

Estenosis de arteria renal no sospechada en pacientes con arteriopatía periférica: prevalencia, significado clínico y factores de riesgo asociados

R, Marín*, C. Díaz Corte*, J. Cosío**, E. Rodríguez**, A. Barreiro***, J. E. Estevan*** y J. Alvarez Grande*

*Servicio de Nefrología. **Servicio de Radiología Vascul. ***Servicio de Cirugía Vascul. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

RESUMEN

Objetivos: Conocer la prevalencia de la estenosis de arteria renal (EAR) en pacientes con arteriopatía periférica y verificar el significado clínico de esta asociación.

Métodos: Entre el 1/XI/93 y el 30/IV/95 se analizó prospectivamente la posible presencia de EAR en las angiografías digitales realizadas a 418 enfermos consecutivos que ingresaron en el hospital con enfermedad arterial periférica grave. En cada paciente se determinó la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular —hipertensión arterial (HTA), diabetes, tabaquismo, dislipidemia e hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI)—, la creatinina sérica (Cr) y la intensidad de las lesiones arteriales periféricas por criterios radiológicos —grados I a III—. Asimismo, se investigó la presencia de otra patología cardiovascular asociada (cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular). El grupo con EAR se comparó con un grupo control constituido por el resto de pacientes que no tenían esta complicación.

Resultados: De los 418 enfermos, 114 (27%) presentaban EAR, siendo en 84 unilateral (74%) y bilateral en 30. Los pacientes con EAR tenían mayor edad (72 ± 10 vs 65 ± 12 , $p < 0,001$), mayor prevalencia de HTA (59% vs 36%, $p < 0,001$) y lesiones arteriales periféricas más graves —grado III— (66% vs 38%, $p < 0,001$). La \bar{x} de Cr en el grupo con EAR fue de $1,44 \pm 0,5$ vs $1,21 \pm 0,3$ en el control ($p < 0,001$). No se observaron diferencias en la prevalencia de dislipidemia, diabetes o tabaquismo. Los pacientes con EAR tuvieron mayor prevalencia de cardiopatía isquémica (26% vs 13%, $p < 0,01$) y de HVI (25% vs 13%, $p < 0,05$). Tras el análisis multivariante persistieron como factores pronósticos la edad y la asociación con HTA, arteriopatía grado III y presencia de cardiopatía isquémica.

Conclusiones: 1) Existe una prevalencia importante de EAR no conocida en pacientes con arteriopatía periférica. 2) Hay una relación directa de dicha EAR con la edad, la presencia de HTA, la intensidad de la arteriopatía, el grado de insuficiencia renal y la existencia concomitante de cardiopatía isquémica. 3) El estudio angiográfico de los enfermos con arteriopatía periférica grave debería incluir la visualización del árbol arterial renal.

Palabras clave: **Estenosis de arteria renal. Arteriopatía periférica. Hipertensión vasculo-renal. Nefropatía isquémica.**

Recibido: 12-VII-96.

En versión definitiva: 8-XI-96.

Aceptado: 8-XI-96.

Correspondencia: Dr. Rafael Marín Iranzo.

Servicio de Nefrología.

Hospital Central de Asturias.

C/ Celestino Villamil, s/n.

33006 Oviedo

UNSUSPECTED RENAL ARTERY STENOSIS IN 418 PATIENTS WITH PERIPHERAL VASCULAR DISEASE

SUMMARY

The aim of the study was to evaluate the prevalence of renal artery stenosis (RAS) in patients with peripheral atherosclerotic arterial disease and the clinical implications of this association.

Patients and Methods: Between November 1993 and April 1995 we studied prospectively the prevalence of RAS in 418 consecutive patients undergoing an angiography for peripheral vascular disease. We obtained information about the demographic data, the prevalence of cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes, smoking, hyperlipidemia and left ventricular hypertrophy), the serum creatinine level, the severity of vascular disease on the basis of angiographic findings (categories I to III) and the existence of another cardiovascular pathology (ischemic heart disease and cerebrovascular disease).

For statistical analysis patients were divided in two groups according to the presence or absence of RAS and the patients without RAS formed the control group.

Results: RAS was detected in 114 patients (27%); in 30 of these (26%) it was bilateral and in 84 (74%) unilateral. The patients with RAS were older (72 ± 10 vs 65 ± 12 years, $p < 0,001$) had a higher prevalence of hypertension [59% vs 36%, odds ratio OR] 2.5, 95 percent confidence interval [CI 1.6 to 3.9, $p < 0.001$], a higher prevalence of severe arterial lesions—category III— (66% vs 38%, OR 3.1, CI 2.01 to 4, $p < 0.001$) and a higher mean serum creatinine level (1.44 ± 0.5 vs 1.21 ± 0.3 mg/dl, $p < 0.001$). No differences were found in the prevalence of hyperlipidemia, diabetes or smoking. Patients with RAS had a greater prevalence of ischaemic heart disease (26% vs 13%, OR 2.4, CI 1.4 to 4.1, $p < 0.01$) and left ventricular hypertrophy (25% vs 13%, OR 2.1, CI 1.2 to 3.6, $p < 0.05$). Using stepwise logistic regression analysis, the risk factors for RAS were age, presence of hypertension, severity of peripheral vascular disease and the existence of ischaemic heart disease.

Conclusions: There is an important prevalence of unknown RAS in patients with peripheral vascular disease. There is a direct relationship between the presence of RAS and age, hypertension, severity of peripheral vascular disease, renal function and ischaemic heart disease. Arteriography, as part of the routine evaluation for patients with atherosclerotic arterial disease have to include the study of renal arteries.

Key words: **Renal artery stenosis. Peripheral vascular disease. Ischemic nephropathy.**

INTRODUCCION

La estenosis de arteria renal (EAR) es la forma más frecuente de HTA secundaria, después de la hipertensión arterial (HTA) por excesiva ingesta de alcohol^{1, 2}. También es la forma más común de hipertensión curable tras la cirugía. Su prevalencia oscila entre el 0,5 - 1% del total de la población con hipertensión. En los jóvenes, la causa más frecuente de EAR es la displasia fibromuscular, pero en los

mayores de 50-60 años la etiología suele corresponder casi siempre a la aterosclerosis. En ocasiones, la estenosis es bilateral y progresiva, provocando isquemia crónica y secundariamente insuficiencia renal³⁻⁵. Se estima que hasta un 10-15% de los pacientes que entran en los programas de diálisis periódica podrían tener como etiología una enfermedad isquémica renal⁶⁻¹¹.

La prolongación en la esperanza de vida de la población se ha acompañado de un aumento incesan-

te de la patología vascular aterosclerótica a todos los niveles. La asociación de la EAR con la enfermedad arterial periférica (ENAP) ha sido descrita en algunos trabajos publicados en los últimos años. Su prevalencia, muy variable, oscila entre el 14 y 42%¹²⁻¹⁵. En dichos trabajos se han examinado diversos aspectos parciales de la asociación, pero en muy pocos se ha considerado globalmente la importancia renal de esta patología conjunta. En el presente trabajo hemos analizado prospectivamente la posible presencia de EAR en las angiografías digitales por sustracción realizadas en 418 enfermos consecutivos ingresados por síntomas y/o signos de ENAP grave. El objetivo principal del estudio fue analizar las consecuencias clínicas de esta asociación y descubrir los factores de riesgo cardiovascular que pueden favorecerla.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes

Entre el 1 de noviembre de 1993 y el 30 de abril de 1995 se realizaron 418 angiografías arteriales consecutivas en pacientes ingresados en el Servicio de Cirugía Vascular por enfermedad arterial crónica de origen aterosclerótico. Se establecieron cuatro grupos de lesión arterial anatómica predominante: aortoiliaca, femoropoplítea, distal y aneurisma de aorta abdominal. En los pacientes con ENAP, la angiografía se indicó por presentar alguno de los siguientes datos: claudicación invalidante (dolor en pantorrillas en distancias inferiores a 150 m), dolor de reposo, úlceras isquémicas o signos de gangrena. En el caso de los aneurismas, la angiografía se hizo por formar parte de su valoración preoperatoria. Ninguno de los enfermos tenía, antes de realizar el estudio angiográfico, criterios clínicos de sospecha de EAR.

Técnica angiográfica

La angiografía digital fue realizada por vía femoral según técnica de Seldinger. Se utilizó un catéter «pigtail» de diámetro 5F y como contraste iopamidol o iohexol a dosis no mayores de 3,25 ml/kg de peso. La inyección se efectuó en la luz aórtica a nivel del origen de la arteria mesentérica superior (D12-L1). Los aortogramas correspondientes se obtuvieron en posición anteroposterior, con proyecciones oblicuas en los casos en que existían dudas sobre la presencia de EAR. Todas las exploraciones fueron evaluadas separadamente por

dos médicos del Departamento de Radiología Vascular.

Patología arterial

Arterias renales

Anatómicamente las lesiones de la arteria renal se subdividieron en unilaterales y bilaterales. Funcionalmente, el grado de estenosis arterial fue clasificado en cinco estadios de intensidad creciente, según el método descrito por Olin y cols.¹⁴: 1) Normal. 2) Leve: 25-50% de estenosis. 3) Moderado: 51-75% de estenosis. 4) Grave: > del 75% de estenosis. 5) Trombosis.

Arterias de extremidades inferiores

Se establecieron, siguiendo los criterios de Missouri y cols.¹⁵, tres grados de intensidad según el número de estenosis o vasos ocluidos: el grado I se asignó a los enfermos con uno o dos vasos laterados, el grado II a los que presentaban lesiones en 3 ó 4 sectores arteriales y el grado III cuando había estenosis o trombosis en más de cinco vasos. La mayoría de pacientes con aneurisma de aorta presentaban, además, otras lesiones arteriales periféricas y fueron excluidos de este análisis para evitar factores de confusión.

Factores de riesgo cardiovascular y patología asociada

En cada paciente, dos observadores adecuadamente instruidos obtuvieron los datos relativos a la presencia de enfermedad cardiovascular previa o concomitante (cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular), hábito de fumar e historia previa de HTA o diabetes.

La PA se midió entre 8 y 12 horas después de su ingreso hospitalario, en ambos brazos, en posición de decúbito y con esfigmomanómetro de Hg. Se aceptó como válida la media de dos determinaciones. Los enfermos hipertensos fueron interrogados acerca de su tratamiento antihipertensivo en los últimos 3 meses: medidas higiénico-dietéticas o algunos de los siguientes grupos farmacológicos: diuréticos, betabloqueantes, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y alfabloqueantes.

Al día siguiente del ingreso, y tras ayuno nocturno de 12 horas, se obtuvo sangre venosa para determinar mediante autoanalizador (Hitachi 737) los

siguientes datos bioquímicos en sangre: colesterol total, colesterol-HDL, triglicéridos, glucosa, ácido úrico y creatinina. Los reactivos utilizados fueron de Boehringer-Mannheim. El colesterol-HDL se determinó por precipitación con ácido fosfotúngstico-C12Mg.

Definiciones

Cardiopatía isquémica: Historia documentada de infarto de miocardio previo. Historia de bypass o dilatación transluminal percutánea coronaria previa. Historia de angina de esfuerzo o de reposo. Coronariografía positiva: estenosis mayor del 50%.

Accidente cerebrovascular: Antecedentes comprobados de ictus establecido o transitorio.

Ex fumador: Tiempo superior a un año sin fumar.

Hipertensión arterial: Pacientes con HTA ya conocida y que están recibiendo tratamiento con dieta hiposódica y/o con fármacos antihipertensivos. Cifras de PA tras 8-12 horas del ingreso y al menos en 3 ocasiones consecutivas con PA sistólica \geq 160 mmHg y/o PA diastólica \geq 95 mmHg.

Diabetes mellitus: Pacientes con diabetes ya conocida y en tratamiento con dieta, antidiabéticos orales o insulina. También cifras de glucemia basal en sangre venosa iguales o superiores a 140 mg/dl en dos ocasiones consecutivas.

Hipertrofia de ventrículo izquierdo: Altura y amplitud de la onda R: código de Minnesota 3:1 ó 3:3¹⁶ y/o depresión del segmento ST (código 4: 1-3) o inversión de la onda T (código 5: 1-3).

Insuficiencia renal: Creatinina sérica mayor de 1,4 mg/dl.

Grupo control

El grupo control estuvo constituido por los pacientes con arteriopatía periférica que en este mismo estudio no presentaron alteraciones en las arterias renales.

Análisis estadístico

Todos los datos obtenidos se incluyeron y procesaron a través de un paquete informático Rsigma. La significación estadística de las diferencias entre proporciones fue determinada usando la prueba del Chi cuadrado (con la corrección de Yates cuando fue necesaria) o la prueba exacta de Fisher. La diferencia entre las medias se calculó mediante el test de la «t» de Student. En todas las determinaciones se uti-

lizó la prueba de las dos colas. Los valores se expresaron como media \pm 2 DE. La odds ratio midió el cociente de incidencias entre el grupo caso y el control. Las variables que mostraron significación estadística en el modelo univariante fueron incluidas para realizar un análisis de regresión logística múltiple. En todos los casos, un valor de $p < 0,05$ fue considerado como significativo.

RESULTADOS

La edad media de la muestra fue alta (67 ± 12 años) y existió un claro predominio de varones (85%). Los factores de riesgo cardiovascular estuvieron presentes en un elevado número de enfermos, destacando la HTA y el tabaquismo: sólo el 16% de pacientes no había fumado nunca. Los datos generales de la población estudiada vienen descritos en la [tabla I](#).

Tabla I. Datos demográficos generales.

Nº de pacientes	418
Edad (años)*.....	67 \pm 12
Varones/Mujeres	353: 65
Hipertensión arterial.....	177 (42%)
Diabetes mellitus	132 (32%)
Tabaquismo Si/Ex	174/174 (42/42%)
Colesterol \geq 250 mg/dl.....	113 (27%)
Cardiopatía isquémica	69 (17%)
Accidente cerebrovascular	47 (11%)
Insuficiencia renal..... (creatinina sérica > 1,4 mg/dl)	95 (23%)
Enfermedad arterial periférica:	
– Aortoiliaca.....	148 (35%)
– Femoropoplítea	159 (38%)
– Distal.....	61 (15%)
– Aneurisma de aorta abdominal	50 (12%)

*Media \pm 2 DE.

Lesiones de la arteria renal

Un total de 114 pacientes (27%) presentaron EAR, que fue unilateral en 84 y bilateral en 30 casos (fig. 1). El grado funcional de dicha muestra viene reflejado en la tabla II. La estenosis fue mayor del 50% en 62 casos (14,8% de la muestra total) y sobrepasó el 75% de la luz en 19 pacientes (17%), incluyendo en este apartado siete casos de trombosis.

En los pacientes con afectación bilateral, la estenosis de la arteria renal izquierda fue mayor del 50% en 18 casos.

Tabla II. Estenosis de arteria renal: grado funcional.

Grado	Unilateral (n)	Bilateral (n)	
		Derecha	Izquierda
> 50 %	43	10	12
50-80%	28	14	14
> 75%	9	3	4
Trombosis	4	3	
Totales	84	30	114

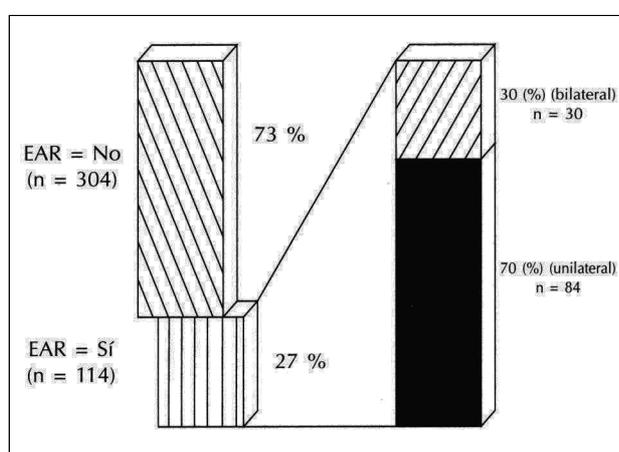


Fig. 1.—Porcentaje de pacientes que presentaron estenosis de arteria renal (EAR) y su distribución anatómica.

Los enfermos con arteriopatía grado III mostraron un predominio significativamente mayor de EAR global, EAR > del 50% y de EAR bilateral (tabla III). La forma leve de arteriopatía no incluyó ningún caso de EAR. En la arteriopatía grado II se registró una situación intermedia.

La proporción de pacientes con EAR fue similar en los cuatro grupos anatómicos ya referidos.

Tabla III. Grado de intensidad de la ENAP y prevalencia de EAR.

Severidad de la EAP	EAR global	EAR > 50%	EAR bilateral
Grado I (n = 13).....	0	0	0
Grado II (n = 170).....	30 (18%)	13 (8%)	4 (2%)
Grado III (n = 185).....	72 (39%)	42 (23%)	22 (12%)

ENAP: Enfermedad arterial periférica. EAR: Estenosis de arteria renal.

*p < 0,001 entre grado II y grado III para todos los tipos de EAR.

Factores de riesgo y patología asociada en pacientes con EAR

Mediante análisis univariante, los enfermos con y sin patología en sus arterias renales principales fueron comparados en relación con la edad, sexo, tabaquismo, presencia de diabetes, de HTA y de insuficiencia renal, nivel de lípidos y ácido úrico y posible patología cardiovascular (cardiopatía isquémica, hipertrofia de ventrículo izquierdo y accidente cerebrovascular) concomitante (tabla IV). Las variables que estuvieron significativamente relacionadas con la EAR fueron la edad, el sexo femenino, la presencia de HTA y la cifra media de creatinina sérica. Hay que resaltar que la edad media de las mujeres con EAR (76,7% ± 8 años) fue significativamente mayor (p < 0,001) que la de los varones (69,9 ± 10). Los enfermos con EAR tuvieron mayor prevalencia de arteriopatía grave, de cardiopatía isquémica y de hipertrofia del ventrículo izquierdo. No se observaron diferencias en la prevalencia de accidente vascular cerebral, diabetes y hábito tabáquico. Los niveles de lípidos y de ácido úrico fueron similares en ambos grupos. Tras el análisis de regresión logística múltiple persistieron como factores pronósticos la edad, la presencia de hipertensión y la asociación con arteriopatía grado III y con cardiopatía isquémica (tabla V).

Tabla IV. Factores de riesgo y patología concomitante en EAR asociada a ENAP.

Variable	EAR (+)	EAR (-)	OR	p
N.....	114	304		
Edad*.....	71,5 ± 10	65,3 ± 12		< 0,001
Mujer.....	27 (24%)	38 (13%)	2,17 (1,25-3,76)	< 0,05
Tabaco.....	38 (33%)	136 (45%)	0,62 (0,39-0,97)	NS
Hipertensión.....	67 (59%)	110 (36%)	2,51 (1,62-3,90)	< 0,001
Diabetes.....	40 (35%)	92 (30%)	1,25 (0,79-1,97)	NS
Colesterol total.....	223 ± 54	215 ± 49		NS
HDL-Colesterol.....	39 ± 11	39 ± 13		NS
Triglicéridos.....	143 ± 68	154 ± 87		NS
Acido úrico.....	6,1 ± 1,9	5,7 ± 1,8		NS
Cr.....	1,44 ± 0,57	1,21 ± 0,34		< 0,001
Cr > 1,5 mg/dl.....	38 (33%)	57 (19%)	2,17 (1,33-2,52)	< 0,001
Arteriopatía grado III	75 (66%)	115 (38%)	3,6 (2,01-4,96)	< 0,001
ACV.....	17 (15%)	30 (10%)	1,60 (0,85-3,03)	NS
CI.....	30 (26%)	39 (13%)	1,43 (1,42-4,15)	< 0,01
HVI.....	28 (25%)	40 (13%)	2,15 (1,25-3,69)	< 0,01

*Media ± 2 DE. Los valores de colesterol total, HDL-colesterol, triglicéridos, ácido úrico y creatinina se expresan en mg/dl.

EAR: Estenosis de arteria renal. ENAP: Enfermedad arterial periférica. Cr: Creatinina sérica. ACV: Accidente vascular cerebral. CI: Cardiopatía isquémica. HVI: Hipertrofia de ventrículo izquierdo. OR: Odds ratio, entre paréntesis intervalo de confianza al 95%.

Tabla V. Análisis de regresión logística múltiple con los factores positivamente correlacionados con EAR.

Variable	CRL	OR	p
Edad	-0,033	0,96 (0,94-0,99)	= 0,02
Sexo	-0,048	0,61 (0,31-1,21)	= 0,8
Hipertensión	0,596	1,81 (1,04-3,16)	= 0,03
ENAP grado III	1,100	3,00 (1,70-5,29)	< 0,001
Creatinina	-0,614	0,54 (0,27-1,05)	= 0,07
CI	0,757	2,13 (1,08-4,18)	= 0,02
HVI	-0,057	0,94 (0,67-1,32)	= 0,7

EAR: Estenosis de arteria renal. ENAP: Enfermedad arterial periférica. CI: Cardiopatía isquémica. HVI: Hipertrofia de ventrículo izquierdo. CRL: Coeficiente de regresión logística. OR: Odds ratio, entre paréntesis intervalo de confianza al 95%.

Agentes antihipertensivos utilizados y repercusión sobre la función renal

Ciento setenta y siete pacientes del total de la muestra tenían HTA (tabla IV). De ellos, 9 no realizaban ningún tratamiento, 47 seguían sólo medidas higiénico-dietéticas y el resto recibían diversos fármacos antihipertensivos, siendo los más frecuentes prescritos los calcioantagonistas (n = 63, 36%), los diuréticos (n = 50, 28%) y los IECA (n = 47, 27%). Los pacientes que recibían IECA (en monoterapia o asociados a otros agentes) tenían una cifra de creatinina más alta que el conjunto de los enfermos que recibían otros antihipertensivos, no sólo en el grupo con EAR (1,96 ± 0,78 vs 1,54 ± 0,67, p = 0,05), sino también en el grupo control (1,52 ± 0,69 vs 1,21 ± 0,31, p < 0,05). De los 30 enfermos con EAR bilateral, 18 presentaban HTA y 16 recibían fármacos. De éstos, 4 tomaban IECA y tenían una cifra media de creatinina (2,65 ± 0,95) superior que la de los otros 12 (1,74 ± 1,01), aunque estadísticamente dicha diferencia no era significativa.

Función renal y prevalencia de hipertensión en relación con el grado de EAR

Se comprobó que el porcentaje de hipertensos aumentaba conforme el grado de EAR era mayor. Sin embargo, el nivel de significado estadístico sólo se constató a partir del 75% de estenosis. Lo mismo sucedió con la cifra de creatinina sérica (tabla VI). Cuando se equipararon los casos de EAR uni y bilateral no se halló ningún rasgo significativamente diferente ni entre los factores de riesgo ni en la patología asociada. Había una tendencia a niveles más altos de creatinina en EAR bilateral.

Tabla VI. Función renal y prevalencia de hipertensión arterial según grado de EAR unilateral.

Grado de EAR	N.º	% de HTA	Creatinina sérica (mg/dl)
a) < del 50%	53	51%	1,35 ± 0,38
b) 50-75%	42	52%	1,33 ± 0,39
c) 75-99%	12	92%*	1,65 ± 0,58
d) Trombosis	7	100%*	2,43 ± 1,34
< del 50%	53	51%	1,35 ± 0,38
vs			
> del 50%	61	66%	1,52 ± 0,68
< del 75%	95	52%	1,34 ± 0,38
vs		¶	§
> del 75%	19	95%	1,93 ± 0,98

EAR: Estenosis de arteria renal. HTA: Hipertensión arterial
*p < 0,001 en % de HTA de c) y d) con respecto a a) y b).
¶ p < 0,001 en % de HTA entre EAR < y > del 75%.
§ p < 0,05 en la cifra de creatinina entre < y > del 75%.

DISCUSION

Nuestro estudio demuestra que en pacientes con ENAP grave a los que se realiza una angiografía digital con fines diagnósticos se descubre, casualmente, una EAR asociada en una elevada proporción de casos (aproximadamente 1 de cada 4). Este hallazgo concuerda con lo descrito en estudios clásicos sobre el tema¹⁷ y con los más recientes, en los que ya se utilizó como técnica radiológica la angiografía digital por sustracción^{12-15, 18}. Su prevalencia es muy variable en la literatura (tabla VII), oscilando entre el 14 y el 42%, lo que puede ser reflejo de variaciones en la técnica angiográfica o en el concepto del grado funcional de estenosis considerado como significativo¹⁹.

Tabla VII. Prevalencia de EAR insospechada en pacientes con ENAP.

Fuente	N.º de pacientes	EAR ≥ 50%
Choudri y cols. ¹³	100	42
Salmon y cols. ¹²	374	14
Olin y cols. ¹⁴	319	38
Valentine y cols. ¹⁸	346	28
Missouris y cols. ¹⁵	127	27
Swartbol y cols. ²⁴	450	23
Marín y cols.	418	15

EAR: Estenosis de arteria renal. ENAP: Enfermedad arterial periférica.

Uno de los aspectos más relevantes de nuestro trabajo fue la relación directa e independiente entre la gravedad de la arteriopatía y la presencia de EAR en cualquiera de sus grados funcionales. Hasta un 39% de enfermos con lesiones arteriales periféricas que incluían 5 o más vasos tenían EAR asociada. También la relación con EAR bilateral fue mayor en este grupo. No resulta sorprendente este hallazgo, pues la lesión ateromatosa, una vez iniciada, progresa con el tiempo tanto en extensión como en intensidad y suele hacerlo en forma paralela en todos los territorios vasculares de la economía^{20, 21}.

Análisis de los factores de riesgo

La posibilidad de padecer enfermedad cardiovascular viene condicionada por una variedad de factores de riesgo bien conocidos. Estos incluyen, entre otros, edad avanzada, sexo masculino, tabaquismo, dislipidemia, HTA, diabetes, hipertrofia de ventrículo izquierdo e insuficiencia renal. La mayoría de estos factores fueron investigados en nuestro trabajo. Verificamos que la edad, el sexo femenino, la HTA, la hipertrofia de ventrículo izquierdo y el grado de función renal medida por la cifra de creatinina sérica fueron determinantes de la asociación de EAR con ENAP.

Desde los primeros informes del estudio de Framingham se sabe que la prevalencia de aterosclerosis, y más en concreto de la ENAP, aumenta continuamente con la edad²². En nuestro trabajo, la media de la muestra global fue alta, pero la edad media de la población con EAR fue significativamente mayor que la de los pacientes sin esta complicación. Este dato persistió de forma independiente tras el análisis de regresión logística múltiple. La EAR parece representar un estado más avanzado de la aterosclerosis de las arterias periféricas, que se hace patente de un modo progresivo conforme la edad se incrementa.

La presencia del sexo femenino como factor de riesgo no deja de ser una sorpresa, aunque ya ha sido citada en estudios similares al nuestro^{15, 23}. Sin embargo, el hecho debe contemplarse con cautela, pues las mujeres tuvieron una edad significativamente mayor que los varones y, además, tras la regresión logística múltiple este factor no permaneció como variable independiente. Cabe pensar que lo realmente importante fue su edad mucho más avanzada.

La asociación entre hipertensión y EAR es una circunstancia clásicamente reconocida. No obstante, los dos procesos pueden coexistir independientemente: no siempre la presencia de EAR justifica la presencia simultánea de HTA. Es necesario que haya

un grado de estenosis significativo para que se active el sistema renina-angiotensina y se eleven las cifras de presión arterial. La mayoría de los autores estiman que la reducción de la luz arterial debe ser de al menos el 50% para que la estenosis tenga repercusión hemodinámica, y algunos elevan esta cifra hasta el 75%. Aunque en nuestro estudio la población sin EAR también presentó una elevada prevalencia de HTA (probablemente relacionada con su avanzada edad), la de los enfermos con EAR fue mucho más alta y alcanzó una proporción de seis de cada diez casos. La hipertensión fue un factor de riesgo para EAR evidente e independiente del resto de las variables. Esta particularidad ha sido descrita en la mayor parte de los escasos ensayos sobre este problema^{10, 13, 15, 24}. Sin embargo, el tema es complejo, pues había hasta un 34% de normotensos en pacientes con EAR \geq 50%. Dicho porcentaje fue sólo del 5% entre los que tenían una EAR mayor del 75%.

El tabaquismo y la diabetes son probablemente los factores de riesgo más importantes de la ENAP²⁵, pero su papel en la EAR asociada es más cuestionable. Ni uno ni otro tuvieron relación con la enfermedad vascularrenal en nuestro estudio. La conexión con el tabaco fue positiva en dos de los tres trabajos que han analizado este problema^{15, 23, 24}. En nuestro estudio no hubo diferencias significativas con el grupo control. El porcentaje de fumadores fue incluso menor en los enfermos con EAR. La razón puede de nuevo residir en su mayor edad y predominio de mujeres, factores ambos inversamente relacionados con el hábito tabáquico. Además, los pacientes con EAR tenían ENAP más grave y mayor prevalencia de cardiopatía isquémica, lo que pudo haberles motivado para el abandono del tabaco. La ausencia de relación entre diabetes y EAR resulta especialmente llamativa. Es bien sabido que la ENAP es cinco veces más frecuente en diabéticos y que la diabetes suele condicionar una evolución más rápida y extensa de la enfermedad. Sin embargo, los estudios de prevalencia no han demostrado que la diabetes sea más frecuente en la EAR de origen aterosclerótico¹. Tampoco la diabetes fue un factor relacionado con la EAR en los estudios similares al nuestro^{14, 15, 23}. Las razones para explicar estas diferencias entre arterias periféricas y arterias renales no son conocidas.

La relación de la hipercolesterolemia con la ENAP es menos constante y su posible influencia en la EAR asociada apenas ha sido estudiada²⁶. Nosotros no encontramos correlación. Tampoco se obtuvo ni con la concentración de HDL-colesterol ni con la de triglicéridos.

La relación positiva de la hipertrofia de ventrículo izquierdo con la presencia de EAR no se mantu-

vo en el análisis de regresión logística múltiple, quizá por su estrecha dependencia con la hipertensión.

Patología asociada

Desde las publicaciones iniciales del estudio de Framingham se ha comprobado que existe una clara asociación entre arteriopatía periférica y cardiopatía isquémica²². Está bien demostrado que la mortalidad en los pacientes con ENAP está ligada a la patología vascular subyacente que padecen a otros niveles y especialmente a la cardiopatía isquémica²⁷. En nuestro estudio, la proporción de enfermos con EAR y coronariopatía fue justamente el doble que la de los pacientes sin EAR, y esta asociación persistió como variable independiente tras el análisis multivariante. Probablemente, la EAR descubierta casualmente en pacientes con ENAP sea un marcador de riesgo independiente para la presencia concomitante de cardiopatía isquémica¹⁸.

También ha sido descrita una relación positiva entre accidente vascular cerebral y enfermedad arterial periférica. Pero este tema, al igual que su posible conexión con la EAR, ha sido objeto de muy pocos estudios. En nuestro trabajo no se verificó relación alguna.

En los enfermos con EAR de nuestro estudio, la cifra media de creatinina fue, en el análisis univariante, más elevada que en el grupo control. Además, se observó una relación directa entre el nivel medio de creatinina y el grado de enfermedad arterial renal, visible sobre todo cuando la estenosis fue mayor del 75%. La relación estuvo presente tanto en los casos de EAR unilateral como en los de EAR bilateral. El término de nefropatía isquémica o enfermedad renal isquémica fue acuñado por Jacobson en 1988⁵ y comprende los casos de EAR que provocan una obstrucción del flujo arterial hemodinámicamente significativo y capaz de producir disminución del filtrado glomerular e insuficiencia renal. Implícitamente se aceptó que esta circunstancia sólo podía ocurrir en los casos de EAR bilateral o de EAR unilateral sobre riñón único. El término de enfermedad vascularrenal significativa o crítica abarcaría desde grados de estenosis mayores o iguales del 60% hasta la obstrucción arterial completa⁶. En la práctica, la reducción de la luz arterial supera el 75% en la mayor parte de las estenosis asociadas a insuficiencia renal^{28, 29}. Los casos con estenosis crítica o con trombosis unilateral, al igual que los casos con estenosis bilateral no crítica, no provocarían, al menos teóricamente, insuficiencia renal. Sin embargo, está bien demostrado que el grado de estenosis tiende a progresar, de modo que todos los pacien-

tes con EAR, aunque inicialmente no tengan un compromiso funcional, sí tienen a largo plazo un riesgo aumentado de sufrir nefropatía isquémica³⁰⁻³².

De los 114 enfermos que en nuestro trabajo tenían EAR, sólo en 4 casos había simultáneamente una estenosis bilateral mayor del 75% o trombosis, y a ellos correspondió el nivel más alto de creatinina. Sin embargo, había otros 34 pacientes que tenían una creatinina sérica mayor de 1,4 mg/dl. Dicha cifra, en nuestra población mayoritariamente anciana y, por tanto, con menor masa muscular, es compatible con insuficiencia renal. ¿Cómo puede explicarse esta elevada prevalencia de disfunción renal? Es probable que la EAR sea, cualquiera que sea su grado, en una población de edad avanzada y con arteriopatía grave como la aquí estudiada, un marcador de arteriosclerosis en el seno de los vasos más pequeños (arterias y arteriolas) del riñón. Es decir, que quizá puedan coexistir grado diversos de nefropatía isquémica y nefroangiosclerosis que permitan el descenso del filtrado glomerular^{9, 14}. En un estudio reciente del autor sobre factores de riesgo en 403 enfermos con arteriopatía periférica grave se pudo comprobar que el nivel de creatinina sérica era significativamente más alto en éstos que en los controles²⁵.

La importancia del grado de estenosis también es patente en nuestro trabajo: sólo se encontraron diferencias valorables en la función renal cuando se comparó el grupo de EAR mayor del 75% con el resto de casos que tenían grados de estenosis menores. No se encontraron diferencias cuando el umbral comparativo se situó en el 50%. Igualmente, la concentración de creatinina sérica en EAR bilateral fue mayor, pero no significativamente distinta, de la registrada en EAR unilateral, posiblemente porque el número de casos con estenosis mayores del 75% en ambas arterias fue pequeño.

Fármacos antihipertensivos y EAR

Es un hecho clásicamente admitido que el grupo antihipertensivo de los IECA puede producir fracaso renal agudo: la inhibición de la angiotensina II intrarrenal que provocan permite la dilatación de la arteriola eferente y la caída de la presión hidrostática intraglomerular. Tal efecto sólo es peligroso cuando la presión glomerular desciende a niveles muy bajos, tal como ocurre cuando, además, existe estenosis bilateral de la arteria renal³³. De los 418 casos estudiados, sólo 30 (7%) tenían EAR bilateral. De ellos, sólo 4 (13%) recibían IECA, porcentaje tan reducido que impide sacar conclusiones. Sin embargo, no deja de ser llamativo que en el grupo de

pacientes con EAR, los hipertensos que habían recibido IECA (en monoterapia o asociados a otros hipotensores) tenían una tendencia ($p = 0,05$) a presentar un nivel medio de creatinina más elevado que el conjunto de los pacientes tratados con otros antihipertensivos. Por ser éste un estudio transversal desconocemos si los IECA podían haber inducido un empeoramiento de la función renal o si simplemente coincidió su ingesta con una función previa ya más baja.

En el grupo de enfermos sin EAR, la cifra de creatinina también fue significativamente más alta en los pacientes tratados con IECA. Este dato constituye una sorpresa. Teóricamente podría explicarse porque la arteriopatía grave, como ya hemos dicho, puede ser un marcador de aterosclerosis intrarrenal (nefrosclerosis), y en este contexto el descenso de la presión intraglomerular que producen podría seguirse de disminución de la función renal^{34, 35}. El empleo de los IECA en enfermedad vascular periférica grave, asociada o no a EAR, puede favorecer el descenso del filtrado glomerular, por lo que debe contemplarse el uso alternativo de otros agentes antihipertensivos.

Los hallazgos de este estudio quizá no sean válidos para todos los enfermos con patología arterial periférica. La población analizada tenía ENAP grave que motivó su ingreso hospitalario. Es posible que en la fase inicial la ENAP tenga patología vascular asociada menos importante.

La medida de la función renal se basó simplemente en el nivel de creatinina sérica. En una población anciana, con una reducción habitualmente importante de su masa muscular, cifras de creatinina sólo ligeramente elevadas pueden expresar reducciones graves del filtrado glomerular.

El porcentaje de pacientes con ENAP y EAR asociada descrito en la literatura es muy variable. En el estudio del autor, dicho porcentaje (para EAR $\geq 50\%$) fue del 14,8%, un nivel similar al referido por Salmon y cols.¹² e inferior al resto de trabajos^{13-15, 18}. La práctica de arteriografías renales selectivas o de aortogramas que rutinariamente incluyen la proyección oblicua, además de la anteroposterior, quizá hubiese permitido detectar algunas lesiones en ramas más distales o a nivel del ostium. No podemos destacar diferencias interobservacionales entre los diferentes estudios, sobre todo para definir grados de estenosis menos importantes (EAR 25-50% versus EAR 50-75%).

Como conclusión, existe una elevada proporción de EAR no conocida previamente en enfermos con ENAP grave. Las implicaciones clínicas pueden ser importantes, pues en este grupo de enfermos se verifica una mayor proporción de casos con disfunción

renal y cardiopatía isquémica asociada. Parece razonable que el estudio angiográfico de los enfermos con ENAP grave o aneurisma de aorta abdominal incluya la visualización del árbol arterial renal.

Bibliografía

1. Working Group on Renovascular Hypertension: Detection, evaluation and treatment of renovascular hypertension. *Arch Intern Med* 147: 520-829, 1987.
2. Ram VS, Clagget GP, Radford LR: Renovascular hypertension. *Semin Nephrol* 15: 152-174, 1995.
3. Mann SS, Pickering TG: Detection of renovascular hypertension. State of the art. *Ann Intern Med* 117: 845-853, 1992.
4. Scoble JE, Maher ER, Hamilton G, Dick R, Sweny P, Moorhead JF: Atherosclerotic renovascular disease causing renal impairment. *Clin Nephrol* 31: 119-122, 1989.
5. Jacobson HG: Ischemic renal disease: an overlooked clinical entity? *Kidney Int* 34: 729-743, 1988.
6. Hansen KJ: Prevalence of ischemic nephropathy in the atherosclerotic population. *Am J Kidney Dis* 24: 615-621, 1994.
7. Appel RG, Bleyer AJ, Reavis S, Hansen KJ: Renovascular disease in older patients beginning renal replacement therapy. *Kidney Int* 48: 171-176, 1995.
8. Tollefson DFJ, Ernst CV: Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis associated with aortic disease. *JVasc Surg* 14: 327-331, 1991.
9. Mailloux LU, Napolitano B, Belluci AG, Vernace M, Wilkes MB, Mossey RT: Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates and outcomes: a 20 years clinical experiences. *Am J Kidney Dis* 24: 622-629, 1994.
10. Greco BA, Breyer JA: The natural history of renal artery stenosis: who should be evaluated for suspected ischemic nephropathy? *Semin Nephrol* 16: 2-11, 1996.
11. Scoble JE: Is the «wait and see» approach justified in atherosclerotic renal artery stenosis? *Nephrol Dial Transplant* 10: 588-589, 1995.
12. Salmon P, Brown MA: Renal artery stenosis and peripheral vascular disease: implications for ACE inhibitor therapy. *Lancet* 336: 321, 1990.
13. Choudri AH, Cleland JGF, Rowlands PC, Tran TL, McCarthy M, Al-Kutoubi MAO: Unsuspected renal artery stenosis in peripheral vascular disease. *BMJ* 301: 1197-1198, 1990.
14. Olin JW, Melia M, Young JR, Graor RA, Risius B: Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. *Am J Med* 88: 1-46N—1-51-N, 1990.
15. Missouri CG, Buckenham T, Capuccio FP, McGregor GA: Renal artery stenosis: a common and important problem in patients with peripheral vascular disease. *Am J Med* 96: 10-14, 1994.
16. Rose A, Blackburn H: Cardiovascular survey methods. *Monograph series*, n°. 56. Geneva. WHO, 1968.
17. Brewster DC, Retna A, Waltman AL, Darling RC: Angiography in the management of aneurysms of the abdominal aorta. Its value and safety. *N Engl J Med* 292: 822-825, 1975.
18. Valentine JR, Clagget JP, Miller GL, Myers SI, Martín JD, Chervu A: The coronary risk of unsuspected renal artery stenosis. *J Vasc Surg* 18: 433-440, 1993.
19. Cairns HS: Atherosclerotic renal artery stenosis. *Lancet* 340: 298-299, 1992.
20. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis. An update. *N Engl J Med* 314: 488-500, 1986.

ESTENOSIS DE ARTERIA RENAL

21. Marín R, Escalada P, Fernández Vega F: Enfermedad vascular periférica: su relación con la hipertensión arterial y otros factores de riesgo. *Hipertension* 9: 295-304, 1992.
22. Gordon T, Kannel WB: Predisposition to atherosclerosis in the head, heart and legs. *JAMA* 221: 661-666, 1972.
23. Harding MB, Smith RL, Himmelstein SI y cols.: Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol* 2: 1608-1616, 1992.
24. Swartbol P, Thorringer BOT, Parsson H, Nogren L: Renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease and its correction to hypertension. *Int Angiol* 11: 195-199, 1992.
25. Marín R, Fernández Vega F, Escalada P, Estevan JM, Barreiro A, Alvarez J: Factores de riesgo cardiovascular en enfermedad arterial periférica. Estudio de 403 casos. *Rev Clin Esp* 193: 357-362, 1993.
26. Fowkes FGR: Epidemiology of atherosclerotic arterial disease in the lower limbs. *Eur J Vasc Sur* 5: 131-133, 1991.
27. Criqui MH, Langer MD, Fronek A y cols.: Mortality over period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 326: 381-386, 1992.
28. Dean RH, Tribble RW, Hansen KJ, O'Neil EA, Craven TE, Reddin JF: Evolution of renal insufficiency in ischemic nephropathy. *Ann Surg* 213: 446-456, 1991.
29. Connolly JO, Higgins HL, Walters ADR y cols.: Presentation, clinical features and outcome in different patterns of atherosclerotic renovascular disease. *QJ Med* 87: 413-421, 1994.
30. Strandness DE: Natural history of renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis* 24: 630-635, 1994.
31. Schriber MJ, Pohl MA, Novick AC: The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am* 11: 383-392, 1984.
32. Rimmer JM, Gennari FJ: Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. *Ann Intern Med* 118: 712-719, 1993.
33. Hricik DE, Dunn MJ: Angiotensin-converting enzyme inhibitor induced renal failure: causes, consequences and diagnostic uses. *J Am Soc Nephrol* 1: 845-858, 1990.
34. Mann JFE: The diagnosis of renovascular hypertension: state of the art 1995. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1285-1286, 1995.
35. Toto RD, Mitchell HC, Lee HC, Milam C, Pettinger WA: Reversible renal insufficiency due to angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive nephrosclerosis. *Ann Intern Med* 115: 513-519, 1991.