

Análisis críticos de los estudios sobre angioplastia renal

Critical analysis of renal artery angioplasty trials

Arturo J. Fernández Murga¹

Resumen

La causa predominante de estenosis de la arteria renal es la aterosclerosis y uno de los temas más controvertidos dentro del Intervencionismo endovascular es su revascularización. La interacción entre la estenosis de la arteria renal, la hipertensión arterial y el fallo renal crónico es polifacética y multifactorial. Un gran número de estudios observacionales han reportado beneficios con la revascularización renal en el control de la presión arterial y/o preservación de la función renal, pero los estudios aleatorizados que comparan angioplastia de arteria renal (con o sin *stent*) versus tratamiento médico no confirmaron estos resultados, probablemente por causa de serios errores de diseño y sesgos de selección de los pacientes. Hasta que aparezcan estudios bien diseñados debemos enfatizar que la selección del paciente a revascularizar es lo más importante. La angioplastia renal sigue teniendo un rol en pacientes con estenosis de origen aterosclerótico de la arteria renal.

Palabras clave: estenosis de arteria renal, aterosclerosis, angioplastia renal, estudios aleatorizados.

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2013;4(4):220-225

Abreviaciones seleccionadas y acrónimos

HTA	Hipertensión arterial
ATR	Angioplastia de arteria renal
EAR	Estenosis de arteria renal
PA	Presión arterial
TMco	Tratamiento médico
ATR-B	Angioplastia de arteria renal con balón
ATR-S	Angioplastia de arteria renal con <i>stent</i>
CrS	Creatinina sérica
p	Paciente
CCrS	Clearance de creatinina sérica
ICC	Insuficiencia cardíaca
ACV	Accidente cerebrovascular
IAM	Infarto agudo de miocardio

Desde que en 1934 Harry Goldblatt¹ demostró que la estenosis experimental de la arteria renal puede conducir a la hipertensión arterial (HTA) e injuria parenquimatosa renal en forma reversible, se ha hipotetizado que la angioplastia de la arteria renal (ATR) podría ser beneficiosa. La causa predominante de estenosis de la arteria renal (EAR) es la aterosclerosis.² Las manifestaciones clínicas por efecto directo son la HTA y la disfunción renal y en forma indirecta incrementan los eventos cardiovasculares y la mortalidad.^{3,4} Sin embargo, en algunos casos, la EAR parece ser un hallazgo incidental con efectos no discernibles. Por ello, la interacción entre la estenosis de la arteria renal, la HTA y el fallo renal crónico es polifacética y multifactorial. Así, la EAR puede ocurrir en forma aislada o en combinación con HTA (sea esta renovascular o esencial), con o sin insuficiencia renal (nefropatía isquémica), o ambas. Por lo tanto, estos pacientes frecuentemente tienen HTA primaria preexistente con cambios estructurales en las grandes arterias y/o deterioro de la función renal, que limitan la eficacia y seguridad de la angioplastia.⁵⁻⁸

Los pacientes con estenosis severa sola de la arteria renal podrían beneficiarse de la revascularización para

1. Instituto de Cardiología de Tucumán – Clínica Mayo. Tucumán.

✉ Correspondencia: Arturo José Fernández Murga, Av Mitre 760, (4000) San Miguel de Tucumán. Tucumán, Argentina | Tel/Fax: 0381-4330389 | fdez-murga@tucbs.com.ar

Conflictos de intereses: no existen.

Recibido: 3-4-2013 | Aceptado: 30-9-2013

TABLA 1. Tabla comparativa de las características, diseño y hallazgos de los estudios aleatorizados.

Estudio	Pacientes (n)	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Seguimiento	Puntos finales	Entrecruzamiento	Resultados	Complicaciones periprocedimiento	Comentario
EMMA*	23/26	HTA, EAR unilateral $\geq 60\%$ y $\text{ClCr} > 50$	HTA maligna, historia reciente de stroke, IAM o EAP.	6 meses	PA, escala de tratamiento y eventos cardiovasculares	27%	Sin diferencias entre los grupos	26%	Pequeño tamaño del estudio. Alto entrecruzamiento.
SNRASCG*	25/30	HTA, EAR uni o bilateral $> 50\%$.	< 40 o > 70 años, historia reciente de IAM o stroke y $\text{CrS} > 500$ $\mu\text{mol/L}$.	6 meses	PA y FR	29%	Solo en la EAR bilateral la angioplastia mejora la PAS	44%	Pequeño tamaño del estudio. Alto entrecruzamiento y complicaciones
DRASTIC*	56/50	HTA, EAR $> 50\%$ uni o bilateral y $\text{CrS} < 2,3$ mg/dl	Monorreno y $\text{CrS} > 1,7$ mg/dl . Riñón afectado < 8 cm. EAR oclusiva.	12 meses	PA, dosis droga y FR	44%	La angioplastia tiene pocas ventajas	No disponible	Mejor control de la PA y menor uso de drogas con angioplastia. Muy alto entrecruzamiento
ASTRAL	403/403	HTA y/o disfunción renal inexplicable y EAR $\geq 50\%$	Cob sospecha de beneficio con la revascularización renal	5 años	FR, PA, complicaciones y mortalidad	1%	Sin beneficio clínico con la angioplastia.	7,70%	Inclusión de EAR insignificantes y exclusión de pts con clara indicación
STAR	76/64	EAR uni o bilateral $\geq 50\%$ y $\text{ClCr} < 80$	Tamaño renal < 8 cm, diámetro art. renal < 4 mm, $\text{ClCr} < 15$ ml/min , HTA maligna y diabetes con proteinuria (> 3 g/d)	24 meses	Empeoramiento de la FR (reducción $\geq 20\%$ ClCr) y complicaciones.	6%	Sin beneficio con stent.	31%	Pequeño estudio. Inclusión de EAR no significativas. Altas tasa de complicaciones

EAR: estenosis de arteria renal. HTA: hipertensión arterial. ClCr : clearance de creatinina. CrS : creatinina sérica. IAM: infarto agudo de miocardio. EAP: edema agudo de pulmón. PA: presión arterial. FR: función renal. * Estudios con angioplastia renal con balón.

prevenir la pérdida de la masa renal. En pacientes con EAR y HTA, rara vez la revascularización podría curar la HTA, excepto en la displasia fibromuscular, pero puede ayudar a controlarla y con menor uso de drogas. En pacientes con EAR y falla renal crónica, la revascularización puede mejorar o estabilizar la función renal y con esto mejorar también la sobrevida. Debemos destacar también que la enfermedad parenquimatosa renal es quizás más importante en la HTA crónica y disfunción renal que la propia estenosis arterial renal aislada.

Así, se hicieron un gran número de estudios observacionales que han reportado beneficios con la revascularización renal en el control de la presión arterial (PA) y/o preservación de la función renal.⁹ Pero estas observaciones no fueron confirmadas por los estudios aleatorizados, por lo que se ha generado un gran debate sobre si debemos o no intervenir una EAR de origen aterosclerótico.

Cinco estudios aleatorizados se han publicado comparando ATR con o sin *stent versus* tratamiento médico (TMco) (Tabla 1); de ellos, en tres el punto final primario fue respuesta en la PA y en dos la función renal. Para un mejor análisis he creído conveniente dividirlos en dos grupos, teniendo en cuenta la utilización o no del *stent*.

El primer estudio aleatorizado publicado fue el **Essai Multicentrique Medicaments vs. Angioplastie** (EMMA Trial),¹⁰ en 1998. Fue un pequeño estudio de 49 pacientes con HTA y EAR unilateral $\geq 60\%$ como criterios de inclusión. Se incluyeron 26 pacien-

tes a la rama TMco y 23 a angioplastia renal con balón (ATR-B) –aunque dos de ellos recibieron *stent*–, y con un seguimiento de 6 meses. Los puntos finales fueron: el primario, cambios en la PA; y los secundarios, escala de tratamiento medicamentoso y tasa de complicaciones. Hubo un 26% de complicaciones en el grupo angioplastia. Siete de 26 pacientes se entrecruzaron del TMco a angioplastia por HTA refractaria. Los autores concluyeron que no hubo cambios significativos en los valores de la presión arterial sistólica o diastólica ni en los valores de creatinina sérica (CrS).

El segundo estudio fue el **Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group (SNRASCG Trial)**,¹¹ publicado el mismo año, también con pocos pacientes ($n=55$), cuyo criterio de inclusión fue tener HTA y EAR $\geq 50\%$; pero aquí se consideraron dos subgrupos: pacientes con EAR unilateral ($n=27$) y con EAR bilateral ($n=28$). La angioplastia renal se realizó con balón, el punto final primario fue cambios en la PA y valores de CrS e incorporaron como punto final secundario la incidencia de eventos mayores. Concluyeron que solamente los pacientes con estenosis renal bilateral mejoraban la PA sistólica después de la angioplastia, no hubo cambios en la PA diastólica ni valores de creatinina sérica. En los que padecían estenosis renal unilateral no se observaron cambios significativos con la angioplastia.

Dos años más tarde, se publicó el tercer estudio, el **Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative (DRASTIC Trial)**,¹² en él, 106 pacientes con estenosis renal $\geq 50\%$ unilateral o bilateral y HTA fue-

TABLA 2. Comparación de tres estudios.

Estudios	Pacientes (ARB/TM)	Criterio anatómico	Entrecruzamiento TM a ARB	Uso de stent	Tratam. médico óptimo
EMMA (1998)	49 (23/26)	≥ 60%	27 %	9 %	NO
SNRASC (1998)	55 (25/30)	≥ 50%	0 %	0 %	NO
DRASTIC (2000)	106 (56/50)	≥50%	44 %	23%	NO

ARB: angioplastia renal con balón. TM: tratamiento médico.

ron aleatorizados a recibir TMco (n=50) o ATR-B (n=56). Tenían estenosis bilateral el 30% y el 23%, respectivamente. De los 56 pacientes del grupo ATR-B sólo 2 recibieron *stent*. El seguimiento era a 12 meses y los puntos finales fueron cambios en la PA, CrS, *clearance* de CrS (ClCrS) y escala de tratamiento. Concluyeron que no hay beneficio con la revascularización, aunque la angioplastia redujo la necesidad de drogas antihipertensivas.

Ahora bien, agrupando los tres estudios, uno puede observar serios problemas de diseño (Tabla 2),¹³ que podrían invalidar las conclusiones de los autores, a saber:

- Tamaño de la muestra insuficiente** para detectar una diferencia significativa entre los grupos tratados, es decir la probabilidad de un error estadístico tipo 2 es "alta".¹³
- Lesiones clínica e hemodinámicamente no significativas**, ya que los criterios de inclusión pedían tener una estenosis ≥50-60%, por lo que fue incluido un gran número de pacientes con estenosis <70% e incluso pacientes con estenosis <50%.
- Alto entrecruzamiento:** especialmente en el estudio DRASTIC, 22 de 50 pacientes (44%) del grupo TMco fue a angioplastia y por análisis de intención de tratar fueron analizados dentro del grupo TMco. En el EMMA trial, 7 de 26 (27%) del grupo control desarrollaron HTA refractaria y fueron a angioplastia dentro de los 6 meses.
- No se utilizó *stent***, que es requerido en la estenosis de origen aterosclerótico para una mayor tasa de éxito y durabilidad al reducir la reestenosis de la angioplastia.^{14,15}
- No fue realizado un tratamiento médico óptimo** posrevascularización y el seguimiento fue a muy corto tiempo.

Progresión de la enfermedad arterial renal: en el estudio DRASTIC se observó al seguimiento que 8 p tenían la arteria renal ocluida y 6 p incrementaron ≥50% el valor de creatinina sérica.

Posteriormente, en el año 2009, se publicaron dos estudios más, que se diferencian de los anteriores, porque en ellos se utilizó *stent* y tenían como puntos finales primarios la función renal.

El **Stent Placement in Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function (STAR)**¹⁶ asignó aleatoriamente 140 pacientes con EAR (>50%) y *clearance* de creatinina disminuido a angioplastia con *stent* (ATR-S) (n=64) y a TMco (n=76); el seguimiento fue a 2 años. Los puntos fina-

les fueron: el primario, una reducción mayor o igual al 20% del *clearance* de creatinina; y los secundarios, valores de PA y eventos cardiovasculares. Los autores concluyen que los hallazgos del estudio están a favor del tratamiento médico, focalizado en los factores de riesgos cardiovasculares, y se debería evitar la angioplastia renal con implantación de *stent* debido a las altas tasas de complicaciones.

Este estudio recibió fuertes críticas¹³ por su gran número de sesgos:

- Estenosis leves de arteria renal:** un tercio de los participantes tenía estenosis entre 50-70% y 12 (19%) de los 64 aleatorizados al grupo *stent* tenía estenosis inferior al 50%. Sabemos que la nefropatía isquémica es causada por estenosis clínicamente significativas (>70%) con isquemia renal global; por lo tanto, ¿cómo uno puede esperar que haya beneficio con la revascularización renal si los pacientes incluidos no tenían lesiones hemodinámicamente significativas? Y ello es especialmente cierto cuando el punto final es un cambio en la función renal.
- Más de la mitad de los pacientes tenía enfermedad unilateral.** Parece intuitivo que si uno planea un estudio con un punto final en cambio de la función renal, solamente aquellos con estenosis renal bilateral (>70%) o de riñón único deberían ser incluidos. No podríamos esperar que pacientes con enfermedad unilateral y estenosis inferior al 70% tengan algún beneficio en la función renal con la revascularización.
- No todos los pacientes recibieron *stent*:** solamente 46/64 (72%) del grupo angioplastia fueron tratados con *stent*. Entre ellos hubo 12/64 pacientes que NO deberían haber sido aleatorizados porque tenían estenosis <50% por angiografía, pero fueron igualmente incluidos en el análisis por intención de tratar.
- Bajo poder estadístico:** como el DRASTIC trial este estudio tiene una alta probabilidad de error estadístico tipo 2, tan es así que los propios editores del *Annals of Internal Medicine*, en una nota que acompaña al artículo, advierten que el estudio "tiene muy poca potencia estadística para estimar la eficacia". Habría que preguntarse por qué el estudio fue aceptado para su publicación.
- Alto porcentaje de complicaciones:** las complicaciones y muertes periprocedimiento fueron llamativamente más altas que en cualquier otro reporte publicado. Hubo dos muertes relacionadas con el

procedimiento (3%), una muerte secundaria a infección de hematoma y un caso de deterioro renal que evoluciona a diálisis.

Entonces, con estas consideraciones, uno podría predecir que el resultado del estudio sería negativo.

El último estudio publicado hasta la fecha es el **ASTRAL Trial**¹⁷, un estudio de gran tamaño, suficiente como para brindarnos una respuesta. Sin embargo, numerosos errores de diseño e implementación invalidarían sus resultados para la población total de pacientes con estenosis de arteria renal. El ASTRAL es un estudio multicéntrico, aleatorizado, no ciego, con seguimiento a 5 años. Los puntos finales fueron: el primario, cambios en la función renal; y los secundarios, cambios en la PA, eventos cardiovasculares y renales y mortalidad. La conclusión a que llegaron es que hay un sustancial riesgo pero no evidencias de beneficio clínico con la revascularización.

A pesar de la muestra de 806 pacientes, 403 para cada rama, comparando angioplastia renal con *stent* (ATR-S) vs. TMco, los errores de diseño continuaron:¹⁰

1. **Sesgo de selección de los pacientes:** así, ellos eran elegibles si los hallazgos clínicos (HTA o disfunción renal inexplicable) “sugerían” un diagnóstico de estenosis de arteria renal, los estudios de imágenes no invasivos confirmaban una estenosis de al menos una arteria y si el médico estaba inseguro que el paciente se beneficiaría con la revascularización. “*Los pacientes eran excluidos si el médico tratante creía que requerían de revascularización o si tenían alta probabilidad de tenerla dentro de los 6 meses*”.¹⁴ Esto introduce un considerable sesgo de selección dentro del diseño del estudio.
2. **Función renal basal normal:** el punto final primario era cambio en la función renal. Pero el 25% de los pacientes tenía función renal normal y un 15% adicional tenía función cercana a la normal al inicio del estudio, sumado a que un número significativo tenía enfermedad unilateral y que el 41% tuvieron estenosis <70%. Ante esto deberíamos preguntarnos: ¿Cómo uno puede pensar que la implantación de un *stent* podría ser beneficiosa con función renal cercana a la normal o normal, enfermedad unilateral y estenosis arterial renal no significativas? Estos son pacientes que, por su condición, uno no esperaría que empeoren con tratamiento médico ni que mejoren con un *stent*. La mayoría de los médicos no considerarían el *stent* para preservar la función renal si el paciente tiene una estenosis leve unilateral.¹³ Además, la resistencia intraparenquimatosa, un importante predictor de éxito de la revascularización, no fue evaluada.
3. **Ausencia de Core laboratory.** Debe ser usado para interpretar y adjudicar el grado de estenosis de una arteria en forma exacta y no sesgada. La determina-

ción visual no es exacta y casi siempre sobreestimamos el grado de estenosis. Por eso, en el ASTRAL, cerca del 40% de los pacientes del grupo de estenosis 50-70% tuvieron estenosis inferior al 50%, y algunos del grupo con estenosis >70% tenían, en realidad, estenosis <70%. Esto ilustra que la mayoría de los pacientes tuvieron lesiones leves a moderadas de las arterias renales, tan es así, que el 17% del grupo revascularización no fueron tratados por carecer de estenosis severas y no conocemos cuántos fueron en el grupo TMco. La sobreestimación del grado de estenosis crea un significativo sesgo contra la revascularización porque estas lesiones no significativas no causan hipoperfusión renal que son las que podrían beneficiarse con la revascularización, y también crean un sesgo a favor del TMco porque tendría menos probabilidad de causar isquemia renal y progresar en severidad.

4. **Alto porcentaje de eventos adversos.** Las intervenciones tuvieron bajo éxito técnico (79%) y alta tasa de complicaciones. Los eventos adversos mayores en las primeras 24 hs fueron del 9%, cuando lo usual es menos del 2%.¹⁸ De los 280 pacientes del grupo revascularización en quienes se consignaron los eventos al mes, 55 (20%) sufrieron eventos adversos serios (incluyendo a dos que fallecieron) entre las 24 hs y el mes posprocedimiento. Esto en contraste con el 1,99% de complicaciones mayores en 5 reportes que involucran 727 pacientes.
5. **Los centros que intervinieron no eran de alto volumen.** En promedio, ingresaron 2 pacientes por centro por año, lo que indica serio sesgo de selección o centros sin experiencia por su muy bajo volumen de intervenciones.¹⁹

Con estos estudios citados, se hicieron dos metaanálisis, ambos publicados en el año 2011. El de **Shetty Ranjith et al.**²⁰ incorpora los 5 estudios que suman 1030 pacientes con EAR y concluyen que no hallaron beneficio con la angioplastia renal, “*sin embargo destacan que una gran limitación fue la calidad de los estudios analizados*”. El segundo metaanálisis, publicado por **Kumbhani DJ et al.**,²¹ analiza 6 estudios y destaca que con la angioplastia renal puede resultar en un menor requerimiento de drogas antihipertensiva pero no encuentran mejoras en los valores de creatinina sérica o eventos clínicos. No debemos olvidar que en todos los estudios definieron la estenosis renal severa con un grado de obstrucción ≥ 50 -60%.

La evaluación del requerimiento de drogas antihipertensivas mediante un algoritmo bien diseñado y la escala de uso de medicación (dosis y tipo de droga) no se realizó en todos los estudios; solamente el EMMA Trial halló un menor requerimiento de droga en los pacientes tratados con angioplastia, por lo que no se puede sacar ninguna conclusión al respecto. A pesar de todas estas consideraciones, la revascularización renal

tendría una menor necesidad de uso de drogas antihipertensivas, lo que indicaría un beneficio marginal al descender la TA. Si bien es cierto que en estos estudios la revascularización renal no mejoró la función renal o sus resultados clínicos –muerte, ICC o ACV–, una razón podría ser la superposición de factores de riesgos cardiovasculares (FR) como diabetes, HTA, dislipemia y tabaquismo, que producen injuria directa parenquimatosa renal (microvascular) asociados con estenosis arterial renal (macrovascular) y en otros territorios. Otra razón podría ser que la propia EAR active mecanismos inflamatorios y profibróticos que con el tiempo torne irreversible a este daño glomerular. También debemos tener en cuenta que la angioplastia con *stent* no es un procedimiento perfecto y pueden producirse embolización distal^{22,23} (aún no se ha definido el beneficio de los filtros), cierto compromiso renal por el contraste y reestenosis (que puede impactar en los resultados alejados). Es desconocido aún si la falta de control de los FR podría disminuir o nulificar cualquier beneficio de la revascularización. Además, no fue evaluada la medición de la resistencia intraparenquimatosa (eco-Doppler), que fue descrita como un importante predictor de éxito de la revascularización.^{24,25} Aunque un IR $\geq 0,80$ no puede ser recomendado como parámetro predictivo del resultado de la intervención,²⁶ un IR bajo ($< 0,80$) indica una mayor probabilidad de que el paciente se beneficie con la revascularización.²² El desafío que tenemos por delante es diseñar estudios que examinen pacientes con estenosis hemodinámicamente severas mirando puntos finales clínicos. Tal vez, los próximos estudios tales como el CORAL,²⁷ RAVE²⁸ Y RADAR²⁹ nos ayudarán a identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de la revascularización renal.

CONCLUSIONES

Los estudios indican que en pacientes asintomáticos, con estenosis moderadas (>50%) de las Arterias Rena-

les, el tratamiento médico es tan efectivo como la revascularización a cinco años. Los pacientes que probablemente más se beneficiarían con la revascularización (aquellos con estenosis muy severas o sub-oclusivas en uno o ambos riñones) no fueron parte de estos estudios.

Hasta que aparezcan estudios bien diseñados, debemos enfatizar que la selección del paciente a revascularizar es lo más importante. Personalmente creo que la angioplastia renal tiene un rol en estos pacientes y que la confirmación invasiva de la significancia funcional es esencial antes de ingresar un paciente a un estudio.

AGRADECIMIENTO

Especial agradecimiento a los doctores Alejandro Martínez y Martín Casanova, *fellows* de los Servicios de Hemodinamia.

ABSTRACT

The predominant cause of renal artery stenosis is atherosclerosis and one of the most controversial issues within the Interventional endovascular revascularization. The interaction between renal artery stenosis, hypertension and chronic renal failure is multifaceted and multifactorial. A large number of observational studies have reported benefits with renal revascularization in controlling blood pressure and / or preservation of renal function, but randomized studies comparing renal artery angioplasty (with or without stent) versus medical treatment not confirmed these results, probably serious design errors and biases selection of patients. Until appear well-designed studies should emphasize that patient selection to undergo revascularization is the most important. Renal angioplasty continues to have a role in patients with atherosclerotic stenosis of the renal artery.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934;59:347-379.
2. Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens* 2010;23:1159-1169.
3. Conlon PJ, Little MA, Pieper K et al. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int* 2001;60:1490-1497.
4. Foy A, Ruggiero NJ, Filippone EJ. Revascularization in renal artery stenosis. *Cardiology in Review* 2012;20:189-193.
5. Rimmer JM, Gennari FJ. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. *Ann Intern Med*. 1993;118:712-719.
6. Semple PF, Dominiczak AF. Detection and treatment of renovascular disease: 40 years on. *J Hypertens*. 1994;12:729-734.
7. Missouri CG, Buckenham T, Cappuccio FP, Mc Gregor GA. Renal artery stenosis: a common and important problema in patients with peripheral vascular disease. *Am J Med*. 1994;96:10-14.
8. Ramsay LE, Waller PC. Blood pressure response to percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension: an overview of published series. *BMJ* 1990;300:569-572.
9. Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL et al. Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A meta-analysis. *Radiology* 2000;216:78-85.
10. Plouin PF, Chatellier G, Darné B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Hypertension* 1998;31:823-829.
11. 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, SNRASC Trial. *J Hum Hypertens* 1998;12:329-335.
12. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis. DRAS-TIC Trial. *N Engl J Med* 2000;342:1007-1014.
13. Wienberg MD, Olin JW. Stenting for atherosclerotic renal artery stenosis: one poorly designed trial after another. *Cleveland Cl J of Med* 2010;77:164-171.

14. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease. *Circulation* 2006;113:e463-654.
15. White CJ, Olin JW. Diagnosis and management of atherosclerotic renal artery stenosis: improving patient selection and outcomes. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6:176-190.
16. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function. *STAR Trial. Ann Intern Med* 2009;150:840-851.
17. Wheatley K, Ives N, Gray R et al. Revascularization versus medical therapy for renal artery stenosis. The ASTRAL Trial. *N Engl J Med* 2009;361:1953-62.
18. White CJ. Catheter based therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation* 2006;113:1464-73.
19. Staub D, Uthoff H, Jaeger K. Revascularization for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2010;362:762.
20. Shetty R, Biondi-Zoccai GG, Abbate A, et al. Percutaneous renal artery intervention versus medical therapy in patients with renal artery stenosis: A meta-analysis. *EuroIntervention J* 2011;7:844-851.
21. 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. *Am Heart J* 2011;161:622-630.
22. Hoffman O, Carreres T, Sapoval MR, et al. Ostial Renal Artery stenosis angioplasty: immediate and mid-term angiographic and clinical results. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:65-73.
23. Escobar GA, Campbell DN. Randomized trials in angioplasty and stenting of the renal artery: tabular review of the literature and critical analysis of their results. *Ann Vasc Surg* 2012;3:434-442.
24. 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 (6):410-417.
25. Rundback JH, Sacks D, Kent C, et al. Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials. *J Vasc Interv Radiol* 2002;3:959-974.
26. Krumme Bernd and Hollenbeck Markus. Doppler sonography in renal artery stenosis – does the Resistive Index predict the success of Interventio? *Nephrol Dial Transplant* 2006. Editorial Comment.
27. 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 CO-RAL Trial. *Am Heart J* 2006;152:59-66.
28. Tobe SW, Atri M, Perkins N et al. Renal atherosclerotic revascularization evaluation (RAVE study). *Nephrol* 2007;8:4.
29. Schwarzwälder U, Hauk M, Zelller T. RADAR – A randomized, multi-centre, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with haemodynamically relevant atherosclerotic renal stenosis. *Trials* 2009:10-60.