson RC, Strandness DE.* Carotid and lower extremity arterial disease in patients with renal artery atherosclerosis. **Arch Intern Med** 1998; 158: 761-767.
114. *Rossi GP, Rossi A, Zanin L, Calabró A, Feltrin GP, Pessina AC, Crepaldi G, Dal Palú G.* Excess Prevalence of Extracranial Carotid Artery Lesions in Renovascular Hypertension. **Am J Hypertens** 1992; 5: 8-15.
115. *Louie J, Isaacson JA, Zierler RE, Bergelin RO, Strandness DE.* Prevalence of carotid and lower extremity arterial disease in patients with renal artery stenosis. **Am J Hypertens** 1994; 7: 436-439.
116. *Missouris CG, Papavassiliou MB, Khaw K, Hall T, Belli A-M, Buckenham T, MacGregor GA.* High prevalence of carotid artery disease in patients with atheromatous renal artery stenosis. **Nephrol Dial Transplant** 1998; 13: 945-948.
117. *Horita Y, Tadokoro M, Taura K, Mishima Y, Miyazaki M, Kohno S, Kawano Y.* Relationship between Carotid Artery Intima-Media Thickness and Atherosclerotic Renal Artery Stenosis in Type 2 Diabetes with Hypertension. **Kidney Blood Press Res** 2002; 25: 255-259.
118. *Wu YW, Lin MS, Lin YH, Chao CL, Kao HL.* Prevalence of concomitant atherosclerotic arterial diseases in patients with significant cervical carotid artery stenosis in Taiwan. **Int J Cardiovasc Imaging** 2007; 23: 433 - 439.
119. *Miralles M, Corominas A, Cotillas J, Castro F, Clarà A, Vidal-Barraquer F.* Screening for carotid and renal artery stenoses in patients with aortoiliac disease. **Ann Vasc Surg** 1998; 12: 17-22.
120. *MacDowall P, Kaira PA, O'Donoghue DJ, Waldek S, Mamtora H, Brown K.* Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure. **Lancet** 1998; 352: 13-16.

121. *Meissner MD, Wilson AR, Jessup M.* Renal Artery Stenosis in Heart Failure. **Am J Cardiol** 1988; 62: 1307-1308.
122. *Shurrab AE, Mamtora H, O'Donoghue DJ, Waldek S, Kalra PA.* Increasing the diagnostic yield of renal angiography for the diagnosis of atheromatous renovascular disease. **Br J Radiol** 2001; 74: 213-218.
123. *van Ampting JMA, Penne EL, Beek FJA, Koomans HA, Boer WH, Beutler JJ.* Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients starting dialysis. **Nephrol Dial Transplant** 2003; 18: 1147-1151.
124. *Labropoulos N, Ayuste B, Leon LR.* Renovascular disease among patients referred for renal duplex ultrasonography. **J Vasc Surg** 2007; 46:731-737.
125. *Kalra PA, Guo H, Kausz AT, Gilberton DT, Liu J, Chen SC, Ishani A, Collins AJ, Foley RN.* Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. **Kidney Int** 2005; 68: 293-301.
126. *Novick AC, Zaki S, Goldfarb D, Hodge EE.* Epidemiologic and clinical comparison of renal artery stenosis in black patients and white patients. **J Vasc Surg** 1994; 20:1-5.
127. *Courrèges JP, Bacha J, Aboud E, Pradier P.* Prevalence of renal artery stenosis in type 2 diabetes. **Diabetes Metab** 2000; 26: 90-96.
128. *Myers DI, Lynn JP, Khurshed I, Scheels PJ, Eustace JA.* Renal Artery Stenosis by Three-Dimensional Magnetic Resonance Angiography in Type 2 Diabetes With Uncontrolled Hypertension and Chronic Renal Insufficiency: Prevalence and Effect on Renal Function. **Am J Kidney Dis** 2003; 41(2): 351-359.
129. *Sawicki PT, Kaiser S, Heinemann I, Frenzel H, Berger M.* Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus - an autopsy study. **Ann Intern Med** 1991; 229: 489-492.
130. *Rimmer JM, Gennari FJ.* Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. **Ann Intern Med** 1993; 118(9): 712-719.
131. *Shurrab AE, MacDowall P, Wright J, Mamtora H, Kalra PA.* The importance of associated extra-renal vascular disease on the outcome of patients with atherosclerotic renovascular disease. **Nephron Clin Pract** 2003; 93:c51-c57.

132. *Rigatelli G, Rigatelli G.* Predictors of renal artery stenosis in patients with normal renal function undergoing coronary angiography. **Minerva Cardio-angiol** 2006; 54: 145-149.
133. *Leandri M, Lipiecki J, Hamzaoui A, Amonchot A, Mansour M, Albuissou E, Citron B, Ponsonnaille J, Boyer L.* Prévalence des sténoses des artères rénales dépistées au cours de coronarographies diagnostiques: dans quels cas doit-on réaliser une aortographie abdominale? **J Radiol** 2004; 85:627-633.
134. *Wang Y, Ho DSW, Chen WH, Wang YQ, Lam WF, Shen ZJ, Lu CZ, Chui M.* Prevalence and predictors of renal artery stenosis in chinese patients with coronary artery disease. **Intern Med J** 2003; 33: 280-285.
135. *Weber-Mzell D, Kotanko P, Schumacher M, Klein W, Skrabal F.* Coronary anatomy predicts presence or absence of renal artery stenosis. **Eur Heart J** 2002; 23: 1684-1691.
136. *Uzu T, Inoue T, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Yutani C, Kimura G. et al.* Prevalence and predictors of renal artery stenosis in patients with myocardial infarction. **Am J Kidney Dis** 1997; 29:733-738.
137. *Stancanelli B, Maugeri E, Nicosia A, Ferrante F, Tripepi G, Zoccali C, Malatino LS.* Coronary heart disease extension as a predictor of atherosclerotic renal artery stenosis. **J Nephrol** 2008; 21: 421-425.
138. *Stack R.* Renal artery stenosis: Under-diagnosis and under-treated in the cardiac patient. **J Invasive Cardiol** 1999; 11(2): 103-106.
139. *Rigatelli G, Roncon L, Bedendo E, Docali G, Braggion G, Rinuncini M, Panin S, Zonzin P, Rigatelli G.* Concomitant peripheral vascular and coronary artery disease: a new dimension for the global endovascular specialist? **Clin Cardiol** 2005; 28: 231-235.
140. *Cohen MG, Pascua JA, García-Ben M, Rojas-Matas CA, Gabay JM, Berrocal DH, Tan WA, Stouffer GA, Montoya M, Fernández AD, Halac ME, Grinfelf LR.* A simple prediction rule for significant renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. **Am Heart J** 2005; 150: 1204-1221.
141. *Rigatelli G.* Aortoiliac angiography during coronary artery angiography detects significant occult aortoiliac and renal artery atherosclerosis in patients with coronary atherosclerosis. **Int J Cardiovasc Imaging** 2004; 20:299-303.

142. Zhang Y, Ge J, Qian J, Ye Z. Prevalence and risk factors of atherosclerotic renal artery stenosis in 1200 chinese patients undergoing coronary angiography. **Nephron Clin Pract** 2006; 104: c185-c192.
143. Park S, Jung JH, Seo HS, Ko YG, Choi D, Jang Y, Chung N, Cho SY, Shim WH. The prevalence and clinical predictors of atherosclerotic renal artery stenosis in patients undergoing coronary angiography. **Heart Vessels** 2004; 19(6): 275-279.
144. Williamson WK, Abou-Zamzam AM, Moneta GI, Yeager RA, Edwards JM, Taylor LM, Porter JM. Prophylactic repair of renal artery stenosis is not justified in patients who require infrarenal aortic reconstruction. **J Vasc Surg** 1998; 28: 14-22.
145. W Metcalfe, A.W. Reid, C.C. Geddes. Prevalence of angiographic atherosclerotic renal artery disease and its relationship to the anatomical of peripheral vascular atherosclerosis. **Nephrol Dial Transplant** 1999; 14:105-108.
146. Marín R, Díaz Corte C, Cosío J, Rodríguez E, Barreiro A, Estevan JE, Alvarez Grande J. Estenosis de arteria renal no sospechada en pacientes con arteriopatía periférica: prevalencia, significado clínico y factores de riesgo asociados. **Nefrología** 1997; 17:62-71.
147. Valentine RJ, Martin JD, Myers SI, Rossi MB, Clagett GP. Asymptomatic celiac and superior mesenteric artery stenoses are more prevalent among patients with unsuspected renal artery stenoses. **J Vasc Surg** 1991; 14:195-199.
148. Valentine RJ, Myers SI, Miller GL, López MA, Clagett GP. Detection of unsuspected renal artery stenoses in patients with abdominal aortic aneurysms: refined indications for preoperative aortography. **Ann Vasc Surg** 1993; 7:220-224.
149. Reynolds HR, Tunick PA, Benenstein RJ, Nakra NC, Shah A, Spevack DM, Kronzon I. Frequency of severe renal artery stenosis in patients with severe thoracic aortic plaque. **Am J Cardiol** 2004; 94: 844-846.
150. Albers FJ. Clinical characteristics of atherosclerotic renovascular disease. **Am J Kid Dis** 1994; 24:636-641.
151. Greco BA, Breyer JA. Atherosclerotic ischemic renal disease. **Am J Kidney Dis** 1997; 2:167-187.

152. *Alhaddad IA, Blum S, Heller EN, Beato MA, Bhalodkar NC, Keriaky GE, Brown EJ.* Renal artery stenosis in minority patients undergoing diagnostic cardiac catheterization: prevalence and risk factors. **J Cardiovasc Therapeut** 2001; 6(2): 147-153.
153. *Ozkan U, Oguzkurt L, Tercan F, Nursal TZ.* The prevalence and clinical predictors of incidental atherosclerotic renal artery stenosis. **Eur J Radiol** 2007; doi:10.1016/j.ejrad.2007.10.015.
154. *Kawarada O, Yokoi Y, Morioka N, Takemoto K.* Renal Artery Stenosis in Cardio- and Cerebrovascular Disease. **Circ J** 2007; 71: 1942-1947.
155. *Richardson GO.* Atherosclerosis of the main Renal Arteries in Essential Hypertension. **J Path Bact** 1943; 55: 33-39.
156. *Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronman PA.* The Cardiovascular Health Study: design and rationale. **Ann Epidemiol** 1991; 1: 263-276.
157. *Lea JP, Nicholas SB.* Diabetes Mellitus and Hypertension: Key Risk Factors for Kidney Disease. **J Natl Med Assoc** 2002; 94(suppl 8):S7-S15.
158. *Coresh J, Astor B, Sarnak MJ.* Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. **Curr Opin Cardiol** 2004; 13: 73-81.
159. *Rodríguez A, Ibeas J, Ribera L, Real J, Perendreu J, Falcó J, Vallespín J, Allegue N, Giménez A, García M.* Nefropatía isquémica: ¿revascularización o tratamiento médico conservador? **Nefrología** 2005; 3: 258-268.
160. *Wachell K, Ibsen H, Olsen M.H, Laybourn C, Christoffersen JK, Norgaard H et al.* Prevalence of renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease and hypertension. **J Hum Hypertens** 1996; 10:83-85.
161. *Kuroda S, Nishida N, Uzu T, Takeji M, Nishimura M, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Yutani C, Kimura G.* Prevalence of renal artery stenosis in autopsy patients with stroke. **Stroke** 2000; 31: 61-65.
162. *Liu BC, Tang RN, Feng Y, Wang YL, Yin LF, Ma GS.* A single chinese center investigation of renal artery stenosis in 141 consecutive cases with coronary angiography. **Am J Nephrol** 2004; 25: 630-634.

163. *Tang R, Liu B, Ren L, Wang Y, Ma G.* Clinical features of renal artery stenosis in elderly patients. **Chin Med J** 2007; 120(4): 345-347.
164. *Herrera AH, Davidson RA.* Renovascular disease in older adults. **Clin Geriatr Med** 1998; 14: 237-254.
165. *Vashist A, Heller EN, Brown EJ, Alhaddad IA.* Renal artery stenosis: A cardiovascular perspective. **Am Heart J** 2002; 143:559-564.
166. *Guerrero M, Syed A, Khosia S.* Survival following renal artery stent revascularization: four-year follow-up. **J Invasive Cardiol** 2004; 16(7):368-371.
167. *Wollenweber J, Sheps SG, Davis GD.* Clinical course of atherosclerotic renovascular disease. **Am J Cardiol** 1968; 21: 60-71.
168. *Meaney TF, Dustan HP, McCormack LJ.* Natural History of Renal Arterial Disease. **Radiology** 1968; 91: 881-887.
169. *Taylor DC, Moneta GL, Strandness DE.* Follow-up of renal artery stenosis by duplex ultrasound. **J Vasc Surg** 1989; 9: 410-415.
170. *Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC.* The Natural History of Atherosclerotic and Fibrous Renal Artery Stenosis. **Urol Clin North Am** 1984; 11(3): 383-392.
171. *Strandness DE.* Natural history of renal artery stenosis. **Am J Kidney Dis** 1994; 24: 630-635.
172. *Zierler RE, Bergelin RO, Davidson RC, et al.* A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. **Am J Hypertens** 1996; 9: 1055-1061.
173. *Tollefson DF, Ernst CB.* Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis associated with aortic disease. **J Vasc Surg** 1991; 14:327-331.
174. *Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE, et al.* Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. **Circulation** 1998; 98: 2866-2872.
175. *Caps MT, Zierler RE, Polissar NL, et al.* Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. **Kidney Int** 1998; 53:735-742.

176. *Main J.* Atherosclerotic renal artery stenosis, ACE inhibitors, and avoiding cardiovascular death. **Heart** 2005; 91: 548-552.
177. *Khong TK, Missouris CG, Belli AM, MacGregor GA.* Regression of atherosclerotic renal artery stenosis with aggressive lipid lowering therapy. **J Hum Hypertens** 2001; 15: 431-433.
178. *Losito A, Parente B, Cao PG, Jeffery S, Afzal AR.* ACE gene polymorphism and survival in atherosclerotic renovascular disease. **Am J Kidney Dis** 2000; 35: 211-215.
179. *Szperl M, Dzielinska Z, Roszczyanko M, Malek LA, Makowiecka-Ciesla M, Demkow M, Kadziela J, Prejbisz A, Florczak E, Zielinski T, Januszewicz A, Ruzyllo W.* Genetic variants in hypertensive patients with coronary artery disease and coexisting atheromatous renal artery stenosis. **Med Sci Monit** 2008; 14:CR611-616.
180. *Díez J.* Enfermedad renal y patología cardiovascular. Bases fisiopatológicas de la asociación. **Nefrología** 2004; 24(suplemento 6): 21-26.
181. *Zoccali C, Mallamaci F, Finocchiaro P.* Atherosclerotic renal artery stenosis: epidemiology, cardiovascular outcomes, and clinical prediction rules. **J Am Soc Nephrol** 2002; 13: S179-S183.
182. *Murphy TP, Rundback JH, Cooper C, Kiernan MS.* Chronic renal ischemia: implications for cardiovascular disease risk. **J Vasc Interv Radiol** 2002; 13: 1187-1198.
183. *Olin JW.* Survival in atherosclerotic renal artery stenosis (editorial comment). **Catheter Cardiovasc Interv** 2007; 69: 1048-1049.
184. *Bates MC, Campbell JE, Stone PA, Jaff MR, Broce M.* Factors affecting long-term survival following renal artery stenting. **Catheter Cardiovasc Interv** 2007; 69: 1037-1043.
185. *Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, Vernace M, Wilkes BM, Mossey RT.* Renal Vascular Disease Causing End-Stage Renal Disease, Incidence, Clinical Correlates, and Outcomes: A 20-Year Clinical Experience. **Am J Kidney Dis** 1994; 24:622-629.
186. *Isles CG, Main J, O'Connell J, Brown I, Findlay J, Stewart R, Wilkinson R.* Survival associated with renovascular disease in Glasgow and Newcastle : a collaborative study. **Scot Med J** 1990; 35: 70-73.

187. *Edwards MS, Craven TE, Burke GL, Dean RH, Hansen KJ.* Renovascular disease and the risk of adverse coronary events in the elderly. **Arch Intern Med** 2005; 165: 207-213.
188. *Johansson M, Herlitz H, Jensen G, Rundqvist B, Friberg P.* Increased cardiovascular mortality in hypertensive patients with renal artery stenosis. Relation to sympathetic activation, renal function and treatment regimens. **J Hypertens** 1999; 17: 1743-1750.
189. *Zeller T, Müller C, Frank U, Bürgelin K, Schwarzwälder U, Horn B, Roskamm H, Neumann FJ.* Survival after stenting of severe atherosclerotic ostial renal artery stenoses. **J Endovasc Ther** 2003; 10: 539-545.
190. *Jaff R.* Renal artery stenosis: what we don't know won't hurt us....right? **Catheter Cardiovasc Interv** 2007; 69: 1044-1045.
191. *Grüntzig A, Kuhlmann U, Vetter W, Lutolf U, Meier B, Siegenthaler W.* Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of a renal artery stenosis. **Lancet** 1978; 1:801-802.
192. *Geroulakos G, Missouriis C, Mitchell A, Greenhalgh M.* Endovascular treatment of renal artery stenosis. **J Endovasc Ther** 2001; 8:177-185.
193. *Duquenoy S, Mounier-Vehier C, Devos P, Boivin V, Beregi JP.* Clinic and morphologic evolution five years after a renal atherosclerotic artery stenosis: a study of twenty nice hypertensive patients population (abstract). **J Hypertens** 2004; 22(8): A5-6.
194. *Zalunardo N, Tuttle KR.* Atherosclerotic renal artery stenosis: current status and future directions. **Curr Opin Nephrol Hypertens** 2004; 13(6): 613-621.
195. *Uzzo RG, Novick AC, Goormastic M, Pohl M.* Medical versus surgical management of atherosclerotic renal artery stenosis. **Transpl Proc** 2002; 34: 723-725.
196. *Watson PS, Hadjipertrou P, Cox S, et al.* Effect of renal artery stenting on renal function and size in patients with atherosclerotic renovascular disease. **Circulation** 2000; 102: 1671-1677.
197. *Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL, van Jaarsveld BC, van Dijk LC, Deinum J, Man in 't Veld AJ.* Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A Meta-analysis. **Radiology** 2000; 216: 78-85.

198. Harden PN, MacLeod MJ, Rodger RSC, Baxter GM, Connell JMC, Dominiczak AF, Junor BJR, Briggs JD, Moss JG. Effect of renal-artery stenting on progression of renovascular renal failure. **Lancet** 1997; 349: 1133-1136.
199. Corriere MA, Pearce JD, Edwards MS, Stafford JM, Hansen KJ. Endovascular management of atherosclerotic renovascular disease: Early results following primary intervention. **J Vasc Surg** 2008; 48: 580-588.
200. van de Ven P, Kaatee R, Beutler JJ, Beek FJ, Woittiez AJ, Buskens E, Koomans HA, Mali WP. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. **Lancet** 1999; 353: 282-286.
201. Conlon PJ, O'Riordan E, Kalra PA. New insights into the epidemiological and clinical manifestations of atherosclerotic renovascular disease. **Am J Kidney Dis** 2000; 35: 573-587.
202. Suresh M, Laboi P, Mamtora H, Kalra PA. Relationship of renal dysfunction to proximal arterial disease severity in atherosclerotic renovascular disease. **Nephrol Dial Transplant** 2000; 15: 631-636.
203. Voiculescu A, Rump LC. Hypertension in patients with renal artery stenosis. **Internist (Berl)** 2008 Dec 20 [pendiente de publicación]
204. Meier P, Rossert J, Plouin PF, Burnier M. Atherosclerotic renovascular disease: beyond the renal artery stenosis. **Nephrol Dial Transplant** 2007; 22: 1002-1006.
205. Zeller T, Frank U, Müller C, Bürgelin K, Sinn L, Bestehorn H-P, Cook-Barnes N, Neumann FJ. Predictors of improved renal function after percutaneous stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. **Circulation** 2003; 108: 2244-2249.
206. Kennedy DJ, Colyer WR, Brewster PS, Ankenbrandt M, Burket MW, Nemeth AS, Khuder SA, Thomas WJ, Shapiro JI, Cooper CJ. Renal insufficiency as a predictor of adverse events and mortality after renal artery stent placement. **Am J Kidney Dis** 2003; 42: 926-935.
207. Corriere MA, Edwards MS. Revascularization for atherosclerotic renal artery stenosis: the treatment of choice? **J Cardiovasc Surg** 2008; 49: 591-608.

208. *Milkhail A, Cook GJR, Scoble JE.* Progressive renal dysfunction despite successful renal artery angioplasty in a single kidney. **Lancet** 1997; 349: 926.
209. *van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FHM, Deinum J, Postma CT, et al, for the Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group.* The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. **N Engl J Med** 2000; 342: 1007-1014.
210. *Webster J, Marshall, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, et al, on behalf of the Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group.* Randomized comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. **J Hum Hypertens** 1998; 12: 329-335.
211. *Nordmann AJ, Woo MK, Parkes R, Logan AG.* Balloon Angioplasty or Medical Therapy for Hypertensive Patients with Atherosclerotic Renal Artery Stenosis? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Am J Med** 2003; 114: 44-50.
212. *Zalunardo N, Rose C, Starovoytov A, Djurdjev O, Fox R, Taylor P, Duncan JA, Buller CEH, Levin A.* Incidental Atherosclerotic Renal Artery Stenosis Diagnosed at Cardiac Catheterization: No Difference in Kidney Function with or without Stenting. **Am J Nephrol** 2008; 28: 921-928.
213. *Pillay WR, Kan YM, Crinnion JN and Wolfe JHN on behalf of the Joint Vascular Research Group, UK.* Prospective multicentre study of the natural history of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease. **Br J Surg** 2002; 89: 737-740.
214. *Dorros G, Jaff M, Mathiak L, He T and Multicenter Registry Participants.* Multicenter Palmaz Stent Renal Artery Stenosis Revascularization Registry Report: Four-Year Follow-Up of 1058 Successful Patients. **Cathet Cardiovasc Intervent** 2002; 55: 182-188.
215. *Levin A, Linas S, Luft FC, Chapman AB, Textor S on behalf of the ASN HTN Advisory Group.* Controversies in Renal Artery Stenosis: A Review by the American Society of Nephrology Advisory Group on Hypertension. **Am J Nephrol** 2007; 27: 212 - 220.
216. *Fernando D, Garasic J.* Percutaneous intervention for renovascular disease: rationale and patient selection. **Curr Opin Cardiol** 2004; 19(6): 582-588.

217. *Jaff MJ*. Renal artery stenosis. Conclusions. **J Hypertens** 2005; 23(suppl 3): S31-S33.
218. *Zeller T*. Renal artery stenosis: epidemiology, clinical manifestation, and percutaneous endovascular therapy. **J Interven Cardiol** 2005; 18:497-506.
219. *Derkx FHM, Schalekamp M*. Renal artery stenosis and hypertension. **Lancet** 1994; 344: 237-239.
220. *Mwipatayi BP, Beningfield SJ, White LE, Irish A, AbbasM, Sieunarine K*. A review of the current treatment of renal artery stenosis. **Eur J Vasc Endovasc Surg** 2005; 29(5): 479-488.
221. *Turi ZG, Jaff MR*. Renal artery stenosis: searching for the algorithms for diagnosis and treatment (editorial comment). **J Am Coll Cardiol** 2003; 41(8) 1312-1315.
222. *Plouin PF, Rossignol P, Bobrie G*. Atherosclerotic renal artery stenosis: to treat conservatively, to dilate, to stent, or to operate? **J Am Soc Nephrol** 2001; 12: 2190-2196.
223. *Phan O, Burnier M, Waeber B*. Atherosclerotic renal stenosis: indications for revascularisation. **Rev Med Suisse** 2008; 10;4(170):1918-20, 1922-3.
224. *Textor SC*. Atherosclerotic renal artery stenosis: overtreated but underrated? **J Am Soc Nephrol** 2008; 19: 656-659.
225. *Mukherjee D*. Renal artery stenosis: who to screen and how to treat? **ACC Current Journal Review May/June 2003**; 70-75.
226. *Covit AB*. Medical treatment of renal artery stenosis: is it effective and appropriate? **J Hypertens** 2005; 23(suppl): S15-S22.
227. *Gray BH*. Intervention for renal artery stenosis: endovascular and surgical roles. **J Hypertens** 2005; 23(suppl): S23-S29.
228. *Isles CG, Robertson S, Hill D*. Management of renovascular disease: a review of renal artery stenting in ten studies. **Q J Med** 1999; 92: 159-167.
229. *Scarpioni R, Michieletti E, Cristinelli L, Ugolotti U, Scolari F, Venturelli C, Cancarini G, Pecchini P, Alberti F, Maroldi R, Rozzi G, Olivetti L, on the behalf of the NITER (Nephropathy Ischemic ThERapy) group*. Atherosclerotic

- renovascular disease: medical therapy versus medical therapy plus renal artery stenting in preventing renal failure progression. The rationale and study design of a prospective, multicenter and randomized trial (NITER). **J Nephrol** 2005; 18: 423-428.
230. *Murphy TP, Christopher JC, Dworkin LD, Henrich WL, Rundback JH, Matsumoto AH, Jamerson KA, D'Agostino RB.* The cardiovascular outcomes with renal atherosclerotic lesions (CORAL) study: rationales and methods. **J Vasc Interv Radiol** 2005; 16: 1295-1300.
231. *Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A, Steffes M, Cohen DJ, Jaff M, Kuntz R, Jamerson K, Reid D, Rosenfield K, Rundback J, D'Agostino R, Henrich W, Dworkin L.* Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. **Am Heart J** 2006; 152:59-66.
232. *Joye JD, Zarghamee S, St. Goar FG.* Renal Artery Stenosis and Ischemic Nephropathy. **J Interven Cardiol** 2001; 14: 451-457.
233. *de Silva R, Nikitin NP, Bhandari S, Nicholson A, Clark AL, Cleland JGF.* Atherosclerotic renovascular disease in chronic heart failure: should we intervene? **Eur Heart J** 2005; 26: 1596-1605.
234. *Krijen P, Steyerberg EW, Postma CT, Flobbe K, de Leeuw PW, Hunink MG.* Validation of a prediction rule for renal artery stenosis. **J Hypertens** 2005; 23: 1583-1588.
235. *Stamatelopoulos KS, Lekakis JP, Tseve P, Ikonomidis I, Kollias GE, Alevizaki M, Kanakakis I, Voidonikola P, Zakopoulos N, Papamichael CM.* Differential associations of renal function with coronary and peripheral atherosclerosis. **Int J Cardiol** 2008; doi:10.1016/j.ijcard.2008.03.041
236. *Monreal M, Alvarez L, Vilaseca B, Coll R, Suárez C, Toril J, Sanclemente C, the FRENA Investigators.* Clinical outcome in patients with peripheral artery disease. Results from a prospective registry (FRENA). **Eur J Intern Med** 2008; 19(3): 192-197.
237. *Krijnen P, van Jaarsveld BC, Steyeberg EW, Manintveld AJ, Schalekamp MA, Habbema JB.* A clinical prediction rule for renal artery stenosis. **Ann Intern Med** 1998; 129: 705-711.

238. *Garovic VD, Textor SC.* Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. **Circulation** 2005; 112: 1362-1374.
239. *Textor SC.* ACE inhibitors in renovascular hypertension. **Cardiovasc Drugs Ther** 1990; 4: 229-235.
240. *Losito A, Gaburri M, Errico R, Parente B, Cao PG.* Survival of patients with renovascular disease and ACE inhibition. **Clin Nephrol** 1999; 52: 339-343.
241. *Losito A, Errico R, Santirosi P, Lupattelli T, Scalera G-B, Lupattelli L.* Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. **Nephrol Dial Transplant** 2005; 20: 1604-169.
242. *Hackam DG, Spence JD, Garg AX, Textor SC.* Role of renn-angiotensin system blockade in atherosclerotic renal artery stenosis and renovascular hypertension. **Hypertension** 2007; 50: 998-1003.
243. *López-Jiménez L, Camafort M, Tiberio G, Carmona JA, Guijarro C, Martínez-Peñalver F, Monreal M, and the FRENA Investigators.* Secondary prevention of arterial disease in very elderly people: Results from a prospective Registry (FRENA). **Angiology** 2008; 59: 427-434.
244. *Textor SC.* Atherosclerotic renal artery stenosis: how big is the problem, and what happens if nothing is done?. **J Hypertens** 2005; 23(suppl 3): S5-S13.
245. *Salmon P, Brown MA.* Renal artery stenosis and peripheral vascular disease: implications for ACE inhibitor therapy (letter). **Lancet** 1990; 336: 321.
246. *Block HR, Cooper KA.* Cigarette smoking and atherosclerotic renal artery stenosis. **J Clin Hyper** 1986; 2:322-330.
247. *Chabova V, Schinger A, Stanson AW, McKusick MA, Textor SC.* Outcomes of atherosclerotic renal artery stenosis managed without revascularization. **Mayo Clin Proc** 2000; 75(5):437-444.
248. *Shafique S, Peixoto AJ.* Renal artery stenosis and cardiovascular risk. **J Clin Hypertens** 2007; 9:201-208.
249. *Weinrauch LA, D'Elia JA.* Renal artery stenosis: "Fortuitous diagnosis," problematic therapy. **J Am Coll Cardiol** 2004; 43(9): 1614-1616.

250. *Plouin PF*. Stable patients with atherosclerotic renal artery stenosis should be treated first with medical management. **Am J Kidney Dis** 2003; 42: 851-857.
251. *Textor SC*. Stable patients with atherosclerotic renal artery stenosis should be treated first with medical management. **Am J Kidney Dis** 2003; 42: 858-863.
252. *de Donato G, Setacci C, Chisci E, Setacci F, Palasciano G*. Renovascular hypertension. 8 years experience of a vascular surgery centre. **J Cardiovasc Surg** 2007; 48: 403-409.
253. *Cheung CM, Patel A, Shaheen N, Cain S, Eddington H, Hegarty J, Middleton RJ, Cowie A, Mamtora H, Kalra PA*. The effects of statins on the progression of atherosclerotic renovascular disease. **Nephron Clin Pract** 2007; 107: c35-c42.
254. *Coppola G, Novo S*. Statins and peripheral arterial disease: effects on claudication, disease progression, and prevention of cardiovascular events. **Arch Med Res** 2007; 38: 479-488.
255. *Heart Protection Study Collaborative Group*. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20536 people with peripheral disease and other high-risk conditions. **J Vasc Surg** 2007; 45: 645-654.
256. *Paraskevas KI, Hamilton G, Cross JM*. Atherosclerotic renal artery stenosis: association with emerging vascular risk factors. **Nephron Clin Pract** 2008; 108: c56-c66.
257. *Scoble JE*. Atherosclerotic nephropathy. **Kidney Int** 1999; 56(suppl. 71):S106-S109.