

Palabras clave

Hipertensión renovascular, aterosclerosis renovascular, nefropatía isquémica.

Abreviaturas utilizadas

ATRS: angioplastia transluminal renal percutánea con colocación de stent
ERVA: enfermedad aterosclerótica de arterias renales
FG: filtrado glomerular
HTA: hipertensión arterial
HTARV: hipertensión renovascular
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IRI: índice resistivo intrarrenal
PA: presión arterial
PAM: presión arterial media
SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona

Síntesis Inicial

El diagnóstico de hipertensión renovascular implica la asociación de hipertensión arterial con la identificación de una reducción anatómica del flujo sanguíneo efectivo renal vinculada a la activación del sistema renina angiotensina aldosterona.

Estudios funcionales, anatómicos y clínicos contribuyen a distinguir si la hipertensión arterial se atribuye a reducción del flujo, debiendo considerarse que la detección de enfermedad aterosclerótica de arterias renales no basta para explicarla.

La identificación de hipertensión arterial resistente y/o deterioro de la función renal; permite clasificar al paciente en sintomático o asintomático; como herramienta para la decisión terapéutica.

La resolución de la estenosis se asocia principalmente a preservación de la función renal, la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona es beneficiosa para el manejo de la presión arterial aunque debe monitorearse la función renal.

INTRODUCCIÓN**Definición**

Se considera HTARV a la situación en la que el aumento de la PA está causal y fisiopatológicamente vinculado a la reducción del flujo sanguíneo efectivo renal por enfermedad estenótica de la/s arteria/s renal/es. En modelos puros experimentales, el diagnóstico se podría confirmar retrospectivamente cuando la HTA se “cura” mediante la resolución de la estenosis. La ERVA puede asociarse o no a HTARV.¹ A su vez la identificación de ERVA puede o no hallarse asociada a HTA; y si lo estuviese también debe distinguirse entre ERVA

con HTA esencial y ERVA con HTARV. Por su parte, la nefropatía isquémica puede desarrollarse en ambas situaciones, siendo desencadenada por la insuficiencia de perfusión del órgano.

DIAGNÓSTICO

Para confirmar el diagnóstico de HTARV es necesario establecer una relación causal entre la HTA, la caída del flujo sanguíneo renal y la estenosis a través de la interpretación de los datos provenientes de los diferentes métodos de diagnóstico.

Es importante recordar que para que la caída del flujo sanguíneo renal constituya un estímulo suficientemente eficaz para la liberación de renina, el gradiente transtenótico deberá ser, al menos, de 10-20 mm Hg, lo cual en general se observa ante lesiones con reducciones del 70-80 % del área seccional total.²

Según la información que aportan los diferentes métodos de diagnóstico puede lograrse una aproximación a la caracterización funcional, anatómica y clínica de la HTARV (tabla 90-1).

Estudios que aportan datos para la caracterización funcional:

Los principales estudios diagnósticos que aportan datos útiles para la caracterización funcional son enumerados a continuación.¹

a) *Estudios plasmáticos y urinarios de activación del SRAA*: una de las pruebas diagnósticas de mayor eficacia es la identificación de lateralización de la renina proveniente de la punción de venas renales siendo su lateralización hacia el riñón estenótico altamente sugestiva de una estenosis hemodinámicamente significativa.

La determinación de la actividad de renina plasmática basal puede ser útil si se efectúa siguiendo las recomendaciones y se analiza en el contexto del ionograma plasmático y urinario.

b) *Ultrasonido doppler de arterias renales*: permite la determinación de los índices resistivos. Los valores de IRI >0,8 en el riñón contralateral a una estenosis indican enfermedad parenquimatosa marcada y revelan que son pocas las pro-

habilidades de normalizar la PA y de recuperar la función renal ante una revascularización; y el IRI homolateral a la lesión >0,8 indica una grave afectación del parénquima renal y pronostica una mala respuesta a la revascularización.

c) *Radiorrenograma o gammagrafía renal basal y post-captopril o IECA*: permite inferir la presencia de estenosis arterial así como determinar la funcionalidad renal en presencia de estenosis severa con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 91%, además de una elevada tasa de reproducibilidad intraobservador e interobservador. La sensibilidad es mayor cuanto más elevado es el riesgo previo del paciente sometido al estudio y menor en presencia de enfermedad bilateral arterial y de insuficiencia renal.³

d) *Resonancia magnética dependiente del nivel de oxígeno sanguíneo (BOLD)*: evalúa los niveles renales de desoxihemoglobina y permitir la inferencia indirecta del contenido renal de oxígeno.

Estudios que aportan datos para la caracterización anatómica:

a) *Arteriografía renal*: se considera como estándar de oro para el diagnóstico de la estenosis de la arteria renal. Dado que la secreción de renina se estimula con un gradiente aórtico >20 mm Hg se acepta que una relación de 0,9 entre el gradiente aorta/arteria renal se corresponde con un gradiente sistólico semejante a 25 mm Hg.⁴ Es decir que es la determinación del gradiente translesional mas que el grado de reducción de a luz per sé el principal aporte en el estudio de la HTARV.

Tabla 90-1 Clasificación de los estudios de diagnóstico. Los datos aportados por los diferentes estudios de evaluación de la HTARV contribuyen a su interpretación siendo necesaria la identificación de la relación causal entre la HTA, y la reducción del flujo sanguíneo efectivo renal asociada a la activación del SRAA para el diagnóstico.

1) Estudios que aportan datos para la caracterización funcional	Actividad de renina plasmática basal y de venas renales Ionograma plasmático y urinario Ultrasonido arterias renales Radiorrenograma basal y post IECA RMN BOLD
2) Estudios que aportan datos para la caracterización anatómica	Arteriografía renal ARMN con gadolinio y ARMN con gadolinio tridimensional Angio-TAC helicoidal Ultrasonido doppler Ecografía renal
3) Estudios que aportan datos para la caracterización clínica	Medición de PA Patrones diurnos-nocturnos de la PA Función renal (creatinina, filtrado glomerular, proteinuria)
Otros	Aldosterona plasmática (diferenciación de lesiones unilaterales o bilaterales) Inmunidad celular (activación inmunológica en lesiones <40% asintomáticas)

Referencias: IECA, inhibidores de la enzima de conversión; RMN BOLD, Resonancia magnética dependiente del nivel de oxígeno sanguíneo; ARMN, angiografía magnética nuclear; TAC, tomografía axial computada; PA, presión arterial.

- b) *Ultrasonido Doppler*: aporta datos acerca de la severidad de la estenosis que en manos expertas pueden lograr sensibilidad y especificidad >96%.
- c) *Angiorresonancia magnética*: si bien presenta elevada especificidad, se requiere manejo adecuado de la respiración y análisis del movimiento del latido cardíaco cuyo impacto afecta la interpretación de las imágenes de los vasos renales.
- d) *Angiorresonancia magnética tridimensional con gadolinio*: para el diagnóstico de estenosis que afectan más de 50% de la luz del vaso, la sensibilidad y la especificidad de la técnica son del 97% y del 93%, respectivamente.
- e) *Angiotomografía computarizada helicoidal*: reportándose elevada sensibilidad (67-92%) y especificidad (hasta el 84%).

Estudios que aportan datos para la caracterización clínica

Las manifestaciones clínicas más relevantes de la HTARV se relacionan con aquellas vinculadas a la PA y las relacionadas con la función renal. La clasificación clínica más utilizada⁵ se basa en ellas, que a su vez constituyen las complicaciones que identifican la necesidad de estrategias de prevención más intensivas debido al riesgo asociado de eventos cardiovasculares y de insuficiencia renal. Esta clasificación permite identificar dos situaciones entre aquellos con HTARV con ERVA:

- I) **Pacientes Sintomáticos**: cuando presentan compromiso de la función renal (definido por deterioro del filtrado glomerular <60 ml; y/o creatinina >1.2 mg/dl; y/o proteinuria o microalbuminuria); y /o HTA resistente al tra-

tamiento o que requiere 4 drogas antihipertensivas para mantener el valor en el rango normal.

- II) **Pacientes Asintomáticos**: cuando no presentan las condiciones enumeradas

Los signos más frecuentemente asociados a la sospecha de HTARV y ERVA se interpretan en conjunto facilitando un índice de sospecha clínico de la enfermedad.⁶ (tabla 90-2). Para confirmar el diagnóstico de HTARV es necesario establecer una relación causal entre la HTA, la caída del flujo sanguíneo renal y la estenosis a través de la interpretación de los datos provenientes de los diferentes métodos de diagnóstico. Para confirmar el diagnóstico de HTARV es necesario establecer una relación causal entre la HTA, la caída del flujo sanguíneo renal y la estenosis a través de la interpretación de los datos provenientes de los diferentes métodos de diagnóstico.

Otros estudios

Datos recientes han sugerido que la determinación de la tasa aldosterona-renina podría ser de utilidad para diferenciar el compromiso estenótico unilateral del bilateral de las arterias renales. Los pacientes con ERVA-Unilateral presentan una marcada elevación de la actividad de la renina plasmática con un inadecuado valor normal de Aldosterona plasmática.⁷ Por su parte, los pacientes con ERVA-Bilateral presentarían un elevado valor de Aldosterona acompañado de valores normales-elevados de la actividad de renina, aunque significativamente menores a los del primer grupo. Un valor de corte de la relación de aldosterona-renina <3,6 identificaría el riesgo de compromiso unilateral, mientras que un valor de corte >3,6 identificaría el riesgo de compromiso bilateral.

Tabla 90-2 Criterios de sospecha clínica de ERVA. Los clásicos criterios de sospecha son mostrados en esta tabla basada en estudio de Mann y Pickering¹¹ describiendo prevalencia de ERVA. Sin embargo la eficacia de los mismos es baja reportándose alrededor del 57% de sensibilidad y 60% de especificidad. Otros signos como el patrón nondipping, la hipertensión sistólica diurna y el aumento de la presión de pulso han sido reportados como datos de sospecha por otros autores.

LEVE	<1%	<ul style="list-style-type: none"> HTA leve, limítrofe o moderada
MODERADA	5-15%	<ul style="list-style-type: none"> HTA severa, refractaria Inicio abrupto de HTA moderada en <30/<50 años HTA moderada en tabaquista, o con compromiso aterosclerótico de otro territorio Elevación inexplicable y persistente de la creatinemia y/o caída de la función renal HTA moderada a severa con respuesta a IECA
ELEVADA	<25%	<ul style="list-style-type: none"> Soplo abdominal Elevación creatinina secundaria a IECA Asimetría renal <15 mm HTA severa con IR progresiva HTA maligna

Por otra parte, en las lesiones ateroscleróticas asintomáticas clínicamente y no significativas anatómicamente se habría identificado precozmente una significativa activación inmunoinflamatoria. En un estudio de Kotliar C y col,⁸ el fenotipo de inmunidad celular CD4+, CD3+, CD83+ y CD86+ caracterizó a los hipertensos con ERVA subclínica asintomática, y su detección pudo efectuarse de manera no invasiva en análisis de las muestras de sangre periférica.

TRATAMIENTO

El análisis de los resultados de los estudios que se describirán a continuación ha sugerido que la revascularización no mejoraría significativamente la evolución de la ERVA, al menos en comparación con el tratamiento farmacológico. Sin embargo, los criterios de inclusión con los que se han reclutado los pacientes en estos estudios han sido siempre de severidad del compromiso asociado a altos grados de estenosis y a reducción del flujo sanguíneo renal. Es por esto que puede afirmarse que aún no existen respuestas certeras acerca del beneficio de tratar la enfermedad en sus manifestaciones más precoces. Los criterios de tratamiento derivados de la caracterización funcional de la aterosclerosis son los más aceptados en la actualidad, mientras que los criterios derivados de las caracterizaciones clínica y anatómica se basan, principalmente, en su valor predictor del compromiso funcional, aunque también tienen en cuenta los datos sobre la evolución de la lesión. Por otro lado, en general se acepta que la resolución de la estenosis a través de procedimientos invasivos estaría indicada en los pacientes sintomáticos, mientras que en los pacientes asintomáticos, aún con grados severos de estenosis, no existiría consenso acerca del beneficio del tratamiento invasivo versus el tratamiento médico farmacológico.

Tratamiento farmacológico

La indicación de drogas inhibitoras del SRAA es la alternativa más generalizada y recomendada para el manejo de la HTARV en los pacientes asintomáticos. Es necesario tener en consideración que si la estenosis es hemodinámicamente significativa puede ser difícil tolerar el bloqueo del SRAA dado que los IECA pueden reducir la presión glomerular capilar hidrostática y, consecuentemente, disminuir el FG e incrementar la Creatinina. En estas situaciones puede ser más beneficiosa la estrategia invasiva de manejo ya que la misma se recomienda ante una caída del 30% del FG basal o un ascenso de la creatinina plasmática >0,5 mg/dl atribuibles al tratamiento con inhibidores del SRAA. En los últimos años se han propuesto nuevas estrategias farmacológicas, incluyendo estatinas, antioxidantes, células progenitoras endoteliales, entre otras. El manejo recomendado para la regresión aterosclerótica en otros territorios sería aplicado también para el tratamiento farmacológico de ERVA. A pesar de un adecuado control de la PA, la lesión aterosclerótica progresa y, por lo tanto, se pueden perder masa renal y función renal

Tratamiento con angioplastia transluminal renal

La ATRS se asocia actualmente a niveles bajos de morbimortalidad asociada al procedimiento, y la introducción de stents autoexpansibles o expansibles con balón ha mejorado los resultados y las complicaciones inmediatas de la angioplastia aislada. Las más recientes publicaciones nos muestran que las tasas acerca del éxito de las técnicas con implante de stent son del 94-100% con un diámetro de estenosis residual <10% y una tasa de reestenosis de 11-23% al año.⁹ La creatinina plasmática es el mejor predictor de complicaciones tempranas y, especialmente de las tardías. Su indicación actual es objeto de controversia pero las recomendaciones más generalizadas parecen coincidir en que su beneficio se hallaría en aquellos casos de pacientes con HTARV sintomáticos o en aquellos que no toleran el tratamiento farmacológico con inhibidores del SRAA.

Tratamiento quirúrgico

En individuos sintomáticos con afectación marcada del eje aorto-iliaco, estenosis grave ostial y trombosis completa de la arteria renal la intervención quirúrgica de revascularización puede ser la estrategia adecuada para estabilizar o mejorar la función renal.¹⁰ Algunas condiciones se consideran necesarias para predecir un resultado postquirúrgico adecuado: a) tamaño del riñón isquémico >8 cm, b) circulación colateral desarrollada, c) identificación de un segmento permeable de la arteria renal para poder realizar la anastomosis, d) mínima esclerosis glomerular

Ensayos clínicos

La mayoría de los ensayos han sido diseñados en este contexto para comparar, en primer lugar, la eficacia y seguridad de la intervención farmacológica a partir de la dilatación hemodinámica con balón de la lesión.

Pueden enumerarse 3 limitaciones principales de estos ensayos:

1. La falta de seguimiento a plazos prolongados, por lo que los resultados evolutivos en esos plazos son poco claros.
2. La limitación en la selección de la muestra a pacientes más sintomáticos, dada la alternativa invasiva de la terapéutica a evaluar.
3. La falta de aleatorización en los primeros estudios, pudiéndose solamente considerar unos 6-8 de ellos por presentar un diseño metodológico más adecuado para la extrapolación a la conducta clínica.

Un metanálisis desarrollado por Bloch y Basile¹¹ evaluó los resultados de diversos estudios clínicos sobre la evolución de la PA posterior a la revascularización en sujetos tratados

con angioplastia y stent, demostrando que la cura de la PA (normalización de PA sin drogas) se alcanzaba en un rango de 0 a 14%, la mejoría (reducción del número de drogas o dosis) en 35 a 85% de los casos; mientras entre 0 y 7,5% de los individuos incluidos empeoraban. Datos similares se obtuvieron en un estudio realizado por Ramos y col.¹² en el que se evaluaron 105 pacientes con HTARV al año post-tratamiento con stent. La indicación de intervención se basaba en la identificación de un gradiente transestenótico de la PAM >30 mm Hg y una reducción de la luz >70%. El control de la PA mejoró en el 60% de los pacientes, se alcanzó la normotensión a 1 año en 17%. En aquellos pacientes con deterioro del filtrado glomerular y creatinina inicial >1,7 mg/dl la función renal mejoró significativamente. Según estos resultados, el tratamiento precoz de la ERVA mejora la HTA pero solo optimizando la insuficiencia renal cuando la misma es concomitante. En el estudio Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions (ASTRAL)¹³ se evaluaron 806 pacientes de los cuáles 403 fueron tratados con ATR con y sin stent asociada a tratamiento farmacológico (antihipertensivos, antiagregantes y estatinas), mientras que el resto de los pacientes recibió sólo el tratamiento médico. Se reportó una leve, pero no significativa, reducción del FG en el grupo de pacientes con ATRS, mientras que un mayor requerimiento de anti-hipertensivos se observó en el grupo que recibió solamente tratamiento médico. Este estudio el diseño metodológico ha sido objeto de controversia dado que la decisión de tratamiento era admitida según criterio del médico interviniente y no aleatorizada; y en segundo lugar debido a que la metodología del estudio hemodinámico no fue uniforme sin un laboratorio de hemodinamia centralizado. El estudio Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerosis Lesions (CORAL)¹⁴ incluyó pacientes con ERVA con lesiones que redujesen la luz >60% y con el gradiente trans-lesión >20 mm Hg. Con un diseño de tratamiento similar al ASTRAL, la diferencia consistió en que los sujetos eran aleatorizados y se efectuaba ATRS, siendo el objetivo principal evaluar la combinación de mortalidad cardiovascular y renal, ictus, infarto agudo de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardíaca, aumento de 2 veces en la cifra de creatinemia y necesidad de tratamiento renal sustitutivo.

CONCLUSIONES

- El diagnóstico de HTARV requiere de la interpretación de los datos aportados por los diferentes tipos de estudios (funcionales, anatómico y clínicos) para poder identificar si el ascenso de la PA se asocia causalmente a la reducción del flujo sanguíneo efectivo renal y la activación del SRAA.
- El diagnóstico retrospectivo que clásicamente definía la HTARV y que se hallaba asociado a la cura de la hipertensión arterial luego de la resolución de la estenosis, es poco frecuente en la actualidad dada las comorbilidades como el desarrollo de hipertensión esencial, fenómenos

inflamatorios, dislipidemias y otros factores de riesgo cardiovascular que promueven el aumento de la PA.

- La mayor longevidad de la población y el advenimiento de métodos de imágenes no invasivas, se asocia a una prevalencia progresivamente en aumento de la detección de ERVA siendo necesaria su diferenciación de HTARV para la adecuada decisión terapéutica.
- El tratamiento farmacológico con drogas inhibitoras del SRAA ha demostrado ser beneficioso para el manejo de la PA aunque debe monitorearse especialmente la evolución de la función renal dado que es justamente la activación del sistema la que preservaría la perfusión del órgano como mecanismo de compensación ante la caída de flujo asociada a la enfermedad.
- La calificación clínica en asintomáticos y sintomáticos parecería ser la más adecuada por el momento para colaborar con el médico en la evaluación de la estrategia de tratamiento en cada caso.

Bibliografía sugerida

1. Alcázar JM, Rodicio JL, Kotliar C. Enfermedad renovascular aterosclerótica. Tratado de Mecánica Vasculosa e Hipertensión Arterial, Edición I, 2010, cap. 59, pp 535-541. Buenos Aires, Argentina.
2. Zhang HL, Sos TA, Winchester PA, Gao J, Prince MR. Renal artery stenosis: imaging options, pitfalls, and concerns. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52:209-219.
3. Cragnolino DE, Cragnolino G. Radiorenoograma basal y con captopril. Tratado de Mecánica Vasculosa e Hipertensión Arterial, Edición I, 2010, cap. 45, pp 407-419. Buenos Aires, Argentina.
4. Vabinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, de Leeuw PW, van Engelshoven JM. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 401-411.
5. Rundback JH, Sacks D, Kent KC y col. AHA Councils on Cardiovascular Radiology, High Blood Pressure Research, Kidney in Cardiovascular Disease, Cardio-Thoracic and Vascular Surgery, and Clinical Cardiology, and the Society of Interventional Radiology FDA Device Forum Committee. American Heart Association. Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials. American Heart Association. *Circulation* 2002; 106:1572-1585.
6. Mann SJ, Pickering TG. Detection of renovascular hypertension. *State of the art: 1992. Ann Intern Med* 1992; 117:845-853.
7. Kotliar C, Inserra F, Forcada P y col. Are plasma renin activity and aldosterone levels useful as screening test to differentiate between unilateral and bilateral renal artery stenosis in hypertensive patients? *J Hypertens* 2010; 28: 594-601.
8. Kotliar C, Juncos L, Inserra F y col. Local and systemic cellular immunity in early renal artery atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 224-230.
9. Zalunardo N, Tuttle KR. Atherosclerotic renal artery stenosis: current status and future directions. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 613-621.
10. van Rooden CJ, van Bockel JH, De Backer GG, Hermans J, Chang PC. Long-term outcome of surgical revascularization in ischemic nephropathy: normalization of average decline in renal function. *J Vasc Surg* 1999; 29:1037-1049.
11. Bloch MJ, Basile J. The diagnosis and management of renovascular disease: a primary care perspective. Part II. Issues in management. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003; 5: 261-268.

12. Ramos F, Kotliar C, Alvarez D y col. Renal function and outcome of PTRAs and stenting for atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int* 2003; 63: 276-282.
13. ASTRAL Investigators; Wheatley K, Ives N, Gray R y col. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361:1953-1962.
14. Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A y col. 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.