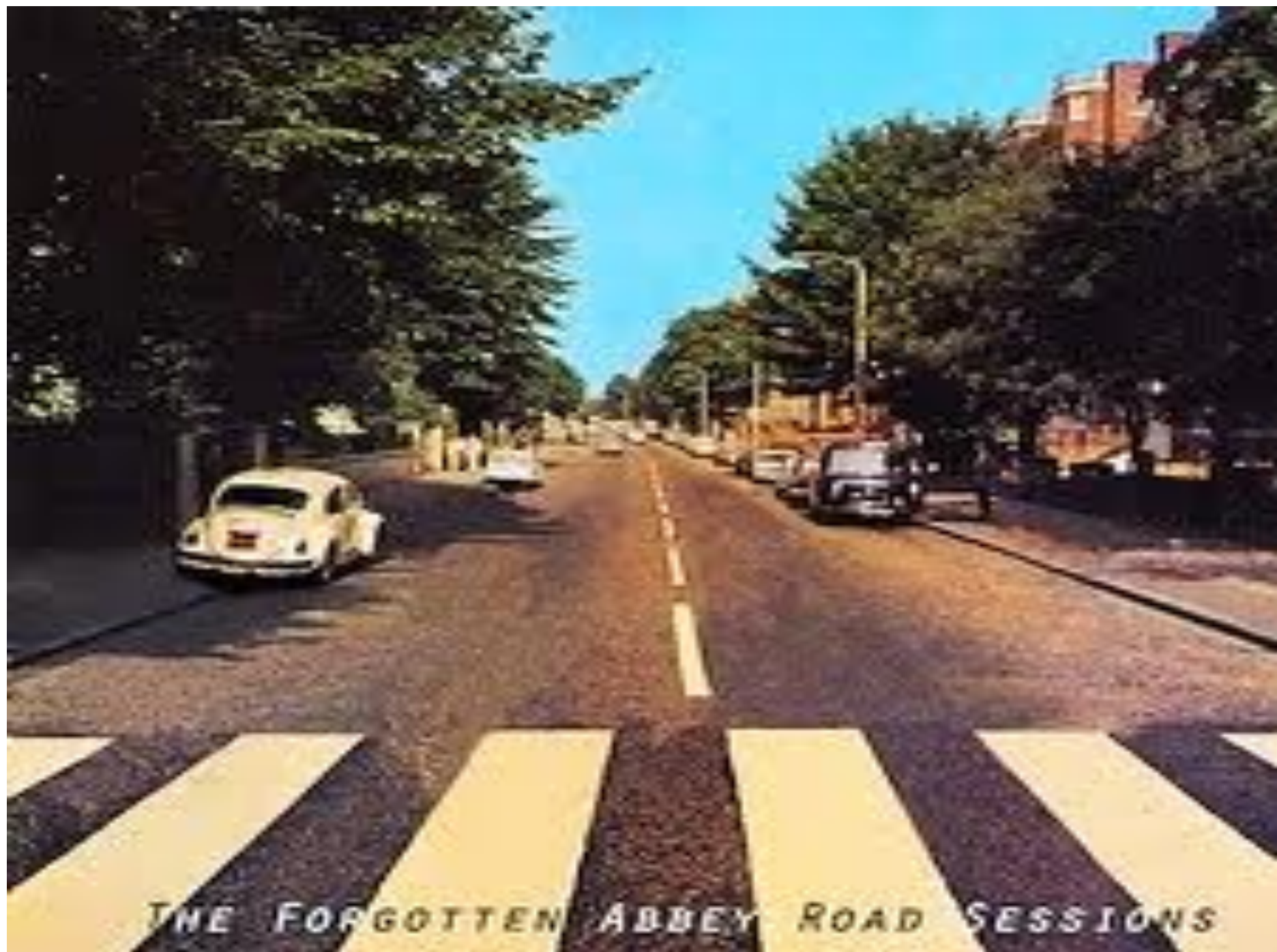


# ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL

DR. HERNÁN TRIMARCHI





THE FORGOTTEN ABBEY ROAD SESSIONS

## **DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN**

## **ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL**

**Se define como el estrechamiento de una o ambas arterias o sus ramas causada mas frecuentemente por aterosclerosis, menos frecuentemente por fibrodisplasia.**

## **Box 1 | Potential causes of renal artery stenosis**

---

### **Atherosclerosis**

### **Fibromuscular dysplasia<sup>10,11</sup>**

- Medial (string-of-beads appearance)
- Nonmedial (unifocal or tubular lesions)

### **Arteritis<sup>1</sup>**

- Takayasu arteritis
- Polyarteritis nodosa
- Kawasaki disease

### **Rare diseases (mostly reported in children)<sup>12</sup>**

- Familial diseases: type 1 neurofibromatosis, tuberous sclerosis, pseudoxanthoma elasticum, vascular Ehlers–Danlos syndrome, Alagille syndrome, Marfan syndrome, Williams syndrome, Turner syndrome
- Idiopathic mid-aortic syndrome

### **Miscellaneous causes**

- Renal artery spasms induced by sympathomimetic agent or ergot alkaloid abuse
- Segmental arterial mediolysis
- Extrinsic compression

Aterosclerosis  
(ERV)

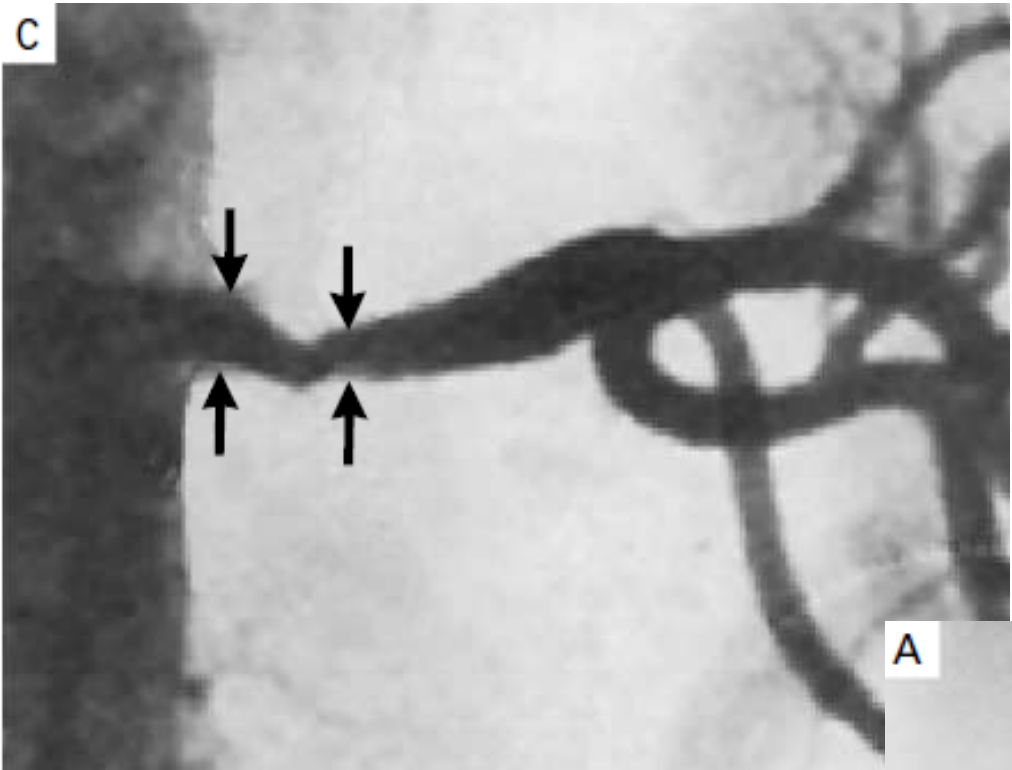


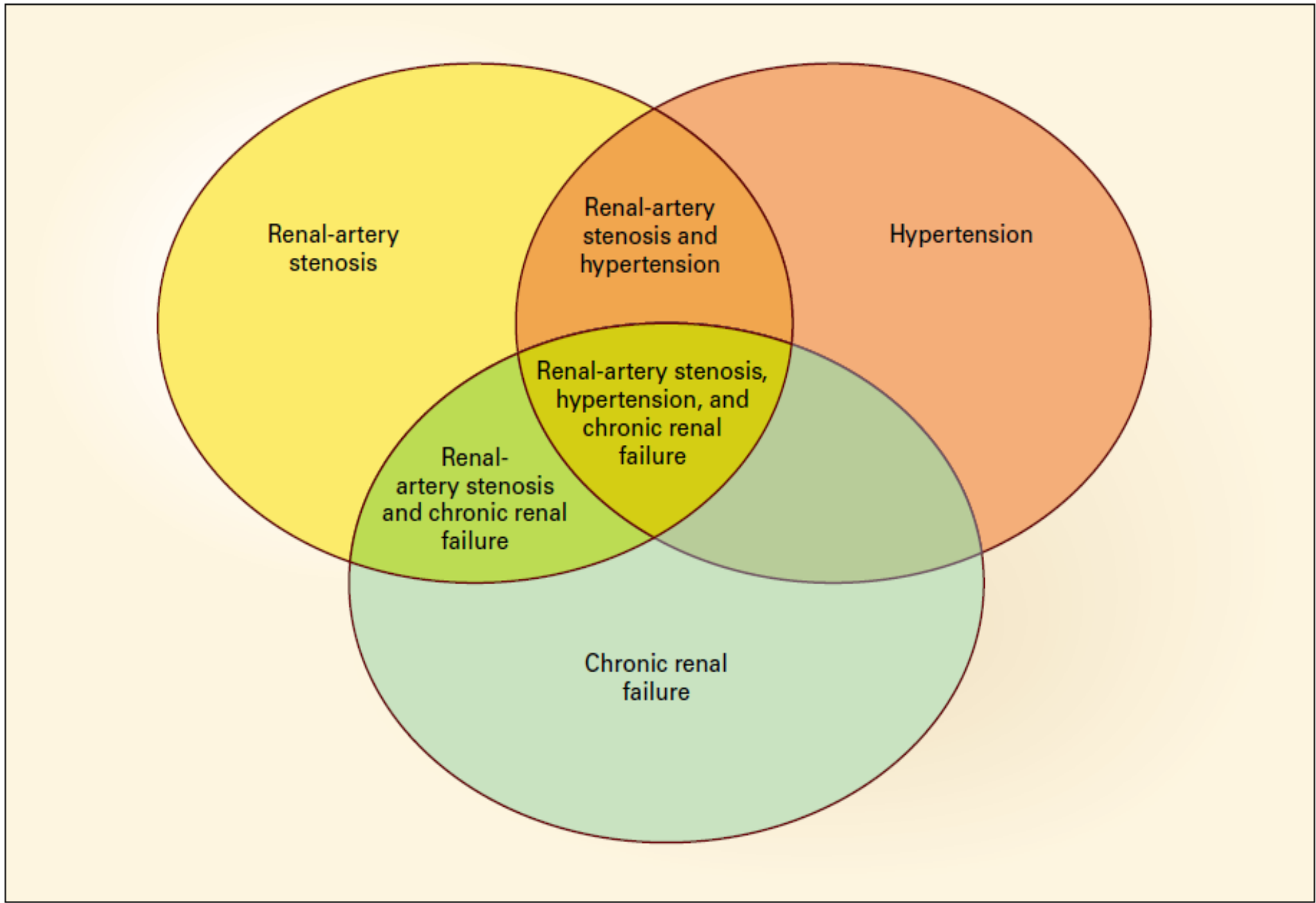
- Estenosis Arteria renal



Displasia  
Fibromuscular

**HIPERTENSION  
NEFROPATIA  
ISQUEMICA**





**Figure 1.** Interrelation among Renal-Artery Stenosis, Hypertension, and Chronic Renal Failure.



# **EPIDEMIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO**

**La enfermedad renovascular (ERV) aterosclerótica, una entidad clínica con una creciente tasa diagnóstica, es prevalente en poblaciones > 65 años.**

**Se cree que su prevalencia aumenta aún más en sujetos con hipertensión arterial, Diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, coronariopatía, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica y cerebrovascular.**

**Estas asociaciones pueden en parte ser responsables de la alta mortalidad asociada a la enfermedad renovascular.**

*1. Kalra PA, Guo H, Kausz AT et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. Kidney Int 2005; 68: 293–301.*

*2. Guo H, Kalra PA, Gilbertson DT et al. Atherosclerotic renovascular disease in older US patients starting dialysis, 1996 to 2001. Circulation 2007; 115:50–58.*

**El hallazgo arteriográfico de una estenosis >75%  
o una dilatación postestenótica del 50%  
sugiere la presencia de hipertensión secundaria a ERV.**

**Sin embargo, tales hallazgos radiográficos también se pueden hallar  
en sujetos normotensos.**

**La historia clínica es clave:**

**Hipertensión severa o refractaria,**

**Hipertensión que no responde como previamente lo hacía,**

**Hipertensión en el contexto de un riñón atrófico,**

**La elevación de la creatinina poco después de la institución  
de un IECA o un ARA II.**

**La estenosis de la arteria renal reduce la perfusión renal y puede llevar a:**  
**Hipertensión,**  
**Disfunción renal y/o**  
**Edema pulmonar**

**Hasta recientemente, una estenosis arterial renal crítica se definía como una reducción del diámetro de la arteria > 50% por arteriografía.**

**En el año 2008, la AHA definió a la ERV crítica como una reducción del diámetro de la arteria renal > 60%.**

**Las estenosis que inducen un aumento en la secreción de renina, están asociadas con:**

**Una caída abrupta de la filtración glomerular inducida por la inhibición de la ECA (IECAs, ARA II, DRI),**

**Atrofia renal,**

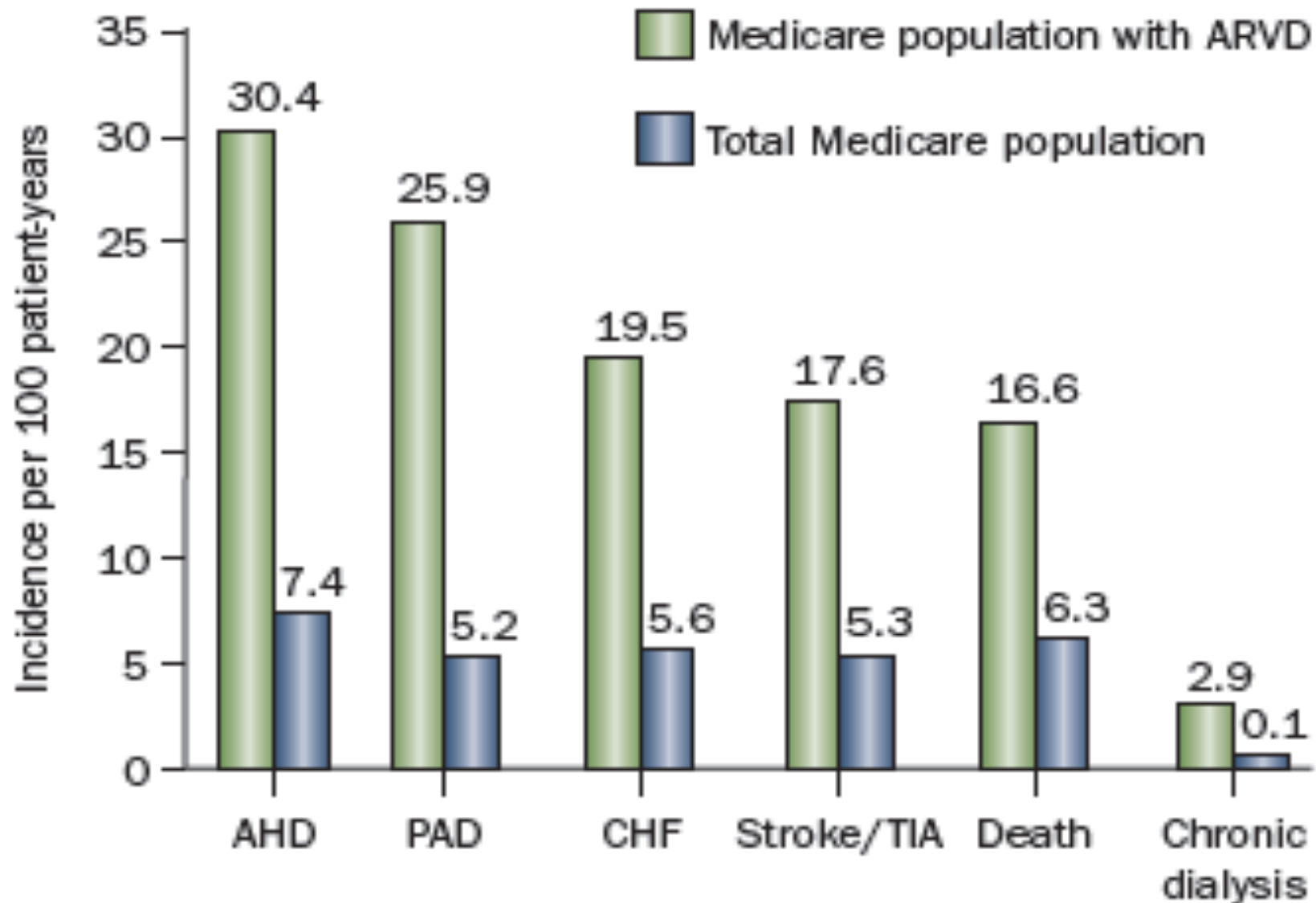
**Bilateralidad,**

**Compriso  $\geq$  60% de la luz arterial.**

**En una revisión sistemática de 40 estudios con 15,879 pacientes hipertensos, la prevalencia de ERV en aquéllos con hipertensión a quienes se les realizó TAC, RMN o angiografía fue del 14%.**

**La prevalencia de ERV en sujetos con hipertensión a quienes se los sometió a :**

**CCG fue del 18% ,  
20% en pacientes con diabetes mellitus e hipertensión,  
25% con enfermedad vascular periférica,  
33% con aneurismas de la aorta abdominal.**



Incidencia de eventos cardiovasculares, muerte y diálisis en pacientes de Medicare > 67 años, con o sin ERV.

Las diferencias ajustadas entre los 2 grupos para cada evento fueron significativas hasta 15 meses post-diagnóstico de ERV ( $P < 0.0001$ ).

**La ERV es una causa de hipertensión secundaria potencialmente corregible.**

**Su frecuencia es variable:**

**Comprende < 1% de los casos de hipertensión arterial leve a moderada**

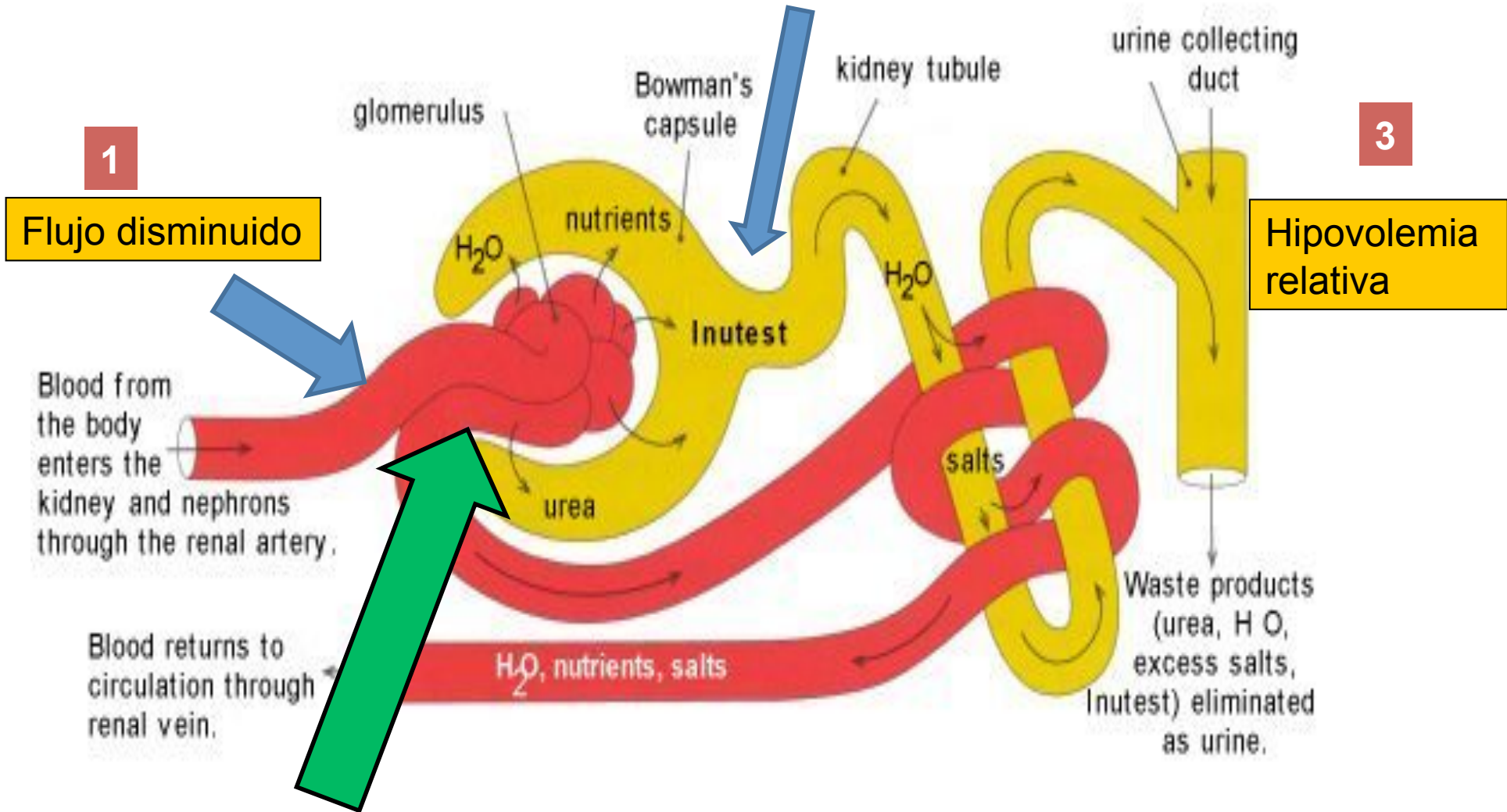
**Comprende  $\leq$  5% de las severas.**

**Se ve en el 15 a 30% de aquéllos con hipertensión refractaria.**

**Sin embargo, su incidencia aumenta en sujetos con hipertensión arterial aguda o severa.**

**La atrofia renal se desarrolla en hasta el 21% de los pacientes con un diagnóstico de RAS del 60%.**

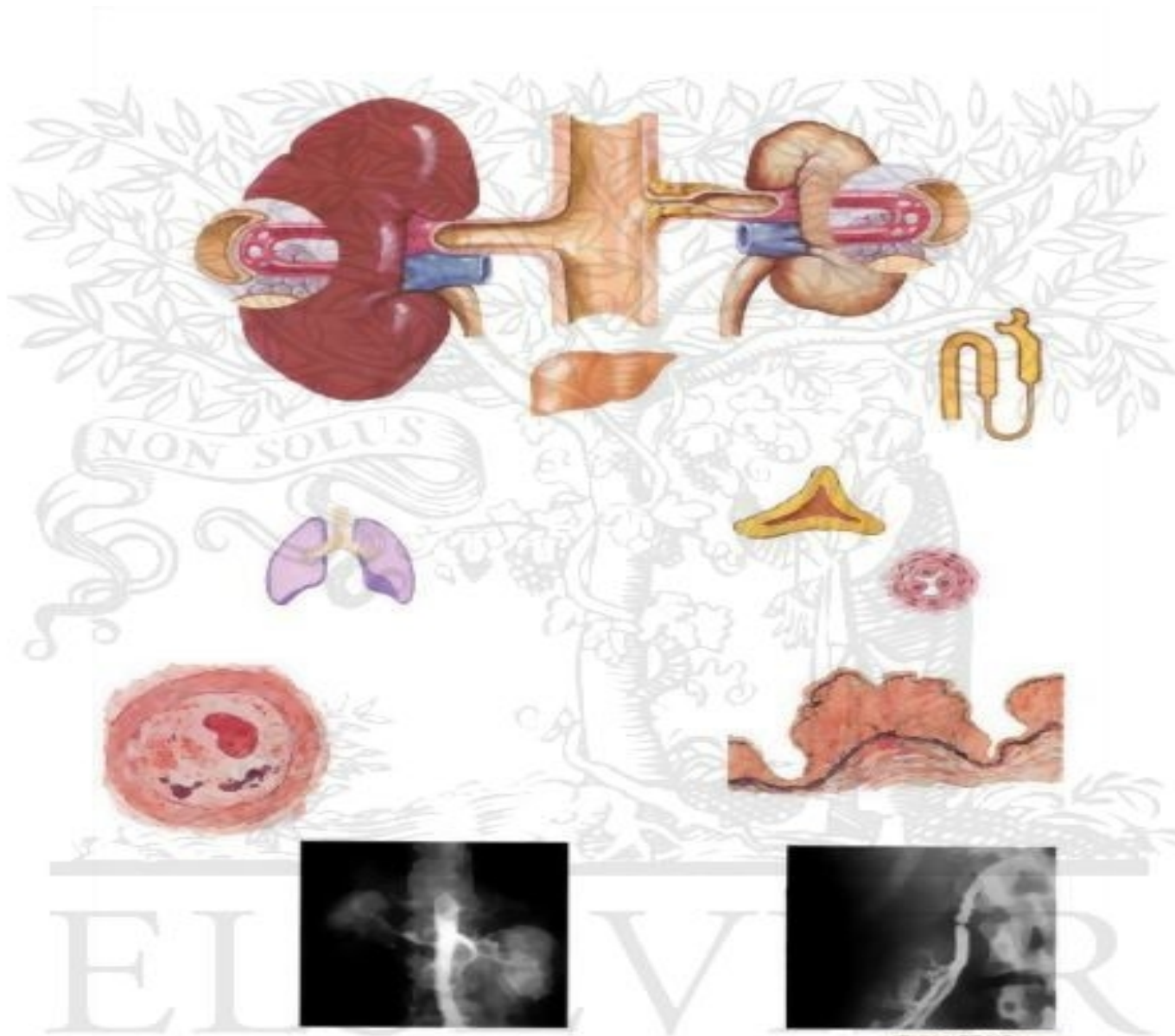
2 Mácula densa: Disminución de la carga sensada de cloro, sodio y agua



4 Angiotensina II

5 Vasoconstricción  
Absorción de agua y sodio





NON SOLUS

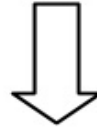
JOHN A. CRAIG, MD  
with  
E. Halton

# RAS



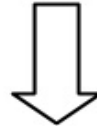
Angiotensinogen

Renin

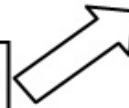


Angiotensin I

ACE



Angiotensin II



**Vasoconstriction**

**Renal sodium retention**

**Aldosterone secretion**

**Vascular effects**

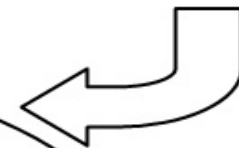
- Hypertrophy
- Remodelling

**Sympathetic nerve system activation**

**Myocardial effects**

- LV hypertrophy
- Myocyte growth
- LV remodelling

**Transition to alternative vascular mechanism, e.g.**  
**Oxidative Stress**  
**Endothelin**  
**Vasoconstrictor prostaglandins**



## **INDICACIONES DE ESTUDIO**

**Las indicaciones de screening para ERV incluyen:**

**Fracaso de la terapia médica para controlar la presión arterial,**

**Intolerancia a la misma**

**Insuficiencia renal progresiva ( en la ERV bilateral)**

**o sospecha de enfermedad fibromuscular en pacientes jóvenes para evitar la necesidad de un tratamiento farmacológico antihipertensivo de por vida.**

## HALLAZGOS CLÍNICOS SUGESTIVOS DE ERV

- **Hipertensión antes de los 30 años, sobre todo si no hay historia familiar u otros factores de riesgo (obesidad).**
- **Hipertensión estadio II o III (TA  $\geq$ 160/100 mmHg) luego de los 55 años.**
- **Hipertensión resistente, definida como una control inadecuado de la TA en pacientes que cumplen un tratamiento de 3 drogas antihipertensivas adecuadas (incluyendo un diurético).**
- **Aumento agudo de la TA en pacientes previamente bien controlados.**
- **HTA maligna.**
- **Una elevación aguda de al menos un 30% en la creatinina plasmática que ocurre después de la administración de un IECA, un ARA II o un DRI.**

## **HALLAZGOS CLÍNICOS SUGESTIVOS DE ERV**

- **HTA moderada a severa en un paciente con un riñón atrófico sin causa explicable, o asimetría en los tamaños de los riñones >1.5 cm.**
- **Un riñón unilateral pequeño ( $\leq 9$  cm) tiene un 75% de correlación con la presencia de enfermedad oclusiva de la arteria renal.**
- **HTA moderada a severa en pacientes con aterosclerosis difusa (coronaria y vascular periférica).**
- **HTA moderada a severa en pacientes con episodios recurrentes de edema agudo de pulmón (flash) o de insuficiencia cardíaca inexplicable.**

## **MÉTODOS**

**Si existe experiencia técnica disponible,**

**la ecografía Doppler puede ser suficiente como prueba de screening no invasiva.**

**La sensibilidad del pico sistólico es del 85% y la especificidad del 92%.**

**La TAC helicoidal tiene una sensibilidad del 98% y una especificidad del 94%.**

**VELOCIDAD SISTÓLICA PICO (VSP), útil para ERV**

**TIEMPO DE ACELERACIÓN  
(tiempo que tarda en llegar al PICO SISTÓLICO temprano),**

**INDICE DE RESISTENCIA (IR =  $VSP - VDP$ )/ VSP)**

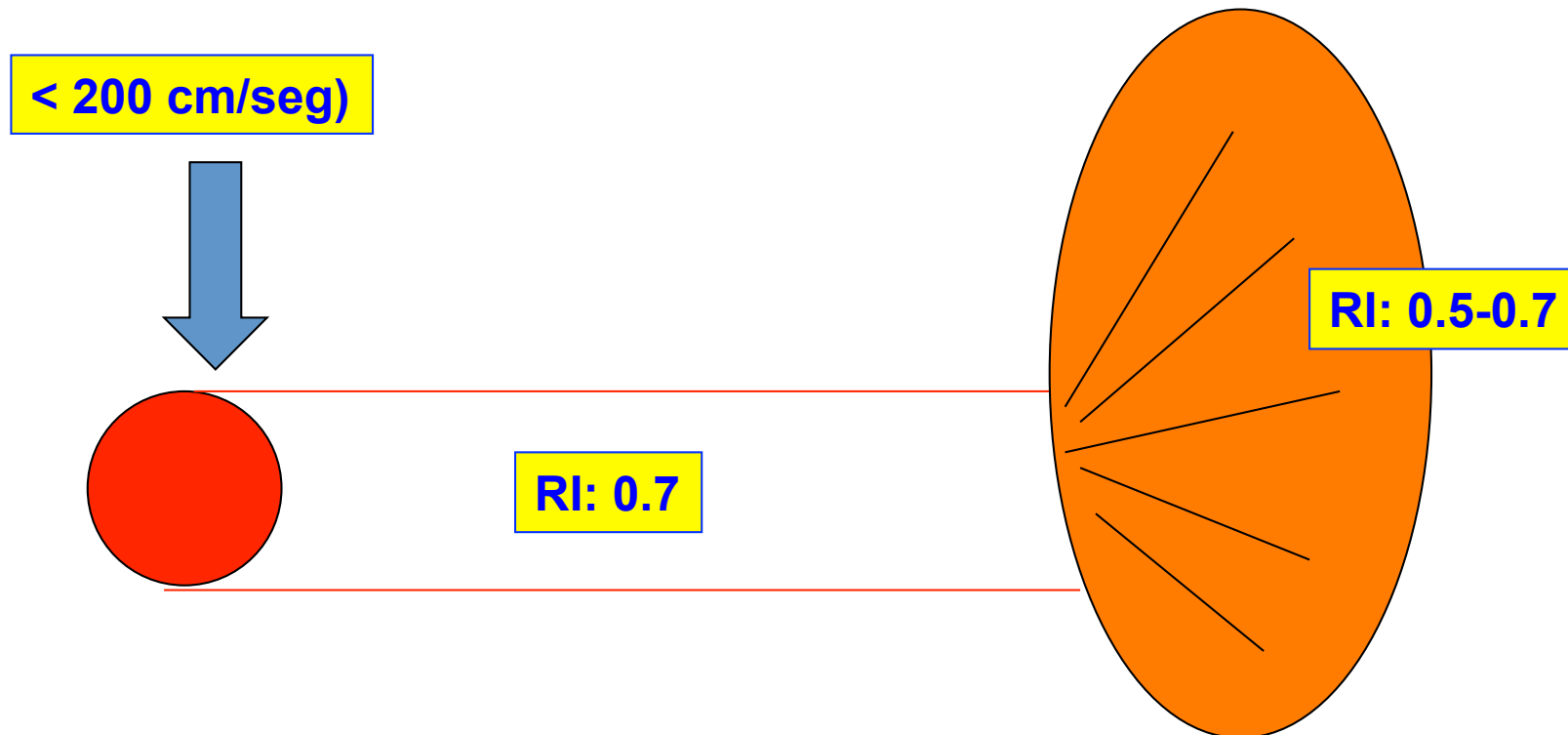
**De éstas, el IR sea probablemente el parámetro mejor estudiado.**

**El IR es una función de la compliance renal y prerenal, FC, y resistencia vascular;**

**Por lo que un cambio en el RI puede resultar de múltiples factores.**

Las formas de las ondas de la arteria renal principal x el Doppler espectral deberían demostrar un patrón típico de órgano macizo con bajas resistencias parenquimatosas (IR 0.7) y una VSP de hasta 200 cm/s.

A nivel interlobar las arterias deberían mostrar una subida rápida con un tiempo breve de aceleración (<70 a 120 ms) y un RI entre 0.5 y 0.7.





**Si los vasos necesitan ser visualizados, la angiografía con RMN con gadolinio era preferida a la TAC helicoidal con iodo (al evitar la exposición al medio de radiocontraste) y a la arteriografía (porque además evita el riesgo de ateroembolismo).**

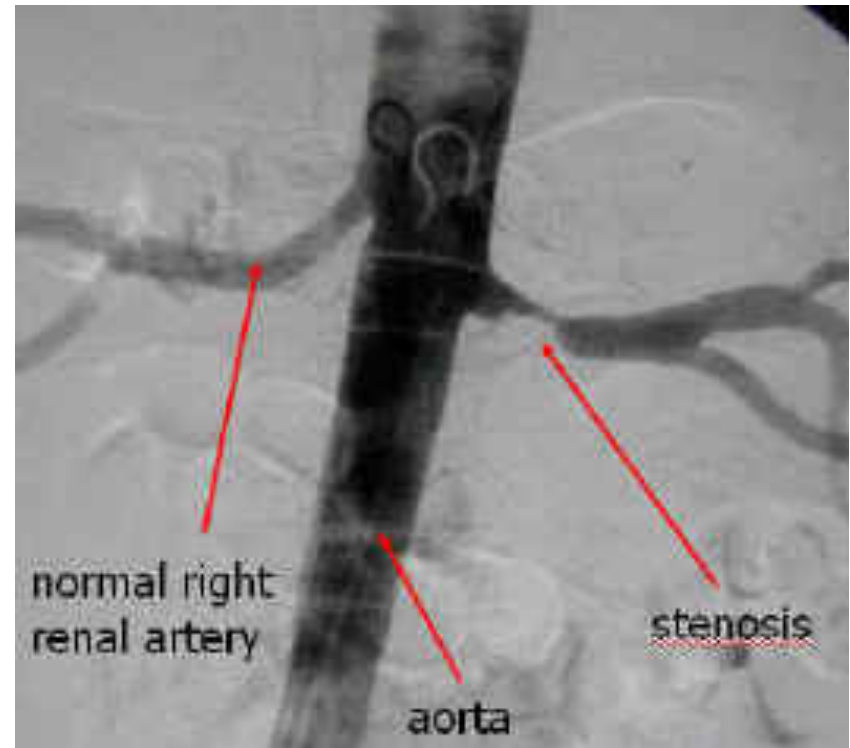
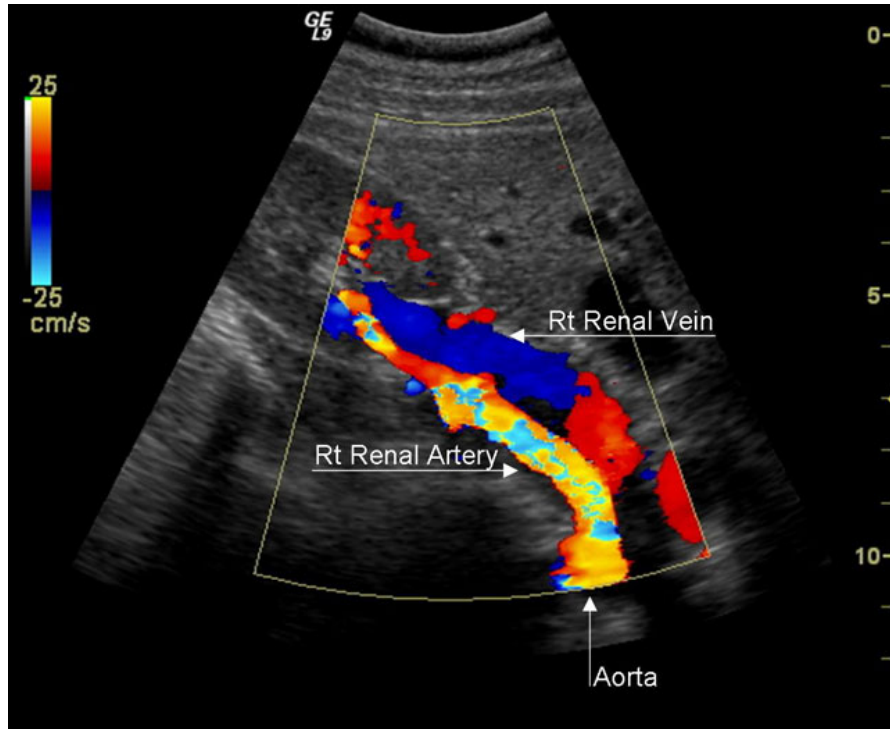
**Sin embargo, la administración de gadolinio se asocia fuertemente a fibrosis sistémica nefrogénica, sobre todo en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3 a 5 (Clearance de creatinina < 60ml/min), más aún en diabéticos.**

**El gadolinio está contraindicado en sujetos con Clearance de creatinina < 30 ml/**

**A la fecha, la opinión de expertos difiere sobre el uso del gadolinio en pacientes con clearance de creatinina entre 30 y 60 ml/**

**En gral, en pacientes con un filtrado estimado < 30 mL/min, se prefiere correr el riesgo de provocar una nefropatía por radiocontraste (iodo), usando todas las medidas preventivas disponibles, que el mayor daño ocasionado de la severa complicación ocasionada por el gadolinio.**

**Existen también medidas para evitar la esclerosis sistémica progresiva ante la necesidad imperiosa de dar gadolinio a un paciente en hemodiálisis.**



## **La determinación de renina de la vena renal**

**La secreción de renina debería estar aumentada en el riñón isquémico**

**(evidenciada por una renina venosa que está  $\geq 1.5$  veces por encima del valor del riñón contralateral),**

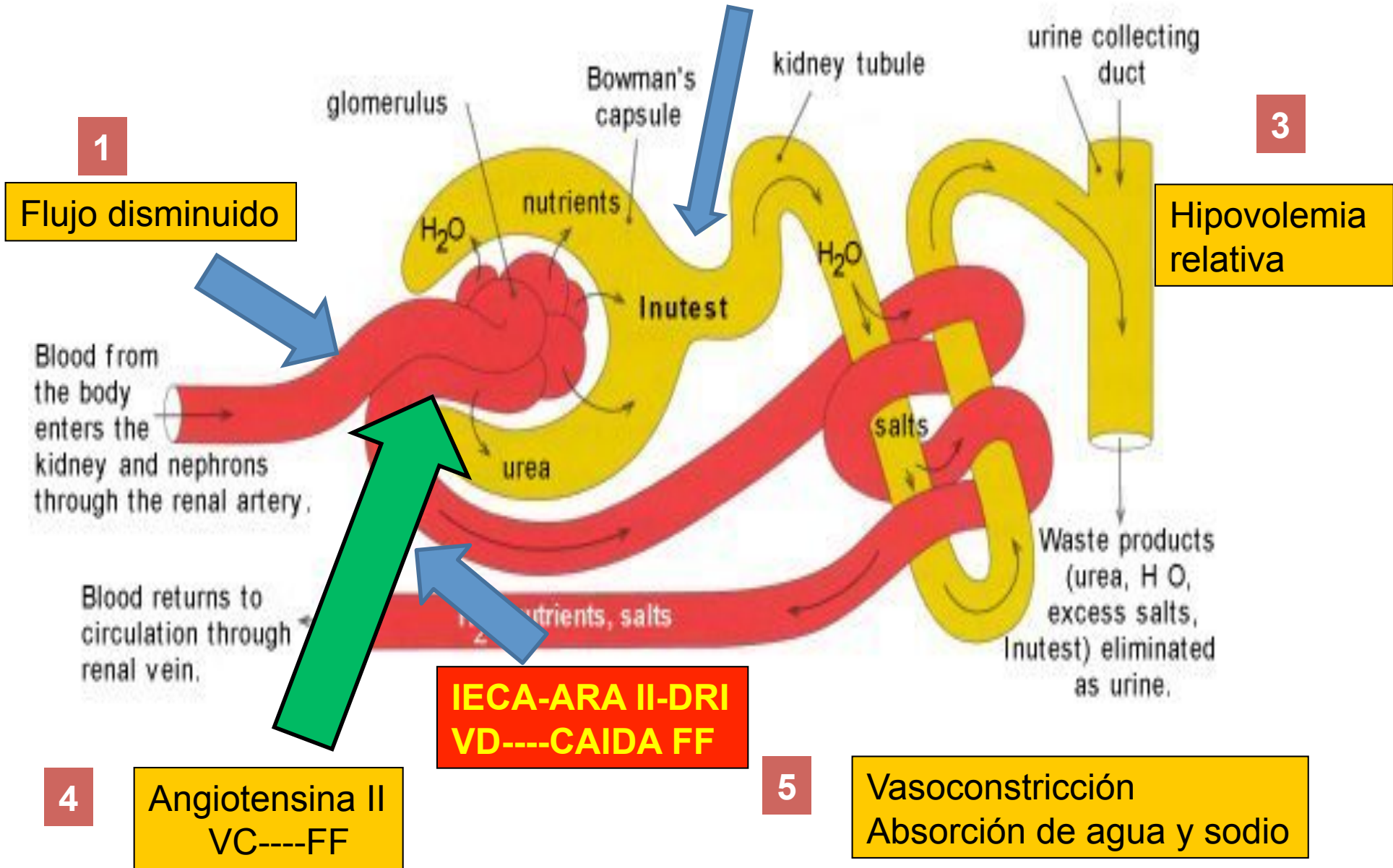
**y abolida en el riñón contralateral.**

**Estos valores son inusuales en sujetos normales, no obstante lo cual**

**< 10% de los cuales tienen una relación  $> 1.5$  , y en < 20% de los cuales la relación es  $< 1.1$ .**

**Esta precisión se puede aumentar con la administración previa de un IECA, el cual va a aumentar la secreción de renina del lado afectado.**

2 Mácula densa: Disminución de la carga sensada de cloro, sodio y agua



**Como resultado, la mayoría se basan en la clínica y en una imagen para estimar la significancia fisiopatológica de la estenosis.**

## **SIGNIFICANCIA CLÍNICA DE LAS LESIONES ESTENÓTICAS**

**Los hallazgos arteriográficos de estenosis > 75% en una o ambas arterias renales (o un 50% de estenosis en una dilatación postestenótica) sugiere que el paciente pueda presentar hipertensión renovascular.**

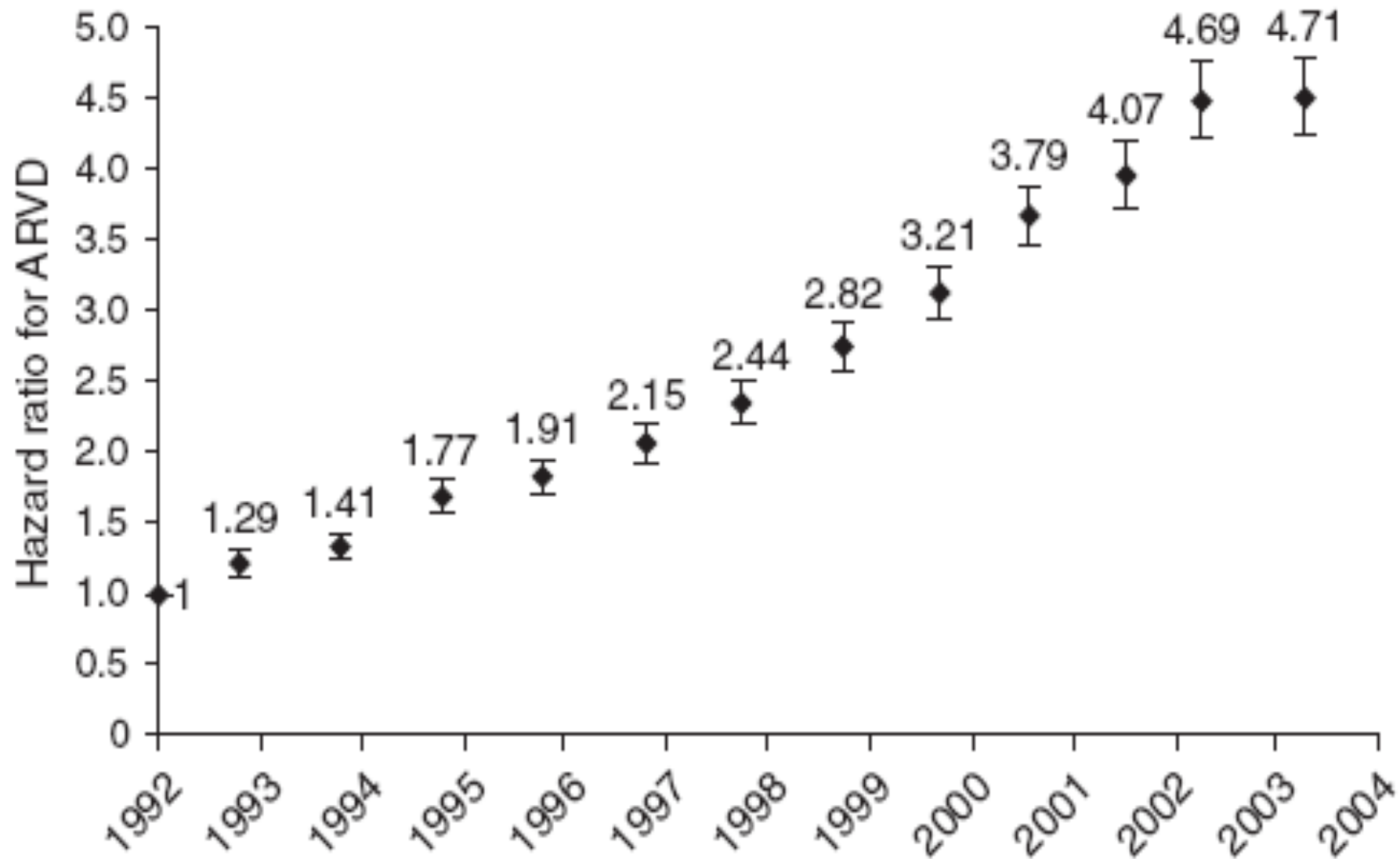
**Sin embargo, estos hallazgos radiográficos pueden encontrarse también en pacientes con o sin hipertensión durante la evaluación de enfermedad vascular extrarenal como hallazgos (CCG,etc).**

**Por último, existe la impresión clínica que tanto la ERV está aumentando así como la prevalencia de la misma en pacientes que ingresan a diálisis.**

**Kalra et al\* trataron de cuantificar las tendencias actuales en las tasas diagnósticas de la ERV, sus asociaciones, su tratamiento y el pronóstico en sujetos > 65 años en USA entre los años 1992 y 2004.**

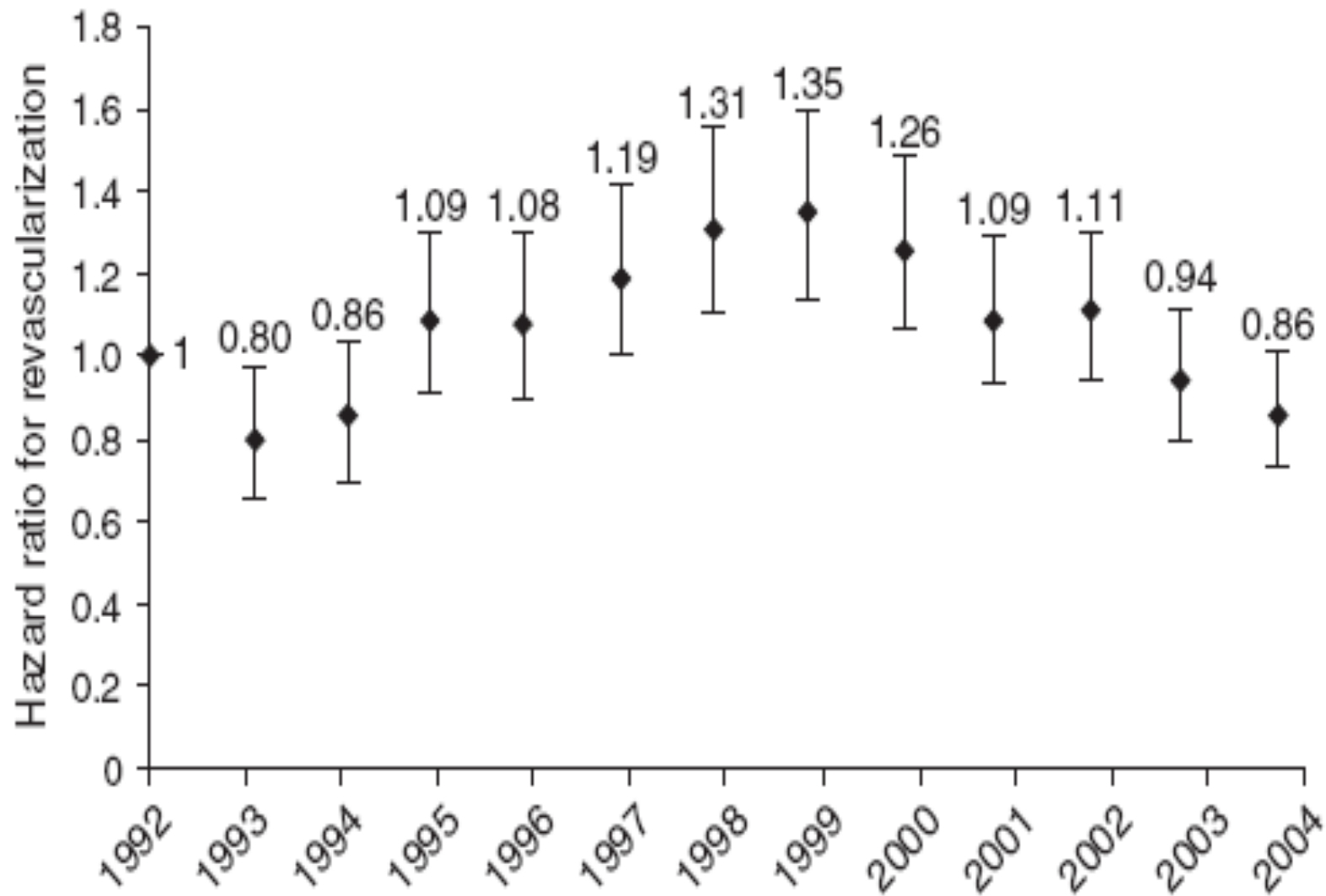
**De los 16,036,904 de pacientes, 48.9% eran > 75 años, 60.2% eran mujeres, y 88.6% caucásicos.**





*\*Kalra PA et al.: ARVD in the United States Kidney International (2010) 77, 37–43*

**Figure 1 | Unadjusted hazard ratios, with 95% confidence intervals, for atherosclerotic renovascular disease (ARVD) by calendar year, with 1992 as reference category.**



Sujetos diagnosticados con ERV, con una revascularización realizada en los 6 meses siguientes.

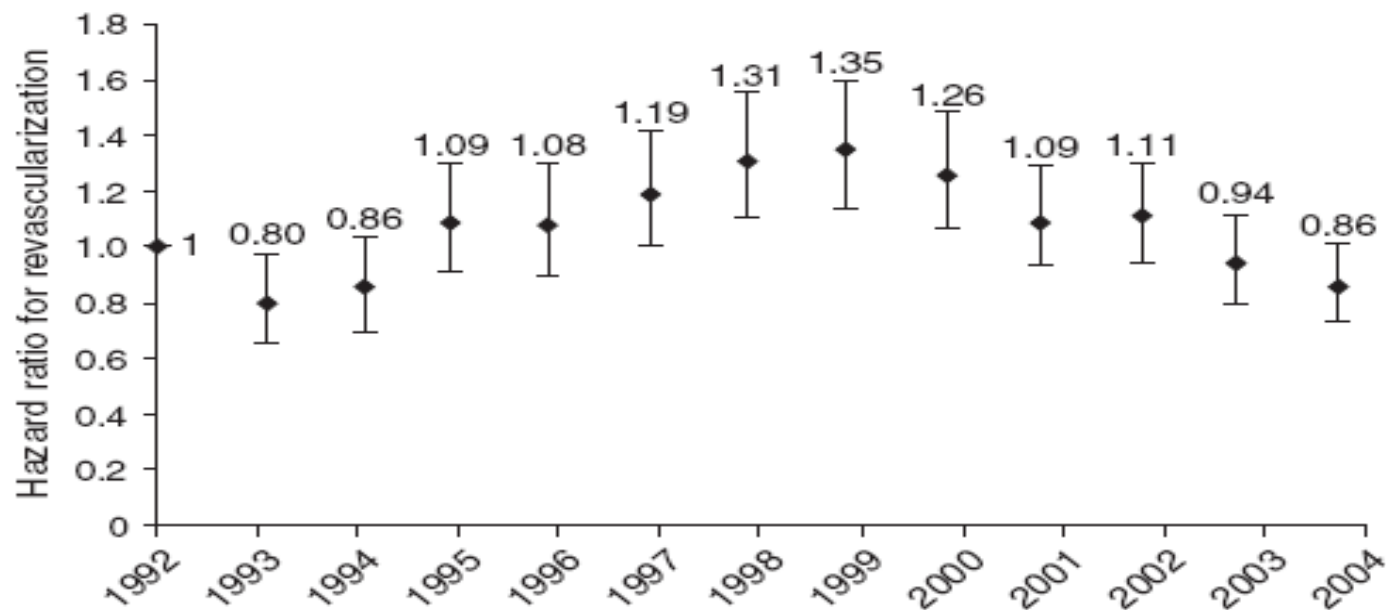
TRATAMIENTO

A mediados de los '90, el uso de la revascularización para tratar la ERV aumentó, posiblemente coincidiendo con la adopción de la angioplastia percutánea como método de elección.

Los resultados técnicos con la angioplastia son generalmente buenos, con baja morbilidad y menor hospitalización que con la intervención quirúrgica.

Sin embargo, ha habido una disminución de la revascularización desde 1999.

Esta caída puede reflejar la inseguridad creciente relacionada con el tratamiento apropiado de la ERV, sobre todo por la carencia de ensayos clínicos importantes para guiar la práctica clínica.



**Los resultados de grandes ensayos multicéntricos internacionales y randomizados, designados para establecer si la revascularización de la arteria renal puede mejorar el pronóstico de la estabilidad funcional renal y la mortalidad del paciente,**

**van sin dudas a influenciar el abordaje de la revascularización en el futuro.**

**Un reciente estudio multicéntrico, randomizado comparó el efecto de la colocación de un stent sobre la función renal en pacientes con un clearance de creatinina < 80 ml/min y ERV en quienes ya el 45% estaban en tratamiento antihipertensivo, estatinas y aspirina.**

**La colocación del stent no tuvo efecto sobre la evolución de la disfunción renal.**

**Los autores sugieren que un abordaje médico conservador podría ser apropiado para la mayoría de los pacientes con ERV, dado en parte al hecho de que el stenting se siguió ocasionalmente de serias complicaciones clínicas como :  
el óbito relacionado al procedimiento,  
hematomas infectados, y  
el ingreso a diálisis por embolia de colesterol.**

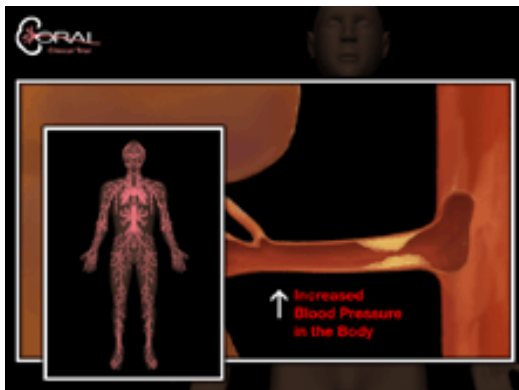
**Los datos del estudio Angioplasty and STent for Renal Artery Lesions (ASTRAL), con más de 800 pacientes seguidos por una media de 34 meses, sugieren que la revascularización endovascular renal más tratamiento médico no provee de importantes beneficios en la función renal (objetivo primario), presión arterial, eventos cardíacos y renales, o mortalidad, comparada con el tratamiento médico farmacológico solo.**

## **El estudio The Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL)**

**tiene un objetivo primario distinto: Cardiovascular y renal:  
muerte cardiovascular,  
infarto de miocardio,  
hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva,  
duplicación de la creatinina, y  
la necesidad de diálisis.**

**Está conducido por el NIH y aún bajo ejecución.**

*Cooper CJ, 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*



**Incluye a pacientes con hipertensión arterial tratados con 2 o más drogas, o insuficiencia renal definida como estadio 3 o mayor (clearance e creatinina < 60 mL/min)  
Una o dos estenosis de la arteria renal severas definidas por:  
Arteriografía > 60%  
Doppler velocidad sistólica > 300 cm/seg**



## **ALGUNAS CONTROVERSIAS**

**En el año 2007 el Centro CMS, que involucra a Medicaid y Medicare, solicitaron a su grupo de consejeros de tratamiento de enfermedad renovascular.**

**El párrafo introductorio lee:**

***“En vistas de la baja certeza existente respecto de las óptimas estrategias de evaluación diagnóstica y manejo de la enfermedad aterosclerótica de la arteria renal, así como de las controversias relacionadas a los riesgos y beneficios de tratamiento, el CMS generó internamente en Febrero de 2007 un análisis global nacional para determinar el mejor tratamiento de la ERV.”***

**El hecho de que el CMS revisó la cobertura del pago para el tratamiento de la ERV sin dudas refleja el aumento desmedido de la colocación de stents en la arteria renal, la cual aumentó en Medicare de 7660 casos en 1996 a 18,200 en el año 2000 y a más de 35,000 en el 2005.**

**La mayor parte de este aumento se debe a procedimientos llevados a cabo por cardiólogos intervencionistas.**

**Guías de organizaciones profesionales apoyan el estudio concomitante de las arterias renales cuando se lleva a cabo una CCG.**

**Concluyeron en que la información era insuficiente como para apoyar la revascularización en relación a la mortalidad, progresión de la enfermedad renal crónica o eventos cardiovasculares .**

**La masiva expansión de la intervención endovascular no puede apoyarse en la evidencia de la literatura.**

**La ERV siempre ha presentado planteos complicados en cuanto a su enfoque terapéutico en relación a otros territorios afectados, como puede ser el cerebral, el corazón o las extremidades.**

**Las interacciones entre la enfermedad vascular y la función renal, la presión arterial, y el control de volumen son complejas.**

**Los síndromes clínicos asociados con la ERV son más frecuentes que los que se desprenden de otros territorios vasculares estenosados, como el coronario o el periférico.**

**Se estima que hasta un 5% de los pacientes que ingresan a diálisis tienen a la ERV como causa de su trastorno renal primario.**

**De esto se desprende que un nefrólogo, ante cada paciente con empeoramiento de la hipertensión y/o de la función renal, debe considerar la ERV como causa eventual de este escenario.**

**Si bien muchos pacientes pueden ser manejados segura y eficazmente con tratamiento médico solo, la selección de individuos que se beneficien de la revascularización renal por sobre los riesgos son todo un desafío aún no determinado.**

**Table 2. Issues central to determining role for renal revascularization in atherosclerotic RAS<sup>a</sup>**

Questions	Tools for Evaluation
Severity of vascular occlusion?	Quantitative angiography, translesional gradients, intravascular ultrasound
Treatable?	Vessel location, associated disease, accessory vessels, aneurysm, occlusion
Responsible for disease?	Evident activation of pressor systems (e.g., renin) Duration of change (e.g., BP) renal function; other measures of tissue ischemia (e.g., BOLD MR, PET energy consumption); activation of fibrogenic, inflammatory, or oxidative pathways
Benefit from revascularization?	Rapidly of evolution, preexisting injury (e.g., hypertension, diabetes, other kidney disease), comorbid disease risk, associated procedural risk to kidney (e.g., atheroembolic potential), response to other medical therapy Risk for disease progression, salvageability of kidney function (resistive index, BOLD MR)

<sup>a</sup>BOLD MR, blood oxygen level dependent magnetic resonance; PET, positron emission tomography.

**En la tabla previa, los estudios por imágenes se focalizan en los 2 primeros items— la severidad anatómica y la accesibilidad técnica de la lesión vascular renal.**

**Es probable que los items 3 y 4 — medidas diagnósticas para evaluar el rol de las lesiones oclusivas vasculares en la generación de la enfermedad renal y las chances de beneficio clínico con la revascularización—sean más importantes.**

**Se requiere de más estudios sobre la vasculatura renal para definir estos puntos.**

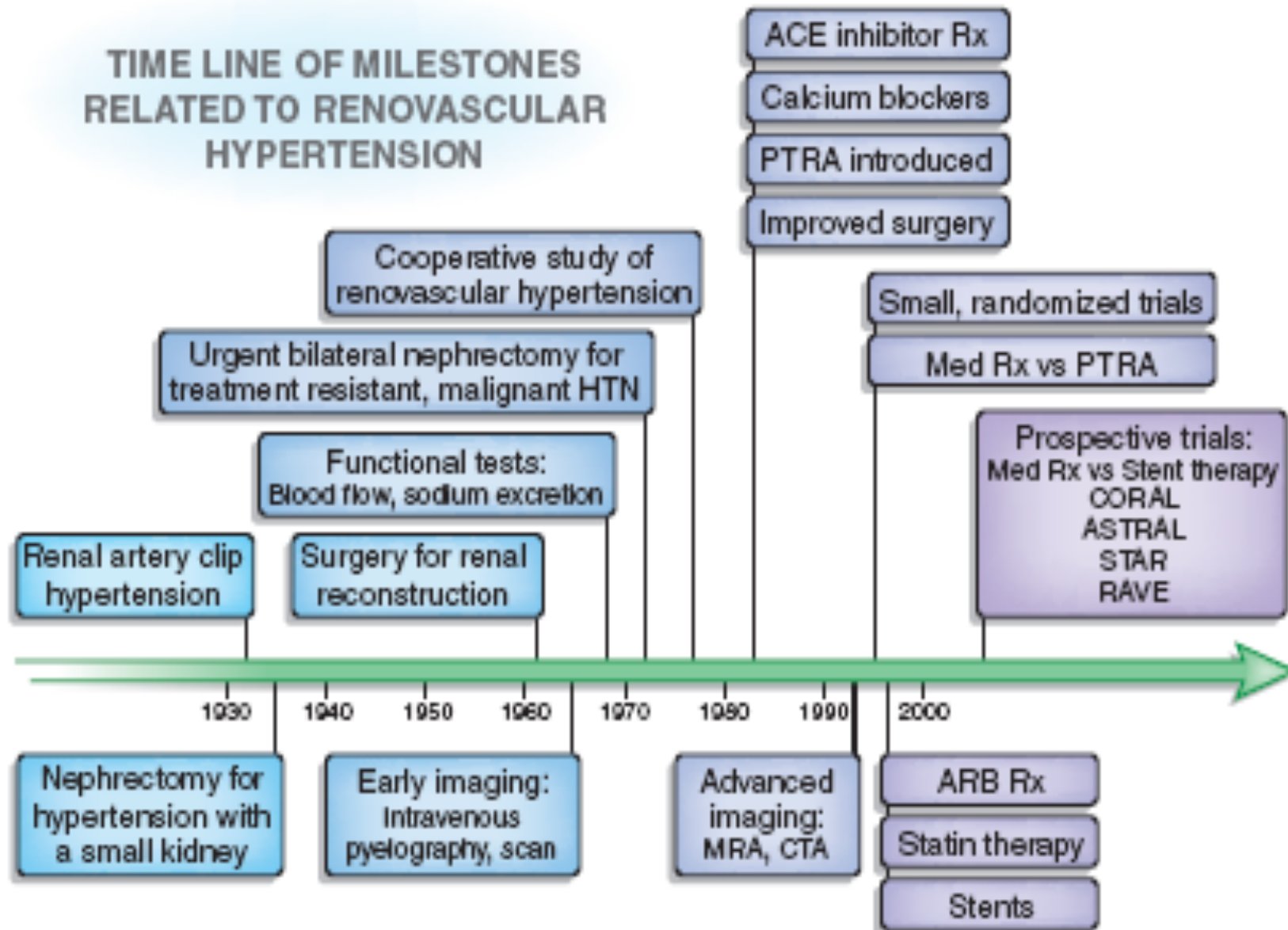
**Un punto en contra reconocido de los tratamientos en los ensayos publicados es esta mezcla de pacientes de alto riesgo y de bajo riesgo resultando en un promedio falaz de la cohorte entera.**

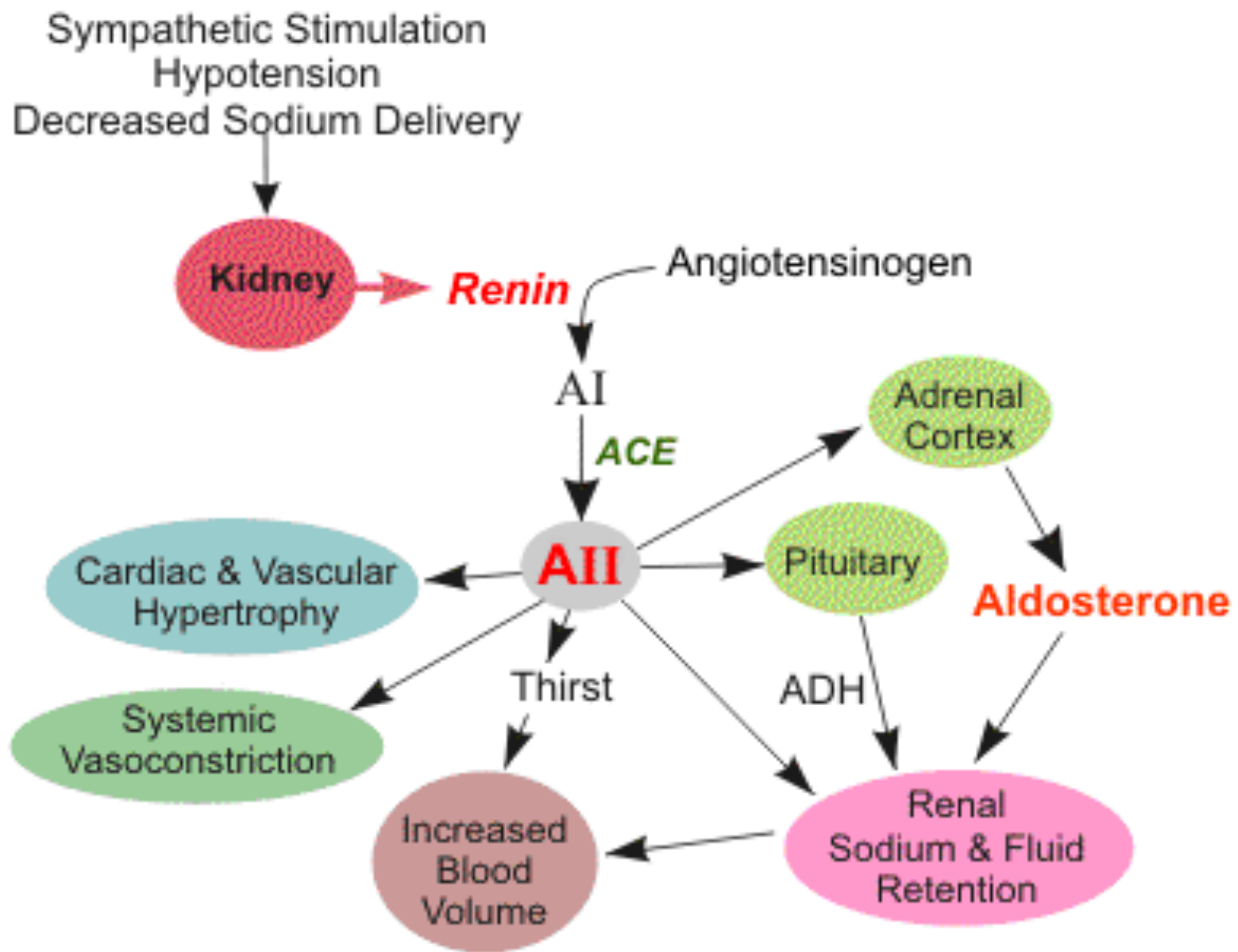


## **BIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA MOLECULAR**

**Mucho se ha aprendido en estas últimas 2 décadas respecto a la biología molecular y la fisiopatología de la ERV y en los métodos diagnósticos**

## TIME LINE OF MILESTONES RELATED TO RENOVASCULAR HYPERTENSION





**Los estudios de los mecanismos por los cuales el clipeo de la arteria renal produce hipertensión trazó el camino para definir al Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona y fueron fundamentales para desarrollar drogas que intervinieran en este eje.**

**Así, los IECAS, los ARA II y los DRI son drogas bien toleradas que bloquean parcial o totalmente la acción de la angiotensina II, y mejoran el control de la presión arterial, el riesgo cardiovascular y la progresión de la enfermedad renal en la ERV.**

**Aplicaciones más amplias del bloqueo del eje se extienden a la enfermedad renal crónica progresiva, insuficiencia cardíaca congestiva, y enfermedad vascular, un hecho nunca imaginado por aquéllos que en un principio estudiaron la hipertensión renovascular**

**El bloqueo del SRAA , las estatinas, y los antiagregantes son hoy drogas indiscutidas en el manejo de la enfermedad aterosclerótica, incluyendo la ERV.**

**Aunque los beneficios de la restauración del flujo sanguíneo renal ante una estenosis arterial parecen obvios, el stent vascular acarrea riesgos no menores como la embolia de colesterol, reestenosis, disección vascular y trombosis.**

**De hecho, si el stent provee beneficios adicionales que los conseguidos con un manejo meticuloso del control de la presión arterial, del bloqueo de la activación neurohormonal, y el manejo de otros factores de riesgo es aún controvertido.**

**Los nefrólogos se han movido a una conducta clínica más conservadora en los años recientes, en contrapartida a los cardiólogos y los imagenólogos intervencionistas.**

**Entre los rasgos distintivos de la problemática de la ERV se incluye la pobre relación entre la presencia de gran ERV oclusiva y el grado de injuria tisular renal relacionada con la misma.**

**A diferencia de la enfermedad fibromuscular arterial renal, el grado de severidad de la oclusión en la ERV tiene escasa relación con el flujo sanguíneo medido, el volumen y el tamaño renal, el grado de fibrosis, o el VFG.**

**Estas observaciones sentaron la base para estudios experimentales que estudiaron la interacción entre la oclusión vascular y otros vectores de injuria renal:**

**como la disfunción endotelial,  
el stress oxidativo,  
y el medio aterosclerótico producido por la dislipemia.**



**No está claro si la gran oclusión arterial renal induce episodios repetidos de inquemia tisular que a su vez inducen o activan mecanismos profibróticos en forma similar a otros modelos agudos.**

**Tampoco se pueden identificar territorios regionales de isquemia en animales con ERV.**

**Estudios recientes usando el nivel de oxígeno de la sangre con RMN indicaron que los riñones post-estenóticos presentaban un grado de actividad metabólica y de consumo de oxígeno normales relacionados al transporte activo de solutos.**

**La oclusión total de la arteria renal y la pérdida de filtrado se asoció con bajos niveles de desoxihemoglobina y cambios mínimos durante la administración de furosemida**

**Por el contrario, los riñones con estenosis <100% de la arteria renal presentan relativamente altos niveles de desoxihemoglobina acumulada, particularmente en la médula renal.**

**Estos riñones pueden responder rápidamente a la reducción de la desoxihemoglobina luego de la administración de furosemida para disminuir el transporte de solutos, señalando que no existe hipoxia tisular.**

**Si estas elevaciones de la desoxihemoglobina y el consumo suprimible de oxígeno por la furosemida inducen la liberación de citoquinas o stress oxidativo es una respuesta aún no respondida.**

**¿TODOS LOS ENDOTELIOS SON IGUALES?**

**Se cree que es el endotelio renal el que en su conjunto se enferma originariamente a nivel microvascular, y que la macrolesión vascular ostensible clínica e imagenológicamente es ya una expresión tardía de daño vascular inflamatorio y hemodinámico avanzado sin punto de retorno, lo que explicaría los fracasos en la morbimortalidad a pesar de los logros obtenidos sobre los niveles de creatinina y de presión arterial a nivel clínico.**

**Es casi seguro que muchos, si no la gran mayoría, de los pacientes que ahora se someten a revascularización endovascular con stent por ERV puedan obtener sólo un beneficio limitado, en relación a la mejoría de la presión arterial o de la función renal.**

**También es importante reconocer que hay un subgrupo de pacientes con ERV crítica que se benefician en gran medida al restaurarse la perfusión renal con el stent .**

**Table 1.** Interactive mechanisms underlying hypertension and kidney injury in atherosclerotic RAS<sup>a</sup>

Tissue Underperfusion	Recurrent Local Ischemia
Activation of renin-angiotensin system	ATP depletion
Altered endothelial function (endothelin, NO, prostaglandins)	Tubulointerstitial injury
Sympathoadrenergic activation	Microvascular damage
Increased reactive oxygen species	Immune activation
Cytokine release/inflammation (NF- $\kappa$ B, TNF, TGF- $\beta$ , PAI-1, IL-1)	Vascular remodeling
Impaired tubular transport functions	Interstitial fibrosis
Apoptosis/necrosis	RAAS
	Sympathoadrenergic activation
	Endothelin
	Disturbances of "oxidative stress"
	Oxidized LDL

<sup>a</sup>NO, nitric oxide; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1.

**En la diabetes mellitus,  
en gral la ERV coexiste con nefropatía diabética en diversos estadíos**

## **Diabetic nephropathy: a disorder of oxygen metabolism?**

---

*Toshio Miyata and Charles van Ypersele de Strihou*

Miyata, T. & van Ypersele de Strihou, C. *Nat. Rev. Nephrol.* 6, 83–95 (2010)



**En la diabetes en particular,  
la hipoxia a nivel renal se origina por otros mecanismos.**

**Principalmente en la nefropatía diabética, en la cual la HTA es prevalente  
y en la cual la ERV o no es estudiada por omisión,**

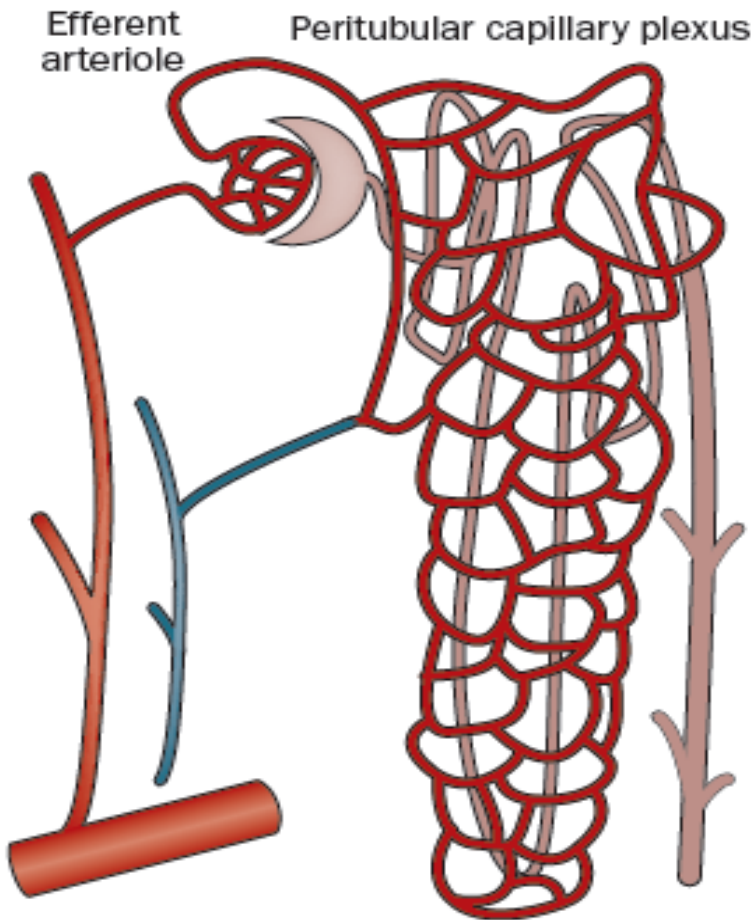
**o no es posible estudiar (por obesidad, para evitar el yodo o el gadolinio)**

**o es estudiada y no diagnosticada (por las limitaciones del método en sí mismo)**

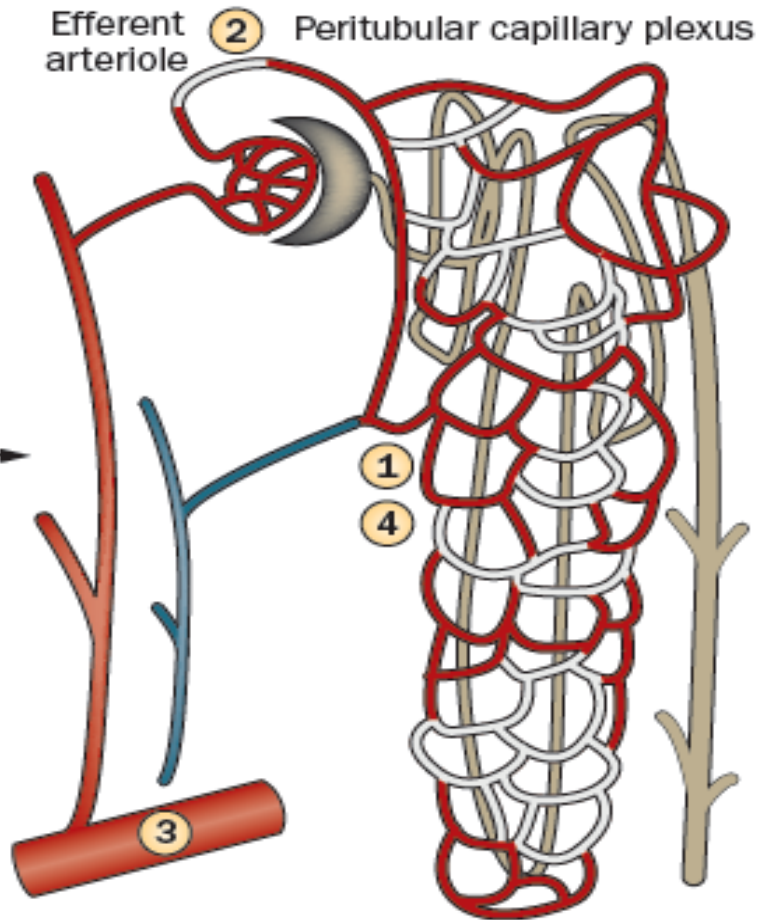
**o es diagnosticada y se decide conducta expectante**

**o es diagnosticada y se decide revascularizar con la subsiguiente exposición al  
yodo, una molécula vasoconstrictora y túbulotóxica.**

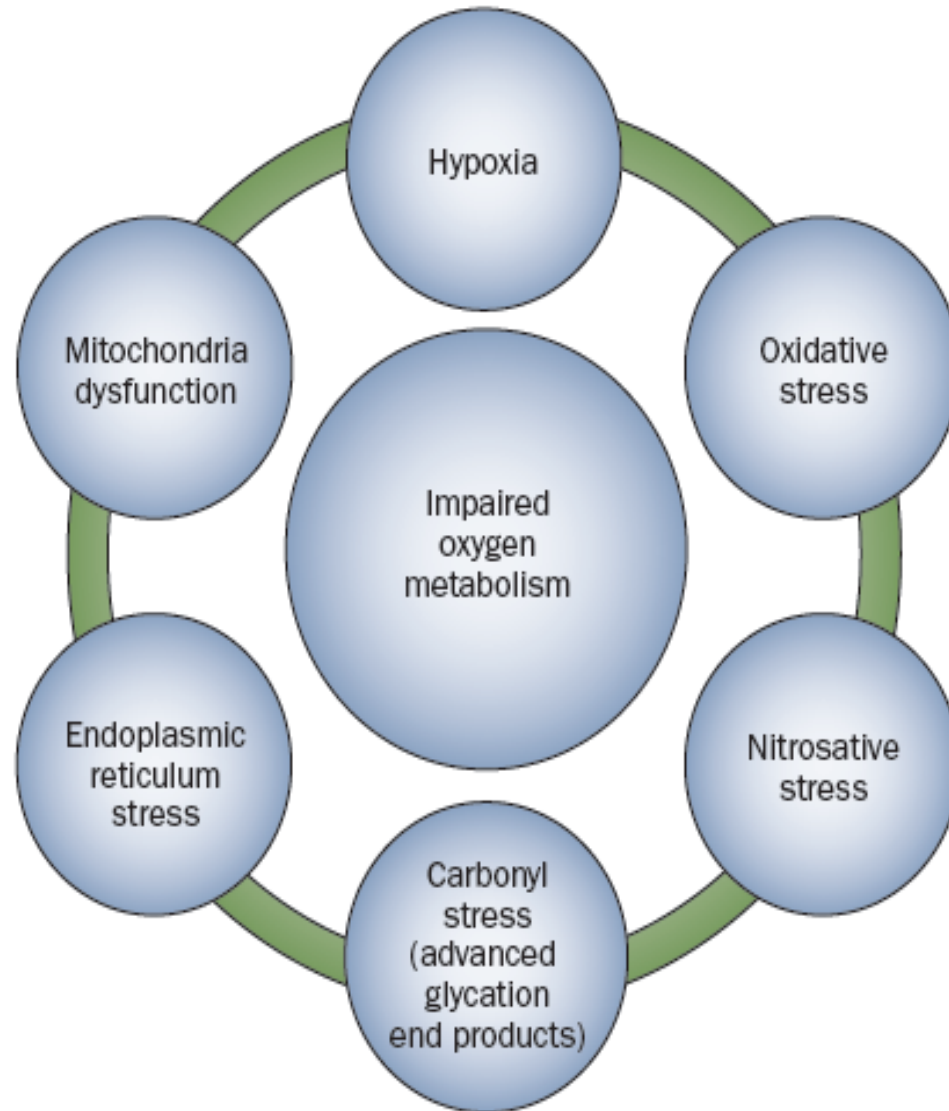
### Normal



### Hypoxia in diabetic nephropathy



**Figure 1** | Causes of hypoxia in the diabetic kidney. During hypoxia, oxygen supply is substantially decreased, especially in tubular segments of the inner medulla, through a multitude of mechanisms. (1) The number of peritubular capillaries is decreased. The postglomerular peritubular blood flow is reduced (2) by angiotensin II and nitric oxide, and (3) by anemia. (4) Oxygen demand is also increased in the tubule of the outer medulla of the diabetic kidney due to compensation for the tubular loss of nephrons.



**Figure 2** | The impact of impaired oxygen metabolism in the diabetic kidney on various biological reactions linked to oxygen metabolism.

---

## **CONCLUSIONES**

**De las dos complicaciones clásicas más importantes de la ERV, la hipertensión renovascular y la nefropatía isquémica, se desprende lo siguiente:**

**La hipertensión arterial renovascular no guarda correlación con el grado de oclusión del vaso afectado**

**El fundamental entender que una oclusión arterial puede ser anatómicamente considerable sin gran repercusión funcional, y viceversa**

**Que el endotelio renal puede ser un microámbito independientemente afectado**

**Que el término “nefropatía isquémica” debería redefinirse, y que en obstrucciones < 100% de la arteria renal la hipoxia tisular es inexistente.**

**Que la nefropatía diabética concomitante es una enfermedad hipóxica.**

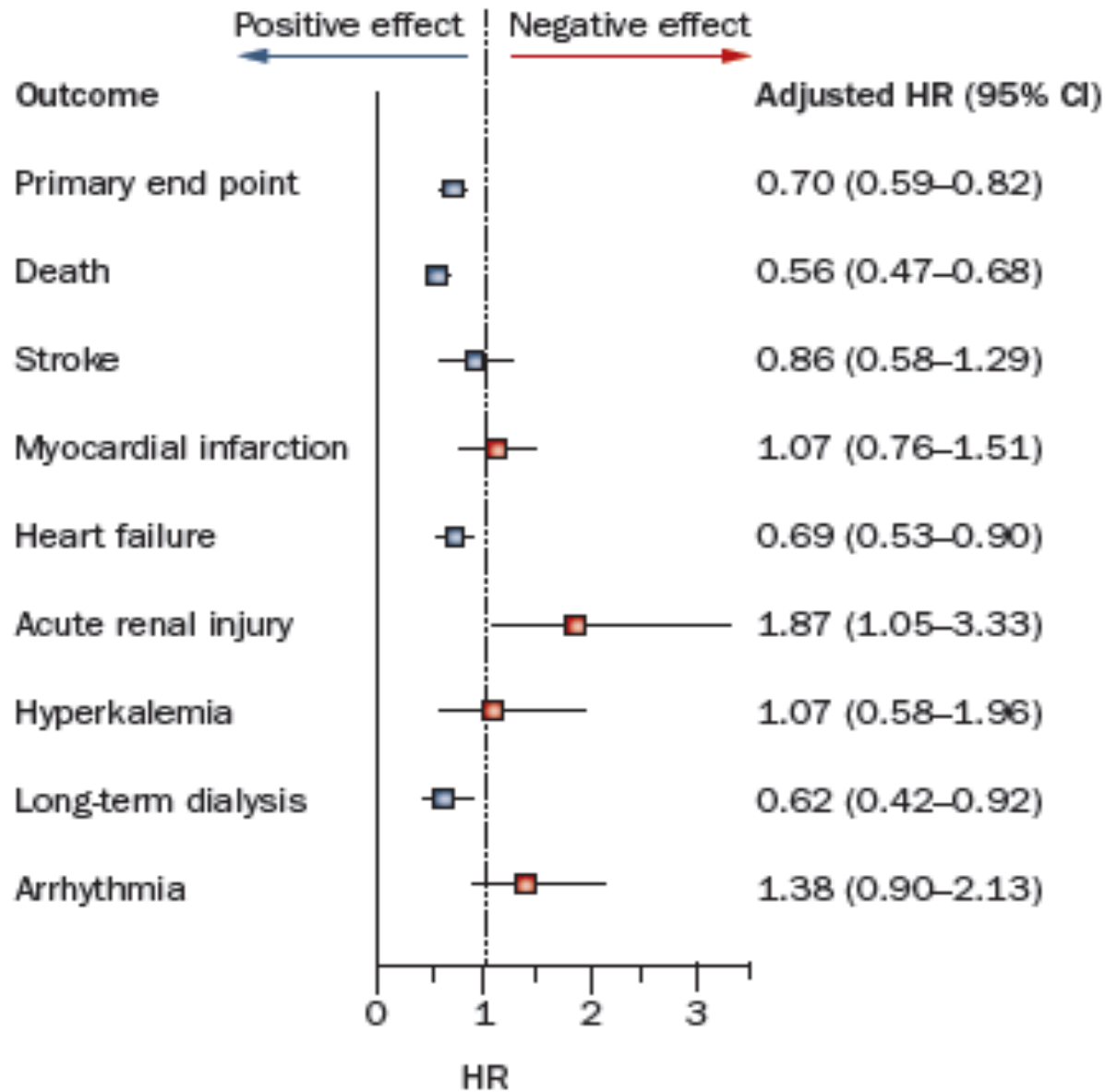
**Que hay una enfermedad o una disfunción crónica endotelial renal que abarca a todo el circuito orgánico desde la obstrucción de la arteria renal en adelante y que se ha venido desarrollando desde los inicios de la afectación vascular, aún cuando los métodos diagnósticos no son capaces de detectarla, y cuando el sujeto comienza con hipertensión arterial, se interpreta a ésta como primaria.**

**Este desarrollo de la disfunción endotelial, stress oxidativo y manejo patológico del metabolismo lipídico conlleva a la activación de vías inflamatorias y fibróticas locales, en gran medida iniciadas por la angiotensina II por estímulos no hemodinámicos.**

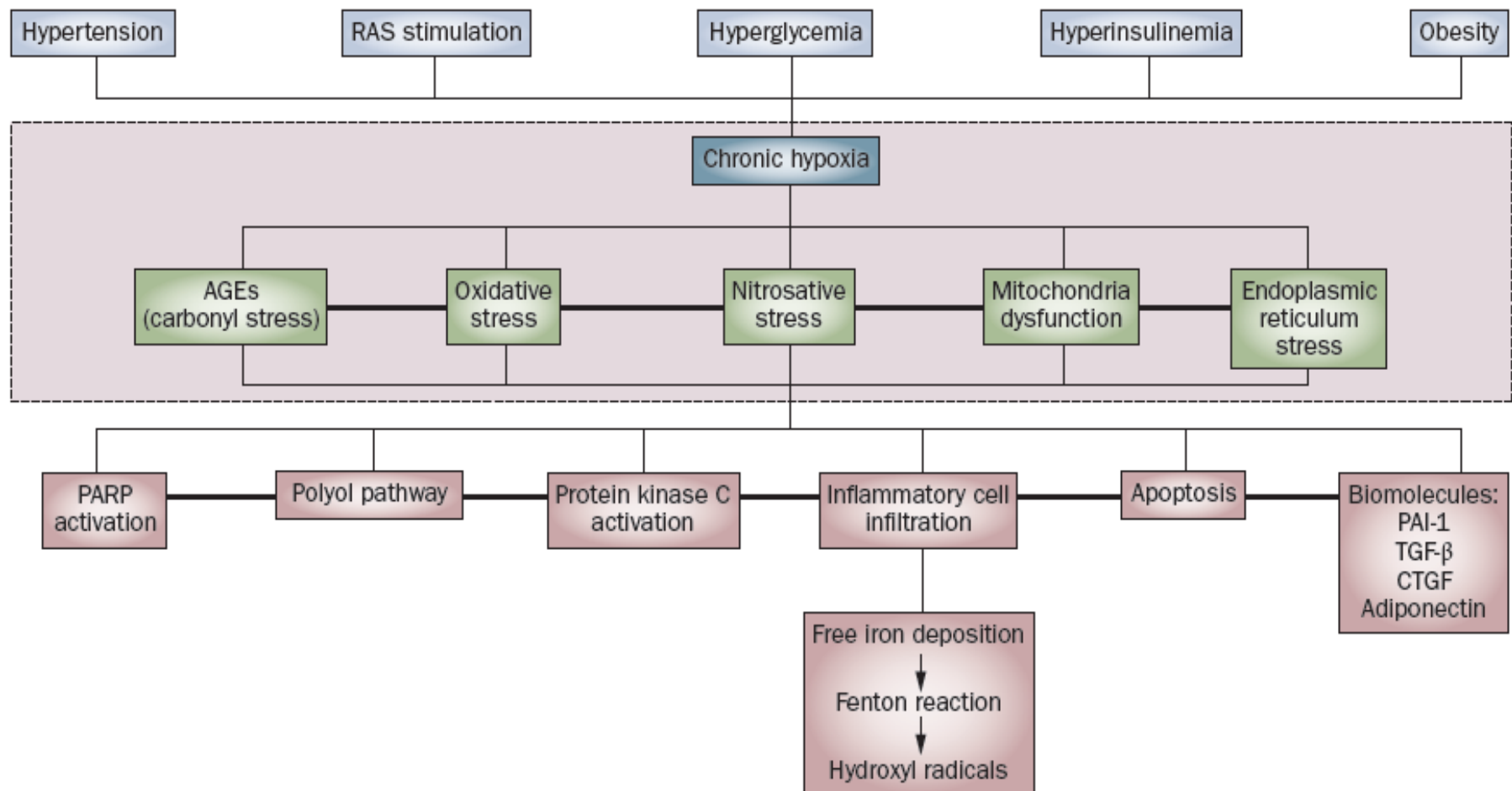


**MUCHAS GRACIAS**





Efectos del tratamiento con IECAs o ARA II en resultados cardiovasculares y renales en sujetos con ERV. El outcome primario fue óbito y <IAM no fatal o ACV



**Figure 3** | Interplay between hemodynamic or metabolic abnormalities and impaired oxygen metabolism in the diabetic kidney. Abbreviations: AGE, advanced glycation end product; CTGF, connective tissue growth factor; PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1; PARP, poly (ADP-ribose) polymerase; RAS, renin–angiotensin system; TGF- $\beta$ , transforming growth factor  $\beta$ .

**Table 1** | Summary of animal experiments of renoprotection, oxygen metabolism, hemodynamics and metabolism

Outcome	Treatments							
	Caloric restriction	Antihypertensive agents			Pioglitazone	Insulin	Cobalt	AGE inhibitor (R147176)
		ARB	CCB	$\beta$ -blocker				
Renoprotection	+	+	-	-	+	$\pm$	+	+
<i>Oxygen metabolism</i>								
AGE inhibition	+	+	-	-	+	+	+	+
Antioxidative stress	+	+	-	-	+	+	+	+
Hypoxia correction	ND	+	-	-	+	+	+	ND
<i>Hemodynamics</i>								
BP lowering	-	+	+	+	-	-	-	$\pm$
RAS inhibition	-	+	-	-	-	-	-	$\pm$
<i>Metabolism</i>								
Obesity correction	+	-	-	-	Worsening	-	-	-
Glycemic control	+	-	-	-	+	+	-	-
Lipid lowering	+	+	-	-	+	+	-	-
Hyperinsulinemia correction	-	-	-	-	+	Worsening	-	-
<i>References*</i>	84	13, 68	13	13	75, 76	27, 76	110	71

\*In hypertensive, type 2 diabetic rats, SHR/NDmcr-cp,<sup>13,68,71,76,84,110</sup> streptozotocin-induced diabetic rats;<sup>27</sup> db/db mice.<sup>75</sup> Abbreviations: AGE, advanced glycation end product; ARB, angiotensin receptor blocker; BP, blood pressure; CCB, calcium channel blocker; ND, not determined; RAS, renin-angiotensin system.

### Key points

---

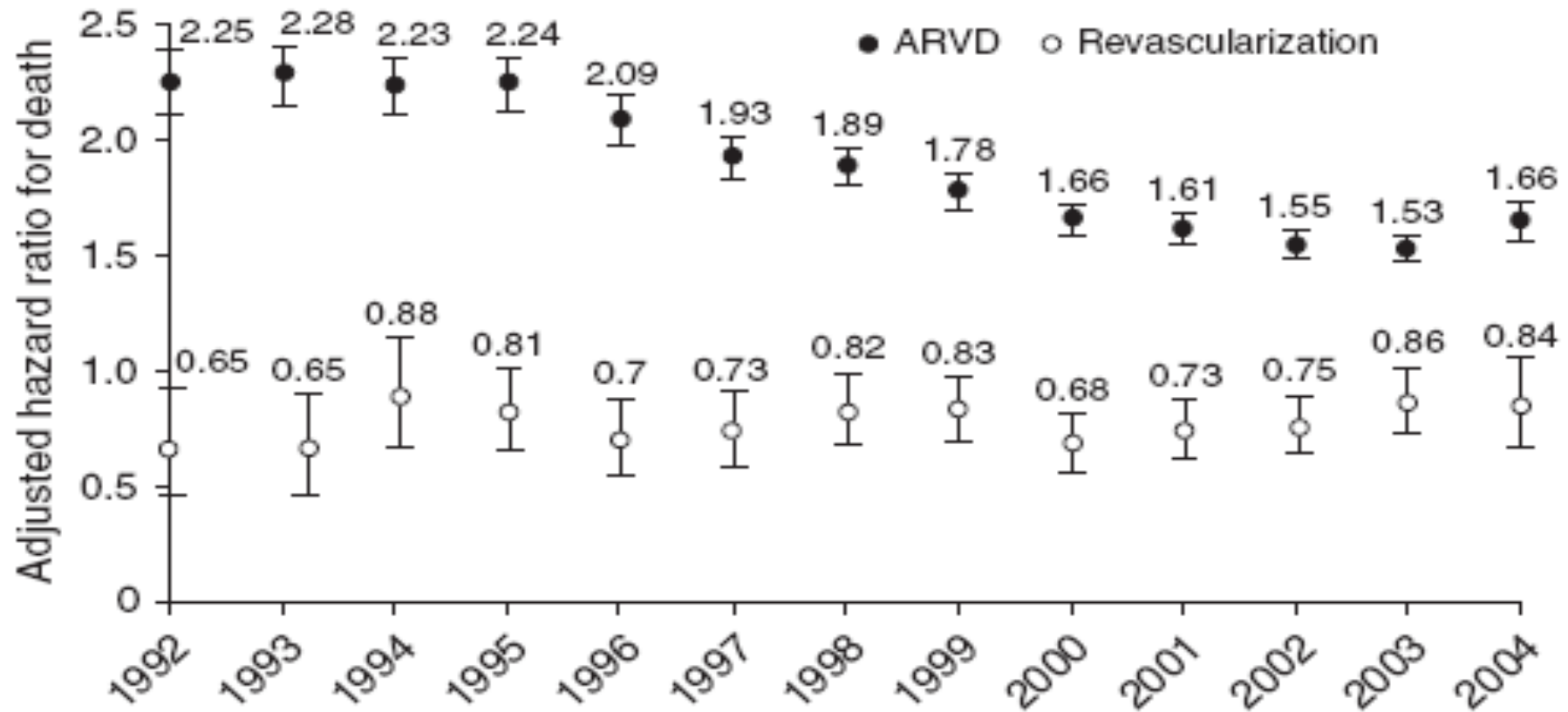
- Chronic hypoxia induces sequential abnormalities in oxygen metabolism in the diabetic kidney, leading to oxidative stress, nitrosative stress, advanced glycation, carbonyl stress and endoplasmic reticulum stress
- Understanding the key features of abnormal oxygen metabolism improves the interpretation of the therapeutic benefits achieved by antihypertensive therapy, the control of hyperglycemia and/or hyperinsulinemia and the dietary correction of obesity
- Activity of hypoxia-inducible factor—central to the defense against hypoxia—is modulated by prolyl hydroxylases (PHDs), which act as oxygen sensors
- Three PHD isoforms have been identified and their respective roles have been elucidated, but none of the current PHD inhibitors exhibits absolute specificity for any subtype
- Disruption of PHD1 induces hypoxic tolerance by reducing oxidative stress in hypoxic mitochondria, indicating that a specific PHD1 inhibitor could be an innovative treatment for abnormal oxygen metabolism in the diabetic kidney
- Treatment of chronic hypoxia might apply to other chronic diseases that share a final common pathway, including a wide variety of kidney disorders, ischemic heart disease, and stroke

**Table 1 | Baseline characteristics, 1992–2004 (n=16,036,904), and associations with future diagnosis of atherosclerotic renovascular disease<sup>a</sup>**

Characteristic	Percentage	Reference category	Hazard ratio for ARVD (95% CI)			
			Unadjusted	P-value	Adjusted	P-value
<i>Cohort year</i>		1992				
1992	8.07		1	—	1	—
1993	8.01		1.29 (1.20–1.38)	< 0.0001	1.26 (1.17–1.35)	< 0.0001
1994	8.10		1.41 (1.32–1.51)	< 0.0001	1.33 (1.25–1.43)	< 0.0001
1995	7.95		1.77 (1.65–1.88)	< 0.0001	1.62 (1.52–1.73)	< 0.0001
1996	7.72		1.91 (1.79–2.03)	< 0.0001	1.69 (1.58–1.80)	< 0.0001
1997	7.50		2.15 (2.01–2.29)	< 0.0001	1.85 (1.74–1.97)	< 0.0001
1998	7.30		2.44 (2.29–2.60)	< 0.0001	2.06 (1.94–2.19)	< 0.0001
1999	7.24		2.82 (2.66–3.00)	< 0.0001	2.33 (2.20–2.48)	< 0.0001
2000	7.27		3.21 (3.02–3.40)	< 0.0001	2.58 (2.43–2.74)	< 0.0001
2001	7.48		3.79 (3.58–4.02)	< 0.0001	2.94 (2.77–3.12)	< 0.0001
2002	7.70		4.07 (3.84–4.31)	< 0.0001	3.07 (2.89–3.25)	< 0.0001
2003	7.82		4.69 (4.43–4.97)	< 0.0001	3.44 (3.25–3.64)	< 0.0001
2004	7.85		4.71 (4.45–4.99)	< 0.0001	3.35 (3.17–3.55)	< 0.0001
<i>Age, years</i>		66–74				
66–74	48.89		1	—	1	—
75–84	37.70		1.32 (1.30–1.35)	< 0.0001	1.05 (1.03–1.07)	< 0.0001
≥ 85	13.41		0.91 (0.88–0.94)	< 0.0001	0.65 (0.63–0.67)	< 0.0001
<i>Sex</i>		Men				
Men	39.82	Women	1	—	1	—
Women	60.18		0.82 (0.80–0.83)	< 0.0001	0.87 (0.85–0.89)	< 0.0001
<i>Race</i>		White				
White	88.62		1	—	1	—
African American	7.44		0.96 (0.93–1.00)	0.03	0.81 (0.78–0.84)	< 0.0001
Other	3.94		0.79 (0.75–0.84)	< 0.0001	0.71 (0.68–0.75)	< 0.0001
Acute kidney injury	0.55	Absent	5.90 (5.57–6.24)	< 0.0001	1.05 (0.99–1.12)	0.1
CKD	1.56	Absent	6.61 (6.40–6.82)	< 0.0001	2.55 (2.46–2.65)	< 0.0001
Diabetes mellitus	15.05	Absent	2.33 (2.28–2.37)	< 0.0001	1.31 (1.28–1.33)	< 0.0001
Hypertension	41.10	Absent	3.37 (3.31–3.44)	< 0.0001	2.20 (2.15–2.25)	< 0.0001
ASHD	17.92	Absent	3.04 (2.99–3.10)	< 0.0001	1.76 (1.72–1.79)	< 0.0001
CHF	9.15	Absent	2.53 (2.47–2.59)	< 0.0001	1.10 (1.07–1.14)	< 0.0001
Cerebrovascular disease	7.46	Absent	2.49 (2.43–2.56)	< 0.0001	1.31 (1.28–1.35)	< 0.0001
Dysrhythmia	12.62	Absent	2.08 (2.04–2.13)	< 0.0001	1.03 (1.01–1.06)	0.01
PVD	8.17	Absent	3.50 (3.43–3.58)	< 0.0001	2.06 (2.01–2.11)	< 0.0001
COPD	10.46	Absent	1.75 (1.71–1.79)	< 0.0001	1.03 (1.01–1.06)	0.01
GI bleeding	3.29	Absent	1.74 (1.67–1.81)	< 0.0001	0.97 (0.93–1.01)	0.1
Hepatic disease	0.52	Absent	1.54 (1.39–1.71)	< 0.0001	0.89 (0.80–0.98)	0.02
Malignancy	8.65	Absent	1.26 (1.23–1.30)	< 0.0001	0.99 (0.96–1.02)	0.3
Anemia	9.76	Absent	2.15 (2.10–2.20)	< 0.0001	1.01 (1.07–1.13)	< 0.0001
Mesenteric ischemia	0.13	Absent	2.41 (2.04–2.84)	< 0.0001	1.07 (0.90–1.26)	0.5
Aortic aneurysm	0.25	Absent	3.67 (3.33–4.04)	< 0.0001	1.28 (1.16–1.41)	< 0.0001

**Table 2 | Patients diagnosed with atherosclerotic renovascular disease: antecedent associations of revascularization<sup>a</sup>**

Characteristic	Reference category	Hazard ratio for revascularization for ARVD (95% CI)			
		Unadjusted	P-value	Adjusted	P-value
<i>Cohort year</i>	1992				
1992		1	—	1	—
1993		0.80 (0.65–0.98)	0.03	0.82 (0.66–1.00)	0.05
1994		0.86 (0.70–1.04)	0.1	0.87 (0.72–1.06)	0.2
1995		1.09 (0.91–1.30)	0.4	1.10 (0.91–1.32)	0.3
1996		1.08 (0.90–1.30)	0.4	1.09 (0.91–1.31)	0.3
1997		1.19 (1.00–1.42)	0.05	1.20 (1.01–1.43)	0.04
1998		1.31 (1.10–1.55)	0.002	1.32 (1.11–1.56)	0.002
1999		1.35 (1.14–1.60)	0.0004	1.35 (1.14–1.60)	0.0004
2000		1.26 (1.07–1.49)	0.006	1.27 (1.07–1.50)	0.005
2001		1.09 (0.93–1.29)	0.3	1.10 (0.93–1.29)	0.3
2002		1.11 (0.94–1.30)	0.2	1.11 (0.95–1.31)	0.2
2003		0.94 (0.80–1.11)	0.4	0.94 (0.80–1.11)	0.5
2004		0.86 (0.73–1.01)	0.06	0.86 (0.73–1.02)	0.08
<i>Age, years</i>	66–74				
66–74		1	—	1	—
75–84		0.92 (0.87–0.96)	0.0007	0.90 (0.86–0.95)	<0.0001
≥85		0.47 (0.42–0.53)	<0.0001	0.47 (0.42–0.53)	<0.0001
<i>Sex</i>	Men				
Men		1	—	1	—
Women	Women	1.04 (0.99–1.09)	0.1	1.06 (1.00–1.11)	0.04
<i>Race</i>	White				
White		1	—	1	—
African American		0.72 (0.65–0.81)	<0.0001	0.71 (0.64–0.79)	<0.0001
Other		0.73 (0.63–0.86)	0.0001	0.73 (0.62–0.86)	0.0001
Acute kidney injury	Absent	0.98 (0.83–1.14)	0.8	1.07 (0.91–1.27)	0.4
CKD	Absent	0.95 (0.87–1.04)	0.3	0.97 (0.88–1.07)	0.5
Diabetes mellitus	Absent	0.98 (0.93–1.04)	0.5	0.93 (0.88–0.98)	0.009
Hypertension	Absent	1.34 (1.27–1.42)	<0.0001	1.37 (1.29–1.45)	<0.0001
ASHD	Absent	1.23 (1.17–1.29)	<0.0001	1.27 (1.20–1.34)	<0.0001
CHF	Absent	0.95 (0.89–1.02)	0.1	0.96 (0.89–1.03)	0.3
Cerebrovascular disease	Absent	1.18 (1.11–1.26)	<0.0001	1.14 (1.07–1.22)	0.0001
Dysrhythmia	Absent	0.92 (0.87–0.98)	0.01	0.89 (0.84–0.95)	0.0005
PVD	Absent	1.03 (0.97–1.09)	0.4	0.99 (0.93–1.05)	0.7
COPD	Absent	0.92 (0.86–0.99)	0.02	0.89 (0.83–0.96)	0.001
GI bleeding	Absent	0.93 (0.83–1.04)	0.2	0.98 (0.87–1.10)	0.8
Hepatic disease	Absent	0.67 (0.48–0.95)	0.03	0.69 (0.48–0.97)	0.04
Malignancy	Absent	0.80 (0.73–0.87)	<0.0001	0.82 (0.75–0.90)	<0.0001
Anemia	Absent	0.85 (0.79–0.90)	<0.0001	0.85 (0.79–0.92)	<0.0001
Mesenteric ischemia	Absent	0.79 (0.48–1.32)	0.4	0.76 (0.46–1.26)	0.3
Aortic aneurysm	Absent	0.92 (0.70–1.20)	0.5	0.87 (0.66–1.15)	0.3



**Círculos cerrados: Tasa de riesgo de mortalidad ajustada de ERV , con IC 95%, por año calendario.**

**P<0.0001 por cada año.**

**Círculos abiertos: Tasas de riesgo de mortalidad de revascularización de ERV por año calendario.**

