

Angiología

www.elsevier.es/angiologia



MESA PRO/CONTRA: ¿DEBEMOS TRATAR LA ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL?

Introducción

C. López Espada

Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada, España

La estenosis de la arteria renal se debe, en un 90% de los casos, a causa arteriosclerótica y suele afectar al ostium en un 80-85% de los casos. El grado de estenosis es progresivo en más del 50% de los casos a los 5 años del diagnóstico y puede conducir a una atrofia renal en el 21%, con estenosis superior al 60%. La estenosis de la arteria renal se asocia tanto con la hipertensión como con la enfermedad renal crónica, aunque no está claro si estas asociaciones son causales.

Tradicionalmente, el tratamiento ha estado dirigido a la corrección de la estenosis de la arteria renal mediante la revascularización endovascular, que ha reemplazado de forma gradual a la cirugía abierta. Existen grandes controversias en relación con la mejor opción terapéutica en el tratamiento de la estenosis renal y 2 posiciones claramente enfrentadas: los que defienden la angioplastia + *stent* de la arteria renal (RAS) y los que defienden la optimización del tratamiento médico como mejor opción terapéutica. Los 3 objetivos fundamentales que tienen que conseguir ambos tratamientos son: el control de la presión arterial, la preservación de la función renal y la prevención del edema pulmonar.

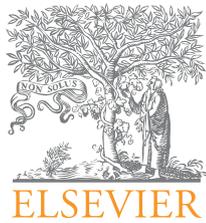
Los primeros estudios aleatorizados no consiguieron demostrar un beneficio claro del tratamiento endovascular frente al tratamiento médico (DASTRIC trial², STAR trial³, ASTRAL trial⁴, CORAL trial⁵), debido a que varios de estos estudios tenían importantes limitaciones en su diseño que hacían cuestionables sus resultados⁶. A pesar de que parece lógico ver la utilidad de la RAS para la revascularización renal, no siempre funciona, porque la fisiopatología de esta enfermedad implica no solo a la arteria principal, sino también a las arterias intrarrenales y a la superposición de factores etiológicos entre la enfermedad arterial y la lesión del parénquima renal. Es por ello que, en muchos casos, la revascularización de la arteria renal fracasa en mejorar la hipertensión o la función renal y el tratamiento médico puede ser más útil para conseguir los objetivos detallados anteriormente.

Se trataría, por tanto, de un problema de indicaciones, es decir, de identificar a los pacientes que más se pueden beneficiar de un tratamiento u otro. Sigue faltando un gran estudio que demuestre de forma aleatorizada el impacto real del *stent* renal sobre el control de la hipertensión y la conservación de la función renal.

Los autores de los 2 siguientes artículos van a defender ambas opciones terapéuticas basándose en la evidencia científica disponible. Cada uno intentará definir las características específicas que hacen que su opción sea la más adecuada para el tratamiento de la estenosis de la arteria renal. Se trata de un debate interesante que merece una reflexión antes de tomar una decisión clínica y que tras la lectura de estos 2 artículos podremos resolver con más facilidad.

Bibliografía

1. Safiani RD, Text SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2001;344:431-2.
2. Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FH, Deinum J, Postma CT, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342:1007-14.
3. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:840-8.
4. ASTRAL Investigators, Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361:1953-62.
5. Cooper J, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2014;370:13-22.
6. Weinberg MD, Olin JW. Stenting for atherosclerotic renal artery stenosis: one poorly designed trial after another. *Cleve Clin J Med.* 2010;77:164-71.



MESA PRO/CONTRA: ¿DEBEMOS TRATAR LA ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL?

Tratamiento de la estenosis de la arteria renal. Argumentos a favor

M. Miralles

Servicio de Angiología y Cirugía Vascul, Hospital Universitari i Politècnic la Fe, Valencia, España

La revascularización mediante cirugía abierta o angioplastia percutánea, con o sin *stent*, ha sido el tratamiento estándar de la patología oclusiva de la arteria renal. No obstante, la publicación de los últimos ensayos clínicos y sus metaanálisis ha puesto en duda su eficacia clínica frente al tratamiento médico.

Diversos errores metodológicos y de diseño podrían explicar, al menos en parte, la ausencia de repuesta en términos de mejoría de la hipertensión o del deterioro de la función renal como consecuencia de la hipoperfusión del parénquima renal.

Una revisión crítica de estos estudios y de las indicaciones actuales de la revascularización renal basada en pruebas de imagen funcional y hemodinámica, más que en el grado de estenosis de la arteria renal, constituye la base de este trabajo.

Introducción

Las complicaciones derivadas de la hipoperfusión renal como consecuencia de la estenosis de la arteria renal (EAR) constituyen un problema clínico relevante, especialmente en los pacientes con arteriosclerosis manifiesta en otros sectores arteriales. Aunque la hipertensión de origen vasculorrenal (HVR) tan solo afecta al 5-7% de la población hipertensa, la prevalencia de EAR > 60% puede alcanzar a más del 50% de los pacientes con arteriopatía de las extremidades o aortoiliaca. Por otra parte, se estima que alrededor del 12-14% de los pacientes en programa de hemodiálisis presentan EAR > 60%, que es responsable de su insuficiencia renal terminal por nefropatía isquémica en al menos una tercera parte de los casos¹.

El tratamiento de la EAR se ha justificado durante las 3 últimas décadas con el objetivo de prevenir o tratar estas complicaciones, basando el criterio de revascularización en el grado de EAR en las pruebas de imagen y, menos frecuen-

temente, en pruebas isotópicas para valorar la hipoperfusión renal basal o tras la administración de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA).

No obstante, la difusión de los resultados de varios ensayos aleatorizados sugiriendo el fracaso de la angioplastia de la EAR frente al tratamiento médico, en el control de la hipertensión arterial (HTA) y en el deterioro del filtrado glomerular (FG), ha puesto en duda su utilidad y provocado su caída en desuso, o contraindicación radical, en numerosos centros. Este efecto queda de manifiesto en la gráfica de la figura 1, en la que se observa la drástica disminución de la frecuencia anual de procedimientos realizados en Estados Unidos a partir de 2006².

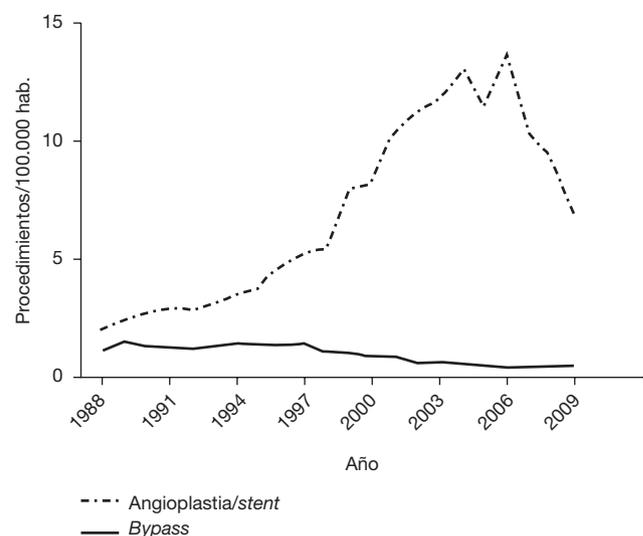


Figura 2 Evolución del número anual de procedimientos de revascularización renal (angioplastia con o sin *stent* y mediante *bypass*) en Estados Unidos. Modificada de referencia 2.

En este artículo se analizan de forma crítica los resultados de estos estudios, sus posibles sesgos y limitaciones, a la vez que se revisan las bases para la indicación de la revascularización renal sobre criterios objetivos.

Estudios aleatorizados sobre la eficacia de la revascularización renal. Análisis crítico

La revisión de la bibliografía que hay hasta la fecha muestra la existencia de, al menos, 6 estudios aleatorizados en los que se analiza la eficacia de la revascularización renal mediante angioplastia, con o sin *stent*, y el mejor tratamiento médico disponible.

El *Essai Multicentrique Medicaments vs. Angioplastie (EMMA Trial)*³, publicado en 1998, incluyó 49 pacientes con HTA y EAR unilateral $\geq 60\%$. En 23 se realizó angioplastia con balón y en tan solo 2 de ellos *stent*. Los otros 26 pacientes fueron incluidos de forma aleatorizada en el grupo sometido a tratamiento médico. El tiempo de seguimiento estipulado a priori fue de 6 meses. Los autores concluyeron que no hubo cambios significativos en los valores de la presión arterial (PA) sistólica o diastólica ni en los valores de creatinina plasmática.

El *Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group (SNRASC)*⁴ aleatorizó a 55 pacientes hipertensos con insuficiencia renal (creatinina plasmática: 5,6 mg/dl) y EAR $> 50\%$ por angiografía (27 unilateral, 28 bilateral) a revascularización mediante angioplastia simple o tratamiento médico (25 frente a 30, respectivamente). Aunque la potencia estadística era insuficiente para este objetivo y el seguimiento breve (6 meses), no se detectó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en la incidencia de muerte, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, ictus o diálisis. Tampoco se registró diferencia en las cifras de PA o en los valores de creatinina plasmática a los 6 meses, aunque sí una disminución significativa en el seguimiento tardío (3-54 meses) en la PA de los pacientes con estenosis bilateral sometidos a angioplastia.

En el *Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative (DRASTIC Trial)*⁵, publicado en 2000, se incluyeron 106 pacientes con HTA y EAR $\geq 50\%$ (uni o bilateral), que fueron distribuidos de forma aleatorizada entre el grupo de angioplastia con balón ($n = 56$) y el de tratamiento médico ($n = 50$). La tasa de estenosis bilateral fue del 23 y el 30%, respectivamente. Tan solo se utilizó *stent* en 2 casos de disección durante la angioplastia. Tras un tiempo medio de seguimiento de 12 meses, no se identificaron diferencias entre ambos grupos respecto a los objetivos primarios de variación en las cifras de PA y creatinina plasmática, aunque la angioplastia redujo la necesidad de tratamiento hipotensor.

A pesar de su consideración por razones históricas, estos 3 estudios presentan problemas en el diseño original, principalmente en cuanto al tamaño muestral y la probabilidad de cometer error estadístico tipo 2, así como un tiempo de seguimiento, 6 y 12 meses respectivamente, excesivamente corto para identificar diferencias en los resultados a medio plazo. Además, los criterios de inclusión (EAR $\geq 50-60\%$) y, en la práctica, incluso de pacientes con EAR $< 50\%$, no garantizaba la hipoperfusión renal como origen de la HTA o de la insuficiencia renal. Por otra parte, en todos ellos se pro-

dujo cruzamiento entre los grupos, especialmente en el DRASTIC, en el que 22 de los 50 pacientes (44%) del grupo sometido a tratamiento médico recibieron finalmente una angioplastia renal, aunque en el análisis de los resultados por intención de tratar fueron considerados dentro del grupo médico. También en el estudio EMMA, 7 de 26 (27%) pacientes del grupo control desarrollaron HTA refractaria y fueron sometidos a angioplastia durante los 6 meses de seguimiento del estudio.

Los estudios diseñados para comparar los resultados de la angioplastia con *stent* frente al tratamiento médico se reflejan en la tabla 1.

El primero de ellos, el *Stent placement in Patients with Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function (STAR)*⁶ asignó aleatoriamente 140 pacientes con EAR $> 50\%$ (unilateral 67, bilateral 73) e insuficiencia renal, identificada a través de una disminución en el aclaramiento de creatinina, a corrección de la EAR mediante angioplastia con *stent* ($n = 64$) comparando sus resultados frente a los del grupo control ($n = 76$), sometidos a vigilancia y tratamiento médico. El tiempo de seguimiento fue de 2 años y el objetivo primario fue una reducción $\geq 20\%$ en el aclaramiento de creatinina, y los secundarios fueron la variación en los valores de PA y los eventos cardiovasculares. Los autores concluyeron que los hallazgos del estudio sugerían una mejor evolución de los pacientes sometidos al tratamiento médico, focalizado en el control de los factores de riesgo cardiovascular, y que se debería evitar la angioplastia renal con implantación de *stent* debido a la alta tasa de complicaciones.

No obstante, este estudio no está exento de sesgos, que fueron objeto de numerosas críticas¹³. Al igual que los estudios anteriores, el STAR carece de potencia estadística suficiente para valorar la eficacia del tratamiento y para el análisis de subgrupos. El diseño presenta limitaciones en cuanto a los criterios de inclusión, ya que alrededor de la tercera parte de sus participantes tenía estenosis de entre el 50-70% y 12 (19%) de los 64 aleatorizados al grupo *stent* tenían estenosis $< 50\%$. Además, en 18 (28%) de estos pacientes se realizó angioplastia simple sin *stent*, aunque fueron analizados en dicho grupo por intención de tratar. Finalmente, este estudio presentó un elevado índice de complicaciones, incluyendo 2 muertes relacionadas con el procedimiento (3%), 1 muerte secundaria a infección de hematoma y 1 caso de deterioro de la función renal, que requirió su inclusión en programa de hemodiálisis.

El *Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions (ASTRAL Trial)*⁷, estudio multicéntrico, aleatorizado, no ciego, con seguimiento a 5 años, aleatorizó a 806 pacientes, 403 para cada rama, comparando angioplastia renal con *stent* frente a tratamiento médico. La inclusión de pacientes no se realizó como en otros estudios, en función de parámetros preestablecidos de PA o función renal, sino tan solo sobre la base de la incertidumbre del facultativo responsable del paciente acerca del beneficio de la revascularización renal. Publicó sus resultados también en 2009. A pesar de reunir una población suficiente para valorar el objetivo primario, cambios en la función renal, y secundarios, variación en las cifras de PA, eventos cardiovasculares, renales y mortalidad, no consiguió demostrar beneficio en ninguno de ellos. Al igual que sus predecesores, ha recibido numerosas críticas por errores de diseño y sesgo en la valoración de sus resultados⁹.

Tabla 1 Ensayos clínicos aleatorizados que comparan el resultado del tratamiento médico frente a la angioplastia con *stent* de la arteria renal

Estudio	Población	Tamaño muestral	Objetivo primario	Objetivos secundarios	Tiempo de seguimiento	Resultados	Limitaciones
STAR, 2009 ¹	EAR ⁴ > 50% unilateral (73) o bilateral (67), disminución de función renal	Tratamiento médico (n = 76); ATRP ⁵ con <i>stent</i> + tratamiento médico (n = 64)	Disminución de aclaramiento de creatinina $\geq 20\%$	Seguridad CV ⁶ , morbimortalidad	24 meses	No hay diferencia en el objetivo primario; tasa de complicaciones mayor en ATRP ⁵ ; diferencias en otros resultados secundarios	28% pacientes asignados a <i>stent</i> ATRP ⁵ simple; ~50% recibió IECA ¹¹ o ARA II ¹²
ASTRAL, 2009 ²	EAR ⁴ incertidumbre del facultativo sobre beneficios de ATRP	Tratamiento médico (n = 403); ATRP ⁵ (95% con <i>stent</i>) + tratamiento médico (n = 403)	Disminución de creatinina sérica	Descenso PA ¹⁰ , seguridad CV ⁶ y eventos renales, mortalidad	34 meses	No hay diferencia en el resultado principal; mayor PA ¹⁰ diastólica en ATRP ⁵ ; diferencias en otros resultados secundarios	40% pacientes EAR ⁴ < 50%; IECA ¹¹ o ARA-II ¹² : ATRP ⁵ 50% frente a terapia médica 43%
CORAL, 2014 ³	EAR ⁴ > 60% e hipertensión o insuficiencia renal	Tratamiento médico (n = 480); ATRP ⁵ con <i>stent</i> + tratamiento médico (n = 467)	Muerte CV ⁶ o causas renales, IM ⁷ , ICC ⁸ , HD ⁹ , disminución de función renal	Elementos individuales del objetivo primario, todas las causas de mortalidad	43 meses	Diferencias en componentes individuales del objetivo primario o mortalidad por todas las causas; menor PA ¹⁰ sistólica en grupo ATRP ⁵	Dificultades en el reclutamiento condujeron a cambios en los criterios de inclusión y tiempo de seguimiento

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ASTRAL: Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions; ATRP: angioplastia transluminal percutánea de la arteria renal; CORAL: Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions; CV: cardiovascular; EAR: estenosis de arteria renal; HD: hemodiálisis; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: infarto de miocardio; PA: presión arterial; STAR: Stent Placement in Patients with Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function. Modificada de referencia 1.

Aunque el objetivo principal del estudio estaba focalizado en la función renal, esta era normal en el 25% de los pacientes incluidos. Además, el 41% de los pacientes incluidos tenía una EAR < 70% y otro 40% una EAR < 50%. El carácter multicéntrico del estudio y el bajo nivel de experiencia de algunos de los participantes podría explicar, al menos en parte, el bajo éxito técnico inicial (79%) y la alta tasa de complicaciones inmediatas (9%) y a los 30 días (20%), incluyendo 2 fallecimientos.

Los resultados de los estudios anteriormente citados constituyen el cuerpo principal de los datos evaluados en 2 meta-análisis publicados en 2011^{8,9}. Aunque el único hallazgo positivo fue una discreta disminución del requerimiento de medicación antihipertensiva en el segundo de ellos, en ambos se destacan las limitaciones metodológicas y la inclusión de pacientes con grados moderados de estenosis (EAR = 50-60%).

Más recientemente, el Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL)¹⁰ aleatorizó a 967 pacientes con EAR > 80% (o EAR > 60-79% y gradiente de presión transluminal > 20 mmHg) y HTA o insuficiencia renal. En este estudio, publicado en 2014, tras un seguimiento medio de 3,6 años no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos renales o cardiovasculares (ictus, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal progresiva o necesidad de hemodiálisis). Aunque sí se detectó una discreta disminución de la PA sistólica en el grupo con revascularización renal (-2,3 mmHg; p = 0,03), esta no se consideró clínicamente relevante y puede afirmarse que estos resultados cayeron inicialmente como un jarro de agua fría sobre las esperanzas de encontrar argumentos a favor de la angioplastia y *stent* renal.

Las principales objeciones al CORAL se han centrado en la flexibilización en los criterios de inclusión con liberalización de los valores de PA, que permitió la entrada de pacientes normotensos con FG < 60 ml/min. Esta variación en el protocolo inicial, aunque no objetable, dificulta el análisis final de subgrupos. Por otra parte, la variabilidad en los métodos diagnósticos admitidos (eco-Doppler, angiorresonancia magnética [ARM], angiotomografía computarizada [angio-TC]) y su baja correlación con los gradientes de presión translesional ya se ha sugerido en otros estudios¹¹. En cuanto al tiempo de seguimiento, este fue deliberadamente prolongado sobre la marcha, para mantener la potencia estadística necesaria y compensar la baja tasa de inclusión de pacientes frente a la inicialmente prevista.

Además, 210 (3,9%) candidatos a su inclusión inicial fueron posteriormente retirados del estudio y, en su mayor parte, sometidos a angioplastia renal a petición del facultativo responsable del paciente. Asimismo, aunque un subanálisis de los mismos autores, de los 176 (18,2%) pacientes con EAR > 80%, tampoco detectó beneficio, el grado promedio de estenosis (EAR = 67%) del grupo sometido a angioplastia con *stent* y el bajo porcentaje real de EAR > 70% (tan solo 45% del total)¹² plantean la duda sobre el grado de hipoperfusión de algunos de estos pacientes que, en última instancia, podría justificar la ausencia de impacto positivo de la revascularización renal sobre la HTA o la función renal.

En 2015, una revisión de 7 estudios, que incluía 2.155 pacientes, concluyó que se detectaba una disminución, respecto a los valores basales, en las cifras de PA diastólica y en el número de fármacos antihipertensivos, significativamente mayor en los pacientes sometidos a angioplastia. Sin embargo, las diferencias en el seguimiento entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas, respecto a la variación en la PA sistólica o creatinina plasmática, como tampoco lo fue en la incidencia de eventos cardiovasculares o renales¹³.

No obstante, falta saber cómo se reflejarán estos resultados en las futuras revisiones de las guías internacionales y sus recomendaciones para la indicación de la revascularización renal.

En la última revisión de las guías del American College of Cardiology y de la American Heart Association (ACC/AHA) de 2011¹⁴ se aconseja revascularización percutánea en: a) EAR hemodinámicamente significativa e hipertensión acelerada, resistente al tratamiento o maligna, hipertensión con riñón pequeño unilateral o hipertensión con intolerancia a la medicación (clase IIa, nivel de evidencia B); b) EAR y enfermedad renal crónica progresiva con EAR bilateral o con riñón funcional solitario (clase IIa, nivel de evidencia B); c) puede considerarse ante EAR unilateral e insuficiencia renal crónica (clase IIb, nivel de evidencia C); d) está indicada ante EAR hemodinámicamente significativa e insuficiencia cardíaca congestiva recurrente o edema pulmonar súbito e inexplicable por otra causa (clase I, nivel de evidencia B); e) es razonable en caso de EAR hemodinámicamente significativa y ángor inestable (clase IIa, nivel de evidencia B).

Un primer análisis crítico de los estudios revisados, nos lleva a la conclusión de que todos ellos presentan un rasgo común, y es que no fueron inicialmente diseñados para estudiar el objetivo principal de la hipoperfusión renal como factor desencadenante de la HVR y/o de su repercusión sobre el FG. Los criterios de inclusión basados en el grado de

EAR, en muchos casos insuficientes para desencadenar la isquemia renal, y la ausencia de pruebas funcionales en su valoración, impiden la generalización de sus resultados y obligan a un replanteamiento de la estrategia metodológica en el futuro.

Tal vez, los próximos ensayos clínicos aleatorizados, más focalizados en la valoración funcional, tales como el METRAS (Medical and Endovascular Treatment of Atherosclerotic Renal Artery Stenosis study)¹⁵, diseñado para analizar en 60 pacientes el resultado del *stenting* renal sobre el FG mediante renografía isotópica con ⁹⁹Tc-DTPA, o el RADAR (RAndomised study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with haemodynamically relevant atherosclerotic renal ARtery stenosis)¹⁶, que ha incluido 300 pacientes en los que se determinó el FG estimado basal y 1 año tras la angioplastia, aporten nueva luz en la identificación de los pacientes candidatos a revascularización renal.

Métodos diagnósticos y criterios de selección para la revascularización renal

En efecto, una de las posibles explicaciones del fracaso de la revascularización en los ensayos clínicos mencionados es la inclusión de pacientes con diversos grados de EAR (STAR: EAR > 50%; CORAL: EAR > 60%; ASTRAL: EAR + incertidumbre). Su estimación basada en criterios morfológicos, ya sea en proyecciones 2D (arteriografía biplanar o colapso MIP [angio-TC, angio-RM]) o en reconstrucciones 3D a partir de proyecciones axiales (angio-TC, angio-RM), ofrece una precisión insuficiente en la medición del grado de EAR. Diversos artefactos como consecuencia de la presencia de calcificaciones, densidad variable de la columna del contraste, interpolación del *pixelado* o efecto de "volumen parcial" en los límites del *voxel* en reconstrucciones 3D, entre otros, son responsables de mediciones inexactas. Este hecho ha sido puesto de manifiesto por una baja correlación entre la medición del gradiente de presión translesional y el grado de EAR estimado con diversos métodos¹¹.

Esta limitación en los sistemas de medición ha restringido el éxito de la angioplastia a lesiones unilaterales críticas (EAR > 75-80%), aunque, en teoría, grados menos graves de estenosis (EAR > 60%) puedan provocar la hipoperfusión del parénquima y la activación del sistema renina-angiotensina.

Frente a esta afirmación podría argumentarse la falta de respuesta a la angioplastia en el subgrupo de pacientes incluidos en el CORAL que sí cumplían los requisitos de EAR > 80% o EAR = 60-80% y gradiente de presión translesional > 20 mmHg. Aun en estas situaciones de estenosis crítica, recientes estudios con angio-RM demuestran la capacidad de los mecanismos de compensación para mantener valores suficientes de oxihemoglobina en la corteza renal, sugiriendo que la medición del grado de estenosis es insuficiente para inducir el grado de hipoperfusión y, lo que parece más relevante, el nivel de saturación de la "reserva hemodinámica" del parénquima renal¹⁷.

Los fenómenos fisiopatológicos involucrados en el origen de la HVR y la disminución del FG secundarios a la EAR y su eventual falta de respuesta tras la angioplastia no son completamente conocidos. No obstante, cada vez parece más

claro que los mecanismos de autorregulación permiten mantener el FG inalterado, con presiones de perfusión de hasta el 40%, y que estas pueden llegar a mantenerse ante grados de estenosis crítica con reducción del flujo vascular de hasta el 90%. Las vasoconstricciones eferentes provocadas por la angiotensina II y la endotelina 1 ayudan inicialmente a modular dicha adaptación y a mantener la presión de perfusión. Sin embargo, la activación colateral de las vías inflamatorias mediadas por isoprostanos, TGF- β , PDGF- β o factor nuclear de cadenas kappa ligeras conduce a la fibrosis intersticial del parénquima renal y a perpetuar los mecanismos vasoconstrictores mediados por radicales libres de oxígeno y también partículas lipoproteínas de baja densidad oxidadas. Estos mecanismos pueden eventualmente aumentar durante la reperfusión tras la angioplastia y explicar, al menos en parte, la falta de respuesta a la revascularización en la fase crónica de la HVR¹⁸.

Por otra parte, la bilateralidad de las lesiones, y la capacidad de compensación del parénquima contralateral, ha sido sistemáticamente infravalorada en estos estudios. Probablemente, ante EAR unilaterales subcríticas, una disminución de la tasa de FG refleja la existencia de nefropatía intrínseca en el parénquima de ambos riñones, por lo que no es de esperar su recuperación tras la angioplastia. Además, la “fijación” de la hipertensión como consecuencia de la microangiopatía del riñón contralateral, como consecuencia de los fenómenos inflamatorios antes aludidos, y bien conocida desde los estudios de Goldblatt, puede explicar el buen resultado en pacientes jóvenes, con escaso tiempo de evolución, y su aparente ineficacia para el control de la HTA en situaciones más avanzadas¹⁹.

La búsqueda de pruebas que analicen el estado funcional y la capacidad de respuesta y/o recuperación del parénquima renal constituye el “Santo Grial” de la nefrología intervencionista. El carácter invasivo de las pruebas de lateralización de renina y el escaso valor predictivo de la renografía isotópica con captopril, especialmente en presencia de lesiones bilaterales o insuficiencia renal asociadas²⁰, han propiciado su progresivo abandono en la mayor parte de centros.

Otros autores aconsejan la medición de la resistencia intraparenquimatosa (eco-Doppler), por su valor predictivo del éxito de la revascularización renal. En estos estudios, un IR bajo (< 0,80) indica una baja resistencia en el parénquima, relacionada con su integridad, y una mayor probabilidad de resultado satisfactorio en la reducción de las cifras tensionales y/o mejoría de la función renal²¹.

Más recientemente, una nueva técnica de imagen, la RM dependiente del nivel de oxigenación sanguínea (BOLD), permite valorar la oxigenación tisular a partir de los valores de deoxihemoglobina. Este enfoque, basado en la detección de áreas de “penumbra” (isquemia reversible) de la angio-RM funcional de perfusión cerebral, proporciona una aproximación más realista al concepto de nefropatía isquémica y de sus mecanismos de compensación hemodinámica. Estudios basados en este método sugieren una preservación de la oxigenación cortical renal en los primeros estadios de la nefropatía isquémica¹⁷ o su recuperación tras la angioplastia renal²².

Otras técnicas de angio-RM, con aplicaciones avanzadas de difusión o elastografía, permiten identificar el grado de edema y fibrosis tubulointersticial y podrían ser de utilidad

para identificar a los pacientes en estadios irreversibles y en los que la revascularización estaría contraindicada²³.

Conclusiones

Aunque los resultados de estos estudios sugieren de forma global la ineficacia de las técnicas de revascularización renal para el tratamiento de la hipertensión refractaria o la mejora del deterioro de la función renal como consecuencia de la nefropatía isquémica, su revisión crítica demuestra numerosos sesgos, tanto en el diseño inicial como en las determinaciones y criterios utilizados para la inclusión de pacientes y valoración de los resultados, así como en el análisis estadístico por baja potencia en el análisis de los subgrupos.

El metaanálisis de las distintas series indica que en estenosis moderadas (> 50%) de las arterias renales, el tratamiento médico es tan efectivo como la angioplastia en el control de la HTA y la preservación de la función renal. Sin embargo, los pacientes que probablemente más se beneficiarían con la revascularización (aquellos con estenosis muy graves o suboclusivas en uno o ambos riñones) no fueron, en general, la principal diana de estos estudios.

Desde una perspectiva más amplia ponen de manifiesto, una vez más, que el tratamiento de la patología arterial oclusiva basada en criterios exclusivamente morfológicos, con estrategias de diagnóstico “armado” o “sobre la marcha”, conlleva un alto índice de fracaso o de resultados paradójicos.

No obstante, sus resultados, así como los de los otros estudios analizados, apoyan la indicación de la angioplastia renal en EAR > 80%, con gradiente de presión translesional objetivada, hipertensión refractaria al tratamiento con más de 3 fármacos, especialmente en pacientes jóvenes, con lesiones troncales más que ostiales, con deterioro progresivo de la función renal, edema pulmonar recurrente o EAR post-trasplante renal.

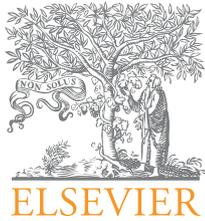
La complejidad de los mecanismos fisiopatológicos y humorales que controlan la microcirculación renal, la reserva hemodinámica del parénquima y su adaptación a la isquemia crónica siguen sumidos en un halo de misterio, pero probablemente encierran la respuesta que nos permita una indicación más precisa de la revascularización renal y de la predicción de sus resultados.

La renografía isotópica con captopril todavía constituye un arma diagnóstica de primer orden, especialmente para confirmar la repercusión hemodinámica de una EAR previamente identificada. Además, es probable que la extrapolación del concepto de penumbra cerebral de la MRA funcional al territorio renal (BOLD angio-RM) y la elastografía tubulointersticial ayuden a identificar y seleccionar a los pacientes que pueden beneficiarse de los procedimientos de revascularización, aislados o en combinación con métodos farmacológicos o biológicos dirigidos a la regeneración del parénquima renal.

Bibliografía

1. Böhlke M, Correa-Barcellos F. From the 1990s to CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) Trial Results and Beyond: Does Stenting Have a Role in Ischemic Nephropathy? *Am J Kidney Dis.* 2015;65:611-22.

2. Liang P, Hurks R, Bensley R, Hamdan A, Wyers M, Chaikof E, et al. The rise and fall of renal artery angioplasty and stenting in the United States, 1988-2009. *J Vasc Surg*. 2013;58:1331-8.
3. Plouin PF, Chatellier G, Darné B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Hypertension*. 1998;31:823-9.
4. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens*. 1998;12:329-35.
5. Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derckx FH, Deinum J, Postma CT, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis. *DRASTIC Trial*. *N Engl J Med*. 2000;342:1007-14.
6. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function. *STAR Trial*. *Ann Intern Med*. 2009;150:840-51.
7. ASTRAL Investigators, Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization versus medical therapy for renal artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009;361:1953-62.
8. Shetty R, Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Amin MS, Jovin IS. Percutaneous renal artery intervention versus medical therapy in patients with renal artery stenosis: A meta-analysis. *Euro Intervention J*. 2011;7:844-51.
9. Kumbhani DJ, Bavry AA, Harvey JE, De Souza R, Scarpioni R, Bhatt DL, et al. Clinical outcomes after percutaneous revascularization versus medical management in patients with significant renal artery stenosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2011;161:622-30.
10. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, et al; CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2014;370:13-22.
11. Subramanian R, White CJ, Rosenfield K, Bashir R, Almagor Y, Meerkin D, et al. Renal fractional flow reserve: a hemodynamic evaluation of moderate renal artery stenoses. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;64:480-6.
12. Matsumoto A, Cooper C, Murphy T, Cutlip D, Conaway M, Dworkin L. Severity of renal artery lesions in patients enrolled into the CORAL trial. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21:S19.
13. Caielli P, Frigo AC, Pengo MF, Rossitto G, Maiolino G, Seccia TM, et al. Treatment of atherosclerotic renovascular hypertension: review of observational studies and a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:541-53.
14. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al; American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1239-312.
15. Rossi GP, Seccia TM, Miotto D, Zucchetto P, Cecchin D, Calò L, et al; METRAS Investigators. The Medical and Endovascular Treatment of Atherosclerotic Renal Artery Stenosis (METRAS) study: rationale and study design. *J Hum Hypertens*. 2012;26:507-16.
16. Schwarzwald U, Hauk M, Zeller T. RADAR - A randomised, multi-center, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with haemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis. *Trials*. 2009;10:60.
17. Gloviczki ML, Saad A, Textor SC. Blood oxygen level dependent (BOLD) MRI analysis in atherosclerotic renal artery stenosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22:519-24.
18. Khatami MR. Ischemic nephropathy: more than a simple renal artery narrowing. *Iran J Kidney Dis*. 2013;7:82-100.
19. Sag AA, Sos TA, Benli C, Sal O, Rossignol P, Ortiz A, et al. Atherosclerotic renal artery stenosis in the post-CORAL era part 2: new directions in Transcatheter Nephron Salvage following flawed revascularization trials. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10:368-77.
20. Harward TR, Poindexter B, Huber TS, Carlton LM, Flynn TC, Seeger JM. Selection of patients for renal artery repair using captopril testing. *Am J Surg*. 1995;170:183-7.
21. Yuksel UC, Anabtawi AG, Cam A, Poddar K, Agarwal S, Goel S, et al. Predictive value of renal resistive index in percutaneous renal interventions for atherosclerotic renal artery stenosis. *J Invasive Cardiol*. 2012;24:504-9.
22. Saad A, Herrmann SM, Crane J, Glockner JF, McKusick MA, Misra S, et al. Stent revascularization restores cortical blood flow and reverses tissue hypoxia in atherosclerotic renal artery stenosis but fails to reverse inflammatory pathways or glomerular filtration rate. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6:428-35.
23. Lim SW, Chrysochou C, Buckley DL, Kalra PA, Sourbron SP. Prediction and assessment of responses to renal artery revascularization with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a pilot study. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;305:F672-8.



MESA PRO/CONTRA: ¿DEBEMOS TRATAR LA ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL?

Tratamiento de la estenosis renal: en contra del tratamiento revascularizador

J.M. Encisa de Sá, J. Vidal Rey e I.M. López Arquillo

Hospital Álvaro Cunqueiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

Introducción

La estenosis de la arteria renal (EAR), generalmente se refiere a la afectación de las arterias renales a nivel extrarrenal¹ y es una conocida causa de hipertensión arterial (HTA) secundaria, disfunción renal y edema pulmonar de instauración brusca (síndrome de Pickering)². Está producida por aterosclerosis en más del 90% de los casos; el resto de etiologías son las vasculitis, la displasia fibromuscular o la disección². En el pasado, la EAR se encontraba infradiagnosticada y por tanto infratratada, pero con la mejoría en las técnicas de imagen no invasivas como la angiorresonancia magnética (angio-RM), la angiotomografía computarizada (angio-TC) y la eco-Doppler de alta resolución, se ha reducido la proporción de pacientes no diagnosticados¹.

Los casos de EAR producidos por aterosclerosis (EARA) se asocian con aterosclerosis sistémica avanzada y se observan en el 38, 33 y 39% de los pacientes con aneurisma de aorta abdominal, enfermedad oclusiva aortoiliaca y enfermedad arterial periférica (EAP), respectivamente. La prevalencia de EARA aumenta con la edad, el sexo masculino, la diabetes, la enfermedad arterial periférica, la enfermedad arterial coronaria, la HTA, la dislipemia y el tabaquismo^{1,2}. Se estima que el 15% de los pacientes con HTA presentará EARA, siendo en un quinto de los casos > 60% según la angiografía², mientras que en los pacientes con EAP aumenta hasta a un 40% de los pacientes según algunas series¹.

El desarrollo más frecuente de esta entidad se debe a progresión de una placa aterosclerótica, desde la pared aórtica al origen de la arteria renal, que genera la típica estenosis ostial excéntrica³. Se ha observado una reducción de la tasa de progresión de esta con el uso de estatinas como prevención secundaria⁴. El manejo adecuado de esta patología es importante, porque la población con EARA presenta un elevado riesgo de episodios cardiovasculares y renales modera-

dos y fatales. Johansson et al encontraron un aumento del riesgo de 3,3 para la mortalidad global y del 5,7 para la mortalidad por causas cardiovasculares en pacientes con estenosis renal > 50%⁵. Otros autores, como Kalra et al, observaron una mortalidad del 16,3% en pacientes con EARA, que era 3 veces mayor que la observada en pacientes sin dicha afectación⁶.

Otra patología que conviene destacar en el tratamiento de la estenosis renal es la displasia fibromuscular (DFM), por sus características fisiopatológicas, que le confieren un manejo diferente. Es una enfermedad idiopática, segmentaria, no inflamatoria y no aterosclerótica de la capa muscular de la pared arterial, que conlleva el desarrollo de estenosis, aneurismas, disecciones y oclusiones de arterias de pequeño y mediano calibre, principalmente a niveles carotídeo y renal. Se considera la responsable de aproximadamente el 10% de los casos de EAR y es característica de mujeres jóvenes con HTA secundaria. Afecta preferentemente a la arteria renal derecha, aunque en un 40% de los casos se presenta de forma bilateral y generalmente a nivel de los dos tercios distales de la arteria, con rara progresión a la oclusión⁷.

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con EAR son controlar la presión arterial, reducir los cambios de volumen que pueden causar congestión pulmonar y mejorar o estabilizar la función renal. Para ello se dispone de tratamientos médicos agresivos y revascularización, tanto quirúrgica como mediante técnicas endovasculares.

Material y método

En esta revisión se analizan los estudios de mayor relevancia publicados en los últimos 10 años, bien sean revisiones sistemáticas o bien actualizaciones en el manejo de la estenosis

de las arterias renales desde el tratamiento quirúrgico revascularizador al tratamiento médico óptimo. La búsqueda se realizó mediante las bases de datos Medline, EMBASE y biblioteca Cochrane.

Resultados

El estudio CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions)⁸, que aleatorizó a 947 pacientes con EARA > 60% de diámetro en 2 grupos, tratamiento médico aislado frente a tratamiento médico con revascularización mediante *stent* renal, no observó diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a mortalidad, función renal y episodios cardiovasculares y renales adversos (el 35,1 frente al 35,8%; $p = 0,58$).

El ASTRAL (Angioplasty and Stent for Renal Artery Lesions)⁹, que incluyó a 806 pacientes con EARA, aunque con importantes limitaciones debido a su diseño, concluyó que la revascularización renal conlleva un riesgo considerable sin beneficio clínico en comparación con el tratamiento médico aislado, sin diferencias estadísticamente significativas en el valor de la creatinina sérica, cifras de presión arterial sistólica, eventos renales, episodios cardiovasculares mayores y muerte.

Con un menor número de pacientes incluidos, 140 pacientes con EARA > 50% en eco-Doppler, el estudio STAR publicado en 2009 concluye que no se observan beneficios para el tratamiento revascularizador¹⁰.

Por último, conviene destacar el estudio RAS-CAD (Stenting of renal Artery Stenosis in Coronary Artery Disease), diseñado para examinar el efecto del *stent* renal comparado con el tratamiento médico aislado, en pacientes con enfermedad coronaria concomitante; los pacientes presentaban EARA entre el 50 y el 80% de diámetro. No observaron diferencias significativas en cifras de presión arterial sistólica ni diastólica en ambos grupos, así como a nivel de la función renal, con seguimiento a 1 año. Se observó una mejoría en el control renal con tratamiento médico, aunque sin que esa diferencia lograra la significación estadística¹¹.

En cuanto a la DFM, no se dispone de ensayos clínicos y las series más importantes publicadas¹²⁻¹⁴ recomiendan el tratamiento revascularizador de las estenosis renales > 60% de diámetro con HTA complicada, mediante angioplastia transluminal percutánea simple reservando el uso de *stent* en complicaciones de esta.

Discusión

El objetivo del tratamiento de la EARA es la reducción de la morbimortalidad y la prevención de complicaciones. No existen datos comparativos entre diferentes regímenes de tratamiento médico, aunque el tratamiento con antiagregación plaquetaria, estatinas y control de valores glucémicos es imprescindible en todas las pautas de tratamiento en esta patología, así como cambios en el estilo de vida con disminución de peso, cese del hábito tabáquico y ejercicio. Es importante destacar el descenso en la tasa de mortalidad anual observado tras la realización de un tratamiento médico óptimo, como se puede observar en los estudios ASTRAL y CORAL, del 8 y el 4%, respectivamente¹⁵.

La hipoperfusión del riñón activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) generando la clásica hipertensión renovascular. Este tipo de HTA es frecuente en pacientes jóvenes con EAR por DFM o vasculitis. Sin embargo, en pacientes con EAR por aterosclerosis la HTA es generalmente una manifestación clínica de una HTA esencial preexistente y la aceleración de esta por la activación del SRAA. La manifestación clínica de HTA renovascular es más frecuente en estenosis bilateral o estenosis unilateral en pacientes monorrenos. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, los antagonistas de receptores de la angiotensina y los antagonistas de los canales del calcio son efectivos en el tratamiento de la HTA en pacientes con estenosis renal y parece que generan una deceleración en la progresión de la enfermedad renal. También la clorotiazida, la hidralazina, los antagonistas de los receptores de angiotensina II y los bloqueadores beta son efectivos en su tratamiento³.

Jenks et al, en una revisión Cochrane publicada en 2014, concluyen, tras analizar 8 ensayos clínicos (ASTRAL, CORAL, DRASTIC, EMMA, NITER, RADAR, STAR y SNRASCG), que el tratamiento revascularizador renal endovascular no es superior al tratamiento médico aislado respecto al control tensional y la incidencia de episodios adversos cardiovasculares o renales¹⁶.

Conviene resaltar que en los distintos ensayos clínicos se realiza tratamiento revascularizador endovascular, que muestra similares resultados y beneficios que la cirugía abierta convencional, pero conllevando esta última mayor mortalidad, que oscila entre el 3,7 y el 9,4% a los 30 días, y con una supervivencia a los 5 años de entre el 65 y el 81%³.

Según las revisiones más relevantes realizadas en los últimos años, únicamente el tratamiento revascularizador renal mediante técnicas endovasculares podría estar indicado en pacientes con estenosis significativas en los siguientes supuestos: HTA resistente al tratamiento con triple terapia, estenosis hemodinámicamente significativa y masa renal > 75%, edema pulmonar de instauración brusca, insuficiencia cardíaca congestiva con función del ventrículo izquierdo conservada, fracaso renal de rápida instauración con isquemia renal global (EAR significativa bilateral o unilateral en paciente monorreno)^{2,3,15-17}.

La nefropatía isquémica puede resultar de la EAR grave bilateral o unilateral en paciente monorreno; sin embargo, el empeoramiento de la función renal en pacientes con EAR unilateral es poco probable, causado por la hipoperfusión renal como factor principal y, generalmente, presenta lesión estructural renal concomitante. La HTA mal controlada y la diabetes mellitus son las causas más probables de nefrofibrosis o nefrosclerosis. El deterioro de la función renal es progresivo, sin observarse mejoría significativa a largo plazo tras la revascularización de la EARA, lo cual subraya la importancia del componente parenquimatoso de la afectación isquémica^{3,18}.

Es importante tener en cuenta los factores de mal pronóstico del tratamiento endovascular, presentes en elevado porcentaje, de los pacientes con EARA y que son: tamaño renal < 8 cm, creatinina sérica > 3-4 mg/dl, proteinuria > 1 g/24 h, otra causa potencial de disfunción renal, HTA esencial de larga evolución, estenosis renal bilateral, descenso de la función del ventrículo izquierdo, disfunción renal de larga evolución y carga aterosclerótica alta¹⁹⁻²¹.

Conclusiones

Con los resultados publicados hasta la fecha, creemos que el tratamiento médico intensivo con antiagregación plaquetaria, estatinas y antihipertensivos, junto a un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular ofrecen resultados comparables al tratamiento revascularizador, con menores tasas de morbimortalidad en la mayoría de los pacientes con EAR, reservando la revascularización endovascular para casos individualizados, poco frecuentes en la población afectada por esta entidad.

Bibliografía

- Schwarzwalder U, Hauk M, Zeller T. RADAR - A Randomised, multi-centre, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with haemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis. *Trials*. 2009;10:60.
- Mousa A, AbuRahma A, Bozzay J, Broce M, Bates M. Update on intervention versus medical therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *J Vasc Surg*. 2015;61:1613-23.
- Zeller T, Macharzina R, Rastan A, Beschoner U, Noory E. Renal artery stenosis: Up-date on diagnosis and treatment. *Vasa*. 2014;43:27-38.
- Baumgartner I, Lerman LO. Renovascular hypertension: screening and modern management. *EurHeart J*. 2011;32:1590-8.
- 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(12 Pt 1):1743-50.
- Kalra PA, Guo H, Kausz AT, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney Int*. 2005;68:293-301.
- Sanidas EA, Seferou M, Papadopoulos DP, Makris A, Viniou NA, Chantziara V, et al. Renal fibromuscular dysplasia: a not so common entity of secondary hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18:240-6.
- Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, et al; CORAL investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2014;370:13-22.
- ASTRAL Investigators, Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009;361:1953-62.
- Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:840-8.
- Marcantoni C, Zanolli L, Rastelli S, Tripepi G, Matalone M, Di Landro D, et al. Stenting of renal artery stenosis in coronary artery disease (RAS-CAD) study: a prospective, randomized trial. *J Nephrol*. 2009;22:13-6.
- Mousa AY, Campbell JE, Stone PA, *J Vasc Surg*. 2012;55:421-7. Short- and long-term outcomes of percutaneous transluminal angioplasty/stenting of renal fibromuscular dysplasia over a ten-year period. *J Vasc Surg*. 2012;55:421-7.
- Gavalas MV, Gasparis AP, Tassiopoulos AK, Loh S, Labropoulos N. Long-term follow up for percutaneous transluminal angioplasty in renal artery fibromuscular dysplasia. *Int Angiol*. 2015;34:529-37.
- Fujihara M, Fukata M, Higashimori A, Nakamura H, Odashiro K, Yokoi Y. Short- and mid-term results of balloon angioplasty for renal artery fibromuscular dysplasia. *Cardiovasc Interv Ther*. 2014;29:293-9.
- Yu MS, Folt D, Drummond C, Haller ST, Cooper EL, Brewster P, et al. Endovascular versus medical therapy for atherosclerotic renovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16:459.
- Jenks S, Yeoh SE, Conway BR. Balloon angioplasty, with and without stenting, versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD002944.
- Parikh SA, Shishehbor MH, Gray BH, White CJ, Jaff MR. SCAI expert consensus statement for renal artery stenting appropriate use. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;84:1163-71.
- Karla P, Chrysochou C, Green D, Cheung CM, Khavandi K, Sixt S, et al. The benefit of renal stenting in patients with atheromatous renovascular disease and advanced chronic kidney disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75:1-10.
- Bloch MJ, Basile J. Clinical insights into the diagnosis and management of renovascular disease. An evidence-based review. *Minerva Med*. 2004;95:357-73.
- Krishnamurthi V, Novick AC, Myles JL. Atheroembolic renal disease: effect on morbidity and survival after revascularization for atherosclerotic renal artery stenosis. *J Urol*. 1999;161:1093-6.
- Radermacher J, Weinkove R, Haller H. Techniques for predicting a favourable response to renal angioplasty in patients with renovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001;10:799-805.