

HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR DE ORIGEN ATEROESCLERÓTICO. DIAGNÓSTICO Y AVANCES TERAPÉUTICOS

ATHEROSCLEROTIC RENOVASCULAR HYPERTENSION. DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC BREAKTHROUGHS.

CARLOS WISNIOWSKI

Servicio Clínica Médica. Hospital Interzonal "Dr. José Penna". Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca. Argentina.

Resumen: La hipertensión arterial renovascular (HARV) es una de las causas prevalentes de hipertensión arterial secundaria (HTA) contribuyendo a la causa de morbimortalidad cardiovascular y renal. El envejecimiento de la población y los factores de riesgo cardiovasculares no adecuadamente controlados favorecen la aparición más frecuente de hipertensión arterial renovascular aterosclerótica. Es frecuente que el médico clínico piense en esta eventualidad por lo que es necesario conocer las herramientas diagnósticas no invasiva e invasivas que actualmente están en uso para el diagnóstico y la evaluación del paciente con HARVA. Los resultados de distintos estudios randomizados publicados en los últimos años han posibilitado el cambio de algunas actitudes terapéuticas, jerarquizándose el tratamiento médico de la HTA y de los

factores que condicionan la progresión de la aterosclerosis, una de cuyas consecuencias es la estenosis de la arteria renal. Las decisiones médicas deberán basarse en un análisis individual de cada paciente acorde a su complejidad y a la experiencia de cada centro.

Palabras claves: Hipertensión arterial renovascular, estenosis aterosclerótica, arteria renal

Abstract: Renovascular hypertension (RVHT) is one of the primary causes of secondary hypertension (HT) that contributes to cardiovascular and renal morbimortality. Population aging and improperly controlled cardiovascular risk factors are the reasons for a highest incidence of atherosclerotic renovascular hypertension. It is frequent for a clinician to consider this condition, therefore, it is necessary to know the non-invasive and invasive diagnostic tools available at present for RVHT patient diagnosis and assessment. The results of different randomized studies published in the last few years have promoted the change in some therapeutical attitudes, highlighting the medical treatment of HT and the factors that affect the progression of atherosclerosis, being

Correspondencia: Dr. Carlos Wisniowski. Hospital Interzonal "Dr. José Penna". (8000) Bahía Blanca. Argentina. E-mail:cowisniowski@gmail.com

Recibido: 4 de Octubre de 2013

Aceptado: 12 de Diciembre de 2013

renal artery stenosis one of the consequences of this. Medical decisions shall be based in the individual assessment of each patient according to the complexity and experience of each center.

Keywords: Renovascular hypertension, atherosclerotic stenosis, renal artery

INTRODUCCION

La Hipertensión Arterial (HTA) es una de las situaciones médicas más comunes en la atención primaria de la salud que puede conducir al infarto de miocardio, al accidente cerebrovascular, a la insuficiencia renal y a la muerte si no es tempranamente detectada y apropiadamente tratada (1).

La gran mayoría de los pacientes hipertensos padecen hipertensión esencial (idiopática o primaria). Solo el 5-10% de los pacientes hipertensos sufren hipertensión arterial secundaria la que se define como el aumento de la presión arterial sistémica por una causa identificable. La hipertensión arterial de origen renovascular (HARV) es una de las causas más prevalentes de hipertensión arterial secundaria. La etiología de la HARV en adolescentes y jóvenes adultos suele ser la displasia fibromuscular, en cambio en los adultos y adultos mayores es la aterosclerosis (HARVA) (2)

Han transcurrido muchas décadas desde las publicaciones de Goldblatt sobre isquemia renal y su relación con la HTA, las que han posibilitado nuestro entendimiento sobre la HARV. Los actuales procedimientos diagnósticos, tratamientos médicos y los resultados de grandes estudios muy bien diseñados nos permiten tomar decisiones más acertadas en una temática que incluso hasta ahora constituye un desafío médico (3).

DEFINICIONES

La HARV es definida como la hipertensión sistémica resultante del compromiso de las arterias renales, frecuentemente debido a lesiones obstructivas de las mismas. Se

podría concluir que esta HTA sería reversible si se liberara tal obstrucción, pero en la práctica la obtención de una completa reversión es raramente posible (4).

La enfermedad renovascular es una situación patológica compleja cuya causa más común es la aterosclerosis y en segundo lugar muy alejado la displasia fibromuscular, y que clínicamente puede presentarse como estenosis arterial renal asintomática (fundamentalmente secundaria a aterosclerosis o EARSA), HARV o como nefropatía isquémica. La HARV puede ser provocada por otras causas poco frecuentes (tabla 1).

Otras causas de hipertensión arterial renovascular

- Traumatismo Renal
- Disección arterial
- Infarto renal segmentario
- Riñón de Page (fibrosis perirenal)
- Disección aórtica
- Fístula arteriovenosa
- Injertos aórticos que ocluyen la arteria renal
- Émbolos arteriales
- Estados hipercoagulables con infarto renal
- Arteritis de Takayasu
- Fibrosis inducida por radiación
- Tumores que rodean la arteria renal, por ej. feocromocitoma
- Poliarteritis nodosa
- Bandas fibrosas extrínsecas

Tabla 1. Otras causas de obstrucción arterial que producen HARV

La EARSA es relativamente frecuente, especialmente en los adultos mayores pero raramente progresa a hipertensión arterial o insuficiencia renal.

La nefropatía isquémica consiste en la pérdida progresiva de la función renal debido a isquemia provocada por compromiso vascular. Se debe enfatizar que el deterioro de la función renal no necesariamente refleja isquemia. Una función importante del riñón es la filtración, y el flujo sanguíneo a los riñones provee un suministro de oxígeno que lejos supera la demanda, siendo menos del 10 % de ese flujo sanguíneo el necesario para los requerimientos metabólicos del riñón. Algunos autores prefieren el término de enfermedad renovascularazoémica para evitar que la suposición de la pérdida de viabilidad renal necesariamente esté relacionada

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ARM angiografía por resonancia magnética - ATC angiografía por tomografía computada - RC Radiorenograma con captopril - APR Actividad plasmática de la renina - TA Tiempo de aceleración - IR Índice de resistencia - ATP Angioplastiatransluminalpercutánea - ATPS Angioplastia-transluminalpercutánea con stent - DASH Dietary Approaches to Stop Hypertension - CORAL Cardiovascular Outcomes for renal Atherosclerotic Lesions - DRASTIC (Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative - STAR Stent for Atherosclerosis Ostial Stenosis of the Renal Artery - ASTRAL (Angioplasty and STent for Renal Artery Lesions

directamente al deterioro de la oxigenación. Para afectarse la función renal sobre la base vascular, toda la masa renal debería estar afectada.

En los pacientes con enfermedad renovascular unilateral con consecuente reducción de la filtración glomerular está implicado el riñón contralateral con alguna enfermedad parenquimatosa, por lo que luego de una revascularización raramente hay mejoría de la función renal (5-7).

PREVALENCIA Y PRONÓSTICO

La prevalencia de la HARV en la población hipertensa se estima que oscila entre el 0.5 y el 5 %, ocurriendo a menudo en combinación con enfermedad coronaria o arterial periférica. En un estudio en personas mayores de 65 años donde se utilizó el ultrasonido Doppler como diagnóstico de EARSA teniendo en cuenta obstrucciones mayores al 60%, la prevalencia fue del 6.8% (8).

En autopsias se ha observado la presencia de EARSA en más del 25% de todos los pacientes que fallecieron de causas cardiovasculares. En pacientes en los que se ha efectuado cateterización cardíaca más del 40% tuvieron angiográficamente algún grado de EARSA, mientras que más del 15% presentaron obstrucciones mayores del 70%. La demostración de EARSA en un paciente con hipertensión arterial o disfunción renal no necesariamente constituye una HARV o nefropatía isquémica.

La EARSA es hallada a menudo en pacientes con hipertensión arterial esencial, en pacientes con falla renal de distintas etiologías y en pacientes normotensos. En un paciente con HTA o insuficiencia renal y EARSA documentada es difícil de determinar con exactitud el efecto de la obstrucción renal sobre la presión arterial y la función renal, lo que hace difícil predecir la respuesta potencial a una intervención percutánea. Teniendo en cuenta que la aterosclerosis es una patología sistémica estos pacientes también tiene alto riesgo para otros eventos cardiovasculares y para complicaciones posteriores a intervenciones percutáneas o cirugías.

La prevalencia de EARSA seguramente se irá incrementando debido al aumento progresivo de la edad de la población y a que los pacientes con enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares tienen mayor sobrevida (5). Los riesgos de la EARSA están relacionados al deterioro de la función renal y al aceleramiento de la enfermedad cardiovascular, con incremento de la morbilidad y mortalidad. La hipertensión arterial persistentemente incrementada puede llegar a ser controlada por las nuevas drogas hipotensoras, incluyendo a los bloqueantes del sistema renina-angiotensina (SRA). La progresión de la enfermedad renovascular durante el

tratamiento hipotensor puede causar hipertensión refractaria, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal con fibrosis tubulointersticial (9).

No existen estudios que evalúen en forma objetiva el grado de progresión de la enfermedad renal aterosclerótica. En una serie de 220 pacientes con enfermedad aterosclerótica seguidos con eco-doppler, antes del uso generalizado de las estatinas, la estenosis progresiva de la arteria renal fue observada en el 31% luego de 3 años, incluyendo un 18 % de arterias que originalmente no tenían estenosis, con eventual oclusión en 9 de 295 arterias. En los pacientes que originalmente tenían estenosis < 60%, esta progresó en el 28 %, comparado con 49 % en quienes la estenosis era > 60%. Se observó que la atrofia cortical renal progresiva estaba presente en el 21 % de los pacientes que originalmente habían tenido una estenosis >60% (10).

FISIOPATOLOGÍA

A diferencia de la displasia fibromuscular que ocurre en mujeres jóvenes en la porción media o distal de la arteria renal, la aterosclerosis comúnmente afecta la porción proximal y el ostium de la arteria renal, y de hecho muchas de estas lesiones son parte de placas aórticas. El desarrollo de HARVA puede ser consecuencia de la activación del SRAA, de retención de volumen o de ambos.

En modelos animales de enfermedad unilateral la HTA se desarrolla por la activación del SRA del riñón afectado con subsecuente natriuresis por presión en el riñón contralateral conduciendo a una situación de relativa hipovolemia con significativa vasoconstricción. En cambio en la enfermedad bilateral no hay natriuresis por presión contralateral y tiende a incrementarse el volumen y en consecuencia a una disminución de la activación del SRAA. Por lo tanto estos últimos animales tienden a tener sobrecarga de volumen con niveles de renina relativamente normales.

La fisiopatología en el humano es más compleja pues depende del compromiso uni o bilateral renal, del volumen intravascular y el uso de hipotensores que afectan tanto el volumen como el SRAA con lo que los pacientes pueden presentarse con distintos grados de expansión de volumen y activación del SRAA, sumándose a ello el incremento del stress oxidativo que ha sido implicado en estas situaciones. Concretamente en la HARVA la progresiva estenosis de la arteria renal conduciría a hipoperfusión del aparato yuxtglomerular, aumento de la secreción de renina, y de la producción de angiotensina II. Esto conduce a incremento de la actividad de los nervios simpáticos, de la síntesis de prostaglandinas intrarenales y de síntesis de aldosterona con disminución de

la producción de óxido nítrico resultando en la disminución de excreción renal de sodio. Ahora bien, la situación antes descrita se corresponde más a una situación aguda pero en la enfermedad renal crónica es más complicada donde el volumen intravascular como la presión sanguínea pueden ser reducidos por los antagonistas de la angiotensina II o en algunos casos por remoción de la estenosis arterial. Es necesario mencionar que la liberación de renina a la circulación depende de una sustancial reducción de la presión de perfusión renal. Los distintos estudios en humanos efectuados con oclusión por balón indican que este proceso requiere el desarrollo de un gradiente a través de la lesión tal que la presión distal a la oclusión debe caer al menos un 10-20% por debajo de la presión aórtica (gradiente presión arterial sistólica renal distal a la estenosis y presión arterial sistólica de la aorta < 0.9). Las diferencias de presión corresponden al gradiente de 15-25 mm de Hg del pico sistólico translesional que se desarrolla cuando el área de oclusión está en 70-80%. Un importante corolario de esta observación es que las lesiones vasculares que generan tal gradiente son improbable que participen en la hipertensión renovascular y no se beneficiarían de medidas tales como la apertura del vaso. La revascularización de los vasos con lesiones que producen estos gradientes no resuelven invariablemente la HTA y la disfunción renal, las cuales pueden ser causadas por mecanismos alternativos o coexistentes.

Para complejizar más lo mencionado, recientes estudios indican que la reducción suficiente del flujo sanguíneo renal para reducir el tamaño renal y la liberación de renina puede mejorar debido a la preservación de los niveles de oxigenación tisular de la corteza y de la médula renal. Estos datos implican que la HARV no depende de la isquemia renal *per se*.

La disminución del flujo renal eventualmente conduce a la fibrosis de los tejidos. Habría activación de mecanismos remodeladores en la post estenosis del riñón que están relacionados con la aterosclerosis. Hay proliferación microvascular inducidos por el colesterol y subsecuente rarefacción de pequeños vasos renales donde intervienen las citoquinas y otros mediadores de la inflamación. Con el tiempo la rarefacción de las arteriolas distales asociada a la fibrogénesis lleva al deterioro de la viabilidad de la función renal. La isquemia tisular puede ser demostrada a través de la Resonancia Magnética BOLD (Blood Oxygen Level Dependent). Para muchos de estos pacientes, la sola restauración del flujo sanguíneo renal tiene poco efecto sobre el mejoramiento de la función renal. Sin embargo algunos mecanismos responsables del remodelamiento renal pueden ser modificados usando una terapia intensiva con antioxidantes o estatinas conduciendo a mejoría del flujo renal, de la integridad vascular y la reducción de la injuria renal. Se ha observado en exéresis renal por oclusión

total de EARSA que las estatinas disminuyen la fibrosis intersticial y la progresión de la injuria tisular.

En los pacientes con nefropatía isquémica, el uso de hipotensores puede conducir a disminución de la filtración glomerular por dos mecanismos: en primer lugar cualquier hipotensor puede disminuir la presión de perfusión al glomerulo por disminución de la presión y flujo de las arteriola aferente; segundo, los agentes que bloquean el SRA también causan dilatación de la arteriola eferente lo que permite una proporción mayor de flujo renal (bypass glomerular) por lo que desciende la fracción de filtración debido a disminución de la presión por detrás de la arteriola eferente dilatada.

Recientemente se ha publicado que la infusión intrarenal de células endoteliales progenitoras autólogas en cerdos con EARSA experimental preservó la arquitectura microvascular y la función renal con disminución del remodelamiento microvascular. Probablemente la restauración de la cascada angiogénica a través de esta infusión no solo produjo la generación de nuevos vasos sino también la aceleración de la maduración y estabilización. Esto contribuyó a preservar el suministro de sangre, la hemodinamia y la función renal en la EARSA (5,11,12).

DIAGNÓSTICO

Debido a que la causa de HTA o de insuficiencia renal en la enfermedad renovascular puede potencialmente revertir existe ansiedad en los médicos por efectuar el diagnóstico. Cabe mencionar que los pacientes con HTA esencial de larga evolución y con otros factores de riesgo pueden desarrollar EARSA, y la presencia de ésta no implica que sea la causa de la HTA o de la insuficiencia renal que puedan padecer. La prevalencia de la HARV sigue siendo baja entre los hipertensos por lo que su rastreo en forma generalizada a través de determinados estudios, que tienen sus costos y limitaciones, no se sugiere. Hay características clínicas específicas que nos tienen que hacer sospechar la presencia de una HARV:

- Comienzo tardío de la HTA: edad mayor de 55 años
- Hipertensión maligna, resistente o refractaria
- Deterioro de la función renal con la administración de un inhibidor de la enzima convertidora (IECA) o un bloqueante de los receptores de la angiotensina (ARA-II)
- Atrofia renal inexplicable o discrepancia de más de 1,5 cm en las medidas de los riñones
- Insuficiencia renal inexplicable incluyendo a pacientes con trasplante renal
- Enfermedad aterosclerótica de otros territorio vascular: enfermedad coronaria de múltiples vasos, vascu-

lopatía periférica o índice brazo-tobillo ≤ 0.9

- Insuficiencia cardíaca o edema agudo de pulmón inexplicable
- Soplo abdominal sistodiastólico (14,15).

Con estos elementos clínicos podemos realizar una predicción clínica (probabilidad pretest) de EARSA los que junto a otros factores (análisis del riesgo/beneficio) nos permitirán seleccionar el estudio más apropiado. Estos factores que intervienen en la toma de decisión son: presunción de la etiología de la EARSA (ateroesclerosis vs displasia fibromuscular), presencia o ausencia de insuficiencia renal, riesgo de complicaciones con uso de contrastes angiográficos, y utilización de IECA o ARA-II(13,16).

Los estudios para la HARV deberían estimar la severidad, accesibilidad y localización de las lesiones, y el estado funcional del riñón. Aún más importante sería definir la responsabilidad de estas lesiones vasculares oclusivas en las manifestaciones clínicas presentes y la probabilidad de revertir este proceso si hay una restauración vascular. El cumplimiento de estas metas es dificultoso con cualquier simple estudio (11).

Mann y Pickering (1992) crearon un índice de sospecha clínica y dividieron a los pacientes en baja (a los que no se debe seguir evaluando), moderada (a los que se deben efectuar pruebas no invasivas) o alta (a los que se puede considerar directamente para la realización de una arteriografía renal (Tabla 2)(14,15).

Índice de Sospecha Clínica	
Baja	<ul style="list-style-type: none"> • HTA en el límite, sin datos clínicos
Moderada	<ul style="list-style-type: none"> • HTA grave (PA diastólica >120 mmHg), HTA resistente (sin IECA ni ARA-II) • Inicio brusco de HTA moderada a grave en <20 o >50 años • HTA con soplo abdominal o en el flanco • HTA con PA diastólica > 105 mmHg en un fumador con otros territorios vasculares comprometidos por aterosclerosis • Respuesta a los IECA en hipertensos moderados a severos en particular HTA reciente
Alta	<ul style="list-style-type: none"> • HTA grave (PA diastólica > 120 mmHg con insuficiencia renal progresiva) • HTA acelerada o maligna (retinopatía grado III o IV) • HTA con elevación reciente de la creatininemia, inexplicada o inducida por IECA, ARA-II • HTA moderada a grave con detección de asimetría del tamaño renal.

Tabla 2. Comprobación de la HARV: índice de sospecha clínica como guía para seleccionar a los pacientes para evaluación diagnóstica

Se han desarrollado varios estudios de rastreo para la detección de la causa de la HARV. Se los puede dividir en:

1- *Estudios basados en parámetros fisiológicos*: dosaje de la actividad plasmática de la renina, radiorenograma basal y post IECA

2- *Estudios anatómicos*: arteriografía renal, angiografía por resonancia magnética (ARM), angiografía por tomografía computada (ATC)

3- *Estudios mixtos*: Ecografía Doppler, Resonancia Magnética BOLD.

En el caso de pacientes con alto índice de sospecha y con bajo riesgo de complicaciones puede ser razonable efectuar un estudio invasivo como es la angiografía renal con contraste que es considerado el *gold standard* en el diagnóstico de los pacientes con enfermedad renovascular permitiendo determinar con mayor precisión la anatomía vascular renal detectando estenosis en ramas intraparenquimatosas y permitiendo efectuar un diagnóstico temprano en la displasia fibromuscular.

La detección de la oclusión de los vasos renales detectadas por otros estudios, y de acuerdo con determinadas características, requiere la posterior realización de una angiografía. La arteriografía, de ser necesaria, ofrece la ventaja de poder efectuar en el mismo momento un procedimiento terapéutico endovascular. Si la estenosis visualmente estimada es de 70% o mayor es considerada significativa desde el punto de vista hemodinámico.

La estimación visual de la estenosis comúnmente sobreestima la severidad de la oclusión vascular por lo que algunos autores recomiendan la confirmación con la medición del gradiente translesional utilizando transductores de presión. Es una gran responsabilidad justificar una intervención vascular sin dicha medida. De todas formas hay que tener en cuenta que la limitación más importante de la angiografía es no poder obtener información sobre el flujo renal o la presión distal a la estenosis de la arteria renal: hay estenosis morfológicamente severas que pueden no inducir un gradiente de presión si el flujo es bajo en el caso de un deterioro del parénquima renal.

Este estudio tiene una morbilidad potencial particularmente en los pacientes con aterosclerosis generalizada pudiendo existir el riesgo de ateroembolias en el 5 a 10% de los pacientes siendo una causa potencialmente irreversible de deterioro de la función renal.

Además la angiografía puede dar lugar a complicaciones en relación con el acceso vascular o traumatismo causado por el catéter: disección vascular, perforación arterial y puede causar toxicidad renal o sistémica por el contraste yodado, bien como reacción anafiláctica (<3%) o en forma de nefropatía inducida por contraste (mayor riesgo en pacientes con

insuficiencia renal, diabetes, mieloma o en tratamiento con fármacos nefrotóxicos). Los pacientes que la desarrollan tienen peor pronóstico, y puede prevenirse mediante hidratación vigorosa, utilización del mínimo contraste posible y administración de N-acetilcisteína pretratamiento y/o bicarbonato intravenoso (aunque su efectividad es aún poco evidente. El dosaje de niveles de renina en las venas renales es de poca utilización en la actualidad si bien hay datos que nos indican que la lateralización de los valores (mayor que 1.7) podría predecir la caída de la presión arterial luego de la nefrectomía en pacientes con total oclusión. La demostración de la lateralización puede modificarse por la expansión empleada comúnmente durante la angioplastia, (11, 13,17,18).

La ecografía Doppler: es el estudio anatomofuncional no invasivo, reproducible y de bajo costo que más se utiliza en el estudio de la HTRV. Este estudio permite visualizar la estenosis (modo -B) y establecer sus consecuencias hemodinámicas a través de la determinación de índices de velocidad (Doppler) en la arteria principal y las arterias intrarenales. A diferencia de otros estudios sus resultados no se ven afectados por la ingesta de fármacos, por el nivel de función renal ni por la enfermedad si es uni o bilateral o si afecta a un riñón único. Es un método que permite el control periódico de los pacientes que han tenido alguna intervención vasculorenal. Al menos tiene tres desventajas: es operador dependiente requiriendo una marcada curva de aprendizaje, es dificultoso el discernimiento entre estenosis moderada (60-79 %) y severa (80-99%), y tanto la obesidad como las calcificaciones aórticas impiden un estudio adecuado. El Doppler detecta la estenosis renal a través de la alteración de la onda en una posición distal a la estenosis y por el aumento de la velocidad a nivel de la estenosis. A nivel distal se podrá observar un aumento en el Tiempo de Aceleración de la onda (TA) que es lo mismo que el retardo del tiempo transcurrido entre el final de la diástole hasta el primer pico sistólico siendo mayor de 0.90 seg cuando existe estenosis. También a nivel distal se puede calcular el Índice Resistencia (IR) a través de una fórmula que tiene en cuenta el pico sistólico y la velocidad

diastólica final, y existe estenosis con índice menores de 0.80. Tanto el TA como el IR se calculan en las arterias segmentarias e interlobares de las regiones superior, media e inferior de los riñones. Estas mediciones son expresión de la resistencia al flujo y de la ductilidad arterial las cuales pueden estar influenciados por distintos factores como ser edad, presión arterial, fármacos hipotensores, y otros.

A nivel de la estenosis renal el Doppler determina la Velocidad Pico Sistólico (VPS) y la Velocidad de Fin de Diástole de la arteria renal (VFD) que también se realiza en el tercio medio y en el hilio renal. Una VPS mayor de 200-320 cm/seg asociada a turbulencia postestenótica se correlaciona con una estenosis angiográfica mayor o igual a 60 % con una sensibilidad de 71-98% y una especificidad de 62-98% (18,19).

Hay pacientes que no mejoran aun con una técnica de revascularización eficaz; una de las causas puede ser la presencia de daño estructural de la vascularización postestenótica que en el caso de un hipertenso es producida por nefroangioesclerosis, o como consecuencia de nefropatía isquémica. Estas alteraciones pueden ser detectadas a través del IR habiéndose observado que aquellos pacientes con IR menor de 80, pre-revascularización, luego del procedimiento no tenían descenso de la presión arterial y si mejoría en la función renal al comparárselo con pacientes con IR mayor de 80 los que incluso tuvieron una mayor mortalidad. Se ha hallado correlación entre IR y biopsia renal en humanos en los que se observaron cambios compatibles con arterioesclerosis (15, 20, 21).

La angiografía por resonancia magnética (ARM): es relativamente costosa. Permite una evaluación confiable del tamaño, estructura y anatomía vascular con excelente calidad de imágenes y sin exposición a radiación ni a contrastes nefrotóxicos, pudiendo realizarse en pacientes con deterioro de la función renal. El uso del gadolinio como sustancia de contraste tiene una desventaja infrecuente que es la fibrosis sistémica nefrogénica pudiéndose observar en pacientes con clearance de creatinina < de 30 ml/min. En la ARM se puede

<p>Función renal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progresión de la estenosis de la arteria renal • Pérdida de masa renal • Azoemia inducida por IECA o ARA- II <p>Hipertensión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión arterial refractaria <p>Síndrome Cardíaco</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardíaca congestiva • Edema pulmonar flash
--

Tabla 3 - Indicaciones de revascularización en la estenosis aterosclerótica de la arteria renal.

sobrestimar las estenosis arteriales moderadas y puede ser muy dificultosa la visualización de estenosis renales distales. No se puede utilizar en pacientes con implantes metálicos ni efectuar seguimientos a los que tienen colocado un stent. La ARM con uso de gadolinio tiene una sensibilidad de 96% y una especificidad del 93% (4, 13, 18).

La *angiografía por tomografía computada (ATC)* con múltiples detectores permite la adquisición de excelentes imágenes vasculares y del parénquima renal pudiéndose estimarse la función, flujo sanguíneo y variaciones anatómicas. Es útil en pacientes obesos y con exceso de meteorismo. No solo permite ver las paredes vasculares sino también las calcificaciones e implantes metálicos. Como desventajas se puede mencionar su alto costo, el uso de radiaciones ionizantes y contrastes potencialmente nefrotóxicos. Comparando con la angiografía renal, la ATC tiene una sensibilidad de 94% y una especificidad del 93% (4, 13, 18).

El *radiorenograma con captopril (RC)* actualmente es de poco uso pudiendo resultar en falsos positivos en casos de insuficiencia renal crónica, estenosis renal bilateral, depleción de volumen e ingesta reciente de inhibidores de la angiotensina. Este estudio posibilita información sobre la perfusión renal y permite evaluar la dependencia de la filtración glomerular a la angiotensina II. El RC compara las imágenes obtenidas basalmente luego de la administración de un radionucleído con aquellas obtenidas después de la administración oral de 25 mg de captopril. Con este fármaco disminuye transitoriamente la actividad en el riñón comprometido. Este estudio requiere la suspensión previa de hipotensores que afectan la producción de renina (beta bloqueantes, clonidina, IECA, ARA-II) Se considera positivo para estenosis renal cuando hay retraso de la captación del radiofármaco en el riñón involucrado, diferentes picos de actividad entre ambos riñones, retención del radiofármaco en la corteza y disminución de la tasa de filtración glomerular del riñón afectado. Un estudio negativo excluye la posibilidad de HARV. Tiene una sensibilidad de 74%, especificidad de 59%, no debe ser utilizado como único estudio para la toma de decisiones. Hay autores que recomiendan que el RC no deba ser usado como un test inicial para el diagnóstico de estenosis de la arteria renal, aún en pacientes con alta probabilidad de enfermedad. Es común observar en la literatura médica algoritmos propuestos para el estudio de la HARV que no incluyan al RC (13, 22, 23).

La angiotensina es un importante determinante para la presión de filtración del riñón. La mayoría de los pacientes con HARV toleran muy bien el bloqueo del SRAA sin presentar efectos adversos aunque es observable una caída funcional del filtrado glomerular por la inhibición de la angiotensina II. Esta caída de la filtración glomerular es exagerada si existe una enfermedad vascular preglomerular (disminución > 30 %

del filtrado glomerular o incremento de la creatininemia en 0.5 mg/dl). Varios estudios sugieren que el RC puede predecir el flujo sanguíneo o la mejoría de la función renal luego de la revascularización renal con valores predictivos que exceden el 75% y una sensibilidad por encima del 90% (11).

La actividad plasmática de la renina (APR) puede estar aumentada en algunos pacientes con HARV pero no en la mayoría. La secreción de renina desciende a la normalidad en el riñón afectado una vez que se ha inducido la HARV mientras se suprime la liberación de renina por el riñón contralateral. Este descenso de la renina se produciría porque la activación del SRA sería transitoria, y posteriormente la presión arterial sería sostenida a través de otros caminos alternativos como el stress oxidativo y la disfunción endotelial. La ARP es un test poco seguro en pacientes que tienen expansión del volumen, insuficiencia renal crónica, estenosis bilateral de la arteria renal o son monorenos con deterioro de la función renal. A esto último hay que adicionar que el paciente debe abstenerse de tomar fármacos que actúan sobre la producción de angiotensina. El 15 % de los pacientes hipertensos esenciales tiene una APR aumentada. Tiene una sensibilidad del 61 % y una especificidad del 86% (13,15).

La *Resonancia magnética BOLD (RMB)*: es una técnica que sirve para investigar los efectos funcionales de la estenosis arteria renal sobre el riñón evaluando los niveles de deoxihemoglobina y en consecuencia el contenido indirecto de oxígeno renal. La administración de furosemida en una situación normal produce inhibición del transporte tubular de la médula renal y el consumo de oxígeno por lo que disminuye la deoxihemoglobina lo cual se detectará en la RMB, mientras que si hay un riñón atrófico distal a una oclusión total no habrá respuesta (24).

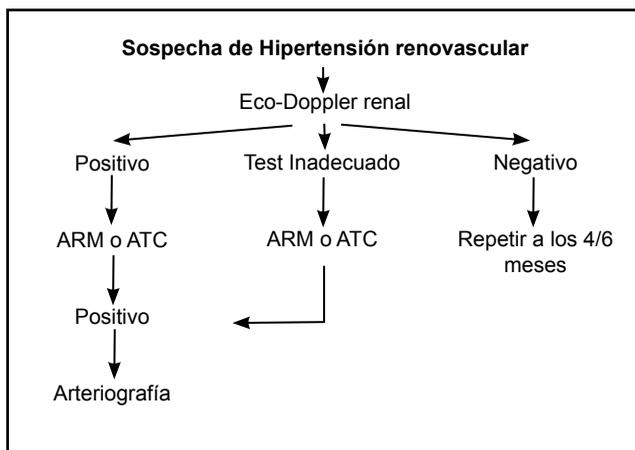


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de los pacientes con HARV

En un paciente que sospechamos la presencia de una HARV es primordial una adecuada historia clínica incluido un correcto examen físico. Los exámenes complementarios permitirán confirmar o descartar nuestra presunción diagnóstica. (Figura 1). Hay algoritmos de estudio que comienzan directamente con ARM o ATC dependiendo de la disponibilidad y los costos. Hay que tener presente los inconvenientes de cada tecnología (31).

TRATAMIENTO

Las distintas medidas terapéuticas médicas e invasivas que se emplean en la HARV y en la HARVA en particular, van destinadas a lograr reducción de la presión arterial, mejorar la función renal y a prevenir eventos cardiovasculares. La débil evidencia científica existente para el tratamiento de la EARSA generó un número importante de estudios cuyos resultados se van conociendo paulatinamente lo que ha posibilitado una más adecuada terapéutica (25).

El tratamiento médico va dirigido al tratamiento de la enfermedad aterosclerótica basándose fundamentalmente en la utilización de hipotensores, antiagregantes plaquetarios y en la corrección de otros factores de riesgo cardiovasculares que suelen acompañar a la EARSA: descenso de los niveles de lípidos (uso de estatinas), control de los niveles de glucemia en los diabéticos, y modificaciones del estilo de vida (dieta DASH, dieta pobre en sal, disminución consumo de alcohol, ejercicio y cesación del tabaquismo). Dicho tratamiento debe ser efectuados también por los pacientes que hayan recibido tratamiento invasivo. Hay suficiente evidencia científica a través de estudios controlados y randomizados que la administración de drogas hipotensoras disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares e incluso producen la regresión del daño de órgano blanco en individuos hipertensos. Los principales beneficios del tratamiento hipotensor se deben al descenso de la presión arterial per se los que son independientes de los fármacos empleados. Las distintas guías de los últimos años nos confirman que los diuréticos, beta bloqueantes, calcio antagonistas, IECA y ARA-II pueden ser utilizados en la iniciación y en el mantenimiento del tratamiento hipotensor, en monoterapia o en combinación (6, 26, 27). La meta de PA en pacientes hipertensos es alcanzar valores inferiores a 140-90 mmHg. Actualmente se aceptan valores de 145/150 mmHg en el caso de adultos mayores de edad avanzada (29). En una guía reciente, a diferencia de las anteriores, no recomienda el uso de beta bloqueantes y las metas de PA a alcanzar son de 150-90 mmHg en el caso de mayores de 60 años (28).

La angioplastia transluminal percutánea (ATP) con

colocación de stent (ATPS) es un recurso terapéutico invasivo que permite la revascularización renal y que desde el punto de vista del procedimiento tiene una alta tasa de éxito (>95%) pero con un beneficio clínico moderado. Esta falta de concordancia puede deber sea que no haya una selección y evaluación adecuada de los pacientes o a la existencia de una enfermedad del parénquima renal. La evidencia clínica y experimental demuestra que el daño del tejido renal y de la microcirculación se debe a mecanismos tales como el stress oxidativo, pérdida microvascular y a un incremento de la cascada fibrogénica, los cuales son determinantes en los resultados de las intervenciones terapéuticas. Esta alteración parenquimatosa renal y no el grado de estenosis de la arteria será la predictora de la evolución post tratamiento intervencionista (18,30). Las indicaciones de revascularización de una estenosis significativa de la arteria renal han sido muy similares en la literatura médica de los últimos 10 años, pero seguramente sufrirán cambios por los resultados de estudios recientes (Tabla 4) (7). Las indicaciones sugeridas deben adecuarse al contexto del estado general del paciente, de sus comorbilidades, de las probables complicaciones con la intervención, de los costos y de una valoración previa del estado funcional del parénquima renal que condicionará la respuesta clínica.

<p>Hipertensión resistente Insuficiencia renal progresiva Función renal recuperable</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reciente elevación de la creatinina sérica • Empeoramiento de la función renal con uso de IECA/ARA-II • Evidencia de preservación del flujo sanguíneo diastólico (índice de resistencia bajo) <p>Edema pulmonar flash Insuficiencia cardíaca congestiva con estenosis bilateral de la arteria renal</p>
--

Tabla 4. Indicaciones de revascularización de la arteria renal

La ATP es considerada el tratamiento de elección en pacientes con displasia fibromuscular e hipertensión descontrolada pese a recibir tratamiento médico, con un 10% de recurrencia de la estenosis y con desaparición de la HTA en un 50% de los casos. La introducción del uso de stent en la ATP mejoró el porcentaje de éxito del procedimiento en la EARSA, siendo la reestenosis al año del 11 al 23%. Otras posibles complicaciones del método son las embolias tanto

a nivel renal como sistémico, migración del stent, roturas, oclusiones, disección renal y/o aórtica, insuficiente control de la presión arterial y en un 10 a 20% deterioro progresivo de la función renal. La embolización puede provocar deterioro de la función renal por lo que se han efectuado estudios con dispositivos para protección embólica y antiagregantes plaquetarios sin mejoría en la función renal. Muchos eventos embólicos pueden presentarse días o semanas después del procedimiento, sugiriendo que la protección vascular temprana tiene valor limitado. La cirugía de revascularización de la arteria renal se efectúa en caso de una cirugía reparadora de la aorta o en nefrectomía, en pacientes con aneurisma de la arteria renal, en lesiones ostiales muy severas, en la trombosis arterial completa y en aquellos en que fracasó la ATPS. La revascularización quirúrgica tiene una alta mortalidad y va ligada a las comorbilidades que tienen estos pacientes. (11, 18, 31).

Hace unos años atrás el Centro de Servicios para Medicaid y Medicare de Estados Unidos (CMS) informó con preocupación el incremento de ATPS en pacientes con EARSA en beneficiarios de ambos sistemas: 7600 procedimientos en 1996, 18.520 en el 2000, y más de 35.000 en el 2005. La mayoría de estos incrementos fueron por intervención de cardiólogos. El CMS solicitó un análisis de la situación, concluyéndose en diciembre 2006 que la evidencia médica existente era insuficiente para sostener que la ATPS era beneficiosa en términos de mortalidad, insuficiencia renal progresiva o eventos cardiovasculares en pacientes con EARSA. A partir de allí comienzan a efectuarse varios estudios randomizados para examinar los resultados del tratamiento médico (hipotensores, hipolipemiantes y antiagregantes plaquetarios) comparado con el ATPS más tratamiento médico en pacientes con EARSA. En los Estados Unidos el National Heart, Lung, and Blood Institute of the National Institutes of Health apoyó económicamente el estudio CORAL (Cardiovascular Outcomes for renal Atherosclerotic Lesions) cuyas conclusiones fueron publicadas recientemente (25, 31).

En la literatura están mencionados 4 artículos como de buena calidad, 3 de ellos prospectivos y randomizados con alta aplicabilidad (32):

-Estudio DRASTIC (Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative). Un total de 106 pacientes, incluyéndose pacientes con estenosis renal > 50%, y 10 pacientes < 50%, con valores de creatinina hasta de 2.3 mg/dl, en el 80 % de los casos con valores promedio de PA en grado 3 (5) y pacientes definidos como HTA resistente pese al uso de dos fármacos, con desmejoramiento de la función renal luego del uso de IECA. A los 3 meses en el grupo con ATP hubo mejor respuesta de la PA y función renal sin ser valores significativos, y usaron menor número de drogas hipotensoras

que el otro grupo siendo una diferencia significativa. 22 de los 50 pacientes asignados a tratamiento médico recibieron ATP. A los 12 meses no hubo diferencias significativas en los dos grupos en cuanto a PA, función renal y número de fármacos indicados (33).

- Estudio holandés STAR (Stent for Atherosclerosis Ostial Stenosis of the Renal Artery). Un total de 140 pacientes (65 asignados a ATPS), edad promedio 67 años con estenosis renales > de 50% incluyéndose algunos con menor estenosis, con valores de presión arterial elevados y deterioro de la función glomerular. Tres pacientes del grupo de tratamiento médico tuvieron hipertensión refractaria, uno recibió ATPS, otro tenía un riñón pequeño y el tercero tuvo fallas técnicas para la colocación de ATPS. El seguimiento fue a dos años y la función renal, punto final primario, se deterioró en ambos grupos observándose un considerable número de complicaciones por el procedimiento (34).

-Estudio británico ASTRAL (Angioplasty and Stent for Renal Artery Lesions). Se evaluaron 806 pacientes, la mitad a ATP o ATPS más tratamiento médico con un seguimiento de 5 años, Fueron incluidos pacientes de 70 años promedio, con EARSA > 50% hipertensos severos e incluso con HTA resistente, y pacientes con deterioro importante de la función renal. En ambos grupos no hubo diferencias en los resultados en cuanto a presión arterial, función renal y eventos cardiovasculares aunque el grupo de manejo médico requirió ligeramente más hipotensores. El estudio no contó con un laboratorio de hemodinamia centralizado y la decisión de tratamiento era admitida según criterio del médico interviniente. (35).

-Estudio CORAL incluyó a 931 randomizados a ATPS más tratamiento médico y a solo tratamiento médico. El punto final primario fue la ocurrencia de eventos cardiovasculares o renales (accidente cerebrovascular, infarto miocardio, hospitalización por insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal progresiva, necesidad de diálisis o muerte por causa cardiovascular o renal). El seguimiento fue de 43 meses. La edad promedio 69 años y fueron incluidos pacientes con PASistólica \geq 155 mm Hg que recibían dos o más hipotensores y pacientes con una filtración glomerular menor de 60 ml/min. En el 69 % de los casos el diagnóstico de EARSA se hizo por angiografía (con control hemodinámico protocolizado) con hallazgo de enfermedad bilateral en el 20%, en un 26% por ecografía Doppler y en los restantes por ATC y ARM. Los participantes recibían un voucher a través de los cuales obtenían, por protocolo, los hipotensores-hipolipemiantes (ARA-II, hidroclorotiazida, y la combinación amlodipina-atorvastatina) que se ajustaban de acuerdo a los valores de PA y de lípidos. Los pacientes tratados con stent debían tener al menos un 60 % de estenosis de la arteria renal. De los 472 pacientes a tratamiento médico 7 tuvieron colocación de

stent debido a que habían tenido un evento final primario. 11 pacientes tuvieron complicaciones con la ATPS. Al finalizar el estudio el número de hipotensores se incrementó en forma similar en los dos grupos. La PAS disminuyó en forma significativa en el grupo stent pero modestamente (2 mm Hg). En el estudio CORAL se observó que en el grupo ATPS más tratamiento médico no hubo beneficios en la prevención de eventos cardiovasculares y renales en pacientes con EARSA e hipertensión o enfermedad renal crónica comparados con el grupo con solo tratamiento médico (25).

Cuando se coloca un stent en una estenosis moderada a severa de la arteria renal los riñones son perfundidos con sangre y oxígeno en marcado exceso a sus necesidades metabólicas por lo que no debe sorprendernos que no se produzcan beneficios clínicos. Una de las fortalezas del CORAL es el protocolo creado para maximizar la adherencia a los fármacos lo que seguramente contribuyó a una disminución de los eventos cardiovasculares y renales esperados a 2 años del 40% a solo 20%, sugiriendo que las dosis de los fármacos utilizados fueron beneficiosas.

Los hallazgos de los estudios ASTRAL, STAR y ahora el CORAL permiten concluir que hasta que no haya nuevos tratamientos seguros y efectivos, los pacientes con enfermedad renovascular aterosclerótica moderadamente severa e hipertensión arterial en tratamiento con 2 o más drogas o estadio 3 de la enfermedad renal crónica deberían recibir tratamiento médico para el control de la presión arterial y prevenir la progresión de la aterosclerosis, y no recibir un stent en la arteria renal (36).

De acuerdo a las evidencias médicas acumuladas y reforzadas por los resultados del estudio CORAL sobre la EARSA/HTRV, en la figura 2 se propone un algoritmo para facilitar

la toma de decisiones terapéuticas. Se entiende por EARSA asintomática a aquella hallada incidentalmente a través de un estudio no invasivo o de una angiografía en un paciente normotenso y con función renal normal. La EARSA estable se refiere a los pacientes hipertensos tratados aún los que no logran los objetivos terapéuticos, y a aquellos con insuficiencia renal incluso los que presentan filtración glomerular disminuida, que controlados se mantienen sin cambios. En este grupo estarían la mayoría de los pacientes de los estudios mencionados (25,33,34). En los pacientes con EARSA sintomática estarían contenidos individuos con hipertensión refractaria pero que tuvieron un evento cardiovascular o renal reciente, aquellos con edema pulmonar flash, insuficiencia cardíaca congestiva y en los que la progresión de la insuficiencia renal es acelerada. En estos, el IR permitirá conocer la viabilidad del parénquima renal. Hay que tener en cuenta que estos pacientes suelen presentar comorbilidades y ser muy vulnerables, y por otro lado los procedimientos invasivos no están exentos de complicaciones serias por lo que es mandatorio realizar un análisis de cada paciente acorde a su complejidad y a la experiencia de cada centro antes de adoptar una decisión.

CONCLUSIONES

La EARSA es una expresión más de la aterosclerosis sistémica pudiéndose acompañar de las alteraciones propias de esta última con el consecuente aumento de la morbimortalidad. La EARSA debe sospecharse en individuos de más de 60 años con factores de riesgo cardiovascular. La EARSA puede provocar HTA, agravar una HTA preexistente y conducir a una insuficiencia renal crónica.

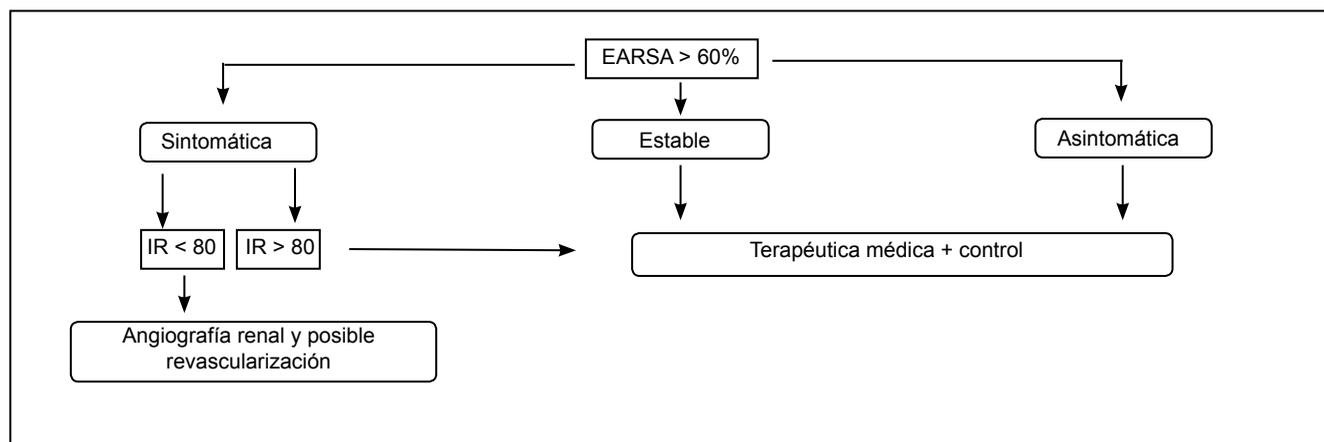


Figura 2. Algoritmo para el tratamiento del paciente con EARSA/HTAR

Los índices clínicos de sospecha de HARV posibilitan la toma de decisiones diagnósticas más adecuadas para detectar la estenosis de la arteria renal. Para un índice de sospecha moderada el Eco-Doppler renal sigue siendo el primer estudio a efectuarse recordando que el operador debe tener una curva de aprendizaje apropiada, de lo contrario se deberán utilizar otras herramientas diagnósticas que son más costosas.

La angiografía renal sigue siendo considerada el “Estándar de Oro” (*gold standard*) del diagnóstico de la HARV la que debe ir acompañada de medición del gradiente translesional.

El desafío de la angioplastia renal es identificar a los pacientes que responderán para lo cual hay que evaluar el estado del parénquima renal. La angioplastia debe ser ofrecida a los pacientes con displasia fibromuscular.

El tratamiento médico debe estar dirigido a la aterosclerosis con el uso de estatinas, hipotensores donde los IECA y/o ARA-II deben ser tenidos en cuenta con los controles que correspondan, y antiagregantes plaquetarios. El tratamiento debe estar dirigido también a la diabetes si está presente, y el tabaquismo debe cesar.

Basado en los estudios actuales el tratamiento médico ha demostrado ser equiparable al intervencionista. Este último queda reservado para ciertas situaciones especiales como son la insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal acelerada teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente y las complicaciones de dichas intervenciones.

BIBLIOGRAFIA

- Paul A, James P, Oparil S, Carter B, Cushman W et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5):507-20.
- Stefano F, Rimoldi S, Scherrer U, Messerli F. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J* (2013) doi: 10.1093/eurheartj/ehf534.
- Goldblatt H, Lynch J, Hanzal R et al. Studies on experimental hypertension: the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934;59:347-79.
- Textor S. Current Approaches to Renovascular Hypertension. *Med Clin North Am*. 2009 93(3): 717.
- Bloch MJ, Basile J. Diagnosis and management of renovascular disease and renovascular hypertension. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2007;9:381-9.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013; 34(28):2159-2219.
- Garovic V, Textor S. Renovascular Hypertension and Ischemic Nephropathy. *Circulation* 2005;112:1362-74.
- Hansen K, Matthew S. Edwards M, Craven T, Cherr G, Sharon A. Jackson S, Richard G. Appel R et al. Show more Prevalence of renovascular disease in the elderly: A population-based study. *Journal of Vascular Surgery*. 2002; 36: 443-51.
- Textor S. Ischemic Nephropathy: Where Are We Now? *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 1974-82.
- Caps M, Zierler E, Nayak L et al. Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney International* 1998; 53:735-42.
- Textor S, Lerman L. State of the art: Renovascular Hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens* 2010; 23 (11): 1159-69.
- Chade AR, Zhu X, Lavi R et al. Endothelial progenitor cells restore renal function in chronic experimental renovascular disease. *Circulation* 2009; 119:547-57.
- Hirsch AT. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *J Am College Cardiol* 2006; 113:e463-e654.
- Mann SJ and Pickering TG. Detection of renovascular hypertension: state of the art, 1992. *Ann. Intern. Med.* 117:845-53.
- Kaplan N. Hipertensión clínica. Pippincott Williams & Wilkins, editores. 10.a ed., Baltimore; 2010:328-30.
- Krijnen P, van Jaarsveld BC, Steyerberg EW, Man in't Veld AJ, Schalekamp MADH, Habbema JKF. A Clinical Prediction Rule for renal artery stenosis. *Ann Int Med* 1998;129:705-11.
- White CJ, Olin JW. Diagnosis and management of atherosclerotic renal artery stenosis: improving patient selection and outcomes. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6:176-90.
- Baumgartner I, Lerman L. Renovascular Hypertension Screening and Modern Management. *Eur Heart J*. 2011;32(13):1590-98.
- Alvarez D, Diaz C. Ecodoppler renal en hipertensión arterial. Hipertensión arterial, epidemiología, fisiología, fisiopatología, diagnóstico y terapéutica. Editorial Inter-médica S.A.I.C.I., Ciudad Autónoma de Buenos Aires; 2013. 363-7.
- Crutchley T, Pearce J, Craven T, Stafford J, Edwards M, Hansen K, et al. Clinical utility of the resistive index in atherosclerotic renovascular disease. *J Vasc Surg* 2009;49:148-55.
- Ryotakee R, Kobayashi S, Hemmi N et al. Correlation Between the Resistive Index by Doppler Ultrasound and Kidney Function and Histology. *Am J of Kidney Dis* 2005;46:603-9.
- Kerut EK, Geraci SA, Falterman CH et al., Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and renovascular Hypertension: Clinical Diagnosis and Indications for Revascularization. *J Clin Hypertens*. 2006;8:502-509.
- Huot SJ, Hansson JH, Dey H, et al. Utility of Captopril Renal Scans for Detecting Renal Artery Stenosis. *Arch Intern Med*. 2002; 162(17):1981-4.
- Textor S, Glockner J, Lerman L et al. S The Use of Magnetic Resonance to Evaluate Tissue Oxygenation in Renal Artery Stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 780-8.
- Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE et al. Stenting and medical

- therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370:13-22.
26. Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*.2003; 42:1206–52.
 27. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS et al. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*.2011; 123:2434–2506.
 28. James PA, Oparil S, Carter B et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
 29. Wisniowski C. El anciano con Hipertensión Arterial. *Archivos de Medicina Familiar y General* 2013; 10(2): 31-8.
 30. Textor S. Atherosclerotic Renal Artery Stenosis: Overtreated but Underrated?. *JASN*.1 2008;19(4): 656-9.
 31. Alcazar JM, Rodicio JL. How to handle renovascular Hypertension?.*European Society of Hypertension Scientific Newsletter:Update on Hypertension Management* 2011; 12: No. 5.
 32. Balk E, Raman G, Chung M et al. Effectiveness of Management Strategies for Renal Artery Stenosis: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2006;145(12):901-12.
 33. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The Effect of Balloon Angioplasty on Hypertension in Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis. *N Engl J Med* 2000; 342:1007-14.
 34. Bax L, Woittiez A, Kouwenberg et al. Stent Placement in Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function. The STAR-study . *Ann Intern Med*. 009; 150(12):840-8.
 35. Mistry S, Ives N, Harding J et al. The ASTRAL Investigators. Revascularization versus Medical Therapy for Renal-Artery Stenosis *N Engl J Med* 2009; 361:1953-62
 36. Bittl J. Treatment of Atherosclerotic Renovascular Disease *N Engl J Med* 2014; 370:78-9.