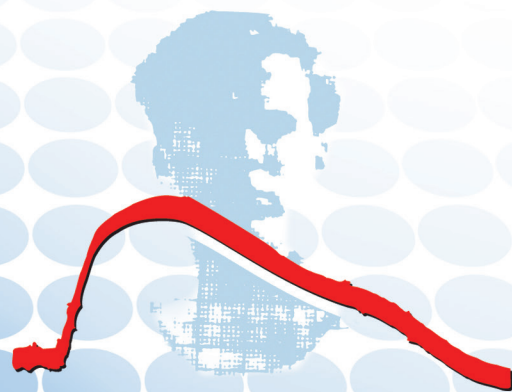


HIPERTENSIÓN

BOLETÍN OFICIAL SOCIEDAD CHILENA DE HIPERTENSIÓN

ISSN 0719-9325

volumen 21, año 2016



“Hipertensión arterial renovascular”

- Enfermedad renovascular
- Hipertensión renovascular en niños
- Manifestaciones clínicas de la hipertensión renovascular
- Actividad de renina plasmática
- Rol actual de la determinación de renina plasmática en hipertensión arterial
- Diagnóstico nuclear de la estenosis de arteria renal
- Diagnóstico radiológico de la estenosis de arteria renal
- Estudios clínicos randomizados en estenosis aterosclerótica de arteria renal
- Intervenciones endovasculares en estenosis de arteria renal: ¿Cuándo?
- Abstracts Congreso de Hipertensión 2016

Rux[®]

ROSUVASTATINA / SAVAL

Potencia y Versatilidad en terapia hipolipemiente



invima

Laboratorios SAVAL

Material promocional exclusivo para médicos cirujanos y químicos farmacéuticos.
Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en www.saval.cl
y/o a través de su representante médico.

www.saval.cl

SAVAL

BOLETÍN DE HIPERTENSIÓN

Volumen 21, año 2016

ISSN 0719-9325

Boletín Oficial de la Sociedad Chilena de Hipertensión

Editores: Walter Passalacqua y Rodrigo Tagle.

CONTENIDOS

- Enfermedad renovascular Emilio Roessler Bonzi
Tamara Criollo Miranda
- Hipertensión renovascular en niños Carlos Saieh Andonie
Carolina Pérez Sánchez
Alex Wash Franulic
- Manifestaciones clínicas de la hipertensión renovascular Luis Toro Cabrera
Walter Passalacqua Rivanera
- Actividad de renina plasmática Emilio Roessler Bonzi
Tamara Criollo Miranda
- Rol actual de la determinación de renina plasmática en hipertensión arterial..... Juan Pablo Huidobro Espinosa
Roberto Jalil Milad
- Diagnóstico nuclear de la estenosis de arteria renal Eduardo Swett Rodríguez
Patricio González Espinoza
- Diagnóstico radiológico de la estenosis de arteria renal Patricio Palavecino Rubilar
Claudia Moya Ochoa
- Estudios clínicos randomizados en estenosis aterosclerótica de arteria renal Rodrigo Tagle Vargas
Mónica Acevedo Blanco
- Intervenciones endovasculares en estenosis de arteria renal: ¿Cuándo? Luis Núñez Peirano
- Abstracts Congreso de Hipertensión 2016

Dirección: Bernarda Morín 488, Piso 3°, Providencia, Santiago, Chile

Fono-Fax: (562) 2753 5560

e-mail: hipertension@smschile.cl

www.hipertension.cl

Sociedad Chilena de Hipertensión

■ **Presidente:**

Dr. Roberto Jalil

■ **Vice-Presidente:**

Dr. Miguel Orriols

■ **Past-President:**

Dr. Luis Michea

■ **Secretario:**

Dra. María Victoria Velarde

■ **Directores:**

Dr. Walter Passalacqua

Dr. Jorge Jalil

Dr. Hernán Prat

■ **Tesorero:**

E.M. Patricia Morgado

■ **Editores:**

Dr. Walter Passalacqua

Dr. Rodrigo Tagle

■ **Socios Colaboradores 2016**

LABORATORIO ASTRAZENECA

LABORATORIO BOEHRINGER-INGELHEIM

LABORATORIO CHILE

LABORATORIO FERRER S.A

LABORATORIO MERCK S.A

LABPRATORIO MERCK SHARP DOHME

LABORATORIO NOVARTIS

LABORATORIO PFIZER

LABORATORIO PHARMA INVESTI

LABORATORIO SANOFI & AVENTIS

LABORATORIOS SAVAL

ENFERMEDAD RENOVASCULAR

Emilio Roessler Bonzi^{1,2} Tamara Criollo Miranda¹

¹Servicio Medicina Hospital del Salvador

²Servicio de Medicina y Nefrología Hospital del Salvador y Servicio de Nefrología Clínica Alemana de Santiago

La Enfermedad Renovascular (ERV) es un síndrome de diversas etiologías que tienen en común un compromiso primario de la arteria renal (AR) principal y/o sus ramas, el que lleva a una disminución del lumen de la zona afectada con reducción del flujo sanguíneo en las áreas tributarias de la arteria afectada, en general de todo el riñón, teniendo como consecuencias: Hipertensión Arterial (HTA) y Nefropatía Isquémica con pérdida en grado variable de la función renal.

Diversas enfermedades de la AR causan ERV. Las más frecuentes son la ateromatosis en el adulto mayor y displasia fibromuscular de la Media (DFM) en el joven. Un 90 % de las ERV son producidas por ateromatosis. La lesión puede ser única o múltiple y estar ubicada en el ostium o en el trayecto arterial, según la etiología. En Tabla 1 se detallan las causas de ERV según substrato anatómo-patológico y se muestran sus evoluciones¹ y la Figura 1 muestra las angiografías típicas de una ERV por DFM y por ateromatosis.

La historia natural de la estenosis de arteria renal (EAR) ateromatosa es su tendencia a la progresión y en cambio en la DFM es muy raro perder un riñón por avance de la lesión. Los marcadores clínicos de progresión son deterioro de la velocidad de filtración glomerular (VFG) y disminución de tamaño del riñón afectado, más que un agravamiento de la HTA.

El tratamiento de la ERV es para controlar la PA y preservar la VFG.

En este artículo analizaremos las EAR de causa ateromatosa y por DFM.

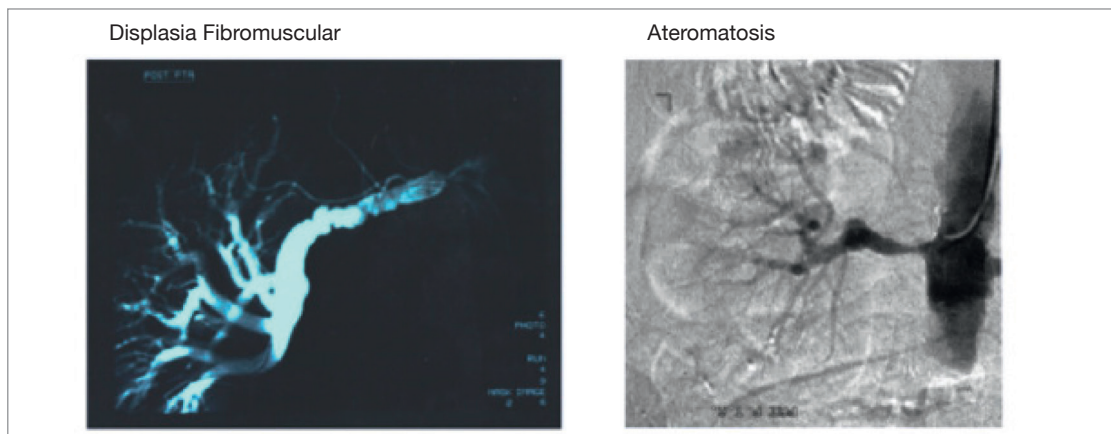
Tabla N° 1

Bases anatómicas de la estenosis arteria renal en la ERV

EAR POR DISPLASIAS FIBROMUSCULARES (DFM):
<p>1.- Fibroplasia primaria de la íntima: 10% del total de las displasias, niños y adultos jóvenes. Estenosis única, tubular, en la porción media de la AR. Enfermedad progresiva que puede llevar a la pérdida del riñón afectado.</p> <p>2.- Fibroplasia de la media: 75 % de las DFM. Afecta especialmente a mujeres entre los 20 y 50 años. Aspecto de cuentas de rosario, por estrecheces alternadas con dilataciones pos estenóticas. Lesiones afectan los 2/3 distales de la AR principal y puede comprometer vasos intrarrenales y otras arterias: carótidas, mesentéricas e ilíacas. Progresión es lenta y muy raramente se pierde el riñón por oclusión del lumen arterial.</p> <p>3.- Fibroplasia perimedial: 10% del total de displasias. Preferentemente en mujeres entre 15 a 30 años. Aspecto de cuentas de rosario con abundante circulación colateral. Rápida progresión llegando a la oclusión del lumen arterial con atrofia renal.</p> <p>4.- Hiperplasia de la media: 1 a 2 % . Niños y adultos jóvenes. Lesión estenosante única y neta de la AR principal o sus ramas. La enfermedad es progresiva llegando a la pérdida del riñón afectado.</p>
EAR ATEROMATOSA
<ul style="list-style-type: none"> • La lesión está en el ostium o en el tercio proximal a la aorta. Tendencia a la progresión lenta, pero estabilizable con terapia médica. • Se pueden instalar en un normotenso o frecuentemente en un hipertenso, produciéndole un cambio en la evolución de la HTA, de más difícil control o resistente a la terapia. • Frecuentemente la EAR ateromatosa es manifestación de un daño vascular difuso con compromiso de los vasos del cuello, cerebrales, coronarios, aorta abdominal y de extremidades inferiores.

Figura Nº 1

Imagen angiográfica de una displasia fibromuscular de la media y una estenosis de la arteria renal por ateromatosis



FISIOPATOLOGÍA

En 1934 Goldblatt produjo HTA experimental en perros mediante estrecheces de arteria renal mediante clip², en tres modelos experimentales:

- Un riñón un clip, (1K1C): nefrectomía unilateral y clip en la AR del riñón remanente.
- Dos riñones dos clip (2K2C): un clip en cada arteria renal.
- Dos riñones un clip (2K1C): Solo riñón con un clip. El contralateral no se toca

En todos estos experimentos un retiro precoz del clip es seguido rápidamente de normotensión, lo que no ocurre si la revascularización es tardía.

En los modelos 1K1C y 2K2C el 100% de la masa renal está hipoperfundida y en el 2K1C solo el 50%, lo cual determina eventos fisiopatológicos diferentes.

En una primera etapa de 2K1C la HTA es dependiente de la renina liberada por el riñón isquémico; se obtiene normotensión con un competidor de la angiotensina II, saralasin, anticuerpos anti renina, bloqueadores de receptores AT-1 de la angiotensina II (ARA2) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). El riñón contralateral intacto previene parcialmente la expansión del volumen extracelular (VEC) inducida por la isquemia del afectado, más el hiperaldosteronismo secundario al alza de la angiotensina II (AII) y su acción tubular directa retenedora de sodio. En los modelos 1K1C y 2K2C esto no ocurre por que el 100 % de la masa glomerular está hipoperfundida. La renina inicialmente aumentada se reduce a valores "normales", pero anormalmente altos para la presión arterial (PA) existente. Se debe agregar diurético a los bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) para controlar la PA^{3,4}.

Un retiro precoz del clip lleva a la normotensión, pero en una etapa posterior en el modelo 2K1C esto no ocurre, porque apareció nefroesclerosis en ese riñón⁵. La enseñanza de estos experimentos es la necesidad de evaluar correctamente al paciente antes de revascularizar, asegurando que la HTA no sea dependiente de daño renal parenquimatoso, fracasando la revascularización.

Salvo en una EAR muy crítica, la VFG del riñón afectado se mantiene poco alterada al aumentar la fracción filtrada por constricción de la arteriola eferente, mediada por AII, manteniéndose la presión de filtración intra glomerular (PcG). Si en esa situación se bloquea el eje renina, se dilata la arteriola eferente cayendo la PcG y la VFG. Si se trata de una HTA renovascular (HTA RV) unilateral, el riñón contralateral mantiene la VFG lo que no ocurre en la EAR bilateral o en un monorreno con EAR donde el bloqueo del SRAA es seguido de deterioro de la función renal, hecho clínico que es

una de las claves para el diagnóstico de ERV.

CLÍNICA

- La hipertensión renovascular (HTA RV) se debe sospechar obligatoriamente en HTA más:
- Soplo típico de EAR (en hipocondrios, profundo, suave y con componente diastólico)
- Asimetría renal.
- Inicio antes de los 30 años de edad o documentadamente después de los 55.
- HTA maligna o acelerada.
- Cambio de evolución haciéndose resistente a la terapia.
- Respuesta antihipertensiva exagerada a los IECA.
- Deterioro de la función renal con el uso de IECA.
- HTA de difícil control más evidencias de ateromatosis difusa.
- Edema agudo de pulmón (EPA) fugaz, recurrente, no dependiente de falla cardíaca⁶.
- Enfermedad renal crónica de causa no evidente con HTA resistente y/o asimetría renal.
- Hipokalemia y ARP suprimida en condiciones basales.

DIAGNÓSTICO

A) Claves clínicas: Son los datos señalados en la sección anterior, los que obligan a un estudio de ERV⁷.

B) Exámenes de tamizaje: Los más utilizados son: a) eco doppler color de arterias renales, b) renograma pre-post captopril y c) medición de actividad de renina plasmática pre-post captopril.^{8,9,10}

Eco doppler color de arterias renales:

La velocidad de un fluido dentro de un tubo aumenta al reducirse su diámetro. Esto se puede evidenciar mediante el eco doppler. Una relación de la velocidad de un segmento de la AR mayor de 3,5 veces que la de la aorta, tiene una sensibilidad de 0,91 y especificidad de 0,95 para predecir EAR con reducción > 60 % del lumen. Los mayores problemas del examen son: ser operador dependiente, perder sensibilidad en obesos y si hay múltiples arterias renales. Por lo anterior, las sensibilidades y especificidades comunicadas van entre 0,9 y 0,6.

Renograma isotópico pre-post Captopril:

El renograma clásico tenía una baja sensibilidad y especificidad (0,5 a 0,7). La sensibilización del método con captopril ha mejorado la sensibilidad y especificidad a 0,93 y 0,95 respectivamente en población con función renal normal.

Medición de actividad de renina plasmática pre-post captopril:

Un valor elevado de la actividad de renina plasmática pre-post captopril (ARP) es poco sensible y específico como examen de tamizaje, ya que está elevada solo en el 75 % de los pacientes con HTA RV, y también en el 20% de los HTA esenciales. Para separar ambas poblaciones se ideó medir la reserva renal de renina mediante un estudio funcional, no invasivo, el “test de captopril”¹¹.

En la HTA esencial puede haber hiperreninemia por tono simpático elevado o si la terapia altera la volemia efectiva: dieta hiposódica, diuréticos y vasodilatadores, y se puede suprimir la producción de renina con betabloqueo, dieta con sal y suprimiendo los diuréticos y vasodilatadores. En cambio en la EAR unilateral, la mayor producción de renina, al estar mediada por hipoperfusión renal, se continuará produciendo renina en las mismas condiciones. Estas diferencias en la producción de renina entre la HTA esencial y renovascular se pueden amplificar con captopril, ya que éste al suprimir la producción de Angiotensina II, se pierde el feed-back negativo sobre la síntesis de renina,

liberándose su producción y aumentando en el plasma. El hipertenso esencial en las condiciones señaladas agota su renina y no aumenta significativamente post captopril, a diferencia del paciente con HTA RV que presenta un aumento exagerado de la ARP post captopril, pues el riñón está con alto contenido de renina por estar hipoperfundido. Este examen, en nuestras manos tuvo una sensibilidad y especificidad mayor al 90 % y la literatura reporta sensibilidades entre 39 % y 100 % con especificidades entre 72 % y 100 %. Su mayor rendimiento es en pacientes < 50 años, con EAR unilateral, ARP basal > 2,6 ng/ml/h y VFG normal.

C) Exámenes confirmatorios: Los exámenes de imágenes que permiten visualizar las arterias renales y sus eventuales lesiones son:

AngioTAC o AngioRNM: son los métodos rutinarios para el diagnóstico confirmatorio de EAR con una sensibilidad y especificidad de 0,9. El AngioTAC es el examen de primera elección y en cambio la AngioRNM se reserva cuando hay contraindicación absoluta (alergia) o relativa (ERC etapa ≤ 3) para medio de contraste yodado y no para el uso de gadolinio (VFG > 30 mL/min) o del resonador (marcapaso y desfibrilador implantado). Si estos exámenes muestran una estenosis de ≥ 50 % del lumen, se debe considerar una angiografía diagnóstica o diagnóstica-terapéutica cuando esté indicada una revascularización. Estas técnicas tienen una desventaja por visualizar mal las arterias renales segmentarias y polares.

Angiografía directa: es el Gold Standard diagnóstico de ERV y permite continuar con revascularización endoarterial (RVEA) si la estenosis es > 70 % o si la estenosis es < 70 % y > 50 % con una gradiente translesional ≥ 20 mmHg post/pre estenosis. La cantidad de medio de contraste se puede reducir si se emplea sustracción digital.

PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA A LA REVASCULARIZACIÓN

Una vez comprobada una EAR interesa saber si es la responsable de la HTA y predecir si la revascularización la mejorará. Ello es posible predecir por medio de:

1. Relación ARP vena renal/vena cava inferior: En la HTA RV unilateral, midiendo la producción de renina en cada riñón por separado, bajo estimulación máxima (sin sal, con diuréticos y después de estímulo con captopril). Normalmente la ARP de la vena renal es 25 % mayor que en la arteria y se sabe que la vena cava inferior distal a venas renales tiene valores de ARP similares a los valores de ARP de la arteria renal.

Una HTA RV susceptible de curar post revascularización es aquella con una relación de ARP vena renal/vena cava inferior ≥ 50 % en el lado isquémico y 0 % en el riñón contralateral. Predice buen resultado a la revascularización ya que traduce una estenosis significativa del lado afectado y normalidad del contralateral (sensibilidad 0,63 a 0,77 y especificidad de 0,6 a 0,95).

2. Índice de resistencia renal al doppler: Rademacher y col. demostraron que si este índice es $\geq 0,8$, revascularizar no mejora función renal ni PA o sobrevida de ese riñón¹².

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la HTA RV son: control de la HTA, evitar la progresión de la lesión estenosante y así la pérdida del riñón, y mejorar la VFG. Las opciones son: tratamiento médico, angioplastia percutánea transluminal (APTL), prótesis endovascular ("stent") y rara vez nefrectomía del riñón atrófico y no funcionante^{13 a 20}.

TRATAMIENTO MÉDICO

Numerosos estudios han fracasado en demostrar la superioridad de los procedimientos intervencionales versus tratamiento médico en ERV ateromatosa¹³.

En la última década tres estudios prospectivos y randomizados: ASTRAL¹⁴, CORAL¹⁵ y STAR¹⁶, no encontraron diferencias significativas en cuanto a disminución de PA sistólica y diastólica, mejoría de la función renal, disminución de eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas entre el grupo tratado con revascularización y el grupo de tratamiento médico, confirmando lo encontrado en el estudio DRASTIC¹⁷ publicado en el año 2000.

Por tanto hoy las indicaciones de terapias intervencionales son acotadas, las que mostramos en la Tabla 2.

Tabla N° 2

Enfermedad renovascular: situaciones clínicas y conducta sugerida en base a evidencias

ESTENOSIS ASINTOMÁTICA
<ul style="list-style-type: none"> Revascularización percutánea puede ser considerada en EAR bilateral o riñón único viable con EAR hemodinámicamente significativa. Recomendación Clase 2-B Nivel Evidencia C. La utilidad de la revascularización percutánea en EAR unilateral asintomática hemodinámicamente significativa en un riñón viable no está bien establecida. Recomendación Clase 2-B Nivel Evidencia C.
HIPERTENSION
<ul style="list-style-type: none"> Es razonable indicar una revascularización percutánea en una EAR hemodinámicamente significativa con HTA maligna, acelerada o resistente, sin respuesta a tratamiento médico o intolerancia a las dosis de medicamento necesarias para controlar la PA. Recomendación Clase 2-A Nivel Evidencia B.
PRESERVACIÓN DE FUNCIÓN RENAL
<ul style="list-style-type: none"> Revascularización percutánea en EAR bilateral o en un monorreño funcional con EAR en su riñón funcionante que tengan una enfermedad renal crónica progresiva. Recomendación Clase 2-A Nivel Evidencia B. Revascularización percutánea en EAR unilateral en presencia de Insuficiencia Renal Crónica (ERC etapa 4 y 5). Recomendación Clase 2-A Nivel Evidencia B.
INSUFICIENCIA CARDÍACA O ENFERMEDAD CORONARIA
<ul style="list-style-type: none"> Revascularización percutánea en EAR, generalmente bilateral, significativa con edema pulmonar agudo fugaz y recurrente ("Flush Pulmonar Edema") o edema pulmonar agudo sin causa que lo explique. Recomendación Clase 1 Nivel Evidencia B. Parece razonable indicar revascularización percutánea en paciente con EAR hemodinámicamente significativa y angor inestable. Recomendación Clase 2-A Nivel Evidencia B.

Los IECA/ARA2 y bloqueadores de canales de calcio son los fármacos de primera elección con una efectividad de 82 a 90 %. Los primeros son muy efectivos en controlar la PA, pero si se trata de un paciente con estenosis bilateral o una EAR en un monorreño, anatómico o funcional, el riesgo de deterioro de función renal es > 60 %. Por esa razón debe haber un estricto seguimiento de la creatinina plasmática al 5° día de su inicio.

Si hay deterioro de la VFG o no pueden ser usados por otros motivos, los bloqueadores de canales de calcio son una buena alternativa.

Además se requiere una terapia médica intensificada para el control de los factores de riesgo de aterosclerosis: anti plaquetaria, estatinas e hipoglicemiantes si son necesarios, más suspensión del hábito tabáquico.

REVASCULARIZACIÓN PERCUTÁNEA MEDIANTE ANGIOPLASTÍA TRANSLUMINAL

La angioplastia transluminal (APTL) mediante balón es el procedimiento de elección en la DFM: Curación 58 %, mejoría 35 % y fracaso 7%. En seguimientos a 5 años la reestenosis es infrecuente.

Solo en lesiones ateromatosas netas, escasas, no más de dos, en la porción media del trayecto de la AR, la APTL puede ser considerada sin uso de endoprótesis arterial.

Las complicaciones de la APTL son disección de la íntima con oclusión vascular, ateroembolismo, azotemia por medio de contraste y complicaciones del sitio de punción.

ENDOPRÓTESIS ARTERIAL

Cuando existe una lesión ostial difícilmente tratable con APTL y con altas probabilidades de reestenosis o cuando ha fracasado una APTL, hay indicación de endoprótesis arterial ("stent"). En la Tabla 2 se señalan diversas situaciones clínicas en las que puede o no ser considerado este procedimiento y el nivel de evidencia que soporta dicha recomendación.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Actualmente las técnicas quirúrgicas son de excepción, y van desde resección de la lesión estenosante y anastomosis término terminal, uso de parches de safena o prótesis vasculares para "by-pass", empleo de arteria esplénica o una rama de la hepática para revascularizar el riñón isquémico. La cirugía de banco ha permitido reparar lesiones difíciles.

En manos expertas, cuando la cirugía está bien indicada, se logra un 82 % de éxito con una mortalidad de 1,1 %.

En este momento, las indicaciones de cirugía en vez de APTL son:

1. Hiperplasia de la íntima con estenosis fusiforme.
2. Lesiones complejas con múltiples estenosis y dilataciones aneurismáticas.
3. Estenosis vecina a una bifurcación o al ostium de una rama, donde el riesgo de disección de la íntima se acompaña del riesgo de oclusión.
4. Fracaso de la APTL con uso de stent.

NEFRECTOMÍA

Excepcionalmente está indicada solo si se documenta que el riñón afectado es responsable de la HTA y su aporte a la función renal total es despreciable y el riñón contralateral está sano. Sugieren que el riñón afectado es el responsable de la HTA los criterios señalados en la "sección diagnóstico de este artículo".

Sugieren un riñón contralateral sano si la función renal del paciente es normal, el índice de resistencia es $< 0,8$ y en la angiografía no hay alteraciones.

El riñón enfermo solo contribuye a producir HTA y no aporta función cuando tiene: a) un tamaño < 8 cm y con corteza muy reducida, b) aporta < 10 % a la función renal total, c) el vaso distal a la obstrucción está ocluido sin circulación colateral significativa, d) infartos o hipoplasia segmentarias. Finalmente pueden ser indicaciones de nefrectomía: ERV no corregible, incluso con cirugía extracorpórea y aneurisma intrarrenal o malformación arteriovenosa.

BIBLIOGRAFIA

1. Safian RD and Textor SC. "Renal Artery Stenosis" N Engl J Med, 2001; 344:431- 42..
2. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF et al "Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood Pressure by means of renal ischemia" J Exp Med. 1934;59:347-79.
3. Brunner HR, Kirshman JD, Sealey JE, Laragh JH. "Hypertension of renal origin: evidence for two different mechanisms" Science. 1971;174:1344-6.
4. Brunner HR, Gavras, J.H, Laragh JH "Angiotensin-II Blockade in man by Sar1-Al8-Angiotensin II for understanding and treatment of high blood-pressure" The Lancet 1973;302, 1045- 48.
5. Goldblatt H1, Kahn JR, Lewis HA. "Studies on experimental hypertension : xix. The production of persistent hypertension in sheep and goats" J Exp Med. 1943;77:297-307.
6. Pickering TG1, Herman L, Devereux RB, Sotelo JE, James GD, Sos TA, Silane MF, Laragh JH." Recurrent pulmonary oedema in hypertension due to bilateral renal artery stenosis: treatment by angioplasty or surgical revascularisation." Lancet, 1988: 8610: 551-2.
7. Sattur S, Prasad H, Bedi U, et al. "Renal artery stenosis - an update" Postgrad Med. 2013 ;125:43-50.
8. Strandness DE Jr "Duplex imaging for the detection of renal artery stenosis" Am J Kidney Dis. 1994;24:674-8.
9. Soares GM, Murphy TP, Singha MS, et al. Renal artery duplex ultrasonography as a screening and surveillance tool to detect renal artery stenosis: a comparison with current reference standard imaging. J Ultrasound Med. 2006;25:293-8.
10. Soulez G, Oliva VL, Turpin S, Lambert R, Nicolet V, Therasse E." Imaging of renovascular hypertension: respective values of renal scintigraphy, renal Doppler US, and MR angiography" Radiographics. 2000;20:1355-68.
11. Roessler E. "El Sistema Renina Angiotensina en el libro Hipertensión Arterial" Editores: Valdés. Pérez-Olea, Román, Zárate Editores, Santiago Chile, Editorial Mediterráneo Ltda., 1989, p. 70-85.
12. Rademacher J, Chavan A., Bleck J., et al "Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for Renal-Artery Stenosis" NEJM, 2001;344: 410-417.
13. Kumbhani DJ, Bavry A, Harvey JE et al. "Clinical outcomes after percutaneous revascularization versus medical management in patients with significant renal artery stenosis: A meta-analysis of randomized controlled trials." A Heart Journal 2011; 161: 622-630.
14. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renalartery stenosis. N Engl J Med 2009; 361:19531962.
15. Cooper C, Murphy T, Matsumoto A, et al. 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 152:59-66, 2006.
16. Bax L, Mali WP, Buskens E, et al "The benefit of Stent placement and blood pressure and lipid-lowering for the prevention of progression of renal dysfunction caused by Atherosclerotic ostial stenosis of the Renal artery. The STAR-study: rationale and study design". Journal of Nephrology 2003;16(6):807-12.
17. 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.
18. Nordmann AJ, Logan AG. Balloon angioplasty versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery obstruction (Review) 2008 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
19. SW Tobe, E Burgess, M Lebel. Atherosclerotic renovascular disease. Can J Cardiol 2006;22(7):623-628.
20. Vassallo D, Kalra PA, Progress in the treatment of atherosclerotic renovascular disease: the conceptual journey and the unanswered questions. Nephrol Dial Transplant (2015): 1-11.

HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR EN NIÑOS

Carlos Saieh Andonie¹, Carolina Pérez Sánchez² y Alex Wash Franulic³

¹Pediatra y nefrólogo infantil. Profesor Agregado de Pediatría

²Radióloga Infantil, ³Radiólogo intervencionista

¹Universidad de Chile, ^{1,2,3}Clínica Las Condes

La hipertensión arterial (HTA) es una patología relativamente poco frecuente en niños, con una prevalencia de un 2 a 3 %, aumentando progresivamente con la edad¹. La carga de enfermedad atribuible a la HTA a nivel global se estima que causa 7,1 millones de muertes prematuras, siendo responsable del 4,5% de la carga de enfermedad en el mundo y del 45% de las patologías cardiovasculares². La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en Chile³. Se considera, si no hay cambios en relación a los estilos de vida saludable, que su prevalencia continuará en ascenso en el mundo, transformándose en la epidemia de este siglo⁴.

La HTA renovascular representa el 5-10% de los casos en los niños en la mayoría de las experiencias. Desde el punto de vista clínico hay que sospecharla en las siguientes condiciones:

Pulsos asimétricos
Soplos abdominales o paravertebrales
Inicio súbito de la hipertensión
Hipertensión arterial resistente
Empeoramiento de la función renal después de la administración de IECA o ARA-II
Atrofia renal sin causa conocida
Empeoramiento progresivo de la función renal sin causa aparente
Riñón pequeño sin antecedentes conocidos

La arteriografía sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de la HTA renovascular y la ventaja de este procedimiento es que se puede combinar con la angioplastia⁵.

En un estudio de HTA renovascular debido a estenosis de la arteria renal en dos centros pediátricos de Serbia entre los años 2001-2013, se demostró la displasia fibromuscular como la causa más común de HTA renovascular en niños y la hipertensión se curó o mejoró en el 88% de los pacientes⁶.

No hay que olvidar que existen HTA secundarias a enfermedades arteriales, como la arteritis de Takayasu, una vasculitis granulomatosa, rara en pediatría, que afecta a la arteria aorta y grandes vasos, produciendo HTA y alteración de los pulsos. Aunque se trata de una patología poco frecuente, hay que considerarla en los niños hipertensos severos; es importante tomar las presiones en las 4 extremidades, así como los pulsos, y debe realizarse el estudio angiográfico, el

cual actualmente es posible hacerlo en forma no invasiva con angiografía por resonancia magnética (AngioRNM) o angiografía por tomografía computarizada (AngioTAC), con buenos resultados. El tratamiento médico en la arteritis de Takayasu es fundamentalmente con corticoides, siendo efectivo en la mayoría de los casos. La cirugía debe reservarse a aquellos casos en que exista riesgo y no haya respuesta al tratamiento médico⁷.

En la HTA renovascular habitualmente el tratamiento médico es insuficiente, dando lugar a procedimientos invasivos, como lo presenta Humbert et al⁸ en un estudio en la ciudad de Nantes, donde diagnostican 10 niños con HTA renovasculares en un periodo de 10 años y en nueve de los 10 niños se realizan 2 nefrectomías, 2 autotrasplantes y 21 dilataciones percutáneas transluminales repetitivas.

En la actualidad el diagnóstico de HTA ha mejorado y su tratamiento también, y así, observamos que hace 30 años se trataba la HTA renovascular sin grandes diferencias con el manejo actual⁹, pero lo que ha mejorado enormemente son los métodos de diagnóstico, especialmente de imágenes y las intervenciones. Por ejemplo, en 10 niños con HTA renovascular controlados en el Hospital Luis Calvo Mackenna desde 1976 a 1986, de una serie de 122 pacientes con HTA observados en el mismo período se describe lo siguiente: el principal motivo de consulta fue cefalea (60%), en 4 niños se diagnosticó arteritis de Takayasu, en 2 displasia fibromuscular y en cada uno de los restantes, trombosis, aneurisma, oclusión y estenosis de la arteria renal⁹.

La distribución de las distintas causas de HTA varía claramente con la edad, siendo la esencial rara en los primeros años de edad, apareciendo y aumentando en la adolescencia. Los trastornos del parénquima renal, enfermedad renovascular y coartación de la aorta incluidos, suponen entre el 70 – 90%¹⁰.

Estudiar por imágenes la HTA renovascular en niños constituye un desafío mayor comparado con los adultos. Esto debido principalmente a que los vasos son de menor calibre, dificultad en la cooperación y los esfuerzos por reducir la exposición a radiación ionizante. Considerando que, a diferencia de los adultos, la HTA secundaria es más frecuente en niños, el propósito de los estudios de imágenes es ayudar a determinar la causa de ésta, evaluar sus complicaciones y orientar el manejo posterior, intentando identificar aquellos niños con HTA renovascular que pueden ser susceptibles de tratamiento endovascular^{11,12}.

El ultrasonido (US) doppler es el estudio basal habitual. Evalúa la anatomía y tamaño renal, detectando anomalías parenquimatosas congénitas y adquiridas como asimetrías, cicatrices, malformaciones, dilataciones del sistema excretor y signos de nefropatía aguda y crónica. Puede visualizar directamente, en escala de grises y al doppler color y pulsado, la aorta, arterias renales y sus ramas. Es el examen de elección en la detección de trombosis venosa renal y adicionalmente permite detectar causas menos frecuentes de HTA, como tumores¹¹. Está ampliamente disponible, es seguro, no invasivo, indoloro, no irradia, y es bien tolerado, sin necesidad de sedación o contraste endovenoso. Sus desventajas son: ser operador dependiente, limitado cuando hay mala ventana acústica por distensión intestinal o poca cooperación del paciente. El US doppler puede ser diagnóstico en un porcentaje importante de los casos de HTA renovascular con sensibilidad y especificidad reportadas de 90% y 68% respectivamente para detectar estenosis aórtica y renovascular cuando se usa AngioTAC, AngioRNM o angiografía por sustracción digital como referencia¹². Es importante considerar que el US doppler es limitado en la detección de estenosis de ramas pequeñas o accesorias y que un US doppler negativo no excluye una causa renovascular de hipertensión¹². En niños solo la visualización directa de la estenosis en el estudio doppler color y espectral (causando flujo turbulento y aumento de la velocidad), la curva espectral distal característica de tipo tardus-parvus (aceleración sistólica anormalmente lenta con disminución de la velocidad de peak sistólica)

Figura N° 1

Paciente de 12 años en estudio por HTA. US demuestra curva espectral de tipo tardus-parvus con bajo índice de resistencia en riñón derecho y disminución de calibre de la aorta suprarrenal

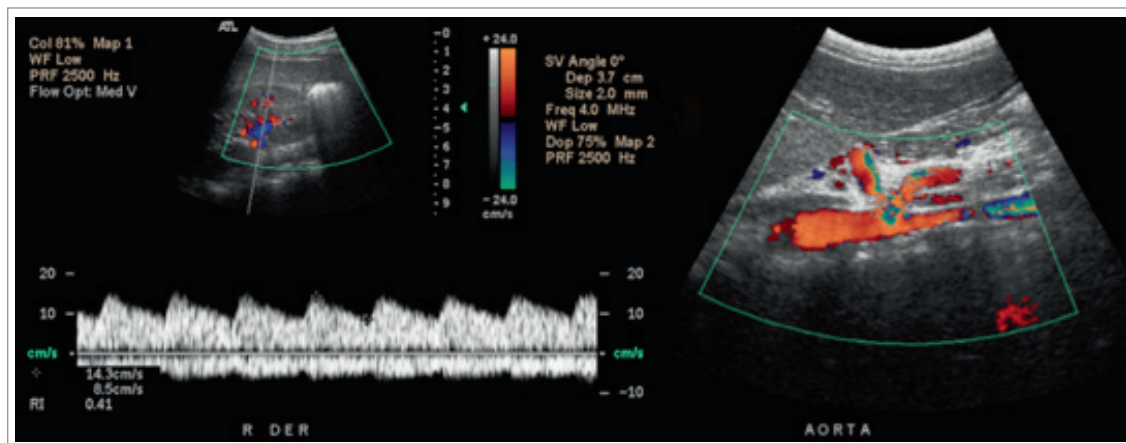
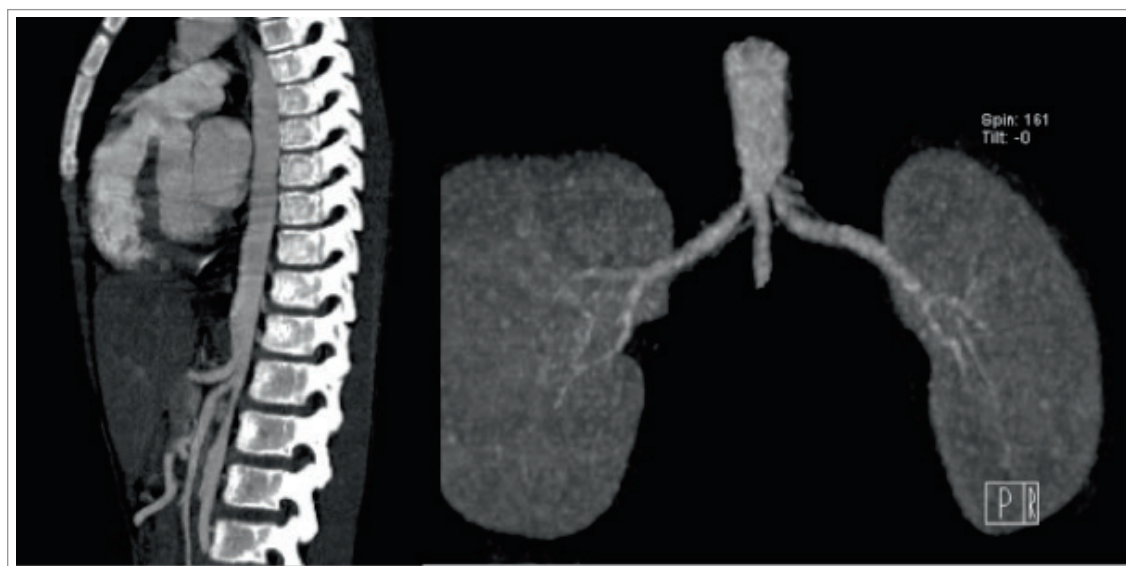


Figura N° 2

AngioTAC del mismo paciente, reconstrucción sagital y de máxima intensidad MIP a nivel de arterias renales muestra con detalle la marcada disminución de calibre de la aorta y estenosis en el origen de las arterias renales mayor a derecha, confirmando un Síndrome de aorta media.

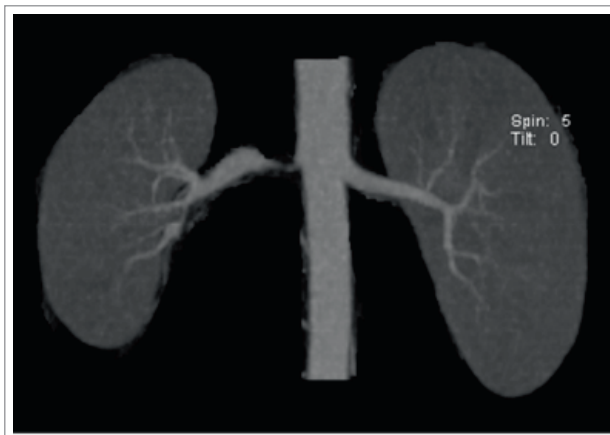


y el índice de resistencia intrarrenal anormalmente bajo (menor de 0,5), se consideran predictores confiables de estenosis de arteria renal^{12,13} (Figuras 1 y 2).

Tanto el AngioTAC como la AngioRNM permiten evaluar el tamaño y calidad del parénquima renal, identificar causas no renales de HTA, además de la demostración detallada de la aorta abdominal y sus ramas, con la posibilidad de realizar adquisiciones y reconstrucciones multiplanares¹².

Figura N° 3

AngioTAC reconstrucción MIP paciente de 10 años en estudio de HA. Se observa estenosis significativa en el origen de la arteria renal derecha y menor tamaño comparativo renal



La calidad del AngioTAC ha mejorado sustancialmente en los últimos años, logrando excelente visualización de las arterias renales, lesiones arteriales intraparenquimatosas y vasos colaterales¹⁴. Los beneficios del AngioTAC son la rapidez de adquisición, sin necesidad de sedación o anestesia y la mejor resolución espacial comparada con la AngioRNM. Su mayor desventaja es la exposición a radiación ionizante (Figura 3).

La AngioRNM contrastada usualmente requiere sedación o anestesia en niños más pequeños. También ha mejorado progresivamente la calidad de sus imágenes, reportándose sensibilidad de 97% y especificidad de 93% en el diagnóstico de estenosis de arteria renal en adultos¹¹. Es excelente para evaluar la aorta abdominal y arterias renales, pudiendo mejorar con algunas técnicas la resolución espacial o usar signos indirectos como retraso en la perfusión de un área de parénquima para detectar lesiones. La AngioRNM es el estudio de elección en pacientes con HTA renovascular asociada a síndromes como el de Williams y en arteritis como la de Takayasu, en que las principales alteraciones se producen en la aorta y sus ramas principales¹⁴.

A pesar de los grandes avances en US doppler, AngioTC y AngioRM, la angiografía por cateterismo continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico, permitiendo al mismo tiempo la posibilidad de intervención terapéutica^{11,12,13,14}. Está indicada en todos los pacientes con enfermedad demostrada en US, AngioRNM o AngioTAC y en aquellos con alta sospecha clínica de HTA renovascular, aunque no demostrada por estudios no invasivos^{11,12,13}.

Respecto al tratamiento, en el año 1978 la Angioplastia Percutánea Transluminal (APTL) fue descrita por primera vez en un paciente de 61 años, como tratamiento para la estenosis de la arteria renal. Al poco tiempo también se demostró su utilidad clínica en niños con HTA renovascular por displasia fibromuscular y en estenosis de la arteria de riñones trasplantados¹⁵.

En los últimos 30 años se han publicado muchos casos clínicos y algunas series de niños con hipertensión renovascular, donde la APTL se utilizó como terapia de la estenosis de arteria renal, la que tiene indicación en niños hipertensos que no responden al tratamiento médico¹⁵.

Este procedimiento ha sido validado como una intervención efectiva y segura para mejorar la presión arterial y la función renal en estenosis significativas ($\geq 70\%$). Es frecuente que sea necesario repetir la APTL durante el seguimiento de estos pacientes¹⁶. Las complicaciones agudas potenciales e importantes incluyen la disección, perforación y obstrucción de la arteria intervenida.

Si la estenosis es solo de la arteria renal principal y su longitud no es superior a los 10 mm, el éxito de la APTL en curar y/o mejorar la HTA varía entre un 60 y 80 % en diferentes publicaciones¹⁶.

El uso de "Stent" o endoprótesis vascular en niños es inhabitual; a veces se ha utilizado para tratar las disecciones post-angioplastia o estenosis severas fibrosas que no responden a la dilatación. Éste también se puede estenotar y obstruir por hiperplasia neo-intimal.

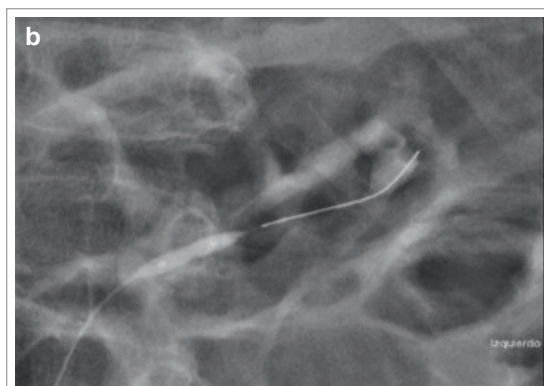
La cirugía se recomienda en aquellos niños en que la terapia médica y la APTL no han podido controlar la HTA, pudiendo realizarse una revascularización, auto-trasplante y en ocasiones, nefrectomía.

Figura N° 4

A) Reconstrucción de AngioTAC (MIP) que muestra dos arterias renales a izquierda, la superior presenta una estenosis en su rama segmentaria craneal.

B) Balón de angioplastia dilatando la estenosis arterial.

C) Resultado angiográfico al término del procedimiento.



BIBLIOGRAFÍA

1. Kunstman S. Epidemiología de la hipertensión arterial en Chile y Latinoamérica. En Hipertensión. Saieh C, Zehnder C, ed., Santiago: Editorial Mediterráneo, 1a ed. 2007; p. 23-34.
2. The World Health Report 2003. Shaping the future. Geneva, Switzerland: WHO 2003.
3. Encuesta Nacional de Salud ENS 2009-2010. Ministerio de Salud. Santiago-Chile.
4. WHO, World Health Report 2002.
5. Humbert G, Roussey-Kesler P, Guerin T, LeFrançois J, Connault et al. Diagnostic and medical strategy for renovascular hypertension: report from a monocentric pediatric cohort. *Eur J Pediatr* 2015; 174:23–32.
6. Amira Peco-Anti, Nata Sa Staji, Zoran Krsti, Radovan Bogdanoviet al. Associated extrarenal vascular diseases may complicate the treatment and outcome of renovascular hypertension. *Acta Paediatr* 2016; 105,e35-e41.
7. Saieh C, Wash A. Arteritis de Takayasu: caso clínico y seguimiento por 23 años. *Rev Chil Pediatr* 2007; 78 (3): 284-291.
8. Humbert G, Roussey-Kesler P, Guerin T, LeFrançois J, Connault et al. Diagnostic and medical strategy for renovascular hypertension: report from a monocentric pediatric cohort. *Eur J Pediatr* 2015; 174:23–32.
9. Saieh C; Díaz V; Valdés F. Hipertensión renovascular en pediatría. *Rev. Chil. Pediatr* 1987; 58(5):382-6.
10. Lurbe, E, Cifkovic R, Cruickshankd JR. Manejo de la hipertensión arterial en niños y adolescentes: recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73(1):51. e1–51. e28.
11. Marks S, Tullus K. Update on imaging for suspected renovascular hypertension in children and adolescents. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14:591–595.
12. Castelli P, Dillman J, Kershaw D et al. Renal sonography with doppler for detecting suspected pediatric renin-mediated hypertension – is it adequate?. *Pediatr Radiol* 2014; 44:42–49.
13. Riccabona M, Lobo M, Papadopolou F et al. ESPR urology task force and ESUR paediatric working group: imaging recommendations in paediatric urology, part IV. *Pediatr Radiol* 2011;41:939–944.
14. Roebuck D, McLaren C. Noninvasive imaging in children with hypertension. *Pediatr Radiol* 2013; 43:502–505.
15. Kari AK, Roebuck D, McLaren C. Angioplasty for renovascular hypertension in 78 children. *Arch Dis Child* 2015;100:474-8.
16. Zhu G, He F, Gu Y, Yu H. Angioplasty for pediatric renovascular hypertension: a 13 year experience. *Diagn Interv Radiol* 2014, 20:285-92.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR

Luis Toro Cabrera¹ y Walter Passalacqua Rivanera²

¹Centro de Investigación Clínica Avanzada, Hospital Clínico Universidad de Chile.

²Departamento de Medicina, Sección Nefrología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

La enfermedad renovascular es una de las causas más frecuentes de hipertensión arterial secundaria. Sus manifestaciones clínicas son múltiples, siendo en general poco específicas para el diagnóstico etiológico.

PREVALENCIA

Se desconoce la prevalencia de enfermedad renovascular en la población general, dado que la mayor parte de los datos disponibles provienen de estudios observacionales en pacientes hipertensos, donde se identificó como causa de la hipertensión a la enfermedad renovascular.

Los datos más cercanos a la población general provienen de estudios en donantes vivos de riñón (estudio preoperatorio). En un estudio de potenciales donantes, donde se realizó estudio imagenológico con AngioTAC renal, se evidenció que entre 3-5% de los individuos presentaba enfermedad fibromuscular. En estudios de potenciales donantes sometidos a angiografía convencional se encontró que entre 3,8-10,9% de los pacientes existían anomalías renovasculares, siendo las más frecuentes las alteraciones fibromusculares y en segundo lugar, las ateroscleróticas. En otro estudio en pacientes sobre 65 años, en el 7% de ellos se identificaron lesiones ateroscleróticas en arteria renal mayores al 60%.

A nivel de la población hipertensa, la enfermedad renovascular se encuentra como la primera o una de las primeras causas de hipertensión secundaria con una incidencia que fluctúa entre 2-5% del total de pacientes adultos con hipertensión arterial (HTA). Como causa individual, se estima como responsable entre 20-75% de las causas identificadas de HTA. En un estudio realizado en población menor a 35 años con hipertensión arterial, se identificó la enfermedad renovascular como la causa más frecuente de HTA secundaria, llegando a 13,8% del total de pacientes, 72% de las causas de HTA secundaria.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La enfermedad renovascular tiene múltiples manifestaciones clínicas, las que se describen en la Tabla 1.

Tabla N° 1

Manifestaciones clínicas de enfermedad renovascular

HTA diagnosticada en edades extremas de la vida	
	Menores de 30 años (angiodisplasia de vasos renales)
	Mayores de 60 años (enfermedad aterosclerótica)
HTA previamente estable, con alza de la presión arterial pese a terapia farmacológica/no farmacológica adecuada	
Desarrollo de emergencia hipertensiva, especialmente edema pulmonar agudo en ausencia de causa cardíaca primaria	
HTA en pacientes con Enfermedad Renal Crónica	
HTA en presencia de enfermedad aterosclerótica (aneurisma aorta abdominal, enfermedad coronaria, estenosis carotídea o enfermedad vascular periférica)	
Alza significativa de la creatinina plasmática (> 0,5-1,0 mg/dL) posterior al inicio de terapia farmacológica con iECA o ARAII	
Soplo abdominal sistólico en epigastrio o flancos	
HTA resistente a tratamiento (fracaso en lograr PA < 140/90 mmHg con 3 o más fármacos en dosis óptimas, incluyendo un diurético	

Dentro de ellas, destacan la edad de diagnóstico de HTA, donde tiende a ser en edades extremas: menores de 30 años, donde la causa más frecuente es la enfermedad fibromuscular, y sobre los 60 años, donde la causa más frecuente es la enfermedad aterosclerótica.

Otra manifestación frecuente es, en pacientes con HTA previamente controlada, presentar alza de presión arterial de difícil manejo, pese a no haber cambios en la terapia farmacológica y no farmacológica. Esto se debe a que la enfermedad renovascular se desarrolla como una nueva causa de HTA, en un paciente previamente con HTA esencial o secundaria a otra etiología.

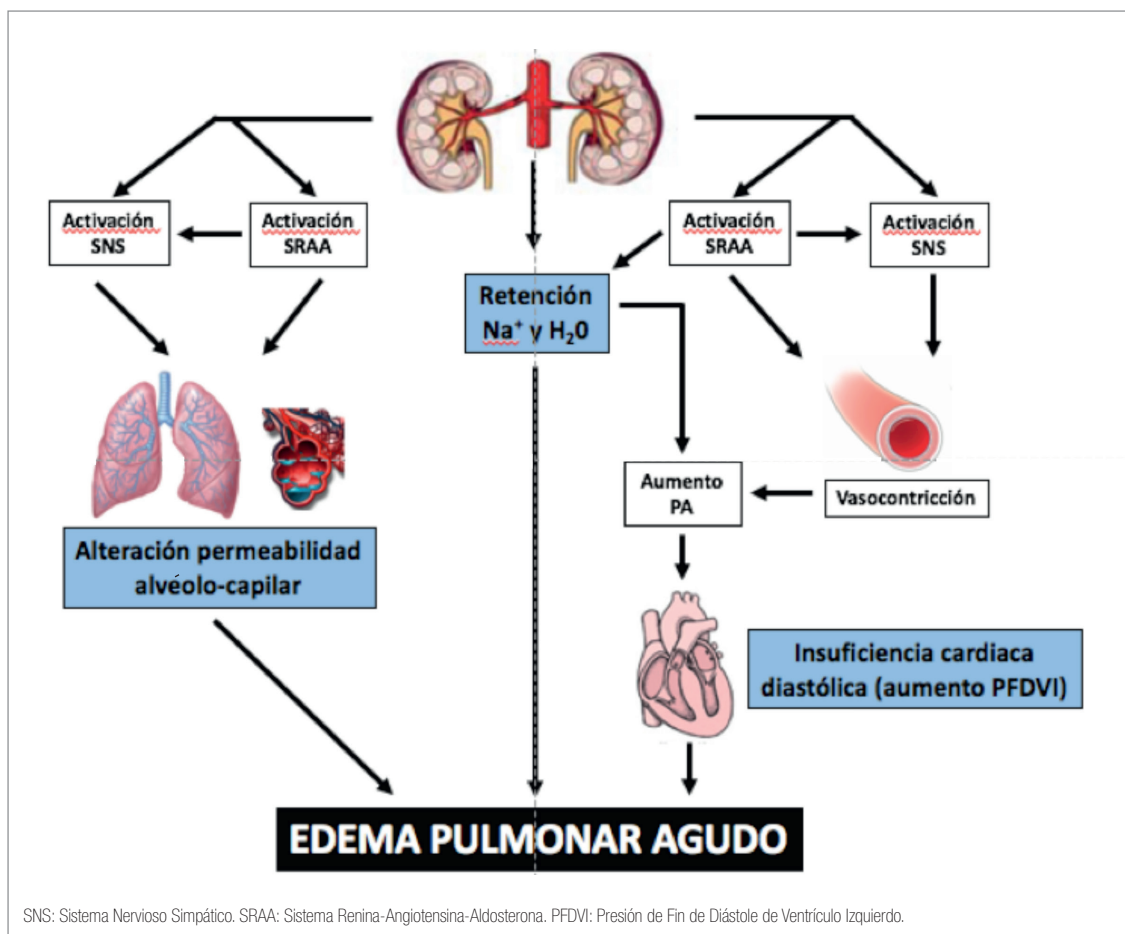
En pacientes con hipertensión renovascular, es frecuente el desarrollo de Injuria Renal Aguda (AKI) posterior al inicio de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI), manifestada por un alza abrupta de la creatinina plasmática (> 0,5-1,0 mg/dL en días a semanas). Si bien se puede observar un alza discreta de creatinina plasmática en las primeras semanas de inicio de la terapia por el efecto vasodilatador en la arteriola eferente del glomérulo renal, un incremento significativo, mayor al 35%, es altamente sugerente de estenosis de la arteria renal.

Una manifestación clásicamente descrita es el edema pulmonar agudo o síndrome de Pickering conocido en inglés como “flush pulmonary edema”. Este cuadro se manifiesta como disnea de instalación abrupta (minutos), llegando a mínimos esfuerzos o en reposo, pudiendo

evolucionar a insuficiencia respiratoria aguda e incluso paro cardiorrespiratorio y muerte en su formas más severas. El elemento característico para el diagnóstico diferencial es la ausencia de un factor gatillante demostrado (insuficiencia cardíaca, infarto al miocardio, etc). Los mecanismos fisiopatológicos se muestran en la Figura 1. Brevemente, la isquemia renal (generalmente bilateral) causa 2 efectos: aumento de la actividad simpática y del eje renina-angiotensina-aldosterona. Cuando aumentan estos efectos, se origina un incremento de la retención renal de sodio y agua, disfunción diastólica (con aumento de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo) y aumento de la permeabilidad de la barrera alvéolo-capilar pulmonar, todo esto lleva a la extravasación de líquido hacia el alvéolo, causando edema pulmonar agudo.

Figura N° 1

Mecanismos fisiopatológicos del desarrollo de edema pulmonar agudo en pacientes con estenosis renovascular (adaptado de Messerli FH et al).



Otro hallazgo altamente específico es la presencia de soplo abdominal. Este es de tipo sistólico-diastólico (se ausculta durante todo el ciclo cardíaco), y se ausculta de predominio en el epigastrio o en el flanco renal. La presencia de soplo en pacientes con hipertensión renovascular

es variable, entre 30-80% de los casos, siendo menor en pacientes obesos, por lo que su ausencia no permite excluir el diagnóstico.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Existen escasos hallazgos en exámenes de laboratorio específicos de hipertensión renovascular, destacando el alza de creatinina plasmática secundaria al uso de iECA/ARAI.

Desafortunadamente, el estudio clínico y de laboratorio general es insuficiente para confirmar o descartar la presencia de hipertensión renovascular. Debido a esto, ante la sospecha del diagnóstico es mandatorio el estudio imagenológico de los pacientes (ecografía renal con doppler, angiografía por tomografía computada o resonancia magnética, angiografía invasiva).

BIBLIOGRAFIA

- Cragg AH, et al. Incidental fibromuscular displasia in potential renal donors: long-term clinical follow-up. *Radiology*. 1989;172(1):145-7.
- Hansen KJ, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg*. 2002;36(3):443-51.
- Hauser SL, et al. Secondary Hypertension. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th Ed. 2015.
- Little MA, et al. A longitudinal study of the yield and clinical utility of a specifically designed secondary hypertension investigation protocol. *Ren Fail*. 2003;25(5):709-17.
- Messerli FH et al. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering Syndrome. *Eur Heart J*. 2011;32:2231-7.
- Neymark E, et al. Arteriographic detection of renovascular disease in potential renal donors: incidence and effect on donor surgery. *Radiology*. 2000;214(3):755-60.
- Simel DL, Rennie D. *JAMAevidence – The rational clinical examination*. 2nd Ed. 2009.
- Textor S. Establishing the diagnosis of renovascular hypertension. *UpToDate* 2016.
- Turnbull JM, et al. Is listening for abdominal bruits useful in the evaluation of hypertension? *JAMA*. 1995;274:1299-1301.
- Vashist A, et al. Renal artery stenosis: A cardiovascular perspective. *Am Heart J*. 2002;143:559-64.
- Viera AJ, et al. Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. *Am Fam Physician*. 2010;82(12):1471-8.

ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA

Emilio Roessler Bonzi^{1,2} y Tamara Criollo Miranda^{1,2}

¹Servicio de Medicina. Hospital del Salvador,

^{1,2}Servicio de Nefrología. Clínica Alemana de Santiago.

INTRODUCCIÓN

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es una cascada hormonal responsable de mantener una adecuada presión de perfusión tisular mediante la acción de su principio activo, angiotensina II (A II) que actúa sobre los vasos arteriales, contrayéndolos y por tanto, aumentando la resistencia vascular periférica (Figura 1). Además tiene un efecto retenedor de sodio por dos mecanismos:

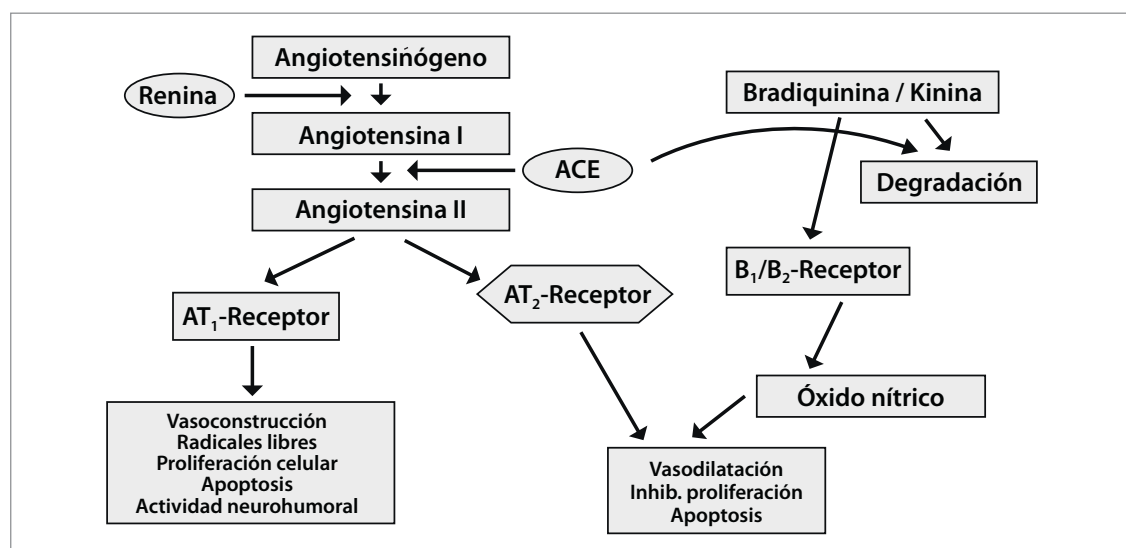
- Actuando en la zona glomerular de la glándula suprarrenal, estimulando la síntesis de aldosterona.
- Acción directa en túbulo proximal aumentando reabsorción de sodio.

Es así como esta cascada, que se inicia con la renina, preserva una presión arterial (PA) adecuada mediante aumento de la resistencia vascular periférica y expansión del volumen extracelular (VEC), manipulando así continente y contenido en sentido opuesto, lo que se traduce en aumento de la PA cuando es necesario. Las acciones de la AII se ejercen cuando ella ocupa sus dos receptores más conocidos; hay otros en estudio, acoplados a proteína G, los receptores AT₁ y AT₂. Las acciones hipertensógenas se gatillan al ocupar el receptor AT₁. En los receptores AT₂ la angiotensina tiene otras acciones que detallaremos más adelante.

Además de esta renina sistémica, hay producción de renina a nivel tisular. En este artículo nos referiremos al SRAA sistémico.

Figura Nº 1

Sistema Renina Angiotensina Aldosterona



HISTORIA

En 1898, Robert Tigerstedt y su alumno Peer Bergman de solo 24 años, en el Karolinska Institutet demostraron el efecto presor del parénquima renal, al obtener alza de la PA en cuatro conejos inyectados con extractos de riñón. La substancia, aún no identificada, que contenían esos extractos y era capaz de producir hipertensión arterial (HTA) la llamó renina.

En 1934, Harry Goldblatt comienza a comunicar los resultados de sus experimentos en perros, en los que se les producía isquemia renal mediante estrechamiento de una o ambas arterias renales. El primer modelo que comunicó fue el producir isquemia en el 100 % del parénquima renal, ya sea practicando nefrectomía unilateral e instalando un clip en el riñón único, modelo un riñón un clip (1K1C) y más tarde otro, instalando un clip en la arteria renal de ambos riñones, dos riñones dos clips (2K2C). Otro modelo fue estrechar una arteria renal y dejar intacto el riñón contralateral, modelo 2 riñones un clip (2K1C).

El sistema creado para producir estas estenosis permitía regular el grado de estrechez. Se demostró que la aparición de HTA en estos experimentos era por producción de un vasoconstrictor de origen renal, posteriormente purificado e identificado como renina. Cuando la isquemia era del 50 % de la masa renal en el modelo 2K1C, el mecanismo de HTA era exclusivamente humoral, por acción del vasoconstrictor renal liberado por isquemia, la renina. Cuando el 100 % del parénquima renal estaba isquémico, 1K1C o 2K2C, el mecanismo de HTA era doble, aumento del vasoconstrictor renina y expansión del VEC.

Ahora se ha identificado la composición química de la renina. Es una enzima, una aspergil-proteasa. Su modo de acción para encender la cascada del SRAA lo analizaremos más adelante.

SÍNTESIS Y LIBERACIÓN DE RENINA

La fuente de renina sistémica y su antecesora, la prorenina, está en el aparato yuxtaglomerular (AYG), ubicado en el polo vascular del glomérulo donde la rama ascendente gruesa del asa de Henle se contacta con su glomérulo de origen, entre la arteriola aferente y eferente, separadas por mesangio extra glomerular (Figura 2). Estas 3 estructuras, arteriolas, rama ascendente gruesa del asa de Henle y mesangio extra glomerular son las que forman el AYG. En esa zona, tanto los miocitos arteriolares como las células tubulares experimentan cierto grado de diferenciación.

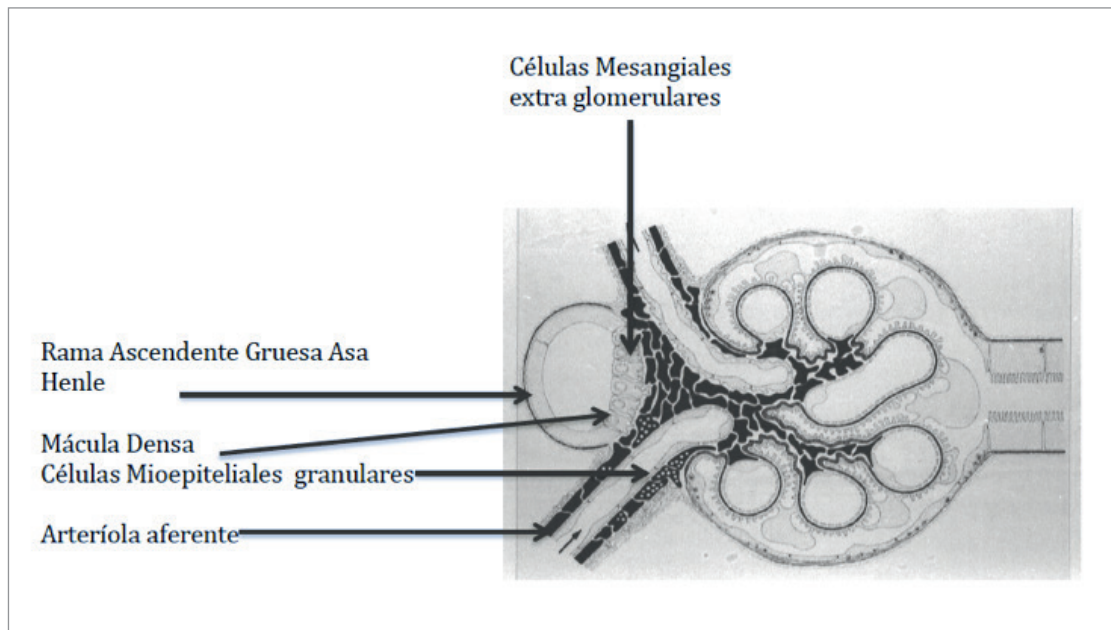
En el componente vascular se reconocen dos tipos de células:

- Yuxtaglomerulares granulares: que son los miocitos de la arteriola cargados de gránulos de renina o su precursor la prorenina. Esta célula comparte rasgos de las células musculares lisas y de células epiteliales secretoras, por lo cual reciben el nombre de células mioepiteliales, las que sintetizan y almacenan la renina en vesículas.
- Mesangiales extraglomerulares agranulares.

El componente tubular del AYG donde el epitelio tubular se transforma en un epitelio columnar bajo con núcleos muy prominentes colocados apicalmente, dando el aspecto de una "mácula densa". La base celular se interdigita con las células mesangiales extra glomerulares adyacentes. Estudios ultra estructurales han probado que el ancho del espacio intercelular en la mácula densa varía con el estado del VEC del sujeto. Esto sumado a la ausencia de proteína de Tamm Horsfall, sugiere que a diferencia del resto de la rama ascendente gruesa del asa, donde la presencia de esta glicoproteína contribuye a la impermeabilidad al agua, la mácula densa puede ser relativamente permeable a ésta.

Figura N° 2

Aparato Yuxtaglomerular



La renina es liberada del AYG a la circulación en condiciones de hipovolemia real o hipovolemia efectiva, mediada por tres mecanismos:

- El componente arteriolar, actuando como un sensor y efecto de tensión arteriolar, percibe disminución de la presión de pulso, estímulo que libera la renina contenida en los gránulos de las células mioepiteliales.
 - Cuando el quimiorreceptor, la mácula densa, sensa el menor tráfico de cloro (Cl^-), es la forma indirecta de sensar sodio (Na^+) por hipovolemia. En ese lugar, la concentración de Na^+ y Cl^- es entre 30 a 40 mEq/L de cada uno y varía en función directa al flujo intra tubular, aumentando cuando es alto y disminuyendo cuando es bajo. Una disminución de la concentración de NaCl , sensada por la mácula densa por la disminución de la concentración de cloro, estimula fuertemente la secreción de renina y el aumento lo inhibe. Por tanto, en condiciones de depleción de VEC, baja el flujo tubular y el tráfico de sodio, lo cual es sensado por la mácula densa por su marcador, el cloro en baja concentración, produciéndose la posterior liberación de renina y lo contrario ocurre cuando el VEC está expandido.
 - La secreción de renina es además inducida por el sistema nervioso autonómico simpático, actuando sobre receptores β_2 adrenérgicos ubicados en las células granulares yuxtaglomerulares del AYG. En condiciones de hipovolemia también se enciende el sistema nervioso autonómico simpático y la liberación de renina sistémica es reforzada por este mecanismo.
- Por lo anterior, se debe considerar que la liberación de renina desde el AYG está controlada por un barorreceptor, ubicado en la arteriola aferente, y un quimiorreceptor, la mácula densa y el tono simpático.

Resumiendo, la renina es liberada fisiológicamente en condiciones de hipovolemia real o efectiva para mantener la relación continente contenido arterial.

En condiciones patológicas, el AYG es “engañado” sensando hipovolemia cuando no la hay, como ocurre en la estenosis de arteria renal como lo demostró Goldblatt en sus experimentos ya aludidos o cuando hay isquemia glomerular por cambios estructurales renales en nefropatías crónicas. También un aumento del tono simpático no mediado por hipovolemia producirá incremento en la secreción de renina.

CASCADA ENZIMÁTICA

La renina es liberada por los riñones y pasa a la sangre donde ejerce su función como proteasa que actúa sobre el angiotensinógeno, un péptido producido por el hígado, fraccionándolo en decapeptidos, la angiotensina I (AI) en la cual, al pasar por el endotelio de los vasos pulmonares con acción de otra enzima, la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), pierde dos aminoácidos y se convierte en un octapeptido, la angiotensina II (AII).

La ECA además degrada la bradikina, inutilizando así un sistema que produce vasodilatación y natriuresis, quedando dominante el SRAA, favoreciendo así el aumento deseado de la PA (Figura 1).

Enzima convertidora 2 y angiotensina 1-7: La AII sufre degradación y por acción de otra enzima, la enzima convertidora 2 (ECA-2), se transforma en un péptido de 7 aminoácidos, la angiotensina 1-7 (A1-7), que en modelos animales al menos, tiene acciones contrarreguladoras de la AII induciendo la síntesis de óxido nítrico.

La ECA-2 se ha encontrado tanto en endotelio de coronarias y vasos renales como en epitelio tubular. La prorrenina se convierte en renina pero también pasa a la circulación. Su papel en fisiología no está claro. Se conoce su importancia en el embarazo a nivel tisular, facilitando ovulación, implantación, placentación y desarrollo de la circulación útero y umbilical placentaria.

Se sabe que tiene receptores en corazón y pulmón produciendo fibrosis. En diabéticos, los niveles de prorrenina son particularmente elevados y se le atribuye un papel en la patogenia de nefropatía y retinopatía diabética.

La aldosterona, cuyo análisis está fuera del objetivo de este artículo, tiene las acciones tubulares conocidas, retener sodio y excretar potasio y protones, pero además se han encontrado receptores vasculares y cardíacos, los que al ser estimulados por este mineralocorticoide, inducen fibrosis, amplificación de la inflamación y remodelación cardíaca y vascular.

EFFECTOS DE LA ANGIOTENSINA II

La AII actúa sobre receptores AT1 y AT2. Los efectos sobre los AT1 son los más conocidos y son los que usamos en el día a día para mantener adecuada presión de perfusión tisular y defendernos de situaciones patológicas que cursen con hipovolemia real o efectiva. En Tabla 1 están las respuestas ante estímulos de receptores AT1 y AT2, además se pueden ver las acciones extra hemodinámicas de la AII, incidiendo en amplificar la inflamación y por otro lado, se ve como los receptores AT2 dan respuesta contrarregulatoria al efecto de la AII en los AT1.

A nivel renal, la AII tiene un mayor efecto en la arteriola eferente que la arteriola aferente y, por tanto, el resultado neto es aumentar la presión de filtración glomerular de tal manera que en condiciones de hipotensión arterial la velocidad de filtración glomerular (VFG) se tiende a mantener estable hasta que la hipovolemia/hipotensión sean extremas (PAM < 60 mmHg).

A nivel de la zona glomerular de la corteza suprarrenal la A II actuando en receptores AT1 produce la liberación de aldosterona, la que aumenta la reabsorción de Na⁺ y en el túbulo proximal actúa directamente aumentando la reabsorción de sodio.

Estas acciones en suprarrenal, hipófisis, sed y apetito por sal, señaladas en Tabla 1, tienen un solo objetivo: recuperar/expandir VEC.

El sistema es desactivado mediante una retroalimentación negativa sobre el AYG por la A II, expansión del VEC, alza de la PA y la aldosterona, estímulos que inhiben la liberación de la renina. Este feedback negativo que ejerce la A II explica el aumento de renina que sucede al usar un IECA, desaparece la A II y aumenta la renina. Por el lado opuesto, el aumento de aldosterona en forma primaria, como ocurre en un hipermineralocorticoidismo primario, suprime la renina.

Tabla N° 1 Aparato Yuxtaglomerular

RECEPTORES AT 1	RECEPTORES AT 2
VASOCONSTRICCIÓN	VASODILATACIÓN
LIBERACIÓN DE ENDOTELINA	PRODUCCIÓN DE NO
SECRECIÓN DE ALDOSTERONA	NATRIURESIS
SECRECIÓN DE VASOPRESINA	INHIBICIÓN CRECIMIENTO CELULAR Y APOPTOSIS
SED	SÍNTESIS DE COLÁGENO
LIBERACIÓN DE ADRENALINA Y NORADRENALINA	
PROLIFERACIÓN E HIPERTROFIA CELULAR	
FIBROGÉNESIS	
EXPRESIÓN DE MOLECULAS DE ADHESIÓN	
PEROXIDACIÓN DE LÍPIDOS	
PRODUCCIÓN DE SUPER OXIDOS	

MEDICIÓN DE LA RENINA PLASMÁTICA

En la actualidad, hay dos formas de medir la renina:

a) Actividad de renina plasmática (ARP): corresponde a la forma clásica de medición de renina, de una manera indirecta. No se mide la renina sino la capacidad del plasma de un sujeto en generar AI, al actuar el plasma sobre un sustrato. Lo que se mide es AI por radioinmunoensayo (RIA) y ahora por ELISA y se expresa con ng/mL/hora, nanogramos de AI generado por mL y por hora. La única posibilidad de generar AI desde angiotensinógeno es con renina, por lo cual hay una relación directa entre ARP y renina.

b) Medición directa de renina: medida por ensayos de inmuno absorción. Probablemente la medición por esta técnica será la tendencia a futuro por las siguientes razones: técnica automatizable, presenta mayor reproducibilidad intra e interlaboratorios y es aplicable al laboratorio de rutina clínica. En cambio la medición de la ARP es muy laboriosa, con incubaciones prolongadas, operador-dependiente, de difícil comparación interlaboratorios y dependiente de la concentración de angiotensinógeno. Los valores se expresan en pg/mL o ng/mL como concentración de renina plasmática.

Ambos métodos son confiables. Nosotros preferimos la medición de ARP por ser el método tradicional, lo que significa que todos los trabajos sobre renina se hicieron midiéndola por ese método. Estamos familiarizados con esas unidades.

La relación aldosterona/renina y el umbral de ≥ 30 para el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario, se hizo con este método.

Hay dos excepciones en los valores entregados por RIA; embarazo, donde los valores son más altos que la renina real porque aumenta el sustrato y la insuficiencia cardíaca donde ocurre lo contrario.

APLICACIONES CLÍNICAS DEL SRAA

Desde el punto de vista clínico, la renina se puede considerar como un marcador de VEC real o efectivo. En nuestro laboratorio tenemos registrada una relación inversa entre ARP y VEC efectivo. Es así como en HTA con VEC primariamente expandido está suprimida, en HTA esencial la mayoría, pero no todos, tiene valores normales, y en cambio, en estenosis de arteria renal (EAR) los valores promedios son mayores que en hipertensos esenciales (el riñón falsamente sensa hipovolemia) y los valores más altos los tenemos en cirróticos (hipovolemia efectiva) y más altos aún en Síndrome de Bartter-Gitelman (nefropatías perdedoras de sodio, estando el paciente persistentemente hipovolémico mientras la función renal es normal).

1. Ayuda al diagnóstico de Hiperaldosteronismo Primario y otros hipermineralocorticoidismos

En estas situaciones hay una producción autónoma, no modulada, de aldosterona u otros mineralocorticoides o acción supra fisiológica de éstos; por tanto, el VEC está expandido, y consecuentemente la renina suprimida.

HTA más renina suprimida sugiere fuertemente un hipermineralocorticoidismo primario (HAP) y de éstos, el más frecuente, se encuentra una aldosterona elevada con renina suprimida, clave para el diagnóstico. Una relación aldosterona/ARP ≥ 30 sugiere fuertemente un HAP. Lo que está diciendo esa relación es que fisiológicamente es imposible alcanzar un nivel de aldosterona con el estímulo producido por una ARP de 1, luego, esa aldosterona se está produciendo en forma autónoma.

2. Ayuda al diagnóstico de hipertensión renovascular (HT-RV)

Frente el hallazgo de una EAR las preguntas a responder son:

- a) Si la estenosis es lo suficientemente significativa como para producir hipoperfusión renal que como respuesta tenga la aparición de HTA.
- b) Si el riñón contralateral está sano.
- c) Si el riñón afectado está isquémico o si, además, hay daño parenquimatoso crónico secundario a esta isquemia a lo largo del tiempo.

Como cuando solo hay isquemia unilateral aumenta la renina y si es bilateral o hay daño de la

microvasculatura secundario a HTA, nefroesclerosis, la expansión del VEC producida la reduce, y su medición puede dar mucha información para responder a estas tres preguntas.

Las estrategias para evaluar la renina son:

- a.- Medición de renina periférica.
- b.- Evaluación de la reserva de renina.
- c.- Medición la producción de renina en ambos riñones.

NIVELES DE RENINA:

Si la enfermedad es pura, unilateral, sin nefroesclerosis del riñón contralateral, igual al modelo 2K1C en período precoz, se espera que los niveles de renina deberían ser altas en condiciones basales; sin embargo, los valores presentan una superposición con los de aquellos hipertensos esenciales ya que un 20 % tiene valores elevados y por otro lado, solo el 75% de los pacientes con HTA renovascular tiene valores de Renina significativamente altos.

Se pueden separar ambas poblaciones mediante medición de la reserva renal de renina mediante un estudio funcional, no invasivo, el “test de Captopril”.

MEDICIÓN DE RESERVA DE RENINA (TEST DE CAPTOPRIL):

Para diferenciar un alza de renina por ser hipertenso esencial con renina alta o por tener una HTA renovascular, se puede medir la reserva renal de renina mediante la estimulación de su liberación, estando el paciente en condiciones de supresión de renina.

En los pacientes con HTA esencial puede haber hiperreninemia por tono simpático elevado o porque la terapia baja la volemia efectiva como la dieta hiposódica, diuréticos y el uso de vasodilatadores. En estos enfermos la producción de renina se suprimirá con betabloqueo, dieta con sal y suspendiendo los diuréticos y vasodilatadores. En cambio en la EAR unilateral pura y significativa (sin nefroesclerosis o daño renal isquémico en el lado afectado), continuará la producción de renina. Estas diferencias en la producción de renina en condiciones de supresión entre HTA esencial e HTA renovascular se pueden amplificar con Captopril, ya que éste, suprime la producción de Angiotensina II, hace que se pierda el feed-back negativo sobre la síntesis de renina, liberándose su producción, aumentando en el plasma.

Este examen, en nuestras manos tuvo una sensibilidad y especificidad mayor al 90% y la literatura reporta sensibilidades entre 39 y 100 % con especificidades entre 72 y 100 %. Su mayor rendimiento es en < 50 años, con EAR unilateral, ARP basal > 2,6 ng/ml/h y VFG normal.

RENOGRAMA ISOTÓPICO PRE POST CAPTOPRIL:

Los mismos principios fisiopatológicos señalados para el test de captopril pueden ser explorados no midiendo la ARP como en la situación anterior, sino evaluando la perfusión renal mediante un renograma radioisotópico. En la isquemia renal, en este caso producida y mantenida por una estenosis significativa de la arteria renal, se mantiene la VFG por el “Feedbak Túbulo Glomerular”: en un riñón hipoperfundido, al llegar menos sodio a la mácula densa se enciende la producción de renina con el consecuente aumento de Angiotensina II. Esta última contrae mucho más la arteriola eferente subiendo la presión del capilar glomerular y manteniendo la VFG por aumento de la fracción filtrada. En estas condiciones, la administración de un IECA, Captopril, dilatará la arteriola aferente y se producirá una caída significativa de su VFG, observándose en el renograma una caída de la filtración glomerular; menor captación de isótopo y un retardo al tiempo de actividad máxima y de eliminación. La sensibilidad y especificidad de este examen es 0,93 y 0,95 respectivamente en población con función renal normal.

MEDICIÓN DE LA PRODUCCIÓN RENAL EN CADA RIÑÓN:

Para predecir en una EAR unilateral si la HTA es secundaria a la EAR y si una revascularización renal la mejorará, es posible medir la producción de renina y ver si ocurre lo que se ve en los experimentos de Goldblatt 2K1C; el riñón isquémico produce exceso de renina y el contralateral la tiene suprimida ya que, si sigue produciendo renina, significa que aunque esté permeable su arteria renal, los glomérulos están isquémicos por nefroesclerosis y la HTA no mejorará con una revascularización.

Aquí, la medición de ARP se hace bajo estimulación máxima: sin sal, con diuréticos y después de estímulo con captopril.

En condiciones normales la ARP de la vena renal es 25 % mayor que en la arteria. En una EAR es $\geq 50\%$ en el lado isquémico y 0% en el riñón contralateral, si éste no tiene nefroesclerosis y por tanto, un buen resultado de la perfusión.

Se sabe que en la vena cava inferior, distal a las venas renales, la ARP es similar a la encontrada en la arteria renal; por lo tanto, la relación entre vena renal y vena cava inferior (que representa la arteria renal), informará de la producción de renina por el riñón explorado. Cuando la relación de ARP entre la vena del riñón isquémico y vena cava inferior (equivale a medir ARP de arteria y vena renal) es $\geq 50\%$ y en el contralateral es 0%, significa que:

- a) La estenosis es significativa y por lo tanto, responsable de la HTA.
- b) El riñón contralateral no tiene nefroesclerosis significativa.
- c) Por lo anterior, el resultado de la revascularización debiera ser óptimo.

La sensibilidad de este estudio es de 0,63 a 0,77 y la especificidad de 0,6 a 0,95.

3. Renina e Hipertensión Arterial Esencial

John Laragh y su esposa Jean Sealey, en el Centro de investigación Cardiovascular de la Cornell University Medical College elaboraron un nomograma con los valores normales de renina en base a la ingesta de sodio de las personas. Posteriormente, al inscribir en este nomograma a hipertensos encontró 3 grupos de HTA:

- HTA con Renina suprimida 30 %.
- HTA con Renina normal 55 %.
- HTA con Renina elevada 15 %.

En nuestro medio nosotros encontramos un 32 % de HTA con ARP alta, 28 % baja y 40% normal.

Estos hallazgos se interpretaron como la existencia de tres poblaciones de hipertensos esenciales con mecanismos fisiopatológicos diferentes:

- HTA con expansión del VEC en aquellos con ARP suprimida.
- HTA mediada por renina en aquellos del otro extremo, posiblemente por tono simpático alto.
- HTA con un mecanismo mixto, en aquellos con ARP normal.

Esta hipótesis de patogenias diferentes de HTA se vio reforzada al demostrar una mala respuesta a los diuréticos y buena respuesta al propranolol, que suprime la renina en aquellos pacientes con renina alta y lo inverso en aquellos con renina baja.

4. Aplicaciones terapéuticas de la manipulación del SRAA

La farmacología clínica está fuera de las intenciones de este artículo, pero para cerrarlo solo mencionaremos que la farmacología ha permitido elaborar medicamentos que bloquean el eje en distintos niveles:

- Inhibiendo la enzima convertidora (IECA)
- Bloqueando receptores AT1 de la angiotensina 2 (ARA2)
- Anti reninas (Aliskiren)
- Antagonistas de aldosterona (Espironolactona, Eplerenona)

Son útiles en todo hipertenso, con mayor efectividad en aquellos con ARP alta, pero como muchas veces el mecanismo de HTA es mixto, expansión subclínica del VEC sin supresión de la renina, la mezcla con diuréticos de IECA/ARA2 o aliskiren es efectiva en el 80 % de los pacientes.

Es el momento de aclarar que no es necesario medir la renina en todo hipertenso para decidir terapia, ya que se sabe que los jóvenes y la raza blanca tienen renina alta y los adultos mayores y raza negra tienen renina baja; por tanto en los primeros iniciar empíricamente IECA/ARA2 o beta bloqueador y en los segundos, diuréticos.

En algunas subpoblaciones de enfermos el uso de fármacos que interfieran en el SRAA tiene una ganancia adicional sobre el descenso de la PA:

- Enlentecer evolución de la enfermedad renal crónica en muchas nefropatías pero, en particular, en nefropatía diabética y glomerulopatías proteinúricas, ya que al bajar la presión hidrostática intra capilar glomerular por dilatar arteriola eferente, hay menor daño de endotelio, y al bajar el coeficiente de filtración glomerular por acción sobre mesangio, se reduce la proteinuria que per sé es nefrotóxica.
- Tratamiento de insuficiencia cardíaca con IECA y también ARA2.
- Reducción de hipertrofia ventricular izquierda.
- Reducción de mortalidad post infarto agudo del miocardio con IECA.
- Reducción de las probabilidades de un segundo accidente vascular cerebral con IECA y ARA2.

BIBLIOGRAFIA

1. Atlas SA "The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition" *Journal of Managed Care Pharmacy* 2007; 12:S11-S20.
2. Botey A "Sistema Renina-angiotensina-aldosterona. Su utilidad clínica". *Endocrinología y Nutrición*, 2006;53:270-78.
3. Brunner HR, Kirshman JD, Sealey et al. "Hypertension of renal origin: evidence for two different mechanisms" *Science*. 1971;174:1344-6.
4. Brunner HR, Gavras, J.H, Laragh JH "Angiotensin-II Blockade in man by Sar1-Al8-Angiotensin II for understanding and treatment of high blood-pressure" *The Lancet* 1973;302, 1045- 48.
5. Castrop H, Höcherl K, Kurtz A et al "Physiology of Kidney Renin" *Physiol Rev* 2010; 90: 607-73.
6. Fischer NDL "Overview of the Renin Angiotensin System en "Uptodate 2016" Editores Bakris GL y Forman JP , www.uptodate.com 2016.
7. Goldblatt H. Lynch J, Hanzal RF et al "Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood Pressure by means of renal ischemia" *J Exp Med*. 1934;59:347-79.
8. Gordon DB "The Role of Renin Substrate in Hypertension" *Hypertension* 1983; 5:353:62.
9. Goodfriend TL, Elliott ME, and Catt KJ "Angiotensin receptors and their antagonists" *N Engl J Med* 1996; 334: 1649-54.
10. Hall John E "The Renin Angiotensin System" en el libro "Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology" 13 th Edition, Elsevier 2015 page 234 – 240
11. Marks LS and and Maxwell MH "Tigerstedt and the Discovery of Renin. An Historical Note" *Hypertension* 1979;1:384-88
12. Persson PB "Renin: origin, secretion and synthesis" *J Physiol* 2003; 552.3: 667–71.
13. Roessler E. "El Sistema Renina Angiotensina en el libro Hipertensión Arterial" Editores: Valdés. Pérez-Olea, Román, Zárate Editores, Santiago Chile. Editorial Mediterráneo Ltda., 1989, p. 70-85.

VALAXAM®

VALSARTAN - AMLODIPINO / SAVAL

*Sinergia antihipertensiva
que facilita la terapia^{1,2}*

VALAXAM®

- **VALAXAM® 80/5**
80 mg Valsartán
5 mg Amlodipino
- **VALAXAM® 160/5**
160 mg Valsartán
5 mg Amlodipino
- **VALAXAM® 160/10**
160 mg Valsartán
10 mg Amlodipino



- **VALAXAM® 320/5**
320 mg Valsartán / 5 mg Amlodipino
- **VALAXAM® 320/10**
320 mg Valsartán / 10 mg Amlodipino



invi^{ma}

1- Patient Prefer Adherence. 2010 May 13;4:105-13 | 2- Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010 Nov;8(11):1609-18

Laboratorios SAVAL

Material promocional exclusivo para médicos cirujanos y químicos farmacéuticos.
Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en www.saval.cl
y/o a través de su representante médico.

www.saval.cl

SAVAL

ROL ACTUAL DE LA DETERMINACIÓN DE RENINA PLASMÁTICA EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Juan Pablo Huidobro Espinosa y Roberto Jalil Milad

Departamento de Nefrología. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina.
Pontificia Universidad Católica de Chile.

La renina es una proteasa producida y almacenada principalmente por el aparato yuxtaglomerular del riñón. Su liberación obedece a variados estímulos, tales como depleción de sodio, disminución en el volumen y presión sanguínea y estimulación beta adrenérgica¹. Los receptores AT1 de angiotensina II ejercen un estímulo inhibitorio para la producción de renina, constituyendo un feedback negativo. El estímulo de presión es detectado por barorreceptores del aparato yuxtaglomerular, mientras que la oferta de cloruro de sodio es censada en la mácula densa². Fisiológicamente, el rol de la renina es mantener la normotensión en situaciones de pérdida de sodio y/o volumen³.

Si bien la regulación de la renina es fundamentalmente renal, los mastocitos, células ubicuas en el organismo, también pueden producir renina, lo que constituye evidencia de sistemas renina angiotensina locales a nivel de diferentes tejidos⁴. En modelos de isquemia cardiaca, por ejemplo, se ha demostrado liberación de renina por mastocitos cardiacos, lo que se asocia a liberación de norepinefrina y arritmias cardiacas⁵.

La renina circula como prorenina y como renina activa. Esta última cataliza la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I mediante el clivaje de los 10 aminoácidos del extremo amino terminal², la que a su vez es convertida a angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La angiotensina II es el vasoconstrictor más potente y el principal regulador de la síntesis y secreción de aldosterona⁶. La prorenina, antiguamente considerada como la forma biológicamente inactiva de la renina, ha adquirido un interés creciente desde el descubrimiento de su receptor. Este receptor de prorenina/renina (PRR) está presente en el riñón, cerebro, corazón, hígado, páncreas y la placenta⁷. Se ha descrito que concentraciones plasmáticas elevadas de prorenina se asocian a microalbuminuria⁸ y a nefropatía diabética⁹. Tanto renina como prorenina, a través del PRR, podrían jugar un rol en la fibrosis tisular independiente de su efecto enzimático en el eje renina-angiotensina¹⁰, dado que la unión de prorenina/renina al receptor por un lado amplifica la actividad proteolítica de esta proteasa, pero por otro lado activa una cascada de eventos intracelulares en la célula que expresa el receptor, transformando así la renina en un agente con funciones endocrinas. Todo esto obliga a considerar a la renina desde una perspectiva más amplia que la de su mero rol enzimático.

MEDICIÓN DE RENINA PLASMÁTICA

El sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) es el principal regulador de la presión arterial y del balance de sodio y agua en el organismo. Por lo tanto, la medición de su concentración y/o actividad es de gran importancia para la comprensión de la fisiopatología de la hipertensión arterial y sus complicaciones.

Tradicionalmente, el método más utilizado para estos efectos ha sido la actividad de renina plasmática (ARP), que mide la capacidad de la enzima de convertir angiotensinógeno en angiotensina I. Si bien este método tiene fortalezas como la de incorporar la medición de producto y sustrato, lo que permite evaluar de manera precisa la actividad enzimática, también tiene importantes limitaciones como ser dependiente de pH, temperatura y cantidad de sustrato, además de necesidad de refrigeración de las muestras para su transporte¹¹. Al igual que la medición de renina por ensayo inmunoradiométrico, la ARP está fundamentada en los principios de radiactividad. Estos ensayos están siendo progresivamente reemplazados en los laboratorios para evitar la manipulación de radioisótopos.

La medición directa de la concentración de renina plasmática (CRP) se realiza mediante inmunoensayo quimioluminiscente automatizado y utiliza anticuerpos monoclonales dirigidos contra epítopes específicos de la renina, lo que permite una cuantificación precisa y sensible¹². Los valores normales de CRP son de 15.1 ± 12.3 uU/mL⁶. La sensibilidad analítica es de 2.0 uU/mL y la variabilidad intra e interensayo es de 1.2 a 3.7% y 5.2 a 10%, respectivamente¹³.

En estudios comparativos, la medición de renina plasmática ha demostrado una menor variabilidad inter e intralaboratorio comparada contra ARP¹¹. Esto podría deberse a que la medición de ARP requiere la manipulación del plasma para la optimización en la generación de angiotensina I durante la incubación, a la influencia de la concentración de angiotensinógeno en la cinética de la renina y la mayor imprecisión derivada del cálculo de una variable basada en dos mediciones en vez de sólo una. La sensibilidad y especificidad de la medición de CRP son a lo menos comparables a la de ARP y requiere de tiempos significativamente menores para su análisis, lo que permite obtener resultados con una menor latencia⁶.

ROL EN EL ENFRENTAMIENTO DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Como hemos mencionado, en condiciones fisiológicas, el SRAA y la capacidad de retención de sodio y agua son los principales determinantes de la mantención de la presión arterial. En hipertensión existe un desbalance en alguno de estos sistemas y la medición de renina plasmática permite diferenciar cuál de ellos, el SRAA o la retención de sodio y volumen, es el principal contribuyente a la presión arterial elevada. Cuando predomina la retención de sodio y volumen, la renina está suprimida; cuando la renina está elevada o inapropiadamente normal, en tanto, se puede inferir que existe una actividad inapropiada del eje SRAA. Se ha estimado que alrededor de un 30% de los hipertensos son mediados por volumen, mientras que un 70% dependen de la actividad del SRAA³.

Se ha propuesto que valores < 0.65 ng/mL/hr de ARP son indicativos de expansión de volumen, mientras que valores > 0.65 ng/mL/hr representan una actividad elevada de renina¹⁴. Estos valores derivan de que 0.65 ng/mL/hr son los valores más bajos de ARP observados en pacientes normotensos¹⁴. No se han descrito valores de corte para el uso de CRP para estos efectos, aunque guías recientes de manejo de hiperaldosteronismo primario, sugieren un factor de corrección de 8.2 para convertir ARP a CRP¹⁵. De esta manera, podríamos inferir que valores de CRP < 5.33 uU/mL son concordantes con una expansión de volumen y/o sodio, mientras que valores > 5.33 uU/

mL son sugerentes de actividad inapropiada del SRAA.

ROL EN LA ELECCIÓN Y MONITOREO DEL TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La comprensión de la acción de los distintos grupos de fármacos antihipertensivos permite clasificarlos según su eficacia y así guiar la terapia más adecuada para cada grupo de pacientes. Es así como podemos agrupar los fármacos antihipertensivos en “anti sistema renina” y “anti volumen”.

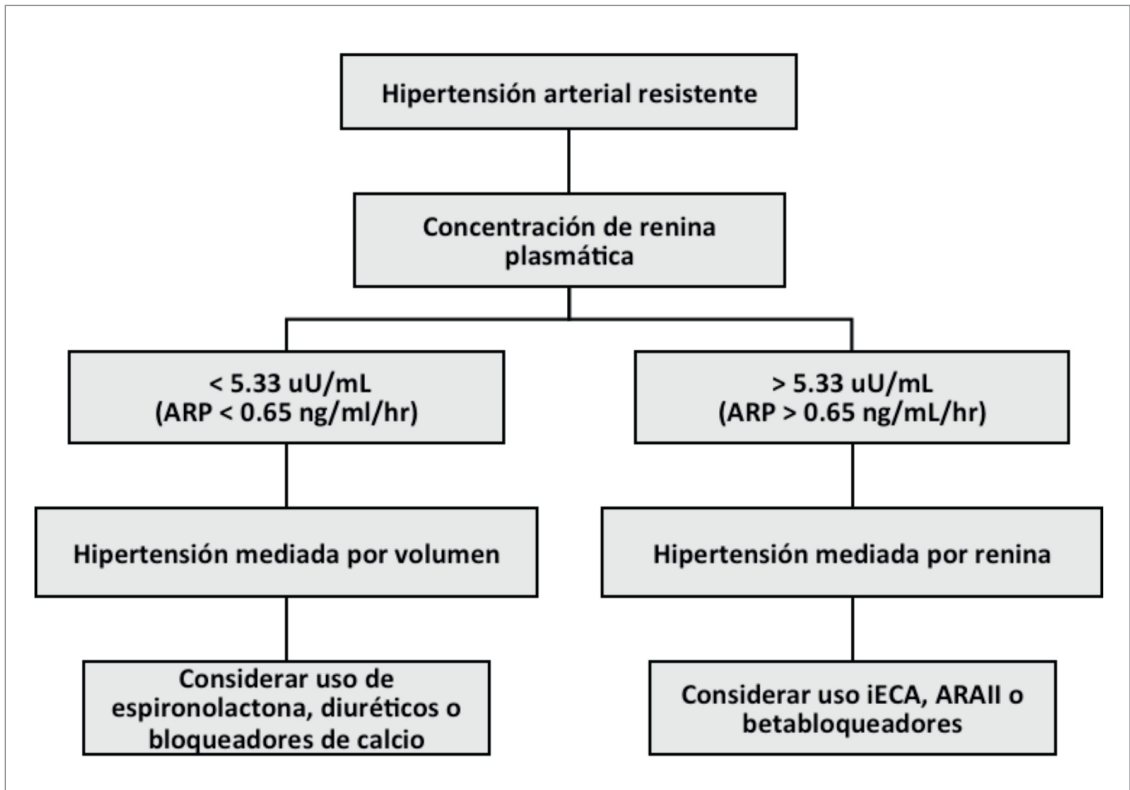
Fármacos antihipertensivos y mecanismo de acción	
Drogas anti sistema renina	Drogas anti volumen
Inhibidores de la ECA	Diuréticos de asa y tiazídicos
Antagonistas del receptor de angiotensina II	Antagonistas de aldosterona
Inhibidores de renina	Bloqueadores de canales de calcio
Betabloqueadores	α bloqueadores
Agonistas α centrales	

Asimismo, se debe comprender el efecto de los distintos fármacos en la medición de renina plasmática. Los diuréticos producen una elevación reactiva de la renina, por lo que su efecto podría ser limitado si el alza de renina es significativa. Los agonistas α_2 centrales y los beta bloqueadores, fundamentalmente los con acción β_1 , reducen la renina al disminuir el tono simpático. Los inhibidores de renina, inhibidores de la ECA (iECA) y antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAII) elevan los niveles plasmáticos de renina de manera reactiva al disminuir el feedback negativo ejercido por la angiotensina II en el receptor AT1¹⁶. El uso de iECA y ARAII, por tanto, podría aumentar la cantidad de renina y prorenina y sus efectos pro-fibróticos a nivel tisular¹⁷. Es importante destacar que la medición de renina a través de CRP no permite conocer el efecto de los inhibidores de renina en su actividad enzimática ni tisular. La medición de ARP, en tanto, refleja de manera precisa el bloqueo en la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I y, por lo tanto, la efectividad misma del fármaco. La medición del efecto de los fármacos antihipertensivos en la CRP, habiendo determinado sus objetivos a priori, puede ser utilizado como guía para la adición de nuevas drogas para bloqueo del eje o drogas anti volumen, en particular en pacientes hipertensos no controlados.

En 2009, un ensayo clínico randomizado comparó la efectividad de un tratamiento basado en algoritmo guiado por medición de renina contra el cuidado otorgado por especialistas en hipertensión en 77 pacientes con hipertensión tratada pero no controlada. El outcome primario fue la diferencia entre la presión arterial basal y la obtenida en el seguimiento. Ambos grupos tuvieron una reducción significativa de la presión arterial. Sin embargo, esta diferencia fue mayor en el grupo guiado por medición de renina en casi 10 mmHg de presión sistólica. Además, el objetivo de presión arterial se alcanzó en 74% de los pacientes de este grupo¹⁸. Estos resultados hacen atractivo el uso de la

medición de renina para guiar el manejo de los pacientes con hipertensión arterial no controlada¹⁹.

Proponemos el siguiente algoritmo para el enfrentamiento del paciente con hipertensión arterial de difícil control:



HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

Ya van más de 35 años desde la descripción de la relación de aldosterona y ARP para el screening de hiperaldosteronismo primario²⁰. Desde entonces, esta herramienta ha probado su valor para el diagnóstico de esta entidad, aumentando de manera significativa la pesquisa de esta entidad²¹.

El advenimiento la medición de CRP significa un cambio en los valores a los que el clínico está habituado para sospechar este diagnóstico. La Sociedad de Endocrinología recomienda que el valor de corte para la relación de aldosterona plasmática (AP) y CRP sea 3.65, el que se obtiene a partir del factor de corrección 8.2 para establecer equivalencia entre CRP y ARP previamente mencionado. Un valor mayor a éste es sugerente de hiperaldosteronismo primario¹⁵.

Usando este valor de corte, en una serie de 88 pacientes con hipertensión arterial esencial (hiperaldosteronismo primario descartado por un valor de ARP mayor luego de estímulo posicional que en decúbito y una imagen abdominal negativa para masas adrenales), la relación de AP con ARP tuvo mayor cantidad de falsos positivos que la relación de AP con CRP. La información entregada por este estudio invita a considerar que la relación entre AP y CRP es más específica que la de AP y ARP (sin encontrarse falsos negativos en supino), sin ver afectada la sensibilidad¹³.

HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR

La hipertensión renovascular se origina al existir obstrucción “significativa” al flujo sanguíneo de uno o ambos riñones. En los modelos de un riñón, esto produce liberación de renina, lo que a su vez lleva a la ocurrencia de hipertensión arterial sistémica. El principal estímulo para la liberación de renina corresponde a la caída de la presión arterial en la arteriola aferente, sitio donde se localizan las células granulares del aparato yuxtaglomerular. La caída de presión lleva a un cambio de volumen de estas células, lo que estimula la liberación de renina por un mecanismo barorreceptor²².

La utilidad de la medición de renina para el diagnóstico de hipertensión renovascular se discute en el capítulo de actividad de renina plasmática de este boletín, dado que los estudios fueron hechos con este método.

POBLACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

En un estudio poblacional realizado en Groningen, Holanda, se demostró que un aumento en la CRP se asocia a mayor riesgo de eventos cardiovasculares, independiente de las cifras de presión arterial y ajustado por los otros factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, en pacientes que no toman medicamentos anti hipertensivos²³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kurtz A. Renin release: sites, mechanisms, and control. *Annu. Rev. Physiol.* 2011;73:377-399.
2. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirotsov M, Coffman TM. Classical Renin-Angiotensin system in kidney physiology. *Compr. Physiol.* 2014;4(3):1201-1228.
3. Laragh JH. Laragh 's Lessons in Pathophysiology and Clinical Pearls for Treating Hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2001;14:186-194.
4. Silver RB, Reid AC, Mackins CJ, et al. Mast cells: a unique source of renin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(37):13607-13612.
5. Mackins CJ, Kano S, Seyedi N, et al. Cardiac mast cell-derived renin promotes local angiotensin formation, norepinephrine release, and arrhythmias in ischemia/reperfusion. *J. Clin. Invest.* 2006;116(4):1063-1070.
6. Iervasi A, Zucchelli GC, Turchi S, et al. Analytical and clinical performance of an automated chemiluminescent immunoassay for direct renin measurement : comparison with PRA and aldosterone assays Performances analytiques et cliniques d ' une méthode automatique en chemiluminescence pour la mesur. *Immuno-analyse Biol. spécialisée* 2005;20:257-262.
7. Oshima Y. Roles of the (pro)renin receptor in the kidney. *World J. Nephrol.* 2014;3(4):302-307.
8. Deinum J, Rønn B, Mathiesen E, Derkx FHM, Hop WCJ, Schalekamp MADH. Increase in serum prorenin precedes onset of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42(8):1006-1010.
9. Luetscher JA, Kraemer FB, Wilson DM, Schwartz HC, Bryer-Ash M. Increased Plasma Inactive Renin in Diabetes Mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1985;312(22):1412-1417.
10. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor- β 1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int.* 2006;69:105-113.
11. Morganti A. A comparative study on inter and intralaboratory reproducibility of renin measurement with a conventional enzymatic method and a new chemiluminescent assay of immunoreactive renin. *J. Hypertens.* 2010;28(6):1307-12.
12. Liaison Direct Renin. DiaSorin Instructions insert. Latest version.
13. Lonati C, Bassani N, Gritti A, Biganzoli E, Morganti A. Measurement of plasma renin concentration instead of plasma renin activity decreases the positive aldosterone-to-renin ratio tests in treated patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 2014;32(3):627-34.
14. Laragh JH. Laragh 's Lessons in Pathophysiology and Clinical Pearls for Treating Hypertension. 2001;14:491-503.
15. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(5):1889-1916.
16. Olson N, Dejongh B, Hough A, Parra D. Plasma Renin Activity – Guided Strategy for the Management of Hypertension. *Pharmacotherapy* 2012;31(5):446-55.
17. Hollenberg NK. Renin Inhibition: What Are the Clinical Perspectives? *Semin. Nephrol.* 2007;27(5):511-518.
18. Egan BM, Basile JN, Rehman SU, et al. Plasma Renin Test – Guided Drug Treatment Algorithm for Correcting Patients With Treated but Uncontrolled Hypertension : A Randomized Controlled Trial. *Nature* 2009;22(7):792-801.
19. Shah S, Coakley C, Hough A, Parra D. Plasma Renin Activity Testing to Guide Triple Antirenin System Drug Therapy in a Patient With Difficult-to-Treat Hypertension. *Ann. Pharmacother.* 2014;48(2):279-285.
20. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya IK. A Screening Test to Identify Aldosterone-Producing Adenoma by Measuring Plasma Renin Activity. *Arch Intern Med* 1981;141:1589-1593.
21. Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J. Hypertens.* 2008;26(4):613-21.
22. Welch WJ. The pathophysiology of renin release in renovascular hypertension. *Semin. Nephrol.* 2000;20(5):394-401.
23. De Boer RA, Schrotten NF, Bakker SJL, et al. Plasma renin and outcome in the community: Data from PREVEND. *Eur. Heart J.* 2012;33(18):2351-2359.

Eurocor[®]

BISOPROLOL FUMARATO / SAVAL

Betabloqueador
solo o combinado
para el mejor manejo de su paciente

Eurocor[®]
BISOPROLOL / SAVAL

Eurocor[®]-D
BISOPROLOL + HIDROCLOROTIAZIDA / SAVAL

Eurocor[®]-AM
BISOPROLOL + AMLODIPINO / SAVAL



inVimía

Laboratorios SAVAL

Material promocional exclusivo para médicos cirujanos y químicos farmacéuticos.
Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en www.saval.cl
y/o a través de su representante médico.
www.saval.cl

LS
SAVAL

HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR EN MEDICINA NUCLEAR

Eduardo Swett Rodríguez¹, Patricio González Espinoza²

¹Becado de Medicina Nuclear, ²Profesor titular, Universidad de Chile.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión renovascular se define como la elevación aguda o crónica de la presión arterial sistémica, explicable por una disminución del flujo sanguíneo renal secundario a estenosis de una arteria renal, lo cual determina una caída en la presión de perfusión y una reducción del flujo plasmático del riñón afectado¹. Esto desencadena una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona dando origen a la hipertensión renovascular.

Es importante distinguir entre hipertensión renovascular y estenosis de arteria renal; esta última puede encontrarse por hallazgo en individuos no hipertensos cuando la estenosis no es hemodinámicamente significativa.

Es una causa frecuente de hipertensión arterial secundaria con una prevalencia de 1-5%². Su etiología más prevalente es por arterioesclerosis en pacientes mayores de 50 años y displasia fibromuscular en menores de 35-40 años³.

Al eliminar la estenosis arterial, la revascularización del vaso afectado restituye la presión de perfusión renal con lo cual se normaliza el flujo sanguíneo renal y se incrementa la filtración glomerular, restableciendo las cifras tensionales.

Angiografía por tomografía computada (AngioTAC) y angiografía por resonancia nuclear magnética (AngioRNM) proporcionan imágenes detalladas de la aorta y las arterias renales y tienen una alta sensibilidad y especificidad para la detección anatómica de estenosis de arteria renal. Una limitación de estas técnicas es la falta de información sobre la presión distal a la estenosis. Además, el AngioTAC conlleva el riesgo de nefrotoxicidad por contraste en pacientes con azoemia, y el uso de la AngioRNM con contraste en pacientes con una velocidad de filtración glomerular (VFG) baja está asociado con la fibrosis sistémica nefrogénica.

En centros seleccionados se ha visto que el uso de ultrasonido doppler provee información confiable sobre la evaluación hemodinámica de lesiones arteriales renales, pero requiere mucho tiempo, depende del operador, hay falta de uniformidad diagnóstica, y es poco confiable en individuos obesos como herramienta eficaz en detección de hipertensión en pacientes con estenosis de arteria renal funcionalmente significativa⁹.

Por lo tanto, el objetivo de un test de screening es detectar aquellos pacientes en los que la estenosis de la arteria causa hipoperfusión del riñón con la consecuente alza de presión arterial, y no solamente el hallazgo anatómico de la estrechez arterial; con ello es posible predecir la mejoría del paciente tras una intervención adecuada⁴.

El uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECAs) es esencial en el análisis de la patogenia de hipertensión renovascular, esto asociado a un estudio de imágenes funcionales de flujo y función renal, parámetros que pueden ser medidos mediante el uso de radiotrazadores en el renograma isotópico.

El renograma isotópico con captopril es una herramienta diagnóstica eficiente por su característica de examen funcional y no invasivo, que evidencia la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la lateralización o asimetría de secreción de renina por el riñón afectado por una estenosis de arteria renal hemodinámicamente significativa⁵.

Tres análisis de recopilación de datos y que incluyen más de 1200 pacientes informaron de una sensibilidad media que oscila entre el 85% - 90% y un valor predictivo negativo del 90% para el diagnóstico de hipertensión renovascular con cintigrama renal con captopril utilizado como screening^{5, 6, 7, 8}.

Sin embargo, se obtiene mayor beneficio de la prueba al comparar los cambios renográficos inducidos por captopril con un examen basal sin uso de IECAs, esto porque el examen post-captopril puede ser anormal en otras enfermedades renales.

En hipertensión renovascular, el captopril induce o agrava anomalías en el renograma y en la curva actividad-tiempo; estas alteraciones son diferentes dependiendo del radiotrazador utilizado.

RENOGRAMA ISOTÓPICO CON CAPTOPRIL

Consiste en la realización de un cintigrama renal en condiciones basales basal y otro tras la administración de captopril, analizando imágenes funcionales secuenciales, curvas de renograma y cuantificación de la función renal relativa en cada uno de los estudios y comparándolas entre sí.

El captopril inhibe la conversión de Angiotensina I en Angiotensina II, inactivando el mecanismo renal compensatorio de aumento de la presión glomerular (renina-angiotensina-aldosterona) por vasoconstricción de la arteriola eferente, haciendo caer así la función renal del riñón estenosado.

El renograma con captopril es un examen para detectar una estenosis renal funcionalmente significativa; no sirve para detectar la presencia de una estenosis anatómica.

Indicaciones:

Su principal indicación es en el paciente con sospecha clínica de hipertensión de origen renovascular. El test ha mostrado mayor costo-efectividad si es utilizado en pacientes con moderado a alto riesgo de hipertensión renovascular, lo que puede sospecharse por⁴:

- Inicio abrupto de la hipertensión severa.
- Hipertensión resistente a terapia con 3 fármacos.
- Soplo abdominal al examen físico.
- Azoemia inexplicable en un hipertenso añoso.
- Deterioro de función renal durante tratamiento antihipertensivo con IECA o bloqueadores de receptores de angiotensina II.
- Retinopatía hipertensiva grado 3 o 4.
- Inicio de hipertensión bajo 30 años o sobre los 55 años.
- Edema pulmonar recurrente en un paciente anciano hipertenso.
- Evaluación de pacientes hipertensos post trasplante renal.
- Hipertensión en niños.

RENDIMIENTO:

En pacientes hipertensos debidamente examinados con función renal conservada puede detectar hipertensión renovascular con una sensibilidad que se aproxima al 90%. Utilizando la comparación de test basal y post captopril, la prueba tiene una especificidad de al menos el 90% y por lo tanto tiene un alto valor predictivo positivo^{8,10,11}.

Preparación del Paciente:

El protocolo de adquisición requiere como preparación previa al estudio la suspensión de IECAs y bloqueadores del receptor de angiotensina II (vida media corta como losartan 3 días previos al estudio y de vida media prolongada como telmisartan 5-7 días), una buena hidratación del paciente (10 ml/Kg) vía oral, vaciar vejiga previo al examen. El paciente además debe traer exámenes relevantes previos.

Como alternativa en caso de que el paciente haya tomado IECAs, puede realizarse el renograma bajo efecto del fármaco y posteriormente el estudio basal solo si el examen bajo efectos de IECAs resulta positivo.

Radiotrazador:

- a) Tc99m-DTPA (Ac.Dietilentriaminopentaacético): quelato con eliminación casi exclusiva por filtración glomerular. Su baja unión a proteínas plasmáticas (<10%) hace que tenga distribución intra y extravascular, lo que aumenta la actividad de fondo. Tiene alta disponibilidad y bajo costo. Actividad a administrar: 555MBq (o por superficie corporal en niños).
- b) Tc99m-MAG3 (Mercaptoacetil Triglicina): Actualmente el más utilizado y es de primera elección. Se aclara casi completamente por secreción tubular. Alta unión a proteínas plasmáticas (97%) lo mantiene en espacio vascular, tiene alta concentración en el riñón. Actividad a administrar: 185-370MBq (o según superficie corporal en niños).
- c) Tc99m-EC (Etilendicisteína): Análogo a MAG3. Tiene unión a proteínas plasmáticas de 30% aproximadamente, con volumen de distribución 2 veces mayor al MAG3 y mayor depuración plasmática. Actividad a administrar: 185-370MBq (o según superficie corporal en niños)

Protocolo:

Con el paciente en ayunas, recostarlo y dejarlo reposar 10 minutos al menos y tomar presión arterial. Dar a tomar el captopril según peso (1 mg/Kg de peso, hasta 50 mg) en forma de polvo haciendo que el paciente ingiera al menos medio litro de agua más.

El paciente debe permanecer 1 hora en reposo, supervisado (hasta 90 minutos máx.), en el momento del examen volver a controlar la presión arterial post micción.

Luego del reposo se administra el radiotrazador vía endovenosa bajo cámara, inmediatamente después furosemida endovenosa a través de vía heparinizada (20mg para el adulto y 0.5mg por Kg de peso en niños). El uso de diurético ayuda en caso de poca ingesta de agua por parte del paciente para prevenir posibles falsos positivos secundarios a retención del radiotrazador en la pelvis renal¹⁵.

El protocolo puede realizarse en 1 o 2 días comparando estudio en reposo y post captopril. Otra opción es realizar estudio post captopril el primer día y en caso de que se encuentre negativo, no efectuar el estudio basal.

La adquisición se realiza en gamacámara con colimador de alta resolución y baja energía.

Paciente en posición supina, proyección posteroanterior para pacientes normales y anteroposterior para trasplantados a nivel de la pelvis. En niños pequeños posicionarlos idealmente sobre la superficie del colimador en proyección posteroanterior.

Se realiza adquisición en 2 fases, una dinámica de perfusión de 60 frames de 1-4 segundos, luego la fase de captación y excreción con imágenes más prolongadas. Puede realizarse control tardío a las 2-3 horas si es necesario (Figura 1).

Para cuantificación de función y curvas renográficas de captación y excreción mediante software específico, se realizan ROIs que abarquen ambos riñones y también actividad de fondo para eliminar la actividad extra renal, a 2 píxeles del área renal (Figuras 2 y 3).

Figura N° 1

Renograma pre (arriba) y post captopril (abajo) con Tc99m-DTPA en paciente de 48 años y sexo femenino, imágenes de perfusión a la izquierda y de captación y excreción a derecha. En este caso no hubo diferencias significativas entre los dos estudios y se informó negativo para hipertensión renovascular.

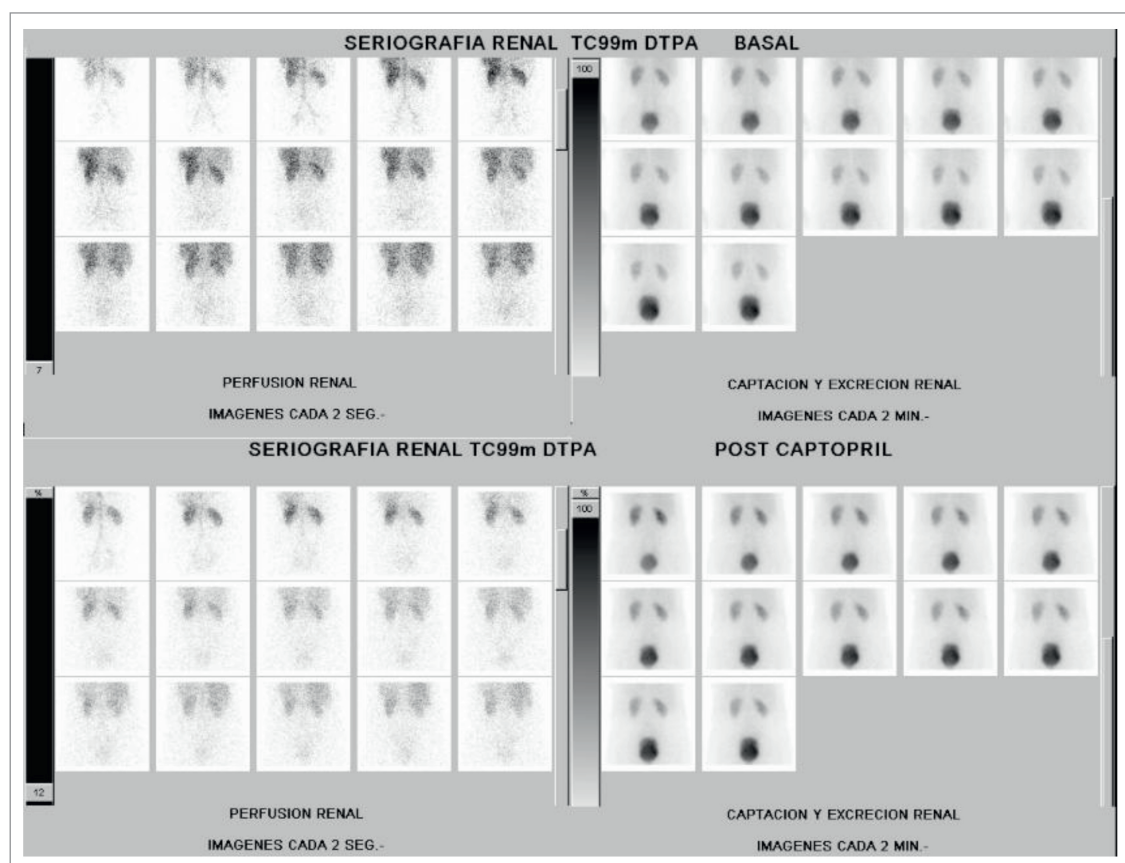


Figura N° 2

Curvas renográficas pre y post captopril del mismo paciente de la figura 1. Se aprecian ROIs en riñones (rojo y verde) y en fondo (amarilla y azul). Tanto la función diferencial como las curvas se mantienen estables entre los dos estudios.

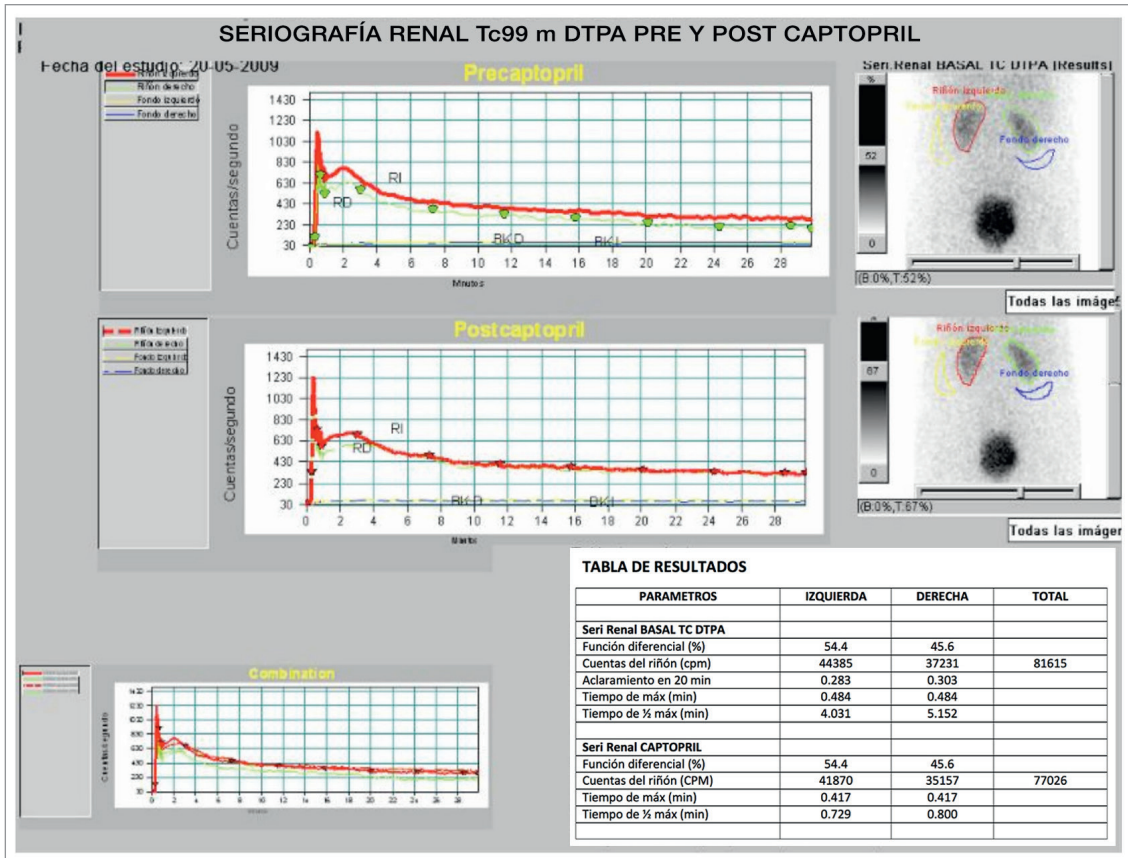


Figura N° 3

Patrones comunes de la curva de renograma utilizados en evaluación de seriografía renal con Captopril: tipo 0, normal; tipo 1, tiempo al peak (Tmax) 5 – 20 min, anomalías menores; tipo 2, Tmax y excreción prolongados; tipo 3, progresiva acumulación parenquimatosa sin pendiente de excreción; tipo 4, patrón de insuficiencia renal con captación renal medible; tipo 5, patrón de insuficiencia renal sin captación renal (solo actividad sanguínea de fondo) (Adaptado de Taylor A. Radionuclides in Nephrourology, Part 2: Pitfalls and Diagnostic Applications. J Nucl Med 2014; 55:786–798 DOI: 10.2967/jnumed.113.133454)

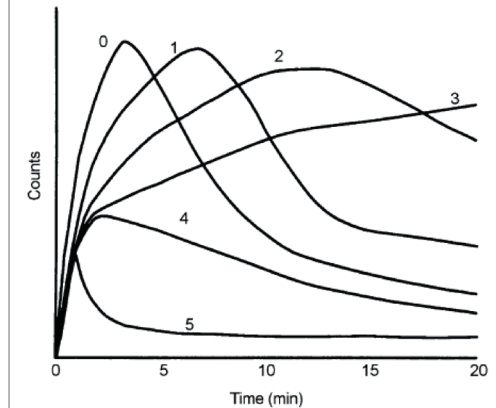
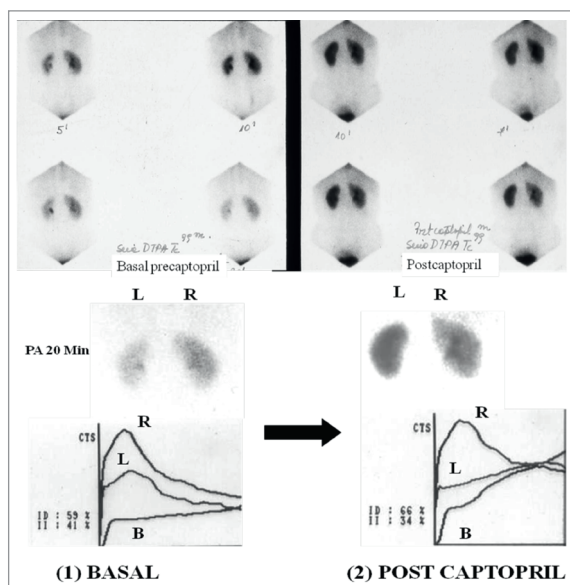


Figura N° 4

Paciente femenina de 34 a, con hipertensión severa de 3 años de evolución. Seriografía renal Tc99m-DTPA pre y post captopril muestra retención del radiotrazador en riñón izquierdo en estudio post IECA respecto del basal, con deterioro de la curva renográfica de ese órgano, estudio positivo para estenosis significativa de arteria renal izquierda. Angiografía posterior informa estenosis filiforme a izquierda y aneurisma hiliar derecho, se realiza revascularización aorto renal (safena) efectiva.



Interpretación:

La reducción de la VFG en pacientes con estenosis arterial renal funcionalmente significativa tras la administración de captopril, puede ser detectado por un cambio cintigráfico secundario a la administración de la droga que puede ser disminución en la captación renal del riñón afectado comparado con el basal (más frecuente con Tc99m –DTPA) o por una retención parenquimatosa del radiotrazador (más frecuente con radiotrazadores tubulares Tc99m-MAG3 o Tc99m-EC) secundaria a flujo disminuido del filtrado glomerular a través de los túbulos renales⁹ (Figura 4).

Un estudio normal indica baja probabilidad de hipertensión renovascular (<10%).

Los criterios asociados con hipertensión renovascular incluyen:

- Deterioro de la curva del renograma (aplanamiento).
- Reducción de la captación relativa mayor a 5%.
- Prolongación del tiempo de tránsito (retención parenquimatosa).
- Incremento en 20-30 minutos/peak ratio.
- Prolongación en el tiempo de máxima actividad (sobre 5 minutos).

Limitaciones:

- Costo relativamente elevado del estudio, su protocolo de adquisición es prolongado.
- La suspensión de medicamentos según protocolo puede afectar cifras tensionales del paciente.
- Existe cierto temor a realizar renograma isotópico con captopril para evaluación de estenosis de arteria renal funcionalmente significativa en pacientes trasplantados por el eventual riesgo de precipitar falla renal aguda transitoria. Hay estudios que han demostrado un buen rendimiento diagnóstico en pacientes trasplantados que sugieren a la seriografía renal con captopril como un método no invasivo fiable y seguro para evaluar a los pacientes hipertensos con un solo riñón^{15,16}.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez A, López JM, Acosta MJ, et al. Medicina nuclear en el estudio de la hipertensión vascularrenal. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 1999; 18:302-9
- Andersson M, Jägersvall K, Eriksson P, et al. How to measure renal artery stenosis - a retrospective comparison of morphological measurement approaches in relation to hemodynamic significance. *BMC Medical Imaging*. 2015;15:42. doi:10.1186/s12880-015-0086-8.
- Hassan M, Khan SH, Ashraf M, Najar S, Shaheen F. 99mTc diethylenetriaminepentacetic acid angiotension-converting enzyme inhibitor renography as screening test for renovascular hypertension in unilateral small kidney: A prospective study. *World J Nucl Med* 2014;13:159-62
- Taylor A, Blaufox M, Dubovsky E, et al. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Diagnosis of Renovascular Hypertension, version 3.0. June 20, 2003.
- Prigent A, Chaumet-Riffaud P. Clinical problems in renovascular disease and the role of nuclear medicine. *Semin Nucl Med*. 2014 Mar;44(2):110-22. doi: 10.1053/j.semnucmed.2013.10.006.
- Pedersen EB: Angiotensin-converting enzyme inhibitor renography. Pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects in renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:482-492
- Prigent A: The diagnosis of renovascular hypertension: The role of captopril renal scintigraphy and related issues. *Eur J Nucl Med* 1993;20:625-644
- Taylor A: Functional testing: ACEI renography. *Semin Nephrol* 2000;20:437-444
- Taylor A. Radionuclides in Nephrourology, Part 2: Pitfalls and Diagnostic Applications. *J Nucl Med* 2014; 55:786-798 DOI: 10.2967/jnumed.113.133454
- Taylor A. ACE inhibition renography in the evaluation of suspected renovascular hypertension. In Prigent A, Piepsz A, eds. *Functional Imaging in Nephro-Urology*. Abingdon, Oxon, U.K.: Taylor and Francis; 2006:149-164.
- Dondi M, Fanti S, De Fabritiis A, et al. Prognostic value of captopril renal scintigraphy in renovascular hypertension. *J Nucl Med*. 1992;33:2040-2044.
- Muñoz A, Massardo T y Gonzalez P. Hipertensión arterial renovascular. Rol del cintigrama renal en su detección y en la predicción de la respuesta clínica a la revascularización. *Rev Med Chile* 1996; 124: 1116-1126
- Fernandez P, Morel D, Jeandot R, Potaux L, Basse-Cathalinat B, Ducassou D. Value of captopril renal scintigraphy in hypertensive patients with renal failure. *J Nucl Med* 1999;40:412-7.
- Vasbinder 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;135:401-11.
- Rengel M, Gomes-Da-Silva G, Incháustegui L, et al. Renal artery stenosis after kidney transplantation: Diagnostic and therapeutic approach. *Kidney International*, Vol. 54, Suppl. 68 (1998), pp. S-99-S-106
- Fanti S, Dondi M, Corbelli C, et al. Evaluation of hypertensive patients with a solitary kidney using captopril renal scintigraphy with 99Tcm-MAG3. *Nucl Med Commun*. 1993 Nov;14(11):969-75.

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DE LA ESTENOSIS DE ARTERIA RENAL

Dr. Patricio Palavecino Rubilar¹ y Dra. Claudia Moya Ochoa²

¹Radiólogo Intervencionista, ²Residente Radiología. Hospital Clínico. Universidad de Chile.

La enfermedad renovascular es una importante y corregible causa de hipertensión arterial secundaria. Su frecuencia es variable, ocasionando menos del 1% de las elevaciones de presión arterial leves a moderadas¹. Su prevalencia es mucho más alta, ya que se presenta entre un 10 y 45% en pacientes con hipertensión aguda, severa o refractaria².

Se define como el aumento de la presión arterial secundaria a una reducción del flujo sanguíneo de la arteria renal, debido a la disminución del volumen de una o más arterias renales o bien de la aorta, en relación a la emergencia de estas arterias³.

Las causas más frecuentes en adultos corresponden a la enfermedad aterosclerótica y la displasia fibromuscular (Tabla 1). La enfermedad aterosclerótica es más frecuente (65%), afecta a pacientes mayores de 50 años y compromete la porción proximal de la arteria renal. La displasia fibromuscular tiene una frecuencia menor (30%), se presenta en pacientes jóvenes entre los 20-30 años y compromete generalmente el tercio medio, distal y las ramas segmentarias⁴.

Las indicaciones, métodos e interpretación diagnóstica de los distintos exámenes disponibles para su diagnóstico son revisados a continuación.

Tabla N° 1

Causas de estenosis de arteria renal

• Aterosclerosis
• Displasia fibromuscular: intimal, media (más frecuente) y periarterial
• Banda fibrosa extrínseca congénita o adquirida
• Trauma renal: disección arterial, infartos segmentarios, "page kidney"
• Disección aórtica
• Oclusión de la arteria renal por endoprótesis aórtica
• Émbolos arteriales
• Otras patologías médicas
• Estado de hipercoagulación con infarto renal
• Vasculitis (arteritis de Takayasu, poliarteritis nodosa)
• Fibrosis inducida por radiación
• Tumor envolviendo la arteria renal (ej.: feocromocitoma)

Indicaciones para estudio diagnóstico:

Según las guías del Colegio Americano de Cardiología / Asociación Americana del Corazón (ACC / AHA) sobre la enfermedad arterial periférica, publicadas el año 2006⁵, la realización de estudios diagnósticos en la hipertensión renovascular están indicadas en los siguientes casos:

- Diagnóstico de hipertensión antes de los 30 años y/o hipertensión severa después de los 55 años (Clase IB).
- Hipertensión acelerada, resistente o maligna (Clase IB).
- Desarrollo de nueva azotemia o empeoramiento de la función renal posterior a la administración de un antihipertensivo IECA o ARA II (Clase IB).
- Atrofia renal inexplicable o asimetría en tamaño mayor a 1,5 cm entre ambos riñones (Clase IB).
- Edema pulmonar agudo, inexplicable (Clase IB).
- Disfunción renal no explicada con HTA de difícil manejo, incluyendo a pacientes que inician reemplazo renal (Clase IIaB).
- Enfermedad coronaria multivaso o enfermedad arterial periférica (Clase IIbB).
- Falla cardíaca no explicada o angina refractaria (Clase IIbC).
- A esto se agrega que el estudio está indicado solo si es que se requiere planificar una intervención, tras diagnosticar una lesión estenótica crítica.

Exámenes diagnósticos disponibles:

- Ultrasonido doppler de arterias renales.
- Angiografía por tomografía computada (AngioTAC).
- Angiografía por resonancia nuclear magnética (AngioRNM).
- Arteriografía de arterias renales (Estándar de referencia).
- Otros métodos de estudio no recomendados de rutina por su menor sensibilidad y especificidad son: la medición de los niveles plasmáticos de renina, la cintigrafía renal con uso de captopril y la venografía renal con medición selectiva de renina.⁵

Ultrasonido doppler de arterias renales

Otorga una evaluación funcional de las arterias renales, así como también información anatómica. La visualización directa de las arterias renales principales en modo B, se combina con la medición de factores hemodinámicos vía modo doppler.

Los criterios diagnósticos de estenosis significativa de arteria renal se muestran en la Tabla 2.

Tabla N° 2**Criterios diagnósticos de estenosis significativa de arteria renal⁴**

• Velocidad de peak sistólico ≥ 180 cm/s
• Ratio Aorta-Renal ≥ 3.5
• Flujo turbulento en el área post estenótica.
• Visualización de arteria renal sin señal detectable al Doppler color indica oclusión.

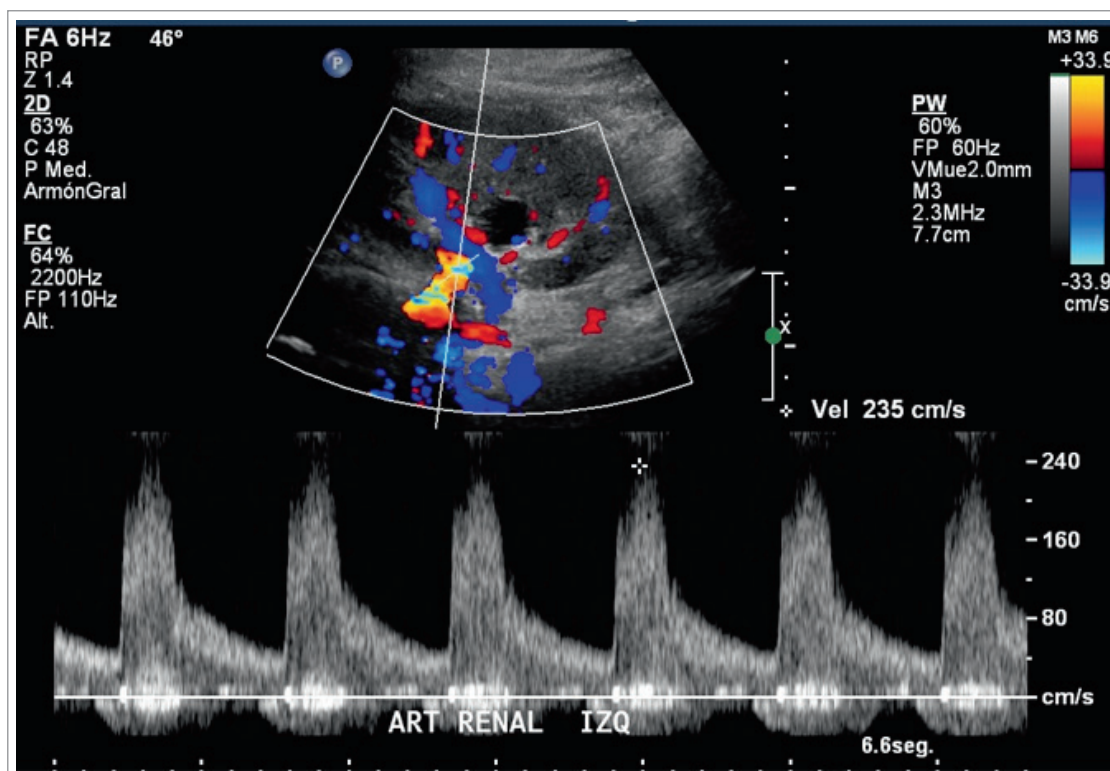
Sin embargo, tiene dos importantes desventajas: es operador dependiente y requiere gran tiempo de exploración. También ofrece dificultades en pacientes obesos, con presencia de abundante gas intestinal y dificultad en la detección de arterias accesorias.

Se describe una sensibilidad y especificidad de 85 y 92% respectivamente para la velocidad de peak sistólico (Figura 1), con un valor predictivo positivo de 84% y un rango de falsos negativos de 8%⁶. En general un índice de resistencia alto se asocia a un mayor grado de daño renal parenquimatoso, hallazgo que puede predecir, aunque no por sí solo, los resultados post revascularización⁷.

En una última revisión publicada en febrero de 2016, una razón aorta/arteria renal $\geq 2,6$ mostró una sensibilidad y especificidad de 89 y 69%, versus un 62 y 91 % para el valor $\geq 3,5$ ⁸.

Figura N° 1

Doppler renal que muestra una estenosis de la arteria renal izquierda representada por una velocidad de 235 cm/seg y artefacto de aliasing en la zonaestenótica



Angiografía por tomografía computada

Es un test no invasivo con una alta exactitud diagnóstica para la enfermedad renovascular, tanto para la aterosclerosis como para la displasia fibromuscular, siendo un poco menor en esta última ya que involucra segmentos arteriales distales más difíciles de visualizar en la imagen (Figuras 2 y 3).

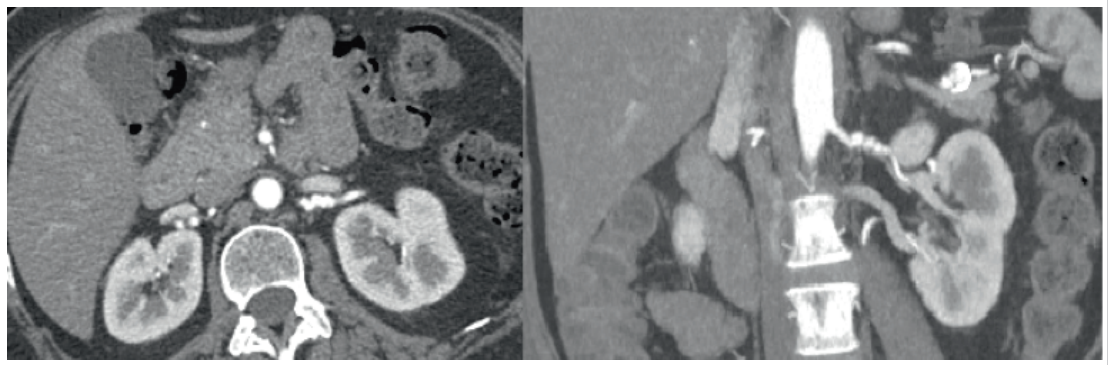
Combina la exactitud diagnóstica de la arteriografía con un menor riesgo, y con una sensibilidad aproximada del 96% y especificidad de 97%^{9,10}.

Una estenosis mayor al 75% en una o ambas arterias renales, o una estenosis del 50% con dilatación post estenótica, sugiere hipertensión renovascular.

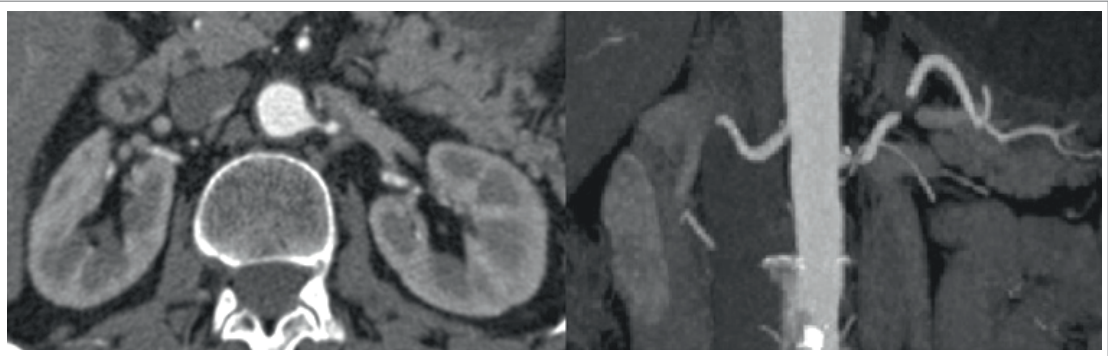
Dado el uso de medio de contraste yodado en esta técnica, es preferible utilizar otros métodos de estudio en pacientes que hayan presentado previamente una reacción adversa moderada/severa al medio de contraste¹¹.

Figura N° 2

Angiografía por tomografía computada que muestra un aspecto arrosariado de la arteria renal izquierda compatible con fibrodisplasia muscular

**Figura N° 3**

AngioTC que muestra una estenosis significativa del origen de la arteria renal izquierda, con paso filiforme del medio de contraste, secundario a una placa ateromatosa parcialmente calcificada



Angiografía por resonancia nuclear magnética

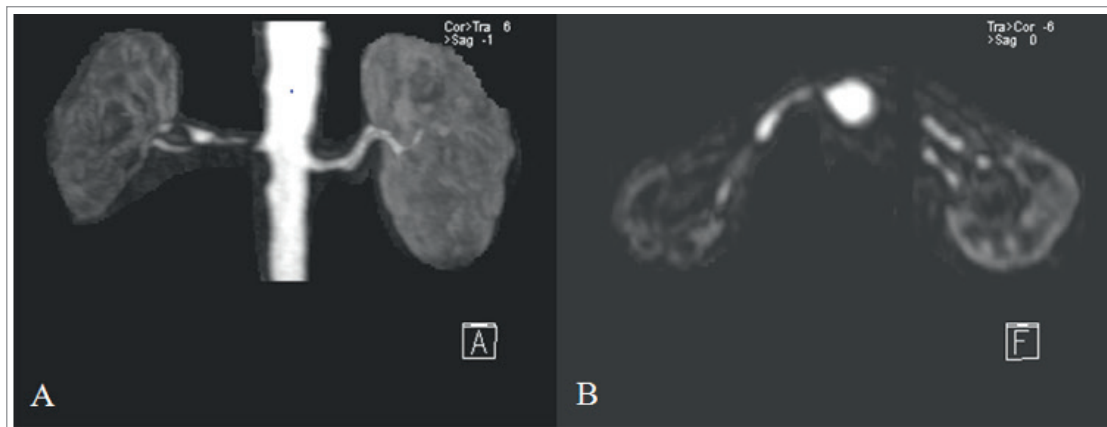
La angiografía por resonancia nuclear magnética es un excelente método para visualizar imágenes vasculares (Figura 4), que utiliza como medio de contraste los quelatos de gadolinio. Por esta razón se ha disminuido su uso y aplicación en la enfermedad renovascular, sobre todo en pacientes con función renal disminuida, dadas las complicaciones asociadas al uso de este medio de contraste, como la fibrosis nefrogénica sistémica, por lo que se recomienda evitar su uso en pacientes con VFG menor a 30 ml/min/1.73 m² según la FDA¹², e incluso en pacientes con VFG entre 30 a 44 ml/min/1.73 m² según la ACR¹³.

Los criterios diagnósticos de estenosis para las arterias renales son los mismos aplicados en la angiografía por tomografía computada, con una sensibilidad y especificidad de un 90 - 100%¹⁴.

En pacientes con displasia fibromuscular renal, la sensibilidad y especificidad de este método es menor en comparación con la angiografía por tomografía computada y arteriografía¹⁰.

Figura N° 4

Angiorresonancia renal que muestra estenosis crítica de la arteria renal derecha, con discreta dilatación post estenótica. (A) Reconstrucción MIP Coronal, (B) Reconstrucción MIP axial



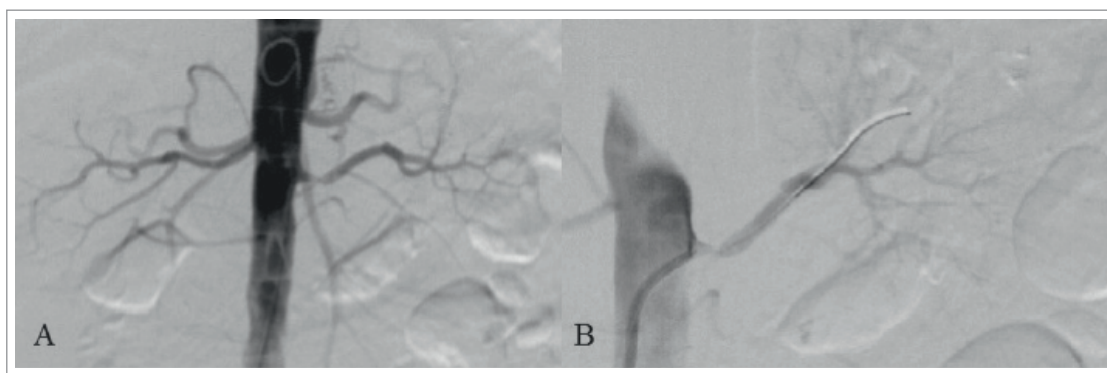
Arteriografía de arterias renales

Corresponde al estándar de referencia para el diagnóstico de estenosis de arterias renales (Figura 5), sin embargo, como todo procedimiento médico presenta morbilidades asociadas. Es un examen invasivo, con efectos adversos potenciales, tales como daño renal por uso de medio de contraste, hematoma en el sitio de punción, vasoespasmo y fenómenos tromboembólicos^{15,16}.

En algunos casos excepcionales, se puede complementar con la venografía renal con medición selectiva de renina. Ésta puede ser usada en casos de estenosis de arteria renal bilateral para determinar cuál riñón contribuye más a la hipertensión¹⁷.

Figura N° 5

Aortografía (A) y angiografía selectiva (B) de la misma paciente de la figura 3, con estenosis significativa del origen de la arteria renal izquierda



Cómo seleccionar el examen diagnóstico adecuado

Los test diagnósticos para estenosis de arteria renal están indicados solo si se desea planificar algún procedimiento terapéutico ante la detección de enfermedad renovascular significativa.

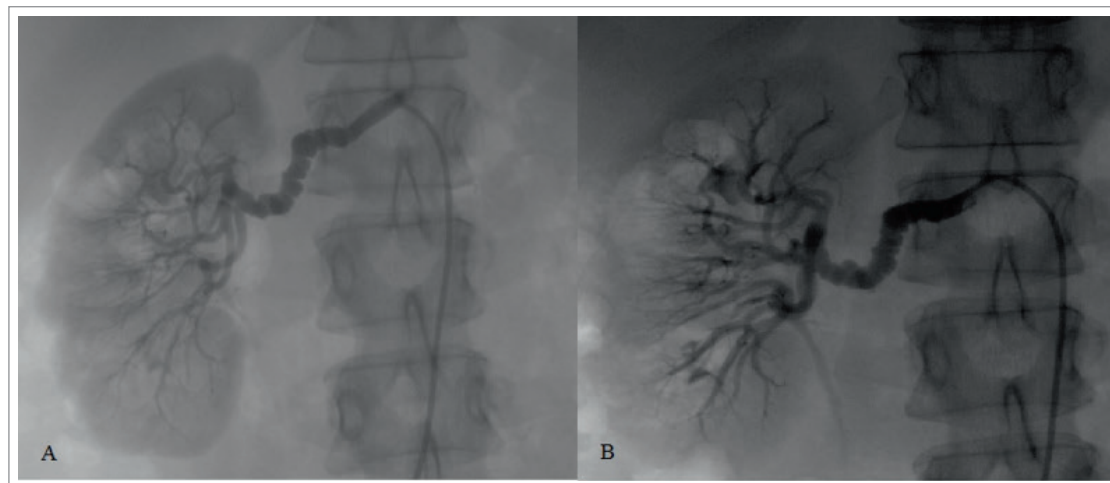
Cada examen tiene sus fortalezas y debilidades. La decisión del examen diagnóstico depende de la disponibilidad local y experiencia clínica para cada técnica, y de la presencia o ausencia de insuficiencia renal.

Tratamiento percutáneo en hipertensión renovascular

Dentro de las opciones terapéuticas, existe el tratamiento médico, la revascularización quirúrgica, la angioplastia percutánea y la instalación de stents (Figura 6). Estas dos últimas son habitualmente realizadas por el radiólogo intervencionista.

Figura N° 6

Fibrodisplasia muscular de arteria renal derecha predilatación (A) y postdilatación (B) con balón de angioplastia



Las indicaciones para angioplastia o instalación de stent, según las últimas guías de la sociedad de radiología intervencional, para el diagnóstico y tratamiento de la estenosis de arteria renal¹⁸, son aquellas hemodinámicamente significativas, definidas por los siguientes hallazgos:

- Estenosis mayor a un 50% del diámetro de la arteria, o reducción del área de sección del vaso mayor al 75%.
- Gradiente de presión sistólica mayor a un 10% de la presión sistólica, o con valores entre 10, 15 o 20 mm Hg.

La angioplastia de arterias renales está indicada en la displasia fibromuscular, la ateromatosis focal no ostial y en las estenosis postquirúrgicas.

La instalación de stents está indicada primariamente en la lesión arterioesclerótica de ostium y secundariamente, en la estenosis residual post angioplastia, re-estenosis mayor a un 50% del lumen, y disección aguda post angioplastia (Figura 7).

Figura N° 7

Estenosis de arteria renal derecha (A) tratada con stent. (B) Instalación de stent. (C) Control postinstalación



Los resultados de la intervención dependen de la causa de la hipertensión renovascular. La displasia fibromuscular es más susceptible de éxito que la estenosis de arteria renal por aterosclerosis. El éxito técnico de la angioplastia oscila entre un 40 a un 90% y el éxito clínico entre un 50 a un 85%. La colocación de stents tiene un éxito técnico del 95% y un éxito clínico primario de un 70 a un 80%¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dworkin LD, Cooper CJ. Clinical practice. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361:1972.
2. Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens* 2010; 23:1159.
3. Zhender C. Hipertensión arterial renovascular. *Rev. Med. Clin. Condes* 2009; 20(3) 348 – 353.
4. Gilles Soulez, Vincent L. Oliva, Sophie Turpin, et al. Imaging of Renovascular Hypertension: Respective Values of Renal Scintigraphy, Renal Doppler US, and MR Angiography. *RadioGraphics* 2000 20:5, 1355-1368.
5. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. 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). *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(6):1239-1312.
6. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, et al. Comparative accuracy of renal duplex sonographic parameters in the diagnosis of renal artery stenosis: paired and unpaired analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188:798.
7. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344:410.
8. Zachrisson K, Herlitz H, Lönn L, et al. Duplex ultrasound for identifying renal artery stenosis: direct criteria re-evaluated. *Acta radiológica* 2016.
9. Echevarría JJ, Miguélez JL, López-Romero S, et al. Arteriographic correlation in 30 patients with renal vascular disease diagnosed with multislice CT. *Radiologia* 2008; 50:393.
10. Glockner JF, Vrtiska TJ. Renal MR and CT angiography: current concepts. *Abdom Imaging* 2007; 32:407.
11. ESUR Guidelines in contrast media, Versión 8.1. Disponible en: <http://www.esur.org/guidelines/sp/index.php>
12. FDA Drug Safety Communication: New warnings for using gadolinium-based contrast agents in patients with kidney dysfunction. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm223966.htm>
13. Wang Y, Alkasab TK, Narin O, et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis after adoption of restrictive gadolinium-based contrast agent guidelines. *Radiology* 2011; 260:105.
14. Pedersen EB. New tools in diagnosing renal artery stenosis. *Kidney Int* 2000; 57:2657-77.
15. Thadhani RI, Camargo CA, Jr, Xavier RJ, Fang LS, Bazari H. Atheroembolic renal failure after invasive procedures: natural history based on 52 histologically proven cases. *Medicine (Baltimore).* 1995;74(6):350-358
16. Lao D, Parasher PS, Cho KC, Yeghiazarians Y. Atherosclerotic Renal Artery Stenosis—Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings.* 2011;86(7):649-657. doi:10.4065/mcp.2011.0181.
17. Derkx FH, Schalekamp MA. Renal artery stenosis and hypertension. *Lancet* 1994; 344:237.
18. Martin L.G., Rundback J.H., Wallace M.J. et al. Quality Improvement Guidelines for Angiography, Angioplasty, and Stent Placement for the Diagnosis and Treatment of Renal Artery Stenosis in Adults. (2010) *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 21 (4) , pp. 421-430.
19. Iqbal S, Sharma A, Wicky ST. Arterial interventions for renovascular hypertension. *Semin Intervent Radiol.* 2009 Sep;26(3):245-52.

ESTUDIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS EN ESTENOSIS ATEROESCLERÓTICA DE ARTERIA RENAL

Rodrigo Tagle Vargas¹ y Mónica Acevedo Blanco²

¹Departamento de Nefrología, ²Departamento de Enfermedades Cardiovasculares.

^{1,2}Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las causas más prevalentes de estenosis de la arteria renal (EAR) en los adultos son la estenosis ateroesclerótica de las arterias renales (EAAR) y la displasia fibromuscular de la media (DFM).

La EAAR tiene una amplia gama de presentaciones, desde un hallazgo incidental en una coronariografía hasta entidades de alta morbilidad como hipertensión (HTA) de difícil control, nefropatía isquémica, insuficiencia cardíaca (ICC) y edema pulmonar agudo recurrente “flush”^{1,2}.

A continuación, en primer lugar analizaremos los estudios clínicos randomizados (ECR) sobre el efecto de la revascularización endovascular (intervención) versus terapia médica farmacológica en EAAR, luego en segundo lugar, los conceptos que emergen de estos estudios para interpretar y comprender los resultados de los ECR y metanálisis de estos estudios, y en tercer lugar, concluimos sobre qué mensajes podemos obtener para la práctica clínica en orden a realmente beneficiar a ciertos pacientes con EAAR^{3,4}.

Al año 2016 se han publicado 6 ECR en pacientes con EAAR, en los cuales se comparó terapia de revascularización endovascular (intervención: angioplastia con o sin stent) versus terapia farmacológica o “médica”, teniendo como objetivos terapéuticos (“outcomes”): control de la presión arterial (PA), retardo del deterioro de la función renal, eventos cardiovasculares, eventos renales y muerte⁵⁻¹¹.

ESTUDIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

En los primeros estudios se comparó angioplastia sin colocación de stent con terapia médica no siempre protocolizada y que no siempre contenía en su armamentario el bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), ya sea inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI), teniendo como objetivos terapéuticos solo el control de la presión arterial (PA) y retardar el deterioro de la función renal basado en los cambios de la creatinina plasmática. En cambio, los estudios más recientes involucran la comparación entre angioplastia con colocación de stent versus terapia médica que incluían el uso diferencial de IECA o ARAII, teniendo como objetivos terapéuticos no solo el control de la PA y deterioro de la función renal medido por cambios en la velocidad de filtración glomerular estimada (VFG), sino también la reducción de los eventos cardiovasculares y disminución de la mortalidad.

Los primeros estudios aleatorizados publicados fueron los estudios EMMA (Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie)⁵, SNRASCG (Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group)⁶ y DRASTIC (Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group)⁷, que compararon la angioplastia sin stent con la terapia médica en pacientes con EAAR (Tabla 1).

Tabla N° 1

Estudios clínicos randomizados de EAAR tratados con angioplastia

	EMMA	SNRASCG	DRASTIC
Año publicación	1998	1998	2000
País	Francia	Reino Unido	Holanda
Criterio de Ingreso	HTA con EAAR	HTA Resistente	HTA Resistente
Tipo de EAAR	Unilateral	Uni o bilateral	Uni o bilateral
% EAAR Bilateral	0%	50%	22.6%
Grado de EAAR	≥ 75%	≥ 50%	≥ 50%
Creatinina basal	1.2 mg/dL	1.8 mg/dL	1.3 mg/dL
N° pacientes (I/M)*	23/26	25/30	56/50
Seguimiento	6 meses	12 meses	12 meses

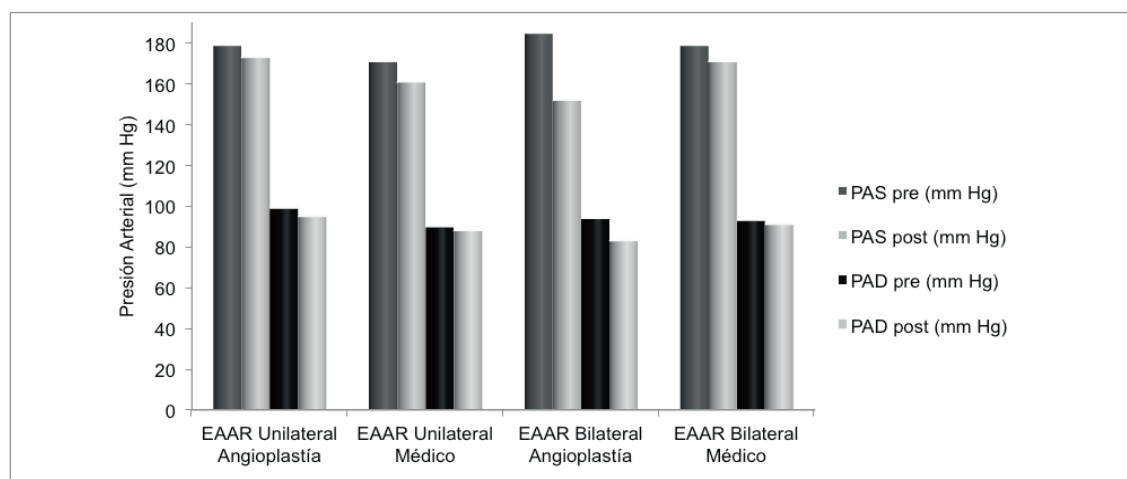
*(I/M): I= Intervención. M= Terapia médica.

En el estudio francés EMMA solo se incluyó pacientes hipertensos con EAAR unilateral, no demostrándose cambios significativos en la PA medida por monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) entre el grupo de pacientes intervenidos y terapia médica⁵.

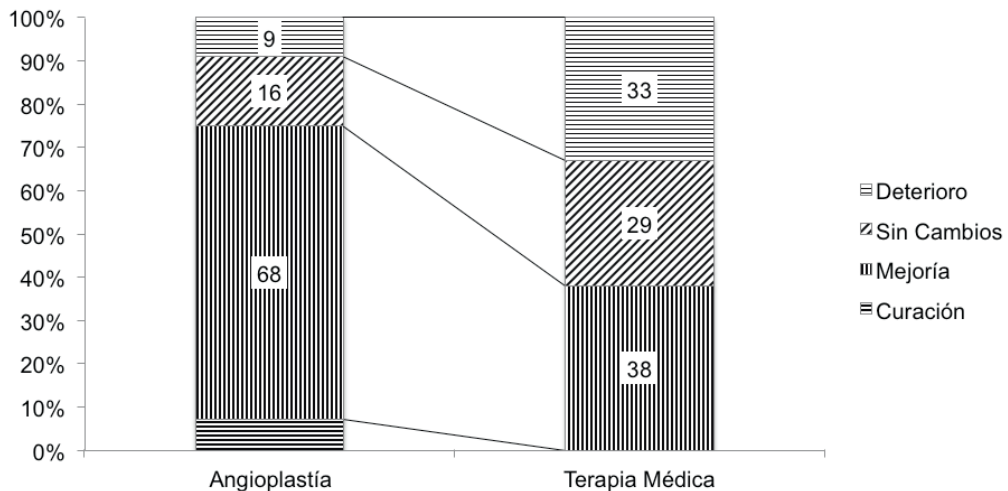
En cambio, en el estudio británico SNRASCG se incluyeron pacientes con HTA resistente y EAAR tanto unilateral como bilateral. Solo los pacientes con EAAR bilateral intervenidos presentaron un descenso estadísticamente significativo de la PA sistólica (PAS) y diastólica (PAD) comparado con aquellos tratados con terapia médica (Figura 1)⁶. No se encontraron otras diferencias significativas entre ambos grupos.

Figura N° 1

Cambios de la PA según tipo de EAAR en estudio SNRASCG



El más conocido y más citado de estos estudios es el estudio holandés DRASTIC, en el cual el control de la PA a los 12 meses mejoró más en aquellos intervenidos (68% vs 38%) y empeoró menos en aquellos intervenidos (9% vs 33%, $p=0,002$) (Figura 2)⁷.

Figura N° 2**Cambios en la PA en el estudio DRASTIC**

Mejoría: disminución ≥ 10 mm Hg de la PAD, sin cambios o con disminución del número de fármacos, o disminución en el número de fármacos sin cambios en la PAD.
 Deterioro: aumento ≥ 10 mm Hg de la PAD, sin cambios o con aumento en el número de fármacos, o aumento en el número de fármacos sin un cambio en la PAD.
 Curación: PAD menor de 95 mm Hg sin uso de fármacos.

En el grupo originalmente asignado a terapia médica, aquellos que más tarde fueron tratados con angioplastia tuvieron una disminución significativamente mayor de la PA de los 3 a 12 meses, que aquellos que se mantuvieron solo con la terapia médica ($p<0,0001$).

La arteriografía renal se repitió a los 12 meses en 91 de los 106 pacientes originales; 23 de 48 (48%) en el grupo con angioplastia tenían re-estenosis $\geq 50\%$, en comparación con 35 de 43 (81%) en el grupo de terapia médica (incluyendo 4 (9.3%) oclusiones). Las tasas de re-estenosis reportadas fueron más altas que las observadas en series clínicas⁷.

Los autores concluyen que en el tratamiento de pacientes con HTA resistente y EAAR, la terapia endovascular con angioplastia tiene una pequeña ventaja respecto a la terapia médica farmacológica en el control de la PA¹².

Dos meta-análisis de estos tres ECR que comparan angioplastia versus terapia médica llegaron a conclusiones ligeramente diferentes, a pesar de considerar los mismos 210 pacientes. En uno, no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los objetivos finales (PA, número de medicamentos o insuficiencia renal)⁴. Pero en el otro, informaron una reducción ligeramente mayor de la PA en el grupo tratado con angioplastia (6,3 / 3,3 mm Hg; $P = 0,02 / 0,03$) comparado con grupo tratado con terapia médica (Tabla 2)¹³. En ambos meta-análisis, el cambio en los valores de creatinina plasmática no fueron significativos^{4,13}.

Tabla Nº 2 Resultados del control de la PA en los ECR con angioplastia

	EMMA		SNRASCG		DRASTIC	
	Angioplastia	Médico	Angioplastia	Médico	Angioplastia	Médico
PAS (mm Hg)	- 12	- 8	- 15.4	- 5.7	- 19	- 17
PAD (mm Hg)	- 10	- 10	- 9.8	- 0.6	- 11	- 0.7
Nº fármacos	- 0.3	+ 0.4	ND	ND	- 0.7	- 0.1

* ND: No disponible.

Los últimos ECR en EAAR han utilizado como método de revascularización la angioplastia con colocación de stent comparados con terapia farmacológica más protocolizada y que ha incluido bloqueo del SRAA y estatinas (Tabla 3).

Tabla Nº 3 Estudios clínicos randomizados de EAAR tratados con stent

Estudio	STAR	ASTRAL	CORAL
Año publicación	2009	2009	2014
País	Holanda	Reino Unido	Estados Unidos
Criterio	ERC**	HTA-R*** o ERC	HTA > 155 mm Hg o ERC
Tipo de EAAR	Uni o bilateral	Uni o bilateral	Uni o bilateral
% EAAR Bilateral	48%	53.5%	22%
Grado de EAAR	≥ 50% ostial	≥ 50%	≥ 80%
Creatinina/VFG	1.7/45	2.0/40	ND/58
Nº pacientes (I/M)*	64/74	403/403	495/472
Seguimiento	24 meses	34 meses	43 meses

*I/M: Intervención/terapia médica. **ERC: enfermedad renal crónica (VFG < 60 ml/min). ***HTA-R: hipertensión arterial resistente. HTA > 155 mm Hg con ≥ 2 drogas.

En el año 2009 se publica el estudio europeo STAR (STent placement and blood pressure and lipid-lowering for the prevention of progression of renal dysfunction caused by Atherosclerotic ostial stenosis of the Renal artery), que incluyó 140 pacientes de nueve centros de Holanda y uno de Francia, con una VFG menor a 80 ml/min/1,73 m² según fórmula de Cockcroft y Gault, y una EAAR ≥ 50% en el ostium o en el primer centímetro de la arteria renal⁹. El período de seguimiento fueron 24 meses. Los pacientes fueron tratados según un protocolo de terapia farmacológica antihipertensiva, pero los IECA o ARAII estaban en segunda línea. Los pacientes estaban recibiendo

2,8 drogas antihipertensivas en promedio. Todos los pacientes estaban con estatinas, en dosis de 10 a 20 mg de atorvastatina, independientemente de los niveles de colesterol. El diagnóstico de EAAR se efectuó por ecografía doppler, pero al momento de realizar la arteriografía se detectó que un 19% de los pacientes fueron incorrectamente incluidos, ya que presentaban una EAAR menor al 50%, y por lo tanto, no recibieron el procedimiento de revascularización. Así entonces, 46/64 (72%) pacientes del grupo revascularización recibieron finalmente un stent. Un 50% del grupo revascularización tenía EAAR ostial bilateral versus un 46% del grupo de terapia médica. El objetivo primario fue un descenso $\geq 20\%$ en la VFG.

No hubo diferencias significativas en el objetivo primario, que ocurrió en el 16% de los pacientes asignados a revascularización y en el 22% de los sujetos randomizados a terapia médica (Hazard Ratio = 0,73, IC 95% 0,33 a 1,61). Tampoco se observaron diferencias en el control de la PA, morbimortalidad CV ni muerte por cualquier causa. Asimismo, no se observaron diferencias según tipo de EAAR, bilateral o unilateral. En este estudio ocurrieron 2 (3%) muertes por el procedimiento (Tabla 4).

Tabla N° 4

Resultados del estudio STAR según análisis por intención de tratamiento a los 24 meses

Evento	Stent	Médico	Hazard Ratio
Muerte	8%	8%	0.99 (0.30-3.24)
Muerte CV	3%	5%	0.59 (0.11-3.25)
ICC*	2%	4%	0.39 (0.04-3.71)
Deterioro Renal**	16%	22%	0.73 (0.33-1.61)
Deterioro Renal en EAAR bilateral	22%	23%	0.95 (0.34-2.61)

*ICC: insuficiencia cardíaca, ** Cambio en VFG $\geq 20\%$.

Los autores concluyen que la terapia endovascular con stent comparada a la terapia médica no tuvo un claro efecto en la reducción del deterioro de la función renal¹².

Ese mismo año 2009 se publica el estudio británico ASTRAL (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions), que incluyó pacientes con EAAR que tenían HTA no controlada o refractaria, o una disfunción renal no explicada por otras causas y atribuida a EAAR, en que su médico tratante no tenía certeza si una primera revascularización podía o no preservar la función renal¹⁰. El estudio incluyó 806 pacientes seguidos por 34 meses y se realizó en principalmente en Gran Bretaña, pero también en Australia y Nueva Zelanda. El objetivo primario fue el deterioro de la función renal, medido por la evolución del recíproco de la creatinina plasmática.

La población estudiada tenía las siguientes características: edad promedio 70 años, 63% hombres, 31% diabéticos, 50% con cardiopatía coronaria, 41% con enfermedad vascular periférica (EVP), 18% antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV), y 20 % fumadores activos.

La VFG promedio basal fue 40.3 ml/min; 22% de los pacientes presentaba una VFG < 25 ml/min, 53% tenía una VFG entre 25–50 ml/min y 25% una VFG > 50 ml/min.

Un 39% de los pacientes tenían una EAAR entre 50-70% y un 60% una EAAR > 70%. EAAR bilateral se observó en el 50% del grupo revascularización y 57% del grupo terapia médica. El diagnóstico del grado de la EAAR se realizó por el radiólogo local por arteriografía convencional, pero no hubo un análisis de un laboratorio central al momento de la randomización.

Un 97% de los pacientes estaba con 2,8 fármacos antihipertensivos en promedio, destacando IECA o ARAII en el 47% del grupo revascularización versus 38% en el grupo de terapia médica (P=0.02). No hubo un protocolo de terapia farmacológica. Más de un 70% de los pacientes estaban recibiendo aspirina y un 95% estatinas.

Al 95% de los pacientes asignados al grupo revascularización, se le colocó un stent. Solo un 6% de los pacientes randomizados al grupo de terapia médica recibió una angioplastia renal (entrecruzamiento).

En este estudio no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas ramas de terapia en el deterioro de la función renal, niveles de PA, ni en la morbilidad cardiovascular o renal (Tabla 5).

Tabla N° 5 Resultados del estudio ASTRAL por intención de tratamiento

N° pacientes 403 / 403	Revascularización N° (%)	Terapia médica N° (%)	P value
Mortalidad total	103 (25.6%)	106 (26.3%)	NS
Muerte cardiovascular	42 (10.4%)	45 (11.1%)	NS
Eventos cardiovasculares*	238 eventos	244 eventos	NS
Hospitalización por ICC	47 eventos	60 eventos	NS
Eventos renales**	73 eventos	80 eventos	NS
Insuficiencia renal aguda	25 eventos	23 eventos	NS
Enfermedad renal crónica terminal	30 eventos	31 eventos	NS
Oclusión de arteria renal	5 eventos	4 eventos	NS

* IAM, ACV, hospitalización por angina o por ICC, revascularización coronaria o procedimiento arterial periférico.

** Insuficiencia renal aguda, inicio de diálisis, trasplante renal, nefrectomía y mortalidad renal.

Las tasas de eventos cardiovasculares (CV) como infarto agudo al miocardio (IAM), ACV, hospitalización por angina, hospitalización por insuficiencia cardíaca (ICC), revascularización coronaria o procedimiento arterial periférico fueron similares en ambos grupos.

No hubo diferencias en el resultado del objetivo primario en los grupos predefinidos, según creatinina plasmática basal, VFG, grado de EAAR, tamaño renal o mayor deterioro de la función renal previo a la randomización (>20% en el último año).

Los análisis post-hoc no encontraron diferencias significativas, incluyendo el grado de EAAR o si fuese uni o bilateral, y tampoco se encontraron diferencias si ambos grupos se analizan por intención de tratamiento o cómo fueron tratados.

Las complicaciones de procedimiento de aquellos revascularizados fueron de un 9%, siendo complicaciones graves en 17 (4.2%) pacientes.

Los autores concluyen que existen riesgos sustanciales con la terapia de revascularización con stent y que no hay evidencias clínicas de beneficio con esta terapia en pacientes con EAAR que tenían HTA no controlada o refractaria, o una disfunción renal no explicada por otras causas¹².

El año 2014 se publica el estudio norteamericano CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions), el más extenso referente a dilucidar si la angioplastia con stent en pacientes con EAAR es beneficiosa. El estudio CORAL incluyó 967 pacientes con PA sistólica ≥ 155 mm Hg a pesar de encontrarse en tratamiento con al menos dos fármacos antihipertensivos, asociado a una EAAR de al menos una arteria renal, caracterizada por un estenosis entre $\geq 80\%$ y $< 100\%$ o $\geq 60\%$ y $< 80\%$ pero con un gradiente translesión de PAS ≥ 20 mm Hg, o pacientes con EAAR, en la magnitud previamente mencionada, asociada a una enfermedad renal crónica (ERC) definida por VFG < 60 ml/min/1,73 m² que fueron aleatorizados a terapia de revascularización con stent (n = 467) o terapia médica (n = 480)¹¹. Los pacientes tuvieron una mediana de seguimiento de 43 meses.

Se excluyeron: EAR por displasia fibromuscular, ERC debida a una causa distinta de la isquemia, creatinina plasmática > 4 mg/dL, riñón < 7 cm, y si la EAAR no podían ser tratada con un solo stent.

El objetivo primario estaba compuesto por: muerte de causa CV o renal, IAM, ACV, hospitalización por insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal progresiva (reducción de la VFG $> 30\%$) o necesidad de diálisis.

El objetivo de PA a alcanzar en ambos grupos fue $< 140/90$ mm Hg en la población general, y $< 130/80$ mm Hg en los sujetos diabéticos o con ERC, y para alcanzar estos valores el tratamiento médico estaba protocolizado basado en una asociación de ARAII (candesartan) eventualmente junto a hidroclorotiazida, y amlodipino más atorvastatina. La dosis de atorvastatina de inicio fue de 40 mg, luego se ajustó hasta lograr un nivel de LDL colesterol < 100 mg/dL, llegando a dosis de 80 mg de atorvastatina¹⁴.

La colocación de stent se llevó a cabo con el stent Palmaz Génesis® con pre-dilatación de acuerdo a la discreción del operador. Un solo dispositivo anti embolias de colesterol, Angioguard RX Short Tip®, le fue permitido utilizar al operador a su discreción¹¹.

La población estudiada se caracterizaba por: edad promedio = 69 ± 9 años, 49 % mujeres, IMC promedio 28 ± 5 kg/m², PAS promedio 149 ± 23 mm Hg, VFG promedio de 58 ± 22 ml /min / 1,73 m², 32 % tenía diabetes, 27% IAM previo y el grado de EAAR evaluada por laboratorio central fue del $67 \pm 11\%$ y un 22% tenía EAAR bilateral.

El resultado del objetivo primario compuesto de muerte por causas CV o renales, IAM, ACV, hospitalización por insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal progresiva o necesidad de diálisis se produjo en el 35,1 % del grupo revascularización en comparación con el 35,8 % del grupo terapia médica (p = 0,58). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos según objetivo primario, ni según los diferentes componentes del objetivo primario (Tabla 6).

Tabla N° 6 Resultados del estudio CORAL según como tratados

N° pacientes 459 / 472	Revascularización N° (%)	Terapia médica N° (%)	P value
Objetivo primario*	161 (35.1%)	169 (35.8%)	NS
Mortalidad global	63 (13,7 %)	76 (16,1%)	NS
Muerte cardiovascular	41 (8.9%)	45 (9.5%)	NS
ACV	16 (3.5%)	23 (4.9%)	NS
IAM	40 (8.7%)	37 (7.8%)	NS
Hospitalización por ICC	39 (8.5%)	39 (8.3%)	NS
ERC progresiva**	77 (16,8%)	89 (18,9%)	NS
Inicio de diálisis permanente	16 (3,5%)	8 (1,7%)	NS

*El objetivo primario estaba compuesto por: muerte por causas CV o renales, IAM, ACV, hospitalización por insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal progresiva (reducción de la VFG > 30%) o la necesidad de diálisis. **Enfermedad renal progresiva definida como una reducción de la VFG > 30%.

En el análisis de todos los subgrupos pre-especificados: VFG mayor o menor de 45 ml/min/1,73 m², PAS mayor o menor de 160 mm Hg y EAAR superior o inferior al 80%, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En el control de la PA, se observó un aumento en el número promedio de fármacos antihipertensivos, en el grupo revascularización desde 2.1/paciente a 3.3/paciente, y en el grupo terapia médica desde 2.1/paciente a 3.5/paciente ($p = 0,24$). Durante el curso del estudio, la PAS fue 2,3 mm Hg más baja en el grupo stent en comparación con el grupo terapia médica ($p = 0,03$). La complicación más frecuente del grupo revascularización fue la disección arterial, que ocurrió en 11 pacientes (2,2 %), seguida de la oclusión de alguna rama de la arteria renal en 6 pacientes (1,2 %).

La conclusión de los autores fue que la angioplastia con colocación de stent en EAAR no previene los eventos cardiovasculares mayores ni la progresión de la ERC comparado con la terapia médica integral en pacientes con HTA y/o ERC.

Básicamente los ECR en EAAR no demuestran un claro mayor beneficio de una terapia sobre otra, respecto a: mortalidad general, eventos cardiovasculares ni deterioro de la función renal. Sí se observa un mejor control de la PA, conclusión basada en la reducción del número de fármacos antihipertensivos requeridos (Tabla 7)¹⁵.

Tabla N° 7 Resultados del control de la PA en los ECR en EAAR

Estudio	EMMA		SNRASCG		DRASTIC		STAR		ASTRAL		CORAL	
	I	M	I	M	I	M	I	M	I	M	I*	M**
Cambio PAS (mm Hg)	-12	-8	-15.4	-5.7	-19	-17	-9.5	-9	-5.8	-8.1	-16.6	-15.6
Cambio PAD (mm Hg)	-10	-10	-9.8	-0.6	-11	-0.7	-6.9	-3.9	-3.4	-3.6	ND***	
Cambio N° Fármacos	ND		ND		-0.1	+0.4	-0.2	0	0	+0.2	+1.2	+1.4

*ICC: insuficiencia cardíaca, ** Cambio en VFG \geq 20%.

Comentarios sobre los ECR en EAAR

Estos ECR han tenido múltiples reparos que han sido analizados en varios artículos^{4,12,16}. Entre los reparos más significativos merecen especial mención los siguientes: a) la tecnología de los catéteres, balones, stents y dispositivos protectores de ateroembolismo avanza mucho más rápido que la realización y publicación de los resultados de los ECR y ya la tecnología en uso no es aquella que se utilizó en el ECR, b) los centros intervencionales participantes tienen diferentes experiencias con tasas de complicaciones peri-procedimientos mayores que las reportadas en series clínicas, así por ejemplo: 4 muertes ocurrieron en los estudios ASTRAL y STAR^{9,12}, c) los grados de EAAR tratados han sido disímiles: > 50% vs > 70%, incluyéndose entonces un número no despreciable de pacientes sin lesiones significativas, d) no hay plena concordancia del grado de estenosis entre radiólogo local y las evaluaciones posteriores ya sea en los laboratorios centrales o respecto a la medición computacional de la EAR¹⁷, e) entrecruzamiento de pacientes entre la rama de terapia médica a la terapia intervencional de un 27% en el estudio EMMA5 y de un 44% en el estudio DRASTIC⁷ hace que si son analizados solo por intención de tratamiento, las conclusiones pueden no ser las correctas respecto al verdadero rol de la terapia de revascularización, f) la decisión de solo incluir pacientes en “caso de duda” por el médico a cargo, y por ende no se incluyeron pacientes en los cuales el médico estaba seguro del beneficio de dicha intervención como en el estudio ASTRAL¹⁰, g) los métodos de protección de embolias de colesterol y de daño por medios de contraste no están referidos o en algunos no fueron utilizados, y h) que aún al año 2016 como se observó en estudios no randomizados como el estudio HERCULES (The Safety and Effectiveness Study of the Herculin Elite Renal Stent to Treat Renal Artery Stenosis trial)^{18,19} con la tecnología más reciente, las tasas de re-estenosis a 1 año no son inferiores al 15%, lo que dificulta aún más la interpretación de las intervenciones de revascularización.

Comentarios sobre la historia “natural” de la EAAR

Estudios retrospectivos y prospectivos publicados en el milenio anterior demostraban que la EAAR era una entidad que claramente progresaba en el tiempo, reportándose que progresaba en un 35 a 60% de las arterias y que incluso llegaban a la oclusión y pérdida irreversible de la función del riñón afectado hasta en un 12% de los pacientes (Tabla 7).²⁰⁻²²

Tabla Nº 8 Estudios sobre la historia “natural” de la EAAR

Tipo de estudio	Nº estudios	Nº pacientes	Seguimiento	% con progresión anatómica	% con oclusión
Arteriografía Retrospectiva	5	1353*	30 - 54 meses	11 - 59%	0.3 - 11%
Arteriografía Prospectiva	3	121	12 – 44 meses	13 - 20%	0 - 12%
Eco doppler Prospectivo	4	348	13 – 33 meses	8-31%	2-7%

Sin embargo, estudios publicados en este milenio contrastan marcadamente la visión anterior, que describen tasas rápidas y mayores de progresión de la EAR.

En el estudio poblacional prospectivo Cardiovascular Health Study en que se estimó la incidencia de EAR y su progresión en adultos mayores²³. A 834 participantes se les realizó una ecografía doppler renal entre los años 1995 y 1998 y luego, a 119 participantes se les realizó una segunda ecografía doppler entre los años 2002 y 2005 (intervalo promedio del estudio, $8,0 \pm 0,8$ años). La EAR significativa se definió como una velocidad sistólica > 180 cm/seg u oclusión de la arteria renal. Se observó una progresión a una EAR significativa en solo un 4.0% de los riñones en el seguimiento de 8 años (0,5% por año), y ninguna EAR progresó a la oclusión.

En la actualidad, estos pacientes reciben, o mejor dicho, deben recibir terapia médica como un paciente de alto riesgo cardiovascular con una dieta mediterránea o tipo DASH baja en sodio, implementación de hábitos de vida saludables, suspensión del hábito tabáquico, bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)²⁴, estatinas en dosis altas (atorvastatina 40 a 80 mg en estudio CORAL) o para lograr un LDL colesterol menor a 100 mg/dL y aspirina, pudiendo todo ello haber cambiado la historia “natural” de la EAAR²⁵.

Expresión de este cambio se manifiesta en las diferentes tasas de oclusión entre el estudio DRASTIC, 14% a 12 meses en los pacientes con terapia médica comparado con el estudio ASTRAL, solo 4 eventos a 34 meses (0.9%) en los pacientes con terapia médica^{7,10}.

Sí parecen seguir siendo de riesgo para la progresión de la EAAR, aquellos pacientes con enfermedad bilateral $\geq 75\%$ o aquellos que ya tienen un riñón ocluido, pacientes con diabetes mellitus y PA sistólica persistentemente > 160 mm Hg^{2,26}.

Aunque la EAAR se ha mencionado como la causa del ingreso a diálisis del 10 a 15% de los enfermos²⁷, por el contrario también hay estudios que han observado que la llegada a diálisis de pacientes con EAAR y aterosclerosis aorto-iliaca seguidos en el largo plazo, no se debe a la oclusión de la arteria renal²⁸, planteando que no solo el fenómeno de disminución del flujo sanguíneo renal participa en el desarrollo de la insuficiencia renal en estos sujetos, lo que pudiese explicar los resultados observados en los ECR, que han incluido pacientes con sospecha de nefropatía isquémica en que los resultados no han sido los esperados.

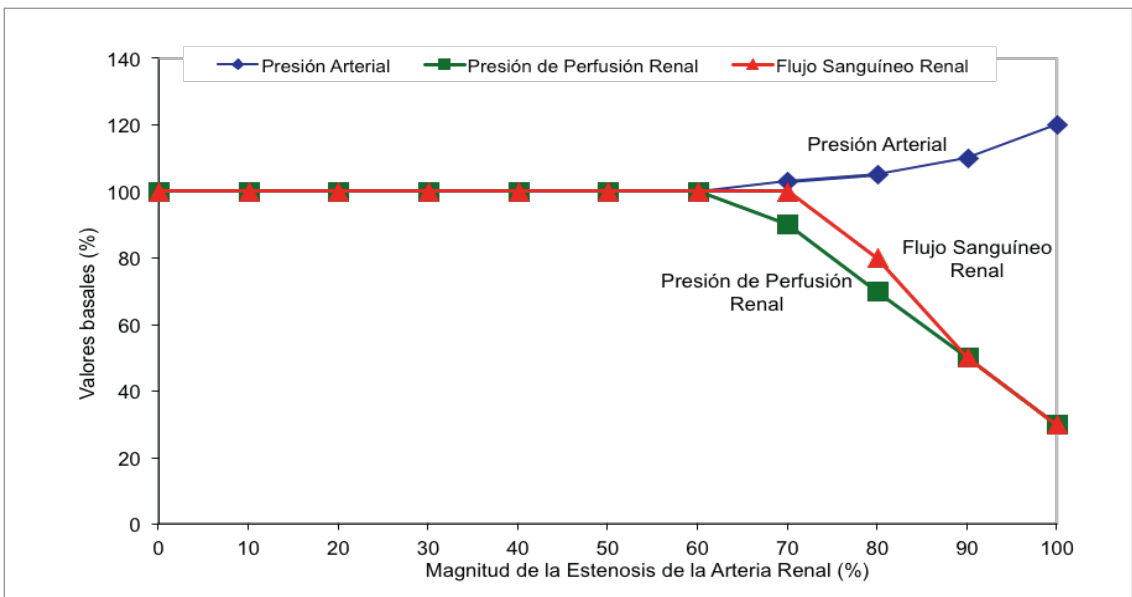
Comentarios sobre el concepto de EAAR significativa

La presencia de una EAAR no es sinónimo de HTA renovascular (HTA RV) ni tampoco necesariamente la causa del deterioro de la función renal, concepto llamado nefropatía isquémica. La diferenciación entre HTA esencial e HTA RV en presencia de una EAAR, constituye en la actualidad uno de los principales dilemas clínicos. Más aún, considerando la alta prevalencia de EAAR, entre un 20 a 50%, en estudios angiográficos efectuados por causas extrarrenales en pacientes con diagnóstico de aterosclerosis de otros territorios²⁶.

La HTA RV se define como aquella elevación de la PA producida por una estenosis hemodinámicamente significativa de una o ambas arterias renales. Su fisiopatología se ha vinculado a la activación del SRAA. La EAAR para desencadenar los mecanismos que elevan la PA a los niveles que se suelen observar en los casos de HTA RV, debe causar una reducción significativa del flujo sanguíneo. Para que se produzca una reducción del flujo sanguíneo renal o elevación de la PA sistémica, se necesita una estenosis mayor de un 70 % del diámetro arterial (Figura 3)²⁹.

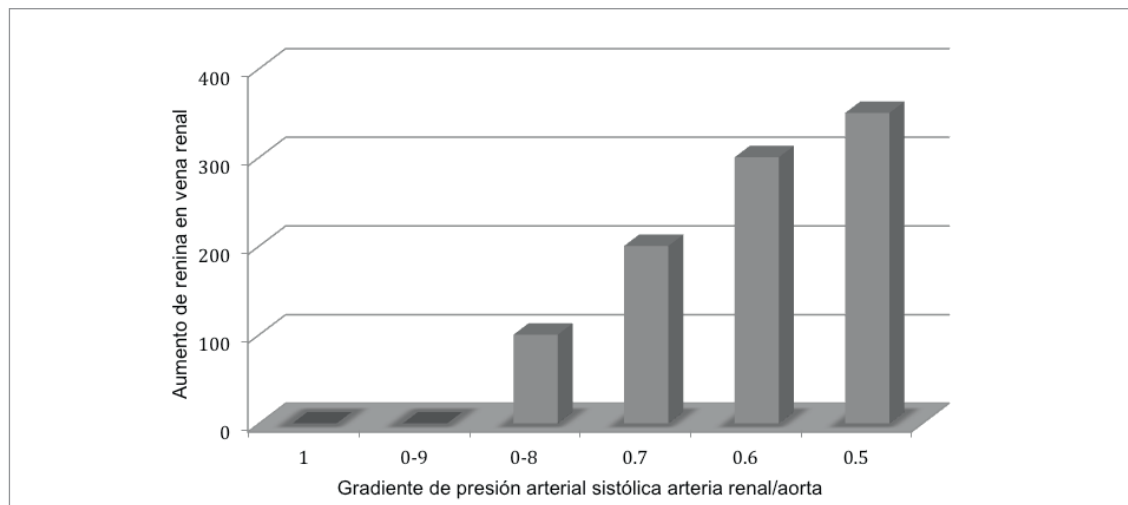
Figura N° 3

Relación entre grado de la EAR e HTA

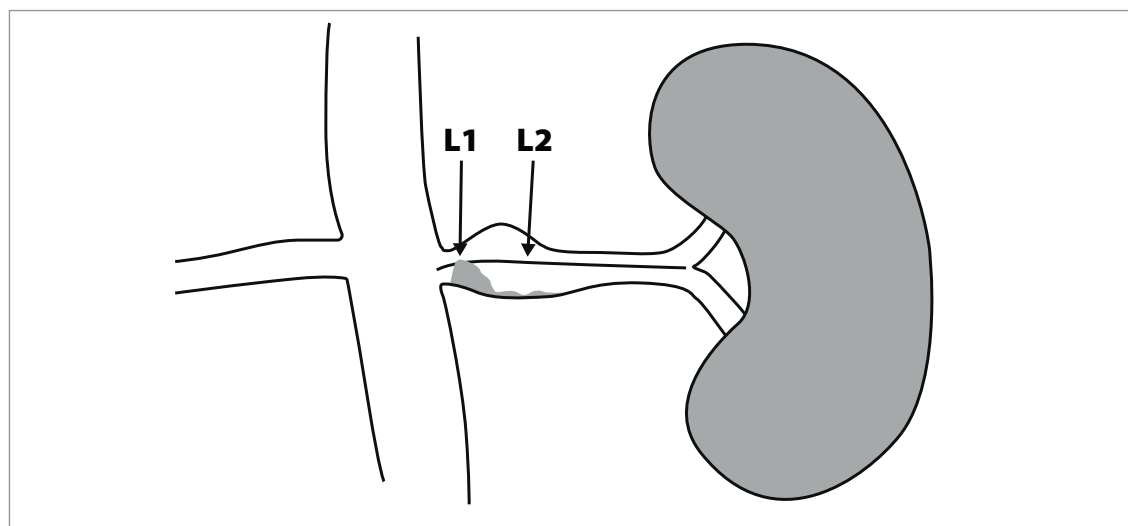


Así entonces es fundamental precisar con certeza el grado de estenosis previo a cualquier intervención, ya que no toda estenosis causa activación del SRAA o hipoperfusión renal.

En esta área se han realizado esfuerzos muy significativos para mejorar la precisión diagnóstica sobre el grado de obstrucción que ocasiona cambios en la secreción de renina, tales como la medición de renina en venas renales concomitante a la medición de gradientes entre la aorta y arteria renal, que aún no han sido utilizados en los ECR. De Bruyne y col. demostraron que una gradiente de presión entre la arteria renal y aorta menor de 0.9 ocasiona un aumento en la secreción de renina, y estos pacientes presentaban una EAAR $\geq 65\%$ (Figura 4)³⁰.

Figura N° 4 Secreción de renina según gradiente de presión arteria renal/aorta

Tradicionalmente el grado de EAAR se realiza comparando el diámetro post-estenótico con aquel de la estenosis, reconociendo que tiene clara limitaciones como el hecho que las estenosis arteriales de causa ateroscleróticas no son simétricas como sí son los clips metálicos de los laboratorios experimentales, en consecuencia es difícil precisar la magnitud exacta de la estenosis (Figura 5). Esto puede explicar la ausencia de una buena concordancia entre los especialistas en las revisiones de las angiografías en los ECR, y que en el futuro será mejor utilizar sistemas computacionales para medir la EAAR¹⁷.

Figura N° 5 Morfología de las lesiones ateroscleróticas

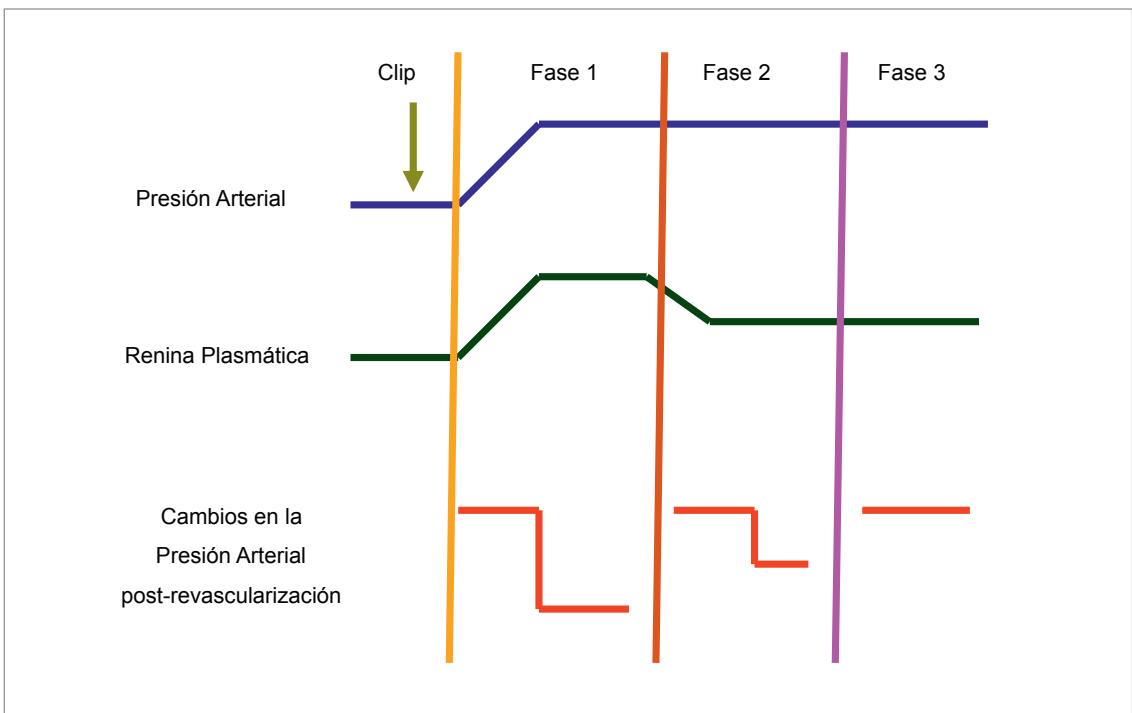
Finalmente, tampoco hay consenso en el rol de parámetros como el gradiente de presión transtenótico utilizado en el estudio CORAL, ya que no todos los estudios demuestran una buena correlación con el grado de estenosis en EAAR¹⁷.

Comentarios sobre la fisiopatología de la HTA RV

En el modelo HTA RV unilateral existe en el riñón estenótico una persistente hiperactividad del SRAA, en cambio el riñón no estenótico está expuesto crónicamente a una alta PA y a un nivel inapropiado de angiotensina II y aldosterona, pudiendo desarrollar en el largo plazo una nefrosclerosis. En consecuencia, una vez instaurada nefrosclerosis en el riñón no estenótico, no se logra un descenso de la PA al resolver la obstrucción del riñón estenótico. Estos fenómenos permiten comprender la falta de respuesta en algunos ECR y clarifica el rol de la edad y tiempo de la EAAR en el pronóstico (Figura 6).

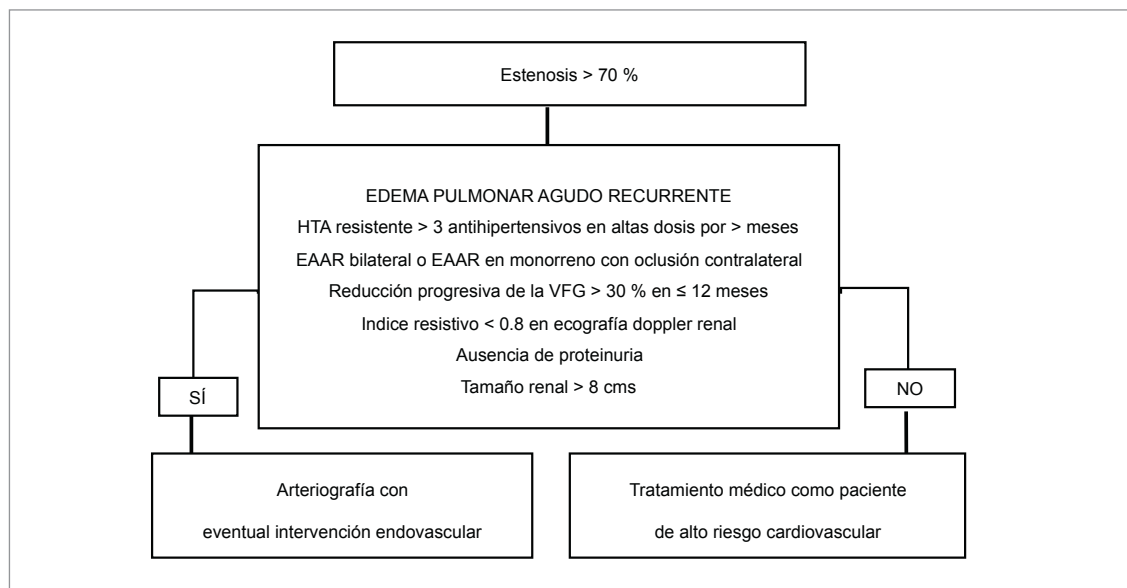
Figura N° 6

Fases de la hipertensión arterial renovascular unilateral



Criterios para definir qué tratamiento

Teniendo en consideración en los resultados de estos ECR, metanálisis, revisiones sistemáticas y series clínicas, los factores a considerar para decidir una intervención endovascular en EAAR, se resumen en la Figura 7^{16,31-38}. Son estos los criterios que pudiesen ser utilizados como “guías” en las decisiones terapéuticas en la enfermedad renovascular, hasta la llegada de nuevos ECR.

Figura N° 7 Factores a considerar en el manejo de la EAAR

BIBLIOGRAFÍA

1. Textor SC. Renovascular hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:775-83.
2. Plouin PF, Rossignol P, Bobrie G. Atherosclerotic renal artery stenosis: to treat conservatively, to dilate, to stent, or to operate? *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2190-6.
3. Kumbhani DJ, Bavry AA, Harvey JE, et al. Clinical outcomes after percutaneous revascularization versus medical management in patients with significant renal artery stenosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *American heart journal* 2011;161:622-30.e1.
4. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of medicine* 2003;114:44-50.
5. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. Hypertension* 1998;31:823-9.
6. Webster J, Marshall F, Abdalla M, 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.
7. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. The New England journal of medicine* 2000;342:1007-14.
8. Bax L, Mali WP, Buskens E, et al. The benefit of STent placement and blood pressure and lipid-lowering for the prevention of progression of renal dysfunction caused by Atherosclerotic ostial stenosis of the Renal artery. *The STAR-study: rationale and study design. J Nephrol* 2003;16:807-12.
9. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2009;150:840-8, w150-1.
10. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *The New England journal of medicine* 2009;361:1953-62.
11. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *The New England journal of medicine* 2014;370:13-22.
12. Weinberg MD, Olin JW. Stenting for atherosclerotic renal artery stenosis: one poorly designed trial after another. *Cleve Clin J Med* 2010;77:164-71.
13. Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL, et al. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2003;18:298-304.
14. Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A, et al. 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.

15. Kumbhani DJ, Bavry AA, Fau - Harvey JE, Harvey Je Fau - de Souza R, et al. Clinical outcomes after percutaneous revascularization versus medical management in patients with significant renal artery stenosis: a meta-analysis of randomized controlled trials.
16. Textor SC, Lerman L, McKusick M. The Uncertain Value of Renal Artery Interventions: Where Are We Now? *JACC: Cardiovascular Interventions* 2009;2:175-82.
17. White CJ. Optimizing Outcomes for Renal Artery Intervention. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2010;3:184.
18. Jaff MR, Bates M, Sullivan T, et al. Significant reduction in systolic blood pressure following renal artery stenting in patients with uncontrolled hypertension: results from the HERCULES trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;80:343-50.
19. Chrysant GS, Bates MC, Sullivan TM, et al. Proper patient selection yields significant and sustained reduction in systolic blood pressure following renal artery stenting in patients with uncontrolled hypertension: long-term results from the HERCULES trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:497-503.
20. Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE, et al. Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. *Circulation* 1998;98:2866-72.
21. Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am* 1984;11:383-92.
22. Shafique S, Peixoto AJ. Renal artery stenosis and cardiovascular risk. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9:201-8.
23. Pearce JD, Craven BL, Craven TE, et al. Progression of atherosclerotic renovascular disease: a prospective population-based study. *Journal of Vascular Surgery*;44:955-62.
24. Cohen JB, Townsend RR. Use of renin-angiotensin system blockade in patients with renal artery stenosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1149-52.
25. Losito A, Errico R, Santirosi P, Lupattelli T, Scalera GB, Lupattelli L. Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005;20:1604-9.
26. Weber BR, Dieter RS. Renal artery stenosis: epidemiology and treatment. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2014;7:169-81.
27. Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, Vernace M, Wilkes BM, Mossey RT. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: a 20-year clinical experience. *Am J Kidney Dis* 1994;24:622-9.
28. Iglesias JI, Hamburger RJ, Feldman L, Kaufman JS. The natural history of incidental renal artery stenosis in patients with aortoiliac vascular disease. *The American journal of medicine* 2000;109:642-7.
29. Finke R, Fau - Gross R, Gross R, Fau - Hackenthal E, Hackenthal E, Fau - Huber J, Huber J, Fau - Kirchheim HR, Kirchheim HR. Threshold pressure for the pressure-dependent renin release in the autoregulating kidney of conscious dogs.
30. De Bruyne B, Manoharan G, Pijls NH, et al. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1851-5.
31. Krumme B, Mann JF. Atherosclerotic renal artery stenosis in 2001--are we less confused than before? *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2001;16:2124-7.
32. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. 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.
33. Caielli P, Frigo AC, Pengo MF, et al. Treatment of atherosclerotic renovascular hypertension: review of observational studies and a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2014.
34. Murphy TP, Cooper CJ, Pencina KM, et al. Relationship of Albuminuria and Renal Artery Stent Outcomes: Results From the CORAL Randomized Clinical Trial (Cardiovascular Outcomes With Renal Artery Lesions).
35. Simon JF. Stenting atherosclerotic renal arteries: time to be less aggressive. *Cleve Clin J Med* 2010;77:178-89.
36. Dalouf R, Morrison AR. Approach to atherosclerotic renovascular disease: 2016. *Clin Kidney J* 2016;9:713-21.
37. Raman G, Adam GP, Halladay CW, Langberg VN, Azodo IA, Balk EM. Comparative effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: An updated systematic review. *Annals of internal medicine* 2016;165:635-49.
38. Radermacher J, Chavan A, Fau - Bleck J, Bleck J, Fau - Vitzthum A, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis.

INTERVENCIONES ENDOVASCULARES EN ESTENOSIS DE ARTERIA RENAL: ¿CUÁNDO?

Dr. Luis Núñez Peirano

Nefrólogo Intervencional
Hospital Clínico Regional de Concepción, Concepción
Universidad Católica de la Santísima Concepción

INTRODUCCIÓN

Las dos principales enfermedades que afectan las arterias renales son la displasia fibromuscular (DFM) y la estenosis de la arteria renal de causa aterosclerótica, llamada estenosis aterosclerótica de la arteria renal (EAAR).

En 1977 se realizaron las primeras angioplastias de arteria renal con balón, por Félix Mahler en Berna y por Andreas Grüntzig en Zurich¹. Los mejores resultados se obtuvieron en casos de estenosis por fibrodisplasia muscular, con una tasa de éxito técnico de 82% a 100%. Sin embargo, la angioplastia con balón de lesiones ateroscleróticas ostiales tenía una baja tasa de éxito técnico (50% a 62%) y una elevada tasa de re-estenosis de hasta el 47%. La introducción del stent por Palmaz en 1987 mejoró los resultados de la revascularización renal en pacientes con EAAR y dos estudios aleatorizados bastaron para determinar la superioridad de la angioplastia con stent comparada con la angioplastia con balón sin stent, en términos de éxito técnico al momento del procedimiento y re-estenosis posterior². Actualmente, la tasa de re-estenosis antes del año puede llegar hasta el 20%, dependiendo del diámetro de la arteria renal³.

Alrededor del 10% de los pacientes tienen DFM. En general, son pacientes predominantemente mujeres menores de 50 años, en quienes si el diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) es menor de 8 años, el tratamiento con angioplastia renal percutánea con balón (PTRA) tiene una probabilidad de curar/mejorar la HTA entre el 14% a 59% y 21% a 63% respectivamente⁴, con tasas de re-estenosis después de la PTRA de entre un 7% a un 27% a 5 años⁵. No hay mucha discusión del beneficio de la angioplastia en estos pacientes.

La EAAR representa más del 90 % de las lesiones y se produce normalmente en el ostium y tercio proximal de la arteria renal, correspondiendo probablemente a una extensión de la enfermedad aterosclerótica procedente de la arteria aorta⁶. La EAAR es una enfermedad progresiva: entre el 11% y 18% de las arterias se ocluyen en 2,6 a 5 años^{7,8,9,10}. El peor pronóstico lo tienen aquellos pacientes con EAAR unilateral con oclusión de la arteria renal contralateral¹¹ y aquellos que presentan una estenosis de la arteria renal de más del 60% de su lumen¹².

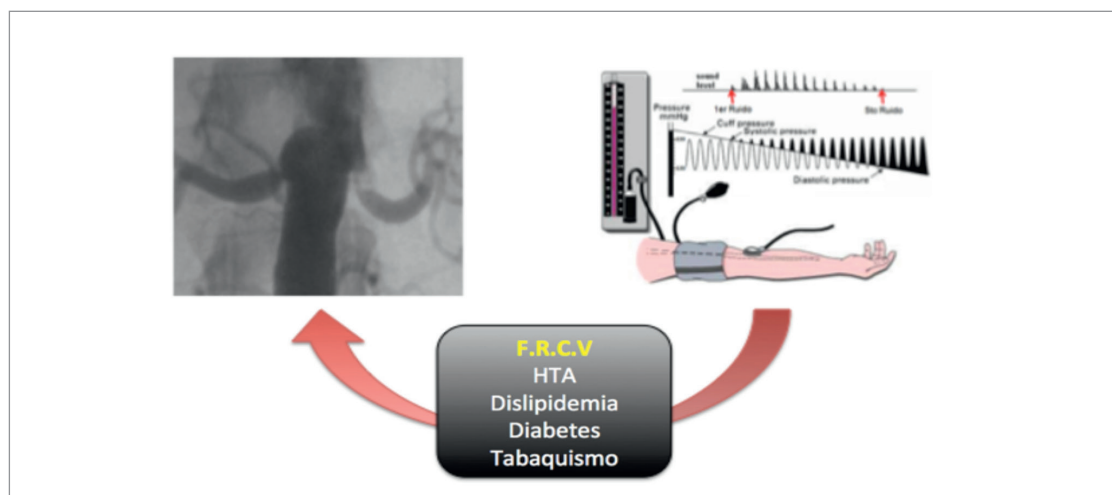
En la últimas dos décadas se han desarrollado numerosos métodos de imágenes no invasivos para el diagnóstico de la EAAR (ver diagnóstico radiológico y nuclear de la estenosis de arteria renal). Esto ha permitido diagnosticar cada vez mayor cantidad de pacientes portadores de EAAR (Tabla 1). En ellos, a diferencia de los pacientes con EAR por DFM, la HTA rara vez es causada exclusivamente por una isquemia renal, siendo más probable la coexistencia de hipertensión arterial esencial con una aceleración de la hipertensión preexistente, por activación del sistema renina – angiotensina – aldosterona (SRAA) determinado por una EAAR hemodinámicamente

significativa. Como se muestra en la figura 1, muchas veces es difícil asegurar que la existencia de una EAAR sea la causa de la HTA, ya que estos pacientes, con elevado riesgo cardiovascular, tienen otros factores de riesgo, como diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo, etc., que pueden explicar la aterosclerosis del territorio micro y macro vascular renal, y cuya corrección mediante revascularización quirúrgica o endovascular no afectará el curso de la HTA ni el deterioro progresivo de la función renal.

Tabla N° 1 Prevalencia de EAAR en distintos escenarios

Autor	Escenario	Prevalencia
Holley y col. ¹³	Serie de autopsias: EAAR > 50% en:	
	Pacientes hipertensos	56,4 %
	Pacientes normotensos	10,1 %
Hansen y col. ¹⁴	Ecodoppler renal en mayores 65 años, estenosis > 60%	6,8 %
De Mast y col. ¹⁵	Angiografía renal durante coronariografía	10.5 – 17.8%
	Angiografía renal durante angiografía extremidades	25.3%
Kuczera y col. ¹⁶	Pacientes con HTA resistente a tratamiento	22%
Davis et al. ¹⁷	Pacientes con retinopatía hipertensiva grado III o IV	23%
De Mast y col. ¹⁵	Pacientes con insuficiencia renal crónica	12 – 40%
	Pacientes con hipertensión aguda, grave o refractaria	10% y el 40%

Figura N° 1 Estenosis de arteria renal aterosclerótica. ¿Causa o consecuencia de la hipertensión arterial?



La estenosis de la arteria renal, si es hemodinámicamente significativa, podría provocar isquemia y estimular la activación del sistema RAA, pero también es posible que la EAAR se desarrolle en un paciente con otros factores de riesgo cardiovascular, entre ellos, HTA de larga data, y sea la consecuencia, y no la causa de la HTA.

Entre un 20% a 47% de los pacientes con EAAR tienen compromiso de ambas arterias renales¹⁸, o unilateral en un paciente monorreno anatómico o funcional, condición que se denomina enfermedad isquémica renal. En estos pacientes la hipertensión renovascular es más acentuada y clínicamente se manifiesta como un rápido deterioro de la HTA, la que se puede tornar resistente o de difícil control, y puede aparecer edema pulmonar súbito recurrente^{6,19}. La HTA no controlada puede conducir a insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, encefalopatía hipertensiva, hemorragia intracerebral, enfermedad renal en etapa terminal y aneurismas.

No están completamente aclarados todos los mecanismos por los cuales una estenosis hemodinámicamente significativa de la arteria renal puede llegar a producir HTA y daño del parénquima renal. Por un lado, la disminución del flujo sanguíneo arterial renal provoca activación del SRAA, provocando vasoconstricción, retención de sodio y agua, secreción de aldosterona, activación del sistema nervioso simpático, remodelación vascular e HTA. La isquemia recurrente local causa una lesión tubulointersticial y daño microvascular²⁰. Por otra parte, la hipoperfusión global del riñón conduce a daño endotelial. En un estudio con biopsia renal en pacientes con EAAR se observó atrofia tubular, fibrosis, e infiltración de células inflamatorias, especialmente macrófagos CD68(+), con niveles elevados de TGF beta, en directa correlación con la disminución del flujo sanguíneo en el riñón afectado²¹.

Considerando los resultados de los últimos ensayos clínicos aleatorizados, y que se han discutido en secciones previas, la estrategia preferida de tratamiento de pacientes con EAAR debe ser el tratamiento médico óptimo y la revascularización debe reservarse para subgrupos de pacientes cuidadosamente seleccionados; sin embargo, la forma de seleccionar a los pacientes que podrían llegar a beneficiarse de la revascularización mediante angioplastia más stent es todavía un reto y motivo de controversia.

¿Cuándo consideramos a una estenosis de la arteria renal como hemodinámicamente significativa?

El diagnóstico de significancia hemodinámica de una EAAR es crítico para determinar una terapia óptima. El eco doppler renal es un método diagnóstico relativamente económico y suficientemente sensible y específico. La angiografía renal es el estándar de oro para la evaluación invasiva de la significancia hemodinámica de una estenosis. La magnitud de la estenosis de la arteria renal, medida por angiografía selectiva cuantitativa, puede clasificarse como leve, cuando ésta afecta a menos del 50% de su diámetro, moderada si afecta entre un 50% y 70% del diámetro de la arteria y severa cuando afecta al 70% o más del diámetro; sin embargo, esto a veces no basta para determinar la significancia hemodinámica de una estenosis, requisito indispensable para proceder con una angioplastia con balón y stent.

De Bruyne y col., usando una técnica de oclusión con balón en arterias de seres humanos, midieron la presión media distal a la estenosis (Pd), la presión media de la aorta (Pa) y los niveles de renina simultánea de ambas venas renales y arteria aorta, mientras disminuían progresivamente el diámetro de la arteria renal. Ellos demostraron que una proporción Pd/Pa de 0,90 corresponde a un valor de umbral por debajo del cual la estenosis puede ser considerada como la responsable de la regulación positiva de la producción de renina. La estenosis de la arteria renal con una razón Pd/Pa \leq 0.90 debe ser considerada hemodinámicamente significativa independientemente del grado de estenosis angiográfica²².

En pacientes con HTA y EAAR, una gradiente de presión media de 20 mmHg inducida con

dopamina predice una mejor respuesta de la presión arterial después de una angioplastia renal con stent, lo que permitiría una selección más adecuada de los pacientes a intervenir²³. Esta gradiente de presión es equivalente a una razón $Pd/Pa \leq 0.90$ y corresponde a una estenosis del 70% a 80% del diámetro de la arteria (Tabla 2).

Tabla N° 2 Condición que determina la significancia hemodinámica en una EAAR

<ul style="list-style-type: none"> • Estenosis de al menos un 70% del diámetro arterial.
<ul style="list-style-type: none"> • Gradiente translesional¹ de presión arterial media en reposo mayor de 10 mm Hg.
<ul style="list-style-type: none"> • Gradiente de presión arterial sistólica hiperémica² mayor de 20 mm Hg.
<ul style="list-style-type: none"> • Pd/Pa renal $\leq 0,8$

Objetivos de la revascularización endovascular de un paciente con EAAR

Una vez se establece la significancia hemodinámica de la estenosis de la arterial renal, el objetivo de la revascularización debe ser mejoría en el control de la presión arterial, prevención de la progresión de la nefropatía isquémica y mejoría de la falla cardíaca, angina crónica o edema pulmonar súbito.

Un meta-análisis de seis estudios controlados aleatorios que evaluaron la seguridad y eficacia de angioplastia con stent renal para tratar la HTA o para retrasar la progresión de la isquemia renal, no mostró mejoría de la función renal (medida por la creatinina sérica o el recíproco de la creatinina sérica), en comparación con tratamiento médico óptimo²⁴; sin embargo, muchos expertos coinciden en que los estudios controlados aleatorios realizados hasta la fecha tienen grandes defectos en el diseño, tanto el tamaño de la muestra, selección de los pacientes y la estimación de la gravedad de la lesión, lo que limita su aplicabilidad clínica.

El fracaso de los estudios para mostrar un beneficio significativo con la revascularización con stent en EAAR puede explicarse por una inclusión de pacientes sin EAAR hemodinámicamente significativa y la falta de pacientes con enfermedad bilateral significativa. En el estudio DRASTIC, aproximadamente un tercio de los 102 pacientes que participaron tenía una estenosis angiográfica de $<70\%$. Del mismo modo, en el estudio ASTRAL, el 25% de los pacientes tenía una EAAR de $<70\%$ y el 40% de los pacientes en el estudio CORAL tenía una EAAR $< 60\%$. El número de pacientes con EAAR bilateral en estos estudios también fue pequeño.

Pacientes con clara indicación de angioplastia renal con stent

La evidencia más fuerte que apoya a la revascularización renal con angioplastia y stent se da en pacientes que presentan insuficiencia cardíaca aguda o edema pulmonar de comienzo súbito²⁵. La recomendación es de clase I, con nivel de evidencia B. Los pacientes con EAAR hemodinámicamente significativa, bilateral o unilateral en un riñón único anatómico o funcional, pueden carecer de una “presión–natriuresis” adecuada, con expansión de la volemia, o pueden

tener una respuesta vasoconstrictora exagerada, con un súbito aumento de la post-carga, lo que puede provocar isquemia miocárdica o falla cardíaca^{26,27}.

Los pacientes con EAAR hemodinámicamente significativa, bilateral o unilateral en un riñón solitario anatómico o funcional, que presentan HTA acelerada o resistente (elevación persistente de la presión arterial pese al uso de 3 o más medicamentos en dosis máximas toleradas, incluyendo el uso de un diurético), o HTA persistente con intolerancia al tratamiento médico óptimo, en general se benefician de la angioplastia renal con stent, según ha quedado demostrado en varias series prospectivas y retrospectivas, aunque relativamente pequeñas, ya que minimizan los síntomas recurrentes y la lesión de órganos diana (Recomendación Clase II, Nivel de evidencia B).

Varios ensayos multicéntricos prospectivos no aleatorizados han demostrado de forma consistente una mejora significativa en el control de la presión arterial después de la colocación de stent renal en pacientes resistentes al tratamiento con medicamentos²⁸.

Por otro lado, varias series de casos clínicos de pacientes con deterioro progresivo de la función renal e isquemia renal global sin otra etiología de enfermedad renal crónica, han demostrado una reducción significativa en la tasa de pérdida de la función renal cuando se ha realizado revascularización renal con angioplastia más stent^{29,30,31}.

Pacientes con indicación débil de angioplastia renal con stent

¿Puede la revascularización renal con angioplastia más stent estabilizar y preservar la función renal en pacientes con alto riesgo de nefropatía isquémica progresiva, especialmente aquellos con enfermedad renal crónica? Para responder disponemos solo de información con nivel de evidencia C, ya que los ensayos clínicos aleatorizados disponibles no fueron diseñados para responder exactamente a esta pregunta. En base a estudios de observación, los pacientes con mayor riesgo, como aquellos con isquemia renal global y velocidad de filtración glomerular menor de 45 ml/min, son los que podrían tener mayor beneficio con la revascularización renal mediante angioplastia más stent. Estas situaciones requieren de un enfoque individualizado.

La estenosis de la arteria renal induce la secreción de efectores paracrinós que activan genes de respuesta hipertrófica del miocardio y pueden tener un impacto perjudicial a largo plazo sobre el curso clínico de la insuficiencia cardíaca. La EAAR puede contribuir a la patogénesis de la insuficiencia cardíaca a través de la HTA sistémica crónica que conduce a la disfunción diastólica, lo que unido a un deterioro de la natriuresis por presión, puede conducir a un edema pulmonar agudo “flash”. Los pacientes con EAAR unilateral hemodinámicamente significativa, con episodios previos de insuficiencia cardíaca congestiva (Etapa C) sin una etiología cardíaca primaria, podrían beneficiarse con angioplastia con balón más stent en la arteria renal comprometida^{32,33}.

Pacientes sin indicación de angioplastia renal con stent

La evidencia actual señala que aquellos pacientes portadores de estenosis leve a moderada de una o ambas arterias renales, y que no son significativas desde el punto de vista hemodinámico, por ejemplo, gradiente de pick sistólico translesional menor de 20 mmHg, y gradiente de presión arterial media translesional < 10 mm Hg, no deben ser sometidos a un procedimiento de revascularización. Por ello, antes de proceder a una angioplastia con balón más stent en un paciente sintomático con una estenosis de la arteria renal estimada entre 50 y 70%, se deben medir los parámetros antes mencionados, con un catéter de menos de 4F o una guía de presión.

Así mismo, no deben ser sometidos a revascularización pacientes con estenosis renal y riñón menor de 7 cm y los pacientes con oclusión total de las arterias renales.

CONCLUSIONES

Los estudios clínicos disponibles a la fecha no avalan la revascularización, quirúrgica o endovascular, de los pacientes con estenosis aterosclerótica de la arteria renal, pero dado a limitaciones en sus diseños, no descartan su beneficio en grupos seleccionados, y el desafío radica en una buena selección de aquellos potenciales candidatos a beneficiarse de la revascularización.

Desde un punto de vista clínico, la reducción del flujo sanguíneo renal “a veces” desencadena hipertensión renovascular y/o deterioro de la filtración glomerular, que “a veces” puede ser curado o mejorado después de restaurar la perfusión renal mediante revascularización.

Para determinar cuándo podría ser de beneficio una revascularización renal, se debe evaluar y realizar un seguimiento cuidadoso de cada paciente. Una orientación general se muestra en la Tabla 3. El desafío para el médico tratante es identificar a aquellos pacientes portadores de EAAR con riesgo de progresión a oclusión, a tiempo para restaurar el flujo sanguíneo y mejorar los resultados. Ésta sigue siendo una tarea difícil.

De cualquier manera, sea que se decida revascularizar o no, un paciente portador de una estenosis aterosclerótica de la arteria renal tiene un elevado riesgo cardiovascular y debe ser tratado en forma integral, revirtiendo los factores de riesgo cardiovascular modificables, con estilos de vida saludable, dieta adecuada y terapia farmacológica que incluya en lo posible inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de receptores de angiotensina 2, una estatina y antiagregantes plaquetarios.

Tabla N° 3 Recomendaciones para el manejo de EAAR³⁴

Factores que favorecen el tratamiento médico más revascularización
• Disminución progresiva de la filtración glomerular durante el tratamiento de la HTA.
• Incapacidad de lograr un control adecuado de la presión arterial con tratamiento médico óptimo.
• Disminución rápida o recurrente de la filtración glomerular en asociación con disminución de la presión arterial.
• Disminución de la filtración glomerular durante el tratamiento con IECA o ARA-II
• Insuficiencia cardíaca congestiva recurrente sin un sustrato cardíaco que lo explique.
Factores que favorecen el tratamiento médico y seguimiento
• Presión arterial controlada con función renal estable.
• EAAR estable, sin progresión en el seguimiento (ejemplo, con ecodoppler renal).
• Edad avanzada o expectativa de vida limitada.
• Revascularización riesgosa por comorbilidad.
• Alto riesgo de ateroembolismo o antecedentes de ateroembolismo previo.
• Presencia de otra enfermedad progresiva del parénquima renal (ejemplo nefropatía diabética).

BIBLIOGRAFÍA

1. Gruentzig A, Kuhlmann U, Vetter W et al. Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of a renal artery stenosis. *Lancet* 1978; 1: 801–802.
2. Van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 282–286.
3. Bakker J, Beutler JJ, Elgersma OE et al. Duplex ultrasonography in assessing restenosis of renal artery stents. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1999; 22: 468–474.
4. Slovut D, Olin J. Fibromuscular Dysplasia. *N Engl J Med* 2004;350:1862–71
5. Davies M, Saad W, Peden E, et al. The long-term outcomes of percutaneous therapy for renal artery fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg* 2008;48:865–71
6. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2001;344(6):431–42.
7. Tollefson DF, Ernst CB. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis associated with aortic disease. *J Vasc Surg*.1991;14(3):327–31.
8. Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am*. 1984;11(3):383–92.
9. Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC: The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am* 1984; 11: 383–392.
10. Crowley JJ, Santos RM, Peter RH, Puma JA, Schwab SJ, Phillips HR, Stack RS, Conlon PJ: Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Am Heart J* 1998; 136: 913–918.
11. Connolly JO, Higgins RM, Walters HL, Mackie AD, Drury PL, Hendry BM, Scoble JE: Presentation, clinical features and outcome in different patterns of atherosclerotic renovascular disease. *QJM* 1994; 87: 413–421.
12. Zierler RE, Bergelin RO, Davidson RC, Cantwell-Gab K, Polissar NL, Strandness DE Jr: A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1996; 9:1055–1061.
13. Holley KE, Hunt JC, Brown AL Jr, Kincaid OW, Sheps SG: Renal artery stenosis. A clinical- pathologic study in normotensive and hypertensive patients. *Am J Med* 1964; 37:14–22.
14. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG, Burke GL, Dean RH: Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg* 2002; 36: 443–451.
15. De Mast Q, Beutler JJ: The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systemic literature review. *J Hypertens* 2009; 27: 1333–1340.
16. Kuczerka P, Włoszczyńska E, Adamczak M, Pencak P, Chudek J, Wiśniewski A: Frequency of renal artery stenosis and variants of renal vascularization in hypertensive patients: analysis of 1,550 angiographies in one centre. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 396–401.
17. Davis BA, Crook JE, Vestal RE, Oates JA: Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 1979; 301: 1273–1276.
18. Weber BR, Dieter RS. Renal artery stenosis: epidemiology and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:169–81.
19. Messerli FH, Bangalore S, Makani H, Rimoldi SF, Allemann Y, White CJ, et al. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering syndrome. *Eur Heart J*. 2011;32(18):2231–5.
20. Keddis M, Garovic V, Bailey K, et al. Ischaemic nephropathy secondary to atherosclerotic renal artery stenosis: clinical and histopathological correlates. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 3615–3622
21. Głowiczki M, Keddis M, Garovic V, et al. TGF Expression and Macrophage Accumulation in Atherosclerotic Renal Artery Stenosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:546–553
22. De Bruyne B, Manoharan G, Pijls N, et al. Assessment of Renal Artery Stenosis Severity by Pressure Gradient Measurements. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1851–5
23. Mangiacapra F, Trana C, Sarno G, et al. Translesional pressure gradients to predict blood pressure response after renal artery stenting in patients with renovascular hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(6):537–42.
24. Kumbhani DJ, Bavy AA, Harvey JE, 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;161:622–630 e1.
25. Messerli FH, Bangalore S, Makani H, et al. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: The Pickering syndrome. *Eur Heart J* 2011;32:2231–2235.
26. Gray BH, Olin JW, Childs MB, et al. Clinical benefit of renal artery angioplasty with stenting for the control of recurrent and refractory congestive heart failure. *Vasc Med* 2002;7:275–279.
27. Bloch MJ, Trost DW, Pickering TG, et al. Prevention of recurrent pulmonary edema in patients with bilateral renovascular disease through renal artery stent placement. *Am J Hypertens* 1999;12:1–7.
28. Jaff MR, Bates M, Sullivan T, et al. Significant reduction in systolic blood pressure following renal artery stenting in patients with uncontrolled hypertension: Results from the HERCULES trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;80:343–350.
29. Harden PN, MacLeod MJ, Rodger RS, et al. Effect of renal-artery stenting on progression of renovascular renal failure. *Lancet* 1997;349:1133–1136.
30. Kashyap VS, Sepulveda RN, Bena JF, et al. The management of renal artery atherosclerosis for renal salvage: Does stenting help? *J Vasc Surg* 2007; 45:101–108
31. Muray S, Martin M, Amodeo ML, et al. Rapid decline in renal function reflects reversibility and predicts the outcome after angioplasty in renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39:60–66.
32. Kane GC, Xu N, Mistrik E, Roubicek T, Stanson AW, Garovic VD. Renal artery revascularization improves heart failure control in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:813–20
33. Zheng B, Ma Q, Zheng LH, Yong Q, He YH, Liu JH. Analysis of Renal Artery Stenosis in Patients with Heart Failure: A RASHEF Study. *Chin Med J*. 2015;128:2777–82.
34. Rocha-Singh KJ, Eisenhauer AC, Textor SC et al. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: intervention for renal artery disease. *Circulation* 2008; 118: 2873–2878.



II Congreso Chileno de Hipertensión Arterial

Organiza la Sociedad Chilena de Hipertensión



Patrocinadores:



Organizadores:



1) Función de NGAL y las Células Dendríticas en el Remodelamiento Cardiovascular Inducido por Aldosterona

Buonafina M¹, Araos P², Gravez B¹, Pacheco R³, Michea L², Jaisser F¹, **Amador C⁴**, ¹INSERM UMRS 1138 Team 1 Université Pierre et Marie Curie. ²Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ³Laboratorio de Neuroinmunología Fundación Ciencia & Vida. ⁴Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma De Chile.

Introducción: La activación del Receptor de Mineralocorticoides (MR) induce inflamación y fibrosis cardiovascular (CV). La Lipocalina Asociada a Gelatinasa de Neutrófilos (NGAL) es un blanco de señalización MR en tejido CV, y posee un papel crítico en la hipertensión y la fibrosis dependiente de aldosterona (Aldo). Se desconoce si la activación del MR en células inmunes es parte del mecanismo de daño CV en la hipertensión. Nuestro objetivo fue caracterizar la expresión basal de NGAL en distintos tipos de células inmunes, y estudiar si la activación del MR en células dendríticas (DCs) induce NGAL y es crucial en el remodelamiento CV. **Métodos:** Ratones *Wild-Type* (WT) se trataron con Aldo (200 µg/kg/d) y sal durante 28 días (NAS). Linfocitos T-CD4⁺, T-CD8⁺, linfocitos B, DCs y macrófagos (Mø) se aislaron desde bazo. Ratones CD11c.DOG se utilizaron para estudiar la importancia de las DCs en el remodelamiento CV. DCs WT y NGAL-KO se incubaron con Aldo (100nM, 24hr) para estudiar la activación del MR. **Resultados:** NAS elevó la presión arterial sistólica (123mmHg vs. Control 101±6mmHg, p<0.05), e indujo hipertrofia cardíaca. Adicionalmente, NAS aumentó el reclutamiento de linfocitos T-CD8⁺ activos, de linfocitos B y de granulocitos en nódulos linfáticos. El mRNA basal de NGAL fue mayor en DCs y Mø, con respecto a los linfocitos. Estos niveles de NGAL aumentaron en DCs y Mø aislados de ratones NAS (>3-veces vs. Control, p<0.05 mRNA). La ausencia de DCs en ratones CD11c.DOG previno la hipertrofia cardíaca y la fibrosis perivascular en ratones NAS, lo que correlacionó con una menor inducción del mRNA de NGAL, colágeno-1α1 y CTGF. La activación del MR en DCs indujo sobreexpresión de NGAL, TGF-β1 e IL-23 (n=4, p<0.05). La ausencia de NGAL en DCs previno el aumento de TGF-β1 e IL-23, ante el tratamiento con Aldo. **Conclusión:** Las DCs y NGAL tendrían un papel fundamental en la activación del sistema inmune que conduce a la fibrosis CV durante la hipertensión por Aldo.

INSERM, *Fibrotarget Network*, FONDECYT de Iniciación 11150542, FONDECYT Regular 1130550 e Instituto Milenio en Inmunología e Inmunoterapia P09/016-F.

2) Eliminación de Células Dendríticas aumenta la natriuresis en ratones tratados con Angiotensina II y dieta rica en sal

Araos P¹, Hevia D¹, Prado C², Pacheco R³, Michea L¹, ¹Millennium Institute on Immunology and Immunotherapy, CEMC, ICBM, Facultad de Medicina Universidad De Chile. ²Laboratory of Neuroimmunology Fundación Ciencia & Vida. ³Fundación Ciencia & Vida Laboratory of Neuroimmunology.

Angiotensina II (AngII) y dieta rica en sal (HS) causan Hipertensión (HTA), inducción de los transportadores de sodio renales y disfunción endotelial. Nuestro estudio previo mostraron que la eliminación de células dendríticas (DCs) en ratones, previene el desarrollo de hipertensión en respuesta a AngII+HS. Nuestra hipótesis es que la eliminación de DCs mejora la natriuresis de ratones AngII+HS.

Ratones Wild type (WT) y transgénicos CD11c.DOG (que permiten la eliminación de las DCs mediante inyección de toxina diftérica, DT) fueron separados en 3 grupos experimentales (14d): AngII+HS (AngII=1,042 µg/Kg/min), AngII+HS+DT (DT=8ng/g) y control (vehículo). Se analizó la presión arterial (manguito en la cola y telemetría) y natriuresis. También evaluamos la natriuresis luego de la inyección de solución NaCl fisiológico (10% del peso del animal, 4h, Test salino, TS, 4d). Evaluamos la contractilidad arterial de anillos aórticos (fenilefrina, potasio y función endotelial, 14d).

La inyección de DT previno el aumento de la PAS en ratones CD11c tratados con AngII+HS en comparación a AngII+sal (WT o CD11c) o WT tratados con AngII+HS+DT. Estudios telemétricos confirmaron el aumento de la PAS de los ratones CD11c tratados con AngII+HS (PAM=144±21 mmHg; PAS=160±26 mmHg, al día14), esto, fue prevenido al eliminar las DCs (PAM=92.7±20 mmHg y PAS=104±26 mmHg). El tratamiento AngII+HS aumentó la natriuresis de 24h en comparación a ratones control (19±7.6 vs. 5.3±1.7 µEq/g de ratón); la eliminación de DCs aumenta aun más la natriuresis (30±7.9 µEq/g de ratón; n=5; P<0.05). AngII+HS aumentó la natriuresis post-TS en animales WT y CD11c día 4. Sin embargo la eliminación de DCs, en ratones CD11c, incrementa en un 27% la natriuresis (P<0.05). El tratamiento AngII+HS causó disfunción endotelial en todos los grupos experimentales.

Los resultados sugieren que la eliminación de DCs previene el desarrollo de HTA por AngII+HS ya que mejora la natriuresis.

FONDECYT1130550, IMII P09-016-F, BECA CONICYT 21130482

Patrocinadores:



Organizadores:



3) Comparación entre distintos puntos de corte de parámetros de monitoreo ambulatorio de presión arterial en pacientes pediátricos de Santiago.

Peredo M S¹, Carrillo D¹, Bofill L², Vogel A¹, Nardiello A¹, Andrade D³, ¹Nefrología Infantil, Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile. ²Becado de Nefrología Infantil, Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile. ³Laboratorio de Cardiología, Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile.

Se realizó un estudio analítico transversal con el objetivo de evaluar distintos puntos de corte de normalidad para informe de monitoreo de presión arterial (MAPA). Recomendaciones internacionales consideran el uso de límites de presión arterial normal diferenciando el día y la noche según tablas de Wühl, pero no hay trabajos que evalúen aplicabilidad en pacientes pediátricos chilenos. Con este fin se utilizaron datos de pacientes que se tomaron MAPA en la Red de Salud UC Christus entre Enero y Julio de 2015, considerando un registro por paciente. Para definir normalidad se compararon las tablas de presión arterial clínica de NIH (2004) y las tablas para MAPA de Wühl (2002). Se excluyeron registros de pacientes que no fueran técnicamente satisfactorios y pacientes con talla menor de 1,15 mt. Se obtuvieron datos de 50 pacientes: 25 hombres (50%) y 25 mujeres (50%) con mediana de 11 años RIC (8–14). La indicación de MAPA fue por hipertensión o sospecha de ésta en 48 pacientes (96%). Comparando estos criterios se obtuvo diferencias estadísticamente significativas para presiones sistólicas y diastólicas, diurnas y nocturnas (todas con $p=0,0002$ a $p<0,0001$) y sus sobrecargas sistólicas y diastólicas, diurnas y nocturnas, calculadas según p95 (todas con $p=0,002$ a $p<0,0001$). Asimismo, al ocupar las tablas de Wühl se obtiene mayor correlación con coeficientes de Kendall más altos que con NIH entre sobrecargas y sus presiones promedio diurnas y nocturnas, con sobrecarga y presiones promedio sistólicas diurnas 0,68 versus 0,6; diastólicas diurnas 0,76 versus 0,69; sistólicas nocturnas 0,62 versus 0,57 y diastólicas nocturnas 0,74 versus 0,50. Por lo tanto y en espera de definiciones de límites basadas en outcomes clínicos es que sugerimos el considerar límites de presión arterial en MAPA diferenciando día de noche, en concordancia con recomendaciones internacionales y con los hallazgos de nuestro trabajo.

Sin conflicto de interés. No se recibió financiamiento.

4) Relación entre parámetros nutricionales y monitoreo ambulatorio de presión arterial en pacientes pediátricos de Santiago de Chile

Bofill L¹, Peredo M S², Carrillo D², Vogel A², Nardiello A², Andrade D³, Adriana G⁴, ¹Becado de Nefrología Infantil, Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile. ²Nefrología Infantil, Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile. ³Laboratorio de Cardiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile. ⁴Pediatría, Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile.

Se realizó un estudio analítico transversal con el objetivo de buscar si existe asociación el estado nutricional y los resultados de monitoreo ambulatorio de presión arterial de pacientes, asociación descrita en la literatura, pero no caracterizada en pacientes chilenos. Para este fin, se usaron los datos de todos los pacientes que se tomaron monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) en la Red de Salud UC Christus entre Enero y Julio de 2015, considerando sólo un registro de MAPA por paciente. Se excluyeron aquellos registros de pacientes menores a 1,15 mt y que no fueran técnicamente satisfactorios. Para la evaluación del estado nutricional se utilizaron curvas CDC (2003) para talla/edad e índice de masa corporal por edad, usando el percentil por edad para ambas curvas. Se obtuvieron datos de 50 pacientes: 25 hombres (50%) y 25 mujeres (50%). Como resultados destacamos la distribución por edad con mediana de 11 años RIC (8–14), 22 pacientes (44%) obesos, 9 pacientes (18%) con sobrepeso, percentil de talla/edad 78,5% RIC (37%–94%), y que el motivo de toma de MAPA fue por sospecha de hipertensión o hipertensión en 48 pacientes (96%). De los resultados de MAPA destacamos presiones diurnas sistólicas y diastólicas de mediana 117,5 mm Hg RIC (111–124) y de 71,5 mm Hg RIC (67–76), respectivamente; nocturnas sistólicas y diastólicas de 107,5 mm Hg RIC (101–114) y de 62 mm Hg RIC (58–66), respectivamente. En cuanto a sobrecargas diurnas sistólicas 11,6% RIC (2,5%–33,3%), diastólicas de 11,25% RIC (5%–23%) y sobrecargas nocturnas sistólicas y diastólicas con medianas de 24,25% RIC (5,6%–36,8%) y 24,5% RIC (15%–42,1%) respectivamente. No se obtuvieron correlaciones estadísticamente significativas entre percentil de IMC/edad y talla/edad con sobrecargas y presiones medias y máximas (coef. Kendall para todos los casos entre -0,1 y 0,1 con $p=NS$). Más investigación es necesaria en el área.

Sin conflicto de interés. No se recibió financiamiento.

Patrocinadores:



Organizadores:



5) Alta detección de Hiperaldosteronismo Primario en incidentomas Suprarrenales con estudio protocolizado de mayor sensibilidad

Baudrand R¹, Olmos R¹, Guarda F¹, San Francisco I², Zuñiga A², Huete A³, Mendez G⁴, ¹Endocrinología, Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile. ²Urología, Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile. ³Radiología, Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile. ⁴Anatomía Patológica, Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile.

Los incidentomas suprarrenales han aumentado en los últimos años, con prevalencias de 3/10%. Sorprendentemente, cohortes clásicas describen Hiperaldosteronismo Primario (HAP) en solo 2-6% de los incidentomas, limitando estudio a pacientes hipertensos o con hipokalemia. El fenotipo del HAP, se ha expandido en la actualidad a sujetos normokalémicos y normotensos, prediciendo riesgo futuro de HTA. Interesantemente, los incidentomas suprarrenales "no funcionantes", tienen mayor riesgo de HTA lo que sugiere el estudio actual es poco sensible y/o incompleto. **Objetivo:** Evaluar la utilidad de la protocolización del estudio de incidentomas, con el objetivo de aumentar la sensibilidad en la detección de HAP. **Metodos:** Se reclutó de forma prospectiva una cohorte de 100 pacientes adultos (edad 56 años, tamaño 25 mm, 15% bilateral, 76% adenomas) con diagnóstico de incidentoma suprarrenal, evaluados en el policlínico de endocrinología. Se estudio todos los casos (hipertensos y normotensos) con aldosterona y actividad de renina plasmática (ARP), previa suspensión de fármacos confundentes y bajo dieta hipersódica. Se definió **screening positivo** ARP < 1 ng/ml/hr), aldosterona no suprimida (> 6 ng/dl) e índice aldosterona/renina > 20, (punto de corte más sensible en guías actuales). Se definió **HAP confirmado** con test de confirmación positivo (sobrecarga oral o infusión salina) y/o respuesta clínica (control de PA) y bioquímica (normalización de ARP) con cirugía o espironolactona. **Resultados:** Del total de pacientes con incidentomas, un 22% (22/100) presentó screening positivo para HAP, (siendo 40% normotensos). De estos pacientes, 12 tienen HAP confirmados (11 adenomas, 1 mielolipoma, 30% normotensos, 0% hipokalemia), 2 confirmación negativa y 8 en control por test límite o pendiente. Nuestros resultados demográficos y proporción adenoma/no adenoma son similares a otras series publicados, lo que excluye un sesgo de selección. **Conclusiones:** Nuestros datos sugieren que un importante porcentaje de pacientes con HAP no estarían siendo detectados ni tratados mediante el estudio habitual de incidentomas suprarrenales dado que la presencia clínica de hipertensión es poco sensible.

6) Evaluación del efecto del extracto de las hojas del Pan de la Fruta (*Artocarpus altalis*) en el daño miocárdico inducido por isoproterenol en ratas

Gamboa M¹, **Ayavire F¹**, Fonseca J M¹, Simirgiotis M², Cifuentes F³, Nwokocha C⁴, Palacios J⁵, ¹Departamento de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Arturo Prat. ²Departamento de Química, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad De Antofagasta. ³Laboratorio de Fisiología Experimental, Instituto Antofagasta, Universidad de Antofagasta. ⁴Department of Basic Medical Sciences, Faculty of Medical Sciences, The University of the West Indies. ⁵Instituto de Etnofarmacología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Arturo Prat. (Sponsored by Javier Palacios Diez)

Introducción: Las hojas del Pan de la Fruta (*Artocarpus altalis*, Parkinson ex F.A.Zorn, Fosberg) son usadas en la medicina tradicional como un remedio anti-hipertensivo. **Objetivo:** Evaluar el efecto protector del extracto acuoso del Pan de la Fruta (AA) sobre el daño cardíaco agudo inducido por isoproterenol (ISO) en ratas. **Materiales y métodos:** Ratas machos y hembras Wistar (200-210 g; 3 meses de edad) fueron tratadas crónicamente por vía oral con extracto acuoso AA. Se dividieron en 5 grupos de 4 ratas cada uno. En un grupo, se indujo daño cardíaco con inyección intraperitoneal de 85 mg/Kg ISO, dos veces en 24 h. En otros 2 grupos se trataron con 50 ó 100 mg/Kg de AA durante 6 días después de ISO. Se realizó electrocardiograma, medición de la presión sanguínea en la cola y de transaminasas (GPT, GOT) en suero. Se realizó análisis histológico miocárdico en cortes teñidos con hematoxilina/eosina. Para determinar los compuestos químicos del extracto acuoso de AA se realizó un HPLC masa. El uso y cuidado de animales siguió la guía del NIH 2013. La comparación entre grupos se realizó con ANOVA, seguido de un test de Bonferroni. **Resultados:** El tratamiento con el extracto acuoso produjo una mejoría de la frecuencia cardíaca (bradicardia) y disminución del intervalo ST en ratas post-daño con ISO. Además, produjo una recuperación del balance simpátovagal. El tratamiento con extracto también disminuyó los niveles de transaminasas (GPT y GOT), y el daño histológico en ventrículos en el grupo de ratas con ISO. La presión arterial media (PAM) no se modificó. Los principales compuestos químicos encontrados en el extracto AA fueron: ácidos orgánicos, con actividad anticolinesterasa, y flavonoides, con capacidad antioxidante. **Conclusiones:** El tratamiento crónico con extracto acuoso AA produce un efecto beneficioso bradicárdico, sin modificaciones de la PAM. También causa una reducción en la liberación de transaminasas, y disminución del daño histológico miocárdico en animales con ISO.

Financiado por la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad Arturo Prat.

Patrocinadores:



Organizadores:



7) Evaluación temprana de disfunción ventricular en mujeres con historia de preeclampsia: Rol del Speckle Tracking

Larrea R¹, Correa P¹, Venegas P¹, Varas-Godoy M¹, Monckeberg M¹, Valenzuela I¹, Palmeiro Y¹, Chaparro A¹, Illanes S E¹, ¹Departamento de Ginecología y Obstetricia, Laboratorio de Biología de la Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Santiago, Chile. Departamento de Cardiología, Clínica Dávila, Santiago, Chile..

Introducción: Preeclampsia (PE) aumenta la prevalencia de alteraciones morfológicas y funcionales del ventrículo izquierdo. Estos cambios pueden persistir después del embarazo aumentando el riesgo de los pacientes a desarrollar hipertensión crónica. Una herramienta utilizada comúnmente en la predicción de enfermedades cardiovasculares es la ecocardiografía transtorácica (TT-EC). Usando TT-EC, pacientes con disfunción ventricular asintomática temprana pueden ser identificados, permitiendo su tratamiento farmacológico a pesar de ser asintomático. Se ha desarrollado una nueva técnica para denominada Speckle Tracking (ST) la cual es más sensible para evaluar las alteraciones funcionales cardíacas antes de que sean clínicamente reconocibles. Actualmente no hay estudios que evalúen la función cardíaca en un corto o largo plazo después del nacimiento en pacientes con historia de PE utilizando el ST. **Objetivo:** Evaluar si el ST puede identificar la disfunción ventricular asintomática temprana en pacientes con antecedentes de PE. **Método:** Estudio caso y control piloto se realizó en la Clínica Dávila. 14 pacientes que tuvieron su parto fueron reclutados. 6 pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa (sPE), 4 preeclampsia moderada (mPE) y 4 controles. Un año después del parto se evaluó el índice ST. **Resultados:** El análisis muestra que los pacientes con antecedentes de PE disminuyen el índice ST en comparación con las mujeres sin historia de PE, sin significancia estadística ($p = 0,0729$). Separando por gravedad de PE los datos muestran de diferencias significativas en el índice de ST de las mujeres con mPE ($p = 0,0286$), pero no con sPE ($p = 0,3905$), en comparación con los controles. **Conclusión:** Las mujeres con historia de PE y con disfunción ventricular asintomática mostraron disminución del índice ST. El análisis de ST podría ser una buena técnica para identificar si las mujeres con historia de PE pueden desarrollar disfunción cardíaca.

8) Adición de ARN mensajero del Lactogeno Placentario humano como marcador de disfunción placentaria podría mejorar la predicción de preeclampsia durante el primer trimestre del embarazo

Varas-Godoy M¹, Monteiro L¹, Correa P¹, Monckeberg M¹, Valenzuela I¹, Chaparro A¹, Acuña S¹, Palmeiro Y¹, Hill C¹, Illanes S E¹, ¹Departamento de Ginecología y Obstetricia, Laboratorio de Biología de la Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

Introducción: Preeclampsia (PE) es un trastorno que complica el 5-7% de los embarazos. Muchos métodos han intentado predecir PE sin lograr tasas de detección exitosas. La placenta es crucial en la patogénesis de la PE, y el ARN mensajero de hPL (hPL-ARNm), una hormona producida por la placenta, puede ser detectado en el plasma en los tres trimestres del embarazo. **Objetivo:** Evaluar si la adición del hPL-ARNm mejora la predicción de PE durante el primer trimestre del embarazo. **Método:** Se realizó un estudio caso-control a partir de una cohorte prospectiva de mujeres a las 11-14 semanas de embarazo, donde se seleccionaron los casos (PE moderada (mPE) y PE severa (sPE)) y los controles. Características clínicas (edad materna, antecedentes de hipertensión, la presión arterial y el índice de pulsatilidad de la arteria uterina (UtAPI)) fueron medidos. ARN y proteína total se aislaron a partir del plasma, y los niveles de hPL-ARNm y factor de crecimiento placentario (PIGF) se midieron mediante RT-qPCR y ELISA respectivamente. **Resultados:** Las mujeres con un embarazo normal presentaron características clínicas similares en el primer trimestre del embarazo en comparación con las mujeres que desarrollaron mPE. Sin embargo, las mujeres que desarrollaron sPE tenían mayor peso materno y presión arterial en comparación con el grupo control (valor de $p < 0,05$). UtAPI, y los niveles PIGF no tuvieron diferencias entre los grupos. Los niveles de hPL-ARNm fueron menores en los pacientes que se desarrollarían mPE (valor de $p < 0,007$) y sPE ($p < 0,019$). **Conclusión:** Los niveles de hPL-ARNm disminuyen a las 11-14 semanas en los pacientes que van a desarrollar PE. hPL-ARNm podría mejorar la predicción de PE en el primer trimestre del embarazo cuando se incluye en los modelos multiparamétricos.

Patrocinadores:



Organizadores:



9) RESULTS TO 10 YEARS (2004-2014) OF CARDIOVASCULAR HEALTH PROGRAM (CHP) IN THE EAST METROPOLITAN HEALTH SERVICE (EMHS) OF SANTIAGO, CHILE.

Lorca E¹, Orellana I², Soto V³, Bezanilla C G², ¹medicina interna oriente, medicina, Universidad De Chile. ²ciclo vital y atención primaria de salud servicio de salud metropolitano oriente. ³policlínico de hipertension arterial y salud cardiovascular, hospital del salvador, servicio de salud metropolitano oriente.

The Cardiovascular Health Program is an important strategy of the Chilean Ministry of Health since 2004, which was established as a national program to reduce morbidity and mortality associated with cardiovascular disease. To implement the CHP in our EMHS, different educational, monitoring and therapeutic interventions were developed during this period. Our goal is to present the results of 10 years of implementation of the program and local strategies. Descriptive longitudinal study of patients admitted and followed-up in the CHP -EMHS between 1/ July/2004 until to 31/12/2014. The most important strategies applied were standardized scheme of pharmacological treatment of hypertension, type STITCH since 2010; education of the health teams and patients in early insulinization since 2010; implementation of the anti-tobacco law since 2008; detection and diagnosis of Chronic Kidney Disease (CKD) since 2010. Data were obtained every 6 months from the compulsory registration (REM-14) of the CHP-EMHS sent by PHC centers (18). The information was processed in statistical software GraphPad 6.1. The assigned population EMHS, who enlisted in the CHP, increased 18 to 24% between 2004-2014. With the strategies implemented an increase in BP control in 32% of patients was obtained (39% to 71,8%) ; better metabolic control of diabetics by 23.2% (25,7% to 48,9%), a decrease in smoking prevalence of 28.9% secondary to anti-tobacco law; and an increase in detection and diagnosis of CKD in high-risk groups, with a prevalence of 39.5% in 2014. There not being a specific strategy to tackle obesity, increased prevalence of 6% is observed during the decade. Compared with patients who are not in such CHP, enrolled patients have 1/3 of mortality than those who are not enrolled in the program. **Conclusions.** Patients enrolled and followed-up in the CHP of the EMHS, have improved control and cardiovascular mortality, compared to those who are not in the program. The implementation was successful using known and proven strategies that combine education, adherence and standardized treatment of cardiovascular diseases.

10) Inducción de autofagia por Angiotensina II favorece la diferenciación de las células musculares lisas vasculares

Mondaca-Ruff D¹, García-Miguel M¹, Norambuena-Soto I¹, Cartes-Saavedra B¹, Núñez-Soto C¹, Sanhueza-Olivares F¹, Riquelme J¹, Lavandero S¹, Chiong M¹, ¹ACCDiS, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

Las células musculares lisas vasculares (CMLV) son un componente fundamental de los vasos sanguíneos y juegan un papel importante en el funcionamiento y regulación del tono vascular. En patologías que afectan el tono vascular como la hipertensión arterial (HTA), estas células cambian su fenotipo, pasando desde uno contráctil a uno sintético. El fenotipo sintético se caracteriza por ser proliferativo, migratorio y reducir la síntesis de proteínas de la maquinaria contráctil. Dentro de los reguladores de la integridad y tono vascular, angiotensina II (Ang II) es uno de los péptidos vasoactivos más importante. En la HTA, Ang II aumenta sus niveles, promoviendo una potente acción vasoconstrictora y remodeladora vascular. El equilibrio entre la síntesis y degradación de proteínas es de vital importancia en la regulación del fenotipo vascular. La autofagia es un proceso degradativo en el cual contenido citoplasmático, incluyendo organelos y proteínas, son secuestrados en vesículas de doble membrana y fusionados con lisosomas para su degradación y eventual reciclado de las moléculas resultantes. En este trabajo evaluamos si la Ang II induce el cambio fenotípico de las CMLV dependiente de autofagia. Para ello CMLV de aorta, línea celular A7r5 se estimularon con Ang II. La autofagia se evaluó mediante conversión de LC3-I a LC3-II. Se cuantificó el flujo autofágico con tratamiento con cloroquina y niveles de las proteínas contráctiles SMA y calponina. Las células A7r5 tratadas con Ang II por 24 h presentaron un aumento de los marcadores de autofagia respecto a los controles. El uso de cloroquina permitió confirmar que el aumento de LC3-II se debió a una activación del flujo autofágico. El tratamiento de las células A7r5 con Ang II indujo la desdiferenciación de estas células, determinado por la disminución de SMA y calponina, proteínas contráctiles características del fenotipo contráctil. Estos resultados sugieren que Ang II induce autofagia y desdiferenciación de las VSMCs.

Fondecyt 1140329, FONDAPE 15130011. Beca Conicyt (21130337).

Patrocinadores:



Organizadores:



11) Proyecto Global Tratamiento Estandarizado de la Hipertensión Arterial en Chile. Diseño de la Implementación

Paccot M¹, Escobar MC², Espinoza M³, Lorca E⁴, Michea L⁴, del Águila R². ¹MINSAL, ²OPS, ³Pontificia Universidad Católica, ⁴Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Introducción: En Chile, 39,0% de las personas de 25 y más años tiene hipertensión arterial (HTA), principal factor de riesgo de las Enfermedades Cardiovasculares (ECV). Aunque disponemos de medicamentos efectivos, solo 16,5% de los hipertensos logra el control de la presión arterial (PA). En las personas inscritas en el Programa de Salud Cardiovascular (PSCV) la tasa de control alcanza 65%. Experiencias internacionales reportan tasas de control de 90% con la implementación de estrategias estandarizadas.

Se ha diseñado una nueva estrategia de tratamiento que será implementada y evaluada en Centros de Salud Familiar (CESFAM) del Servicio de Salud Metropolitana Sur Oriente (SSMSO), como parte de un *Proyecto Global* liderado por OPS. El objetivo es mejorar las tasas de control de la HTA en el PSCV mediante la implementación de una estrategia estandarizada. **Método:** La estrategia terapéutica estandarizada de diagnóstico incluye, además del perfil de PA, el monitoreo ambulatorio de la PA (MAPA). Los hipertensos diagnosticados con MAPA inician tratamiento con dosis bajas de un medicamento en combinación a dosis fija (amlodipino+valsartán) en un solo comprimido. La enfermera controlará al paciente cada 4 semanas y ajustará el tratamiento según protocolo, hasta lograr la meta. La frecuencia de seguimiento posterior será según riesgo cardiovascular. El nuevo esquema, aprobado por el comité de ética, será implementado en dos CESFAM del SSMSO. **Análisis:** Se realizará un estudio observacional analítico de una cohorte prospectiva con 12 meses de seguimiento para evaluar la efectividad, seguridad y costo-beneficio de la estrategia. Se evaluará la meta de control de PA a los 3, 6 y 12 meses desde el ingreso, la cobertura del tratamiento durante 24h con MAPA, adherencia, consultas en servicios de urgencia, hospitalizaciones y defunciones. Los resultados serán comparados con los de dos CESFAM no expuestos, que seguirán las recomendaciones del PSCV.

Investigadores

Dra. Mélanie Paccot, Investigador principal, MINSAL
Dra. María Cristina Escobar, OPS
Dr. Manuel Espinoza, Pontificia Universidad Católica
Dr. Eduardo Lorca, Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Dr. Luis Michea, Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Dr. Roberto del Águila, OPS

12) El rol de FOXM1 en el desarrollo normal de la placenta

Monteiro L¹, **Cubillos S¹**, Varas-Godoy M¹, Acuña S¹, Illanes S E¹, ¹Departamento de Ginecología y Obstetricia, Laboratorio de Biología de la Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

Introducción: El desarrollo placentario juega un papel central en el resultado del embarazo, donde la invasión del trofoblasto es un componente fundamental de la placentación humana. Sin embargo, las redes transcripcionales responsables de controlar la invasión del trofoblasto no están bien definidas. Los trofoblastos se comparan a células tumorales debido a su capacidad de proliferar, invadir y exhibir similares patrones de expresión génica. Por lo tanto, genes transcripcionales asociados con la metástasis del cáncer y la invasión del trofoblasto también puede ser compartida. El factor de transcripción FOXM1, es uno de los pocos genes sobreexpresados durante el desarrollo temprano del cáncer, y posiblemente se ajusta a este escenario. **Objetivo:** Evaluar el papel de FOXM1 en el desarrollo normal de la placenta. **Método:** Se evaluó la expresión de FOXM1 en placentas de ratas Sprague Dawley preñadas sacrificadas entre E14-E20. Proteínas y ARN total fueron aisladas desde las placentas, y la expresión proteica y génica fueron analizados por Western blot y qPCR respectivamente. La proliferación y migración de trofoblastos fueron evaluadas en células JEG3 después del silenciamiento de FOXM1 en condiciones de oxígeno 21, 8 y 3%. **Resultados:** FOXM1 se expresa durante comienzos y a mediados de la gestación y su expresión disminuye a medida que aumenta la edad gestacional. El silenciamiento de FOXM1 resultó en una reducción significativa de la migración al 21, 8 y 3% de O₂, mientras que solo ralentiza la proliferación de las células JEG-3 al 21% de O₂, pero no al 8 o 3% de O₂. **Conclusiones:** Nuestros datos son un indicio de que FOXM1 modula la migración del trofoblasto pero no afecta el potencial proliferativo al 8 y 3% de O₂, que coincide con la tensión de oxígeno en la placenta durante el embarazo temprano. Los resultados de placentas de ratas indican que FOXM1 puede desempeñar un papel en eventos de placentación temprana.

Patrocinadores:



Organizadores:



13) Efecto vasodilatador e hipotensor de *Xenophyllum poposum* (Popusa).

Cifuentes F¹, Kuzmich J¹, Muñoz F¹, Vega J L¹, Paredes A², Morales G², **Palacios J³**, ¹Laboratorio de Fisiología Experimental, Instituto Antofagasta, Universidad De Antofagasta. ²Laboratorio de Química Biológica, Instituto Antofagasta, Universidad De Antofagasta. ³Instituto de Etnofarmacología, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Arturo Prat. (Sponsored by Fredi Cifuentes Jorquera)

Introducción: Popusa, *Xenophyllum poposum* (Phil.) V.A. Funk, es utilizada tradicionalmente como planta medicinal por las comunidades Atacameñas. Al igual que la Chachacoma, es empleada como remedio contra el mal de altura. **Objetivo:** Caracterizar la respuesta vasodilatadora e hipotensora del extracto acuoso e hidroalcohólico y de metabolitos secundarios. **Metodología:** En ratas machos Sprague-Dawley (3-4 meses), se registró la capacidad vasodilatadora del extracto y metabolitos con transductores de tensión isométricos conectados a PowerLab 8/30. El extracto se disolvió en Ringer Krebs, y los metabolitos previamente en DMSO para después diluir en Ringer Krebs. Se adicionaron al baño de órganos dosis acumulativas del extracto (0.001-1000 µg/mL) o de los metabolitos (10^{-9} - 10^{-4} M) en anillos aórticos precontractados con fenilefrina (10^{-6} M). Para el estudio del efecto hipotensor en ratas y ratones anestesiados se registró la presión carotídea con catéter PE-50 heparinizado conectado a transductor TSD104A y catéter PE-10 en ratones. El extracto se administró por vía femoral. El uso y cuidado de animales siguió la guía del NIH 2013. El análisis estadístico ANOVA, seguido de test de Bonferroni. **Resultados:** Se aislaron siete metabolitos y se identificó su estructura utilizando técnica espectroscópica de 1D, 2D RMN y HPLC masa. El extracto presentó un claro efecto miorelajante dosis dependiente, EC₅₀ de 96 µg/mL. Todos los metabolitos aislados presentaron distinta capacidad miorelajante, y sólo 2 vasodilataron 100% a dosis máxima. El extracto produjo una reducción de la PAM: 87, 83, 75 y 58 mmHg para concentraciones de 5, 10, 20 y 40 mg/Kg, respectivamente. Paralelamente se observó una reducción de la onda P del ECG, aumento del intervalo R-R, abolición de la onda P con aparente cambio de ritmo sinusal a nodal y aparición de extrasístoles auriculares con evidente bradicardia durante el efecto máximo. Efectos cardiovasculares similares se observaron en ratones normotensos, después de 1 hora, pero no en ratones hipertensos en modelo de angiotensina II. **Conclusiones:** El extracto y los metabolitos poseen propiedad miorelajante dosis-dependiente, hipotensora, bradicárdica, pero sin capacidad antihipertensiva.

Financiado por Vicerrectoría de Investigación Universidad de Antofagasta.

14) En hipertensión arterial experimental los niveles de activación de Rho kinasa en leucocitos circulantes reflejan su nivel de activación cardiovascular

Jalil J¹, Fierro C¹, Mancilla C¹, Moya J¹, Molina C¹, Veliz S¹, Ocaranza M P¹, ¹Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile.

La activación de la vía de señalización intracelular de RhoA/Rho kinasa (ROCK) tiene un rol importante en la patogenia de la enfermedad hipertensiva al producir vasoconstricción y remodelado cardíaco, vascular y renal. En humanos la activación de ROCK se determina en leucocitos circulantes (GB). Hemos observado previamente aumento significativo de la actividad de ROCK en GB en pacientes hipertensos (HTA), la que es aún mayor en presencia de hipertrofia ventricular izquierda. Sin embargo, existe poca información respecto del significado de esta activación en GB. Evaluamos aquí simultáneamente el grado de activación de ROCK en GB y en tejido cardiovascular en ratas hipertensas con la hipótesis de que en la HTA su activación en GB refleja su nivel de activación cardiovascular. **Métodos:** ratas hipertensas (modelo DOCA-sal-uninefrectomizadas) recibieron el inhibidor de ROCK fasudil (100 mg/Kg/día) o vehículo durante 3 semanas después de lo cual fueron eutanasiadas. Se determinó activación de ROCK en GB, en pared de aorta y en el ventrículo izquierdo midiendo fosforilación (f/t) de MYPT-1 (fosfatasa de la cadena liviana de miosina) y de ERM (ezrina-radizina-moesina), sustratos directos de ROCK, por Western blot. Además se determinó el nivel de fosforilación de p38-MAP kinasa y los niveles del factor de transcripción p65-NF-kB, moléculas pro-remodelado cardiovascular, río abajo de ROCK. **Resultados:** Con respecto al grupo Sham, en el grupo DOCA los niveles de MYPT1-f/t en GB, VI y Aorta fueron significativamente mayores en 300, 285 y 39%, respectivamente ($p<0.05$) y los de ERM-f/t en 249, 75 y 46%, respectivamente ($p<0.05$). Los niveles de p38-MAPK-f/t estuvieron significativamente más elevados en 217, 45 y 39% en GB, VI y Aorta, respectivamente ($p<0.05$) y los de p65-NF-kB en 200, 84 y 50%, respectivamente ($p<0.05$). No se observaron diferencias entre los grupos DOCA+Fasudil y Sham. **Conclusiones:** en la HTA experimental la activación de ROCK en GB refleja claramente su nivel de activación en tejido cardiovascular, lo que tiene posibles implicancias pronósticas y terapéuticas.

Fondecyt 1121060

Patrocinadores:



Organizadores:



15) La autofagia inducida por TNF- α regula el cambio de fenotipo de las células de musculo liso vascular

Norambuena-Soto I¹, Garcia-Miguel M¹, Mondaca-Ruff D¹, Car-tes-Saavedra B¹, Morales P E¹, Núñez-Soto C¹, Sanhueza-Oli-vares F¹, Riquelme J¹, Mellado R¹, Chiong M¹, ¹ACCDiS, Departa-mento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

La desdiferenciación de las células de musculo liso vascular (CMLV) desde un fenotipo contráctil a uno proliferativo y migra-torio es un paso importante en la progresión de las enfermeda-des cardiovasculares, específicamente en aterosclerosis. Esta es una enfermedad que cursa con un componente inflamatorio cró-nico que cuenta con la presencia del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en la placa aterosclerótica. Además, se ha observado que las CMLV en la placa aterosclerótica presentan un aumento de la autofagia, un mecanismo de degradación de organelos y proteí-nas. Sin embargo, se desconoce si TNF- α es capaz de producir la desdiferenciación de las CMLV, y si es necesaria la autofagia para este cambio de fenotipo. Se estimularon CMLV de aorta de rata, células A7r5, con TNF- α 100 nM. TNF- α indujo autofagia determinado por un incremento de los niveles de LC3-II y dismi-nución de p62 desde las 24 h de tratamiento. TNF- α indujo des-diferenciación de las CMLV, determinado por una disminución de proteínas contráctiles α -SMA y SM22 y un aumento de proteínas de matriz extracelular (MEC) osteopontina y colágeno. Además, TNF- α indujo proliferación de las CMLV evaluado por incorpora-ción de [³H]-Timidina y ensayo de MTT, y migración, mediante ensayo de herida y de Transwell. Por último, cuando se inhibió la autofagia usando un siRNA para Beclin1, la desdiferenciación de las CMLV inducida por TNF- α se inhibió. En este estudio se mostró que TNF- α induce la desdiferenciación de las CMLV de una forma dependiente de autofagia.

Fondecyt 1140329, FONDAP 15130011

16) Un alto consumo de sal afecta la expresión de microRNA asociado a la expresión de HSD11B2 en población pediátrica

Tapia-Castillo A¹, Lizama J², Valdivia C², Ortiz D², Campino C², Allende F³, Solari S³, García H⁴, Martínez-Aguayo A⁴, Vecchiola A², Repetto G¹, Baudrand R², Fardella C², Carvajal C², ¹Genética y Genómica, Medicina, Universidad Del Desarrollo. ²ENDOCRINO-LOGIA, MEDICINA, Pontificia Universidad Católica De Chile. ³Ser-vicio de Laboratorios Clínicos, MEDICINA, Pontificia Universidad Católica De Chile. ⁴PEDIATRÍA, MEDICINA, Pontificia Universidad Católica De Chile. (Sponsored by Cristian Andres Carvajal Maldo-nado)

Estudios previos indican que una alta ingesta de sal en sujetos con déficit parcial de la enzima 11 β -hidroxisteroide deshidroge-nasa tipo 2 (HSD11B2) inducen una activación no regulada del receptor de mineralocorticoides por glucocorticoide y responden con un aumento en la presión arterial (PA). El déficit parcial de 11 β -HSD2 podría ser regulado negativamente por microRNAs. La expresión de tales microRNA puede ser evaluada en exoso-mas urinarios, los cuales son nanovesículas de membrana libera-das para comunicación celular y que podrían dar cuenta del esta-do fisiológico de las células de origen. **Objetivo:** Evaluar si la alta ingesta de sal se asocia con la expresión de microRNA blancos de 11 β HSD2 en exosomas urinarios y determinar su asociación con variables bioquímicas en sujetos pediátricos. **Sujetos y Mé-todos:** Se estudiaron 51 niños (promedio de edad 13 años). Se realizó una encuesta alimentaria para determinar el consumo de Na/día. Se calculó el índice de PA sistólica y diastólica (iPAS&i-PAD) usando PA observada/percentil 50 según sexo, edad y ta-lla. Se determinó en sangre cortisol, cortisona, aldosterona, ac-tividad de renina plasmática. Se aisló exosomas y su contenido RNA en orina matinal. Se identificaron 4 microRNA (miR-488/miR-615/miR-1205/miR-494) con capacidad de unión al 3'UTR del gen HSD11B2 y se evaluó su expresión mediante ensayos Taqman-qPCR. Las asociaciones se analizaron por rho de spe-arman ($p < 0,05$). **Resultados:** De los 4 microRNA estudiados solo la expresión del miR- 1205 se asoció positivamente con una alta ingesta de sodio ($Rho=0,4$; $p=0,03$), iPAS ($Rho=0,39$; $p=0,05$), cortisol sérico ($Rho=0,49$; $p=0,01$) y razón cortisol/cortisona ($Rho=0,55$; $p=0,03$). miR-1205 se asocio negativamente con al-dosterona sérica ($Rho=-0,41$; $p=0,04$). No observamos asociación entre miR-1205 con cortisona. **Conclusión:** Nuestros resultados muestran que una mayor ingesta de sal se asocia a mayor expre-sión de miR-1205 en exosomas urinarios, junto con un aumento de la razón cortisol/cortisona y la PA, sugiriendo que la actividad de la 11 β HSD2 puede verse afectada epigenéticamente por el consumo de sal, a través de mecanismos que involucran la ex-presión de miRNAs específicos.

CONICYT-FONDECYT 1150437, 1160836, 1160695; CONI-CYT-FONDEQUIP EQM150023; SOCHED 2015-10; CORFO 13CTI-21526-P1 y IMII P09/016-F (ICM).

Patrocinadores:



Organizadores:



17) Deleción del receptor de (pro)renina en el tubulo colector renal atenúa la respuesta hipertensiva y la actividad del canal ENaC renal en ratones hipertensos infundidos con angiotren-sina II

Gonzalez A A¹, McDonough A², Pochynyuk O³, Ichihara A⁴, Prieto M⁵, ¹Instituto de Quimica, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Católica De Valparaíso. ²Keck School of Medicine of USC Keck School of Medicine of USC, Los Angeles, CA. ³University of Texas Health Science Center at Houston, TX University of Texas Health Science Center at Houston, TX. ⁴Department of Medicine Tokyo Women's Medical University. ⁵Physiology Tulane University. (Sponsored by Alexis Gonzalez)

En hipertensión angiotensina II (Ang II)-dependiente existe un aumento patológico intrarrenal de Ang II, además de un aumento en la expresión de prorenina, renina, y el receptor de prorenina (PRR) en el túbulo colector (CD), lo que permitiría la activación de PRR por parte de prorenina y renina. La unión de prorenina y renina a PRR favorece la formación distal Ang I y II. Por su parte la Ang II aumenta la reabsorción de Na⁺ por activación directa del canal de sodio epitelial (ENaC) en el CD renal. Nuestra hipótesis es que el PRR en CD contribuye a la regulación de la presión arterial (PA) mediante el aumento de la formación intratubular de Ang II y la regulación de distal del transporte de Na⁺. Generamos un ratón knockout sitio-específico el cual no expresa el PRR en el CD (CDPRR-KO). En éste ratón evaluamos la PA, el balance de sodio, y la función de los transportadores de Na⁺ distales. Los ratones knockout mostraron PA más baja, baja osmolaridad urinaria, excreción fraccional mayor Na⁺, y mayor el flujo urinario, junto con menores niveles de Ang II en la orina. Después de 14 días de infusión de Ang II (400 ng / kg / min), los ratones KO-CDPRR mostraron respuestas atenuadas de alza de presión sistólica en comparación con los ratones normales, a pesar de que ambos expresaron niveles similares de los transportadores NCC, NCC pS71 total y de αENaC y γENaC. La Ang II estimuló la actividad del ENaC sin embargo su probabilidad de apertura y el número de canales activos fue menor que en los controles. Los ratones knockout mostraron menor renina en la orina. Estos datos sugieren que el PRR tiene un rol en el transporte de Na⁺ distal en el cual la actividad catalítica de la renina tubular es favorecida por la unión al PRR generando Ang II intratubular y la activación de ENaC.

18) Efecto cardiovascular y metabólico del tratamiento oral crónico con ácido ascórbico y un derivado de naftoquinona en rata

Fonseca J M¹, Ayavire F¹, Gamboa M¹, Benites J¹, Estela C¹, Cifuentes F², Palacios J¹, ¹Departamento de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Arturo Prat. ²Instituto Antofagasta Universidad De Antofagasta. (Sponsored by Javier Palacios Diez)

Introducción: El uso de antitumorales derivados de naftoquinonas podría presentar cardiotoxicidad y alteraciones metabólicas.

Objetivo: Evaluar el efecto cardiovascular y metabólico del ácido ascórbico y un derivado de naftoquinona (2-(4-hidroxifenil) amino-1,4-naftoquinona; **Q7**). **Materiales y métodos:** Ratatas hembras inmaduras Wistar (150-190 g; 2 meses de edad) fueron tratadas con **Q7** (10 mg/Kg peso corporal) y **Q7** más ácido ascórbico (1 mg **Q7**/100 mg ácido ascórbico por Kg peso corporal), crónicamente durante 20 días por vía oral. Se realizó electrocardiograma en DII, ensayos bioquímicos (perfil lipídico, transaminasas), test de tolerancia a la glucosa, y ensayos de citotoxicidad, captación de glucosa y ATP en cultivo celular de aorta de rata. El uso y cuidado de animales siguió la guía del NIH 2013. La comparación entre grupos se realizó con una prueba t Student o ANOVA. **Resultados:** El tratamiento crónico con **Q7** alteró el electrocardiograma (ECG), aumentando la frecuencia cardiaca, sin aumentar las transaminasas. Por otro lado, **Q7** disminuyó la vasodilatación en anillos aórticos de rata. El tratamiento crónico con **Q7** más ácido ascórbico produjo hipotensión. En animales tratados crónicamente con **Q7**, aumentó los niveles de triglicéridos, el peso corporal, sin alteración de la glicemia. La pre-incubación con **Q7** (10⁻⁵ M) disminuyó la producción de ATP en células A7r5. No se observó citotoxicidad en células endoteliales, y sólo leve citotoxicidad en células A7r5. **Conclusiones:** El tratamiento crónico con **Q7** aunque no produce una importante cardiotoxicidad, sí altera el ECG y reduce la función vascular. Además, produce un aumento del peso corporal y una disminución del metabolismo de lípidos en la rata. La administración de ácido ascórbico en ratas tratadas con **Q7** presentaría un efecto cardioprotector.

Financiado por la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad Arturo Prat

Patrocinadores:



Organizadores:



19) LA VÍA RhoA/ROCK ESTÁ ASOCIADA AL INCREMENTO EN LOS NIVELES DE CX-43 EN EL MODELO DE DAÑO RENAL POR INFUSIÓN CON ANGIOTENSINA II.

Gomez G¹, Saez J C¹, Velarde V¹, ¹Fisiología, Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica De Chile.

Introducción: La incidencia y prevalencia de la Insuficiencia renal crónica (IRC) que resulta de la pérdida progresiva e irreversible de las funciones renales, ha ido en aumento a nivel mundial. La vía RhoA/ROCK juega un rol importante en la fisiopatología renal. En varios modelos de daño renal hipertensivos, Fasudil, un inhibidor de esta vía, ha prevenido el daño. Puesto que la función renal debe estar bien coordinada, es razonable considerar que la comunicación celular a través de canales formados por conexinas (Cxs), cumplan una función importante. Es sabido que los niveles de Cx43 varían en diferentes modelos de daño renal, sin embargo, se desconoce su relación con la IRC, y tampoco se conoce la vía de señalización que pudiera conectar ambos eventos, o su relación con la actividad de los canales formados por Cxs en el tejido renal. **Objetivo:** Considerando lo anterior, proponemos que: "En el modelo de daño renal inducido por infusión con Angiotensina II, la vía RhoA/ROCK se activa y afecta los niveles proteicos de Cx43, lo que contribuye al daño renal". **Métodos:** Para evaluar esta hipótesis, las ratas (n=10) se hicieron hipertensas por infusión con Angiotensina II (AII, 160 ng/min) durante 6 semanas. A las 2 semanas de infusión con AII, se seleccionó un grupo de ellas (n=6) que fueron tratadas con Fasudil (100 mg/Kg/día) durante 4 semanas. La presión arterial sistólica (PAS) se midió semanalmente. Se evaluó la función renal a partir de la razón proteinuria/creatininuria (UProt/UCrea). Se evaluaron diferentes marcadores de daño renal: Col III y ED-1. Se midió el Estrés Oxidativo (EO) a partir de la medición de TBARS. Por western blot se midieron los niveles proteicos de Cx43 y la actividad de la vía RhoA/ROCK. **Resultados:** En ratas tratadas con AII y Fasudil, a pesar de mantener elevada la PAS, la razón (UProt/UCrea), los marcadores de daño, EO, los niveles de Cx43 y la actividad de la vía RhoA/ROCK, se mantuvieron bajos, cercanos a los niveles control, comparados con las ratas tratadas con AII. **Conclusiones:** Por lo tanto, se concluye que el daño renal se relaciona directamente con la actividad de la vía RhoA/ROCK, y con un aumento en los niveles proteicos de Cx43.

PROYECTO FONDECYT 1150291; PROYECTO PUENTE VRI UC 20/2013

20) Efecto de la administración posnatal de melatonina sobre la estructura cardíaca en hipertensión pulmonar arterial del recién nacido

Cantariño R¹, González-Candia A², Herrera Vidal E², ¹Fisiopatología, Medicina, Universidad De Chile. ²Programa de Fisiopatología, Medicina, Universidad De Chile.

Introducción. En la Hipertensión Arterial Pulmonar Persistente del Recién Nacido (HAPRN) existen cambios morfológicos a nivel cardiopulmonar que se asocian a una alta morbilidad neonatal. Específicamente existe una hipertrofia maladaptativa del ventrículo derecho (VD). Actualmente, el estándar terapéutico se enfoca únicamente en revertir la vasoconstricción pulmonar. Melatonina ha mostrado revertir el remodelamiento vascular pulmonar en HAPRN, sin embargo, su rol en las alteraciones cardíacas presentes en ésta no ha sido estudiadas previamente.

Metodología. En un modelo de oveja gestado y nacido en hipoxia de altura (3600 m) se establecieron dos grupos, control (CN, n=5) y tratado (MN, n=5), a los cuales se les administró vehículo (EtOH 1,4%) y melatonina (1 mg/kg/día) por 7 días respectivamente. Posterior eutanasia, se realizó la medición del área de la pared, cavidad y volumen del VD, y área del septum interventricular. Ambos grupos se compararon mediante prueba de t, considerando un p < 0,05 como diferencia significativa. Protocolo aprobado por Comité de Bioética sobre investigación en animales Universidad de Chile y por el Comité asesor de Bioética de FONDECYT

Resultados. Al final del tratamiento, el grupo MN evidenció una menor área de la pared del VD (MN 1,733 ± 0,09031 vs CN 2,553 ± 0,09887, p < 0,0001) y del septum interventricular (MN 1,414 ± 0,09537 vs CN 2,117 ± 0,07360, p < 0,0001).

Discusión. En la HAPRN se evidencia una hipertrofia del VD a nivel de su pared libre y del septum interventricular. En este estudio, la administración posnatal de melatonina en neonatos de oveja gestados y nacidos en altura muestra una reversión de estos cambios, acercándose a un patrón morfológico ventricular posnatal normal. Estos hallazgos, previamente no descritos, sientan las bases para futuros estudios sobre los mecanismos de acción de melatonina en la fisiopatología de la HAPRN, además de ser un avance en la propuesta de su uso clínico.

Conclusión. Melatonina revierte el remodelamiento ventricular derecho en la HAPRN.

Financiado por FONDECYT 1110595 & 1151119

Patrocinadores:



Organizadores:





II Congreso Chileno de Hipertensión Arterial

Organiza la Sociedad Chilena de Hipertensión



Patrocinadores:



Organizadores:



BLOX[®]

CANDESARTAN - CILEXETILO / SAVAL

- **Solo o en combinación con diurético, es el único candesartán en el mercado con todas las presentaciones para la titulación de la terapia**
- **Antihipertensivo con calidad SAVAL 100% GMP**



invi^{ma}



Laboratorios SAVAL

Material promocional exclusivo para médicos cirujanos y químicos farmacéuticos.
Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en www.saval.cl
y/o a través de su representante médico.

www.saval.cl

SAVAL

Unidad | **Cardiometabólica**

Ampliando el acceso
a la calidad

Antihipertensivos ARA II

Blox®
Blox®-D
Valax®
Valax®-D
Valaxam®
Valaxam®-D

Antagonista del Calcio

Ampino®

Betabloqueadores

Pertium®
Dualten®
Eurocor®
Eurocor®-D
Eurocor®-AM

Inhibidores ECA

Enalten®
Enalten®-D
Enalten®-DN

Diuréticos

Hidrium®

Estatinas

Rux®
Lowden®
Lovacol®

Antiobesidad

Obexol®

Antiagregante Plaquetario

Eurogel®



invimä



Laboratorios SAVAL

Material promocional exclusivo para médicos cirujanos y químicos farmacéuticos.
Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en www.saval.cl
y/o a través de su representante médico.

www.saval.cl

SAVAL