

CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – REVISIÓN DE TEMAS

Denervación simpática de las arterias renales

Jorge E. Velásquez, Mauricio Duque*, Luis E. Medina, Jorge E. Marín,
Julián M. Aristizábal, Juan C. Díaz, William Uribe

Corporación Estudios de la Salud (CES), Universidad CES, Medellín, Colombia

Recibido el 21 de noviembre de 2013; aceptado el 20 de febrero de 2014

PALABRAS CLAVE

Presión arterial;
Hipertensión
resistente;
Sistema nervioso
simpático

Resumen La hipertensión arterial afecta hoy en día aproximadamente al 25% de la población adulta mundial. Esta alta prevalencia y la presencia de múltiples comorbilidades asociadas, hacen que los costos de la atención en salud vayan en franco aumento. Un grupo importante de pacientes no logra un adecuado control de las cifras de presión arterial a pesar de contar con un arsenal terapéutico y en consecuencia tienen mayor morbi-mortalidad cardio-cerebro-vascular. El conocimiento histórico del efecto de la denervación simpática sobre el control de las cifras de presión arterial es el punto de partida de nuevas tecnologías que buscan modular la actividad del sistema nervioso simpático y su efecto sobre diferentes ejes neuro-humorales que finalmente podrán permitir el control de las cifras de presión arterial. En este artículo se analizan la fisiopatología de la hipertensión y la actividad simpática sobre el riñón, así como la utilidad de la denervación percutánea de las arterias renales para obtener reducciones significativas en las cifras de presión arterial. Se revisa la evidencia disponible a la fecha de una intervención terapéutica prometedora aún en desarrollo.

© 2013 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Blood pressure;
Resistant
hypertension;
Sympathetic nervous
system

Renal sympathetic denervation

Abstract Hypertension affects approximately 25% of the adult population worldwide, generating considerable costs in health expenses due to its prevalence and the presence of associated comorbidities. An important group of these do not achieve adequate control of blood pressure despite having a wide therapeutic arsenal and consequently higher cerebral, cardiac and vascular morbidity and mortality. Historical knowledge of the effect of sympathetic denervation on the control of blood pressure is the starting point of new technologies that aim to modulate the activity of the sympathetic nervous system and its effect on neuro-humoral

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mauricioduque@une.net.co (M. Duque).

axes, which may eventually allow appropriate control of blood pressure in most of these difficult to treat patients. In this article it is analyzed the effect of the kidneys' sympathetic activity in the pathophysiology of hypertension and how percutaneous denervation of the renal arteries can achieve significant reductions in blood pressure. It is reviewed the evidence available to this date of a promising therapeutic intervention which currently is under development.

© 2013 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo cardiovascular en la sociedad occidental. A pesar de las múltiples opciones farmacológicas, el control de ésta es limitado; en algunos estudios se habla de cifras óptimas de presión arterial en menos del 50% de pacientes. Una vez documentado el control insuficiente de la presión arterial, el plan de manejo incluirá las siguientes intervenciones:

- Evaluación de la adherencia al tratamiento médico.
- Refuerzo de las intervenciones no farmacológicas (reducción del consumo de sal y de licor, y control del peso).
- Evaluación de la respuesta a la terapia farmacológica dirigida y en dosis adecuadas.
- Combinación de dos e incluso tres moléculas. Esta combinación debe incluir un inhibidor del eje renina-angiotensina-aldosterona, sea un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (IECA) o un antagonista del receptor de angiotensina 2 (ARA2), un antagonista de los canales de calcio y un diurético.

Una vez se han corroborado las condiciones previas y el paciente persiste hipertenso, sin control a pesar de terapia triple (incluyendo el uso de un diurético) a las dosis máximas toleradas se configura el diagnóstico de "hipertensión resistente". Hecho éste, es necesario emprender una estrategia de evaluación que permita descartar causas secundarias de HTA:

- Monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) para definir la severidad de la HTA teniendo como referencia valores máximos de 135/85 mm Hg durante el día.
- Estudios de laboratorio e imágenes para determinar la presencia de causas secundarias de HTA (las más frecuentes son: nefropatía crónica, estenosis de arterias renales, apnea del sueño y alteraciones endocrinas como hiperaldosteronismo, hipercortisolemia y feocromocitoma).

Confirmado el diagnóstico de HTA resistente, el plan a seguir es el siguiente:

- Reforzar el manejo farmacológico con combinación de medicamentos a las dosis máximas toleradas.
- Adicionar un antagonista de la aldosterona (espironolactona).
- Agregar otros medicamentos, supeditado a vigilancia estrecha para seguridad del paciente (vasodilatadores directos, antihipertensivos de acción central y alfa bloqueadores).

- Hacer seguimiento estricto de las cifras de presión arterial mediante MAPA y doméstico con equipos certificados.
- Reforzar las medidas no farmacológicas (reducción de peso, restricción en el consumo de sal a menos de 2 g de cloruro de sodio al día).
- Reforzar la actividad física diaria (ejercicio aeróbico al menos treinta minutos diarios durante mínimo cinco días a la semana).

La incidencia real de HTA resistente es muy variable según los diferentes estudios y poblaciones analizadas. Para los Estados Unidos se observó que entre el 2003 y el 2008 el 9% de la población de hipertensos tratados era resistente. La entidad previamente conocida como HTA maligna contaba con una mortalidad del 100% de los casos a un corto plazo (de ahí su nombre de HTA maligna); en la actualidad la HTA resistente es la responsable directa del daño de órganos blanco, y de mayor morbi-mortalidad cardiovascular.

En el momento se desarrollan dos líneas de intervención de la actividad del sistema nervioso autónomo para tratar pacientes con hipertensión resistente; la primera es la estimulación vagal barorrefleja, y la segunda corresponde a la denervación simpática de las arterias renales, ambas, estrategias en investigación^{1,2}.

Rol del sistema nervioso simpático en la hipertensión arterial

En 1859 se reconoció a Bernard como el primero en demostrar la influencia de los nervios renales en la función de los riñones. Observó que el corte del nervio esplácnico mayor (es decir, la denervación renal) produjo diuresis ipsilateral, mientras que la estimulación eléctrica de su extremo de corte periférico (es decir, la estimulación del nervio simpático renal) causó un efecto de antidiuresis ipsilateral³.

De igual forma, se ha demostrado que el aumento de la actividad simpática es un factor común en todos los tipos de hipertensión arterial, incluidas la hipertensión esencial, la de bata blanca y la enmascarada, independiente del tipo de respuesta circadiana del paciente. Adicionalmente, se ha visto su participación en la hipertensión inducida por el embarazo, en algunos tipos de hipertensión secundaria y en hipertensión resistente. En particular, la hiperactividad del sistema nervioso simpático afecta al riñón, y tiene un efecto directo sobre otros sistemas como el renina-angiotensina-aldosterona, que llegan a ser parte de un círculo vicioso que aumenta progresivamente y en paralelo con la severidad de la hipertensión.

La inervación simpática de los riñones está compuesta por una red densa de neuronas post-ganglionares, que a su vez

está conformada por fibras postganglionares que van desde el hipotálamo a los riñones a través de los ganglios simpáticos pre y paravertebrales (T10-L2). Los axones de las neuronas preganglionares salen del tronco toraco-lumbar y transitan hasta llegar a los ganglios simpáticos pre y paravertebral. Las fibras posganglionares que llegan al riñón discurren a través de las distintas capas de las arterias renales y avanzan hasta el hilio renal. En este punto se dividen en pequeños manojos de nervios que siguen la distribución de los vasos sanguíneos y penetran en las áreas cortical y yuxtamedular. La activación del nervio simpático renal eleva la producción y liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas, lo cual se traduce en vasoconstricción renal, y favorece la secreción de renina y la reabsorción de sodio y líquidos. De igual forma, es responsable de la vasoconstricción renal, la disminución del flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular. La estimulación del sistema simpático participa en la vasoconstricción a través de dos mecanismos: estimulación de los receptores beta-adrenérgicos del aparato yuxtglomerular que conduce a estimulación del sistema renina-angiotensina y aumento de la volemia, y estimulación de receptores alfa-adrenérgicos vasculares que producen vasoconstricción directa. Por otra parte, la liberación de renina potencia la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona; esta superposición en el eje neurohumoral conduce a una mayor expansión de volumen mediada por la aldosterona y a aumento de la activación simpática, vasoconstricción y absorción de agua (a través de la hormona antidiurética secretada por la hipófisis) estimulados por la angiotensina II.

Las inervación simpática renal cuenta con un componente eferente, previamente descrito, y uno aferente, que será responsable del componente sensitivo renal. Los cuerpos celulares de los nervios aferentes se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal ipsilateral (T6-L4). Desde allí, las señales ascendentes viajan a los centros cardiovasculares en el sistema nervioso central. Los nervios aferentes responden a estímulos secundarios de estiramiento (mecanorreceptores), isquemia renal, lesión de la hipoxia o de otro tipo (quimiorreceptores) mediante el aumento de la actividad aferente renal. La estimulación eléctrica de los nervios aferentes aumenta la presión arterial e induce vasoconstricción mesentérica y muscular. Por el contrario, la denervación renal aferente atenúa, retrasa o previene la aparición de estas reacciones, situación que en modelos animales evita el desarrollo de hipertensión arterial. Las señales de los aferentes sensoriales renales ayudan a regular todo el tono simpático corporal a través de la modulación de la actividad hipotalámica posterior, que a su vez regula en forma positiva el componente eferente de la actividad simpática eferente renal⁴. En general las fibras aferentes y eferentes contribuyen de manera significativa a la regulación de la resistencia vascular sistémica y al control de la presión arterial⁵.

Distribución histológica de los nervios simpáticos renales

El análisis histológico de las arterias renales humanas demostró un patrón importante que tiene implicaciones directas en la forma de realizar la aplicación de radiofrecuencia para garantizar la interrupción de señales del sistema simpático, tanto aferentes como eferentes.

Los nervios aparecen distribuidos en forma relativamente uniforme alrededor de la circunferencia de la arteria renal y no se demuestra una agrupación especial. La distancia mínima para identificar un nervio en cualquier segmento de la arteria en un corte transversal, es de 0,4 mm. En promedio, para todas las secciones analizadas, la distancia media mínima entre la luz del vaso y la ubicación de nervio es de 0,54 mm. Las estructuras nerviosas se extienden más allá de 2,5 mm.

Existe mayor presencia de nervios en los segmentos distales de la arteria en comparación con los segmentos proximales y el segmento medio. Estas observaciones no pretenden determinar que los nervios sean diferentes en cada segmento. Por el contrario, la disposición longitudinal de los nervios en relación a la arteria, refleja un patrón de ramificación de los nervios de proximal a distal y un grado igualmente variable de penetración en la pared de la arteria. El análisis de todos los cortes transversales de las arterias permitió caracterizar la ubicación de las fibras nerviosas así: 1% a menos de 0,5 mm del lumen, 48,3% entre 0,5 y 1 mm del lumen, 26,5% entre 1 y 1,5 mm, y 15,5% entre 1,5 a 2 mm, 9,5% en el espacio mayor a 2 mm. Así, pues, se concluyó que cerca del 90,5% de las fibras nerviosas se ubican en los 2 mm de espesor de la pared de la arteria renal⁶.

Denervación simpática de las arterias renales

Perspectiva histórica

En la década de 1930, los intentos quirúrgicos para modificar la actividad del sistema nervioso simpático llevaron a la adopción de la simpatectomía radical no selectiva, seguida más tarde por la esplancnectomía toraco-lumbar, como un medio para tratar la hipertensión severa (o maligna). El procedimiento de Smithwick no apuntó a los riñones específicamente, pero resultó en denervación renal por encima y por debajo del diafragma⁴. El término más apropiado para este procedimiento era esplancnectomía, y consistía en la denervación quirúrgica de los órganos intrabdominales. En la mayoría de casos esta intervención se llevaba a cabo en dos fases, con periodos prolongados de hospitalización y recuperación. Adicionalmente, y quizás lo más relevante, el resultado dependía enormemente de la habilidad del cirujano. Sólo algunos centros seleccionados de los Estados Unidos y Europa reportaron resultados significativos. De otro lado, la simpatectomía probó ser efectiva, en forma casi inmediata, en el tratamiento de la hipertensión arterial, con resultados que se mantenían en el tiempo. La mayor serie con seguimiento de más de 2.000 casos, demostró su efectividad en todos los estadios de HTA, con tasas de supervivencia superiores al doble en los pacientes sometidos a dicha intervención frente a los no intervenidos^{7,8}. No obstante, este no era un procedimiento libre de riesgos, pues ocurrieron múltiples y frecuentes eventos adversos entre los cuales se incluyeron: hipotensión ortostática, taquicardia ortostática, palpitaciones, disnea, anhidrosis, manos frías, molestias intestinales, pérdida de la eyaculación, disfunción sexual, lesiones del conducto torácico y atelectasias.

Por su parte, el trasplante de riñón humano, un procedimiento en el que se cortan las conexiones simpáticas nativas del riñón trasplantado, destaca con elegancia la capacidad

del riñón de un donante desnervado para mantener el equilibrio electrolítico y la homeostasis del volumen en el receptor. Por otro lado, la reducción consistente de la resistencia vascular sistémica y la presión arterial que se ha demostrado luego de la nefrectomía bilateral en los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, evidencia el papel nocivo de los estímulos aferentes renales que emanan de los riñones enfermos y proporciona un estímulo permanente del sistema nervioso simpático renal⁴.

Estudios experimentales en cerdos permitieron demostrar que la aplicación de radiofrecuencia a nivel del lumen de las arterias renales tenía un efecto directo en la concentración renal de noradrenalina (reducción hasta del 85%), efecto que es comparable a la denervación renal quirúrgica mediante la transección y la re-anastomosis de la arteria. El procedimiento basado en catéter da lugar a una lesión vascular sin significado hemodinámico, comparable al que se obtiene con el corte y la sutura de las arterias renales.

Descripción técnica del procedimiento: protocolo SYMPLICITY⁹

El punto de partida es el conocimiento de la anatomía de las arterias renales previo a su intervención para definir si cumplen los criterios anatómicos para la misma. La arteria femoral se accede con la técnica endovascular estándar, luego se posiciona un catéter guía a nivel del *ostium* de la arteria renal, a través del cual es posible avanzar el sistema de ablación. Este sistema consiste en un catéter de radiofrecuencia especial para realizar este tipo de ablación. El catéter se posiciona de forma distal a la arteria renal y se conecta a un generador específico de este sistema de ablación. Se realizan aplicaciones de radiofrecuencia con un poder de 6 a 8 Watts con una duración de 2 minutos; se recomiendan cuatro a seis aplicaciones de distal a proximal buscando modificación de la arteria en los cuatro cuadrantes. Las aplicaciones se realizan en una distribución helicoidal de distal a proximal. Los vasos con ateromas o calcificaciones no se intervienen, puesto que estas características disminuyen la eficacia de la aplicación de radiofrecuencia (fig. 1).

Estudios clínicos sobre el efecto de la denervación renal por radiofrecuencia en el tratamiento de la hipertensión resistente

La evidencia científica, aunque favorable para este tipo de intervención, se limita a dos estudios publicados (SYMPLICITY HTN1 y HTN2), uno de ellos tipo cohorte y el restante con distribución aleatoria^{9,10}.

El primero es un estudio piloto de viabilidad donde se analizaron cincuenta casos de pacientes con hipertensión arterial resistente, que cumplían los siguientes criterios de inclusión⁹:

- Presión arterial sistólica mayor a 160 mm Hg mediante evaluación en consultorio.
- Tratamiento antihipertensivo con al menos tres medicamentos, uno de ellos diurético.
- Ser mayor de 18 años.
- HTA secundaria previamente descartada.

- Tasa de filtración glomerular mayor de 45 mL/min/1,73 m².
- No estar en embarazo.

Por otra parte, se excluyeron pacientes con:

- Diabetes tipo 1.
- Enfermedad valvular significativa desde el punto de vista hemodinámico.
- Portadores de marcapasos o cardiodesfibriladores.
- Tratamiento farmacológico que incluyera clonidina, moxonidina, rilmenidina o warfarina.
- Anormalidades renovasculares.

Se excluyeron cinco pacientes por criterios anatómicos (sistema arterial dual, historia de displasia fibromuscular). Se consideró la anatomía de las arterias renales compatible para terapia endovascular con catéter de radiofrecuencia en los siguientes casos:

- Diámetro mayor a 4 mm y longitud mayor de 20 mm.
- Ausencia de estenosis significativa o historia de angioplastia y/o implantación de *stent*.

Se analizó el comportamiento de la función renal, así como el de la secreción de norepinefrina, con un seguimiento clínico de un año en tan solo nueve casos. Se demostró una reducción significativa en las cifras de presión arterial evidentes desde el primer control y que se mantuvieron en el tiempo, con un promedio de -27 mm Hg para la sistólica y -17 mm Hg para la diastólica luego de doce meses. Cinco de los casos se consideraron no respondedores (reducción de PAS menor a 10 mm Hg). Los niveles de noradrenalina se redujeron en promedio un 47%. No se reportaron alteraciones mayores en la función renal. Con los resultados previamente anotados se consideró una intervención segura y efectiva para el tratamiento del paciente con hipertensión resistente. Sus múltiples limitaciones epidemiológicas implicaron el desarrollo un segundo estudio.

El SYMPLICITY HTN 2 es un estudio de asignación aleatoria, que evaluó pacientes con hipertensión arterial resistente con cifras de presión arterial sistólica mayores a 160 mm Hg, o para el caso de diabéticos, mayores a 150 mm Hg documentadas durante la consulta¹⁰. Comparte con el estudio previo los mismos criterios de inclusión y exclusión, con una metodología muy similar en relación con la evaluación de las cifras de presión arterial durante el seguimiento en el consultorio. Un punto importante en este estudio fue la estabilidad en la intervención farmacológica que obligaba a un periodo mayor a tres meses de terapia estable previo a la inclusión en el estudio.

Este estudio demostró una reducción promedio de las cifras de presión arterial sistólica y diastólica de 32/12 a seis meses de seguimiento en comparación con el grupo control. El 84% de los pacientes intervenidos tuvo una reducción de 10 mm Hg o más (considerados respondedores) y 39% cifras de presión arterial sistólica menores a 140. La reducción promedio en 20 pacientes en el seguimiento de seis meses con monitoreo ambulatorio de presión arterial, fue de 11/7 mm Hg.

Como complicaciones relacionadas con la intervención se presentó un caso de pseudoaneurisma de la arteria femoral, tratado con compresión manual, un caso de descenso

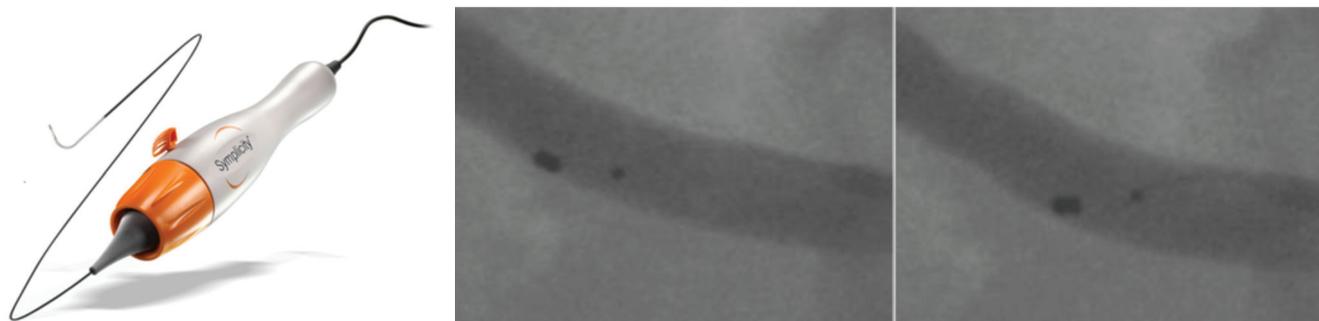


Figura 1 Imágenes del sistema SYMPPLICITY. Corresponde al catéter de ablación y las respectivas imágenes durante ablación a nivel de las arterias renales. Proporcionada por Medtronic Colombia, con autorización para su publicación.

marcado de la presión sanguínea después del procedimiento que requirió reducción de los fármacos antihipertensivos, una caso de infección del tracto urinario, y un caso de dolor de espalda tratado con analgésicos con resolución posterior a un mes. Siete de los 52 pacientes (13%) sometidos a denervación renal sufrieron bradicardia transitoria intra-procedimiento y requirieron atropina, sin secuelas.

A la fecha, se documenta un seguimiento a 24 meses en el cual se incluyen los pacientes del estudio inicial y pacientes no aleatorizados, para un total de 153 casos¹¹. Durante el seguimiento se demuestra una reducción promedio de 32/14 mm Hg; se informan cuatro complicaciones relacionadas con el procedimiento (tres pseudoaneurismas femorales y una disección de arteria renal) todos sin secuelas para los pacientes. En un paciente, la angiotomografía realizada seis meses después de la intervención, reveló progresión de estenosis existente en el *ostium* de la arteria renal, la cual fue tratada con éxito mediante angioplastia e implantación de *stent*. Sin embargo, el sitio de la estenosis no estaba en el área del suministro de energía durante la denervación.

Dos pacientes de la cohorte SYMPPLICITY de seguimiento de 24 meses fallecieron (un infarto del miocardio y una muerte súbita) durante el período de seguimiento; sin embargo, estas muertes no se atribuyeron al procedimiento de denervación. En total, el 3,5% de los pacientes incluidos en estos estudios tuvo un evento adverso temprano. El número escaso de pacientes incluidos en dichos estudios actualmente no permite descartar un riesgo poco frecuente y grave con una frecuencia de menos del 5% en el corto, mediano y largo plazo y justifica un monitoreo clínico y radiológico indefinido de quienes han sido sometidos a la denervación renal arterial.

El proceso de investigación SYMPPLICITY puso en curso una serie de estudios que buscan dar respuestas aún pendientes en cuanto a seguridad y eficacia desde dos puntos de vista. Entre ellos figura el SYMPPLICITY HTN-3 (ClinicalTrials.gov identificado NCT01418261) que fue diseñado para superar algunas de las limitaciones metodológicas del HTN-1 y el HTN-2¹². Se trataría de un estudio prospectivo, aleatorizado, enmascarado, ciego, que pretendía incluir 530 pacientes en un modelo 2:1 (tratamiento: control) en 90 centros en los Estados Unidos. Los pacientes serían cegados frente al tipo de intervención, en la medida de lo posible (a través de sedación consciente, aislamiento sensorial, y falta de familiaridad con el procedimiento de denervación simpática renal),

por medio de un procedimiento de control simulado designado previamente por los evaluadores del estudio; de este modo se proporcionaría la primera evaluación verdaderamente controlada de esta técnica y se minimizarían los factores de confusión de sesgo de expectativa y la evaluación, respectivamente. El control simulado sería un angiograma renal, lo que el paciente habría requerido de todos modos antes de la aleatorización. Se permitiría el cruce del brazo control al de intervención pasados seis meses si el paciente control continuaba cumpliendo los criterios de inclusión y por lo tanto todos aquellos asignados al azar tendrían la oportunidad de ser tratados, evitando cualquier preocupación ética.

No obstante, *Medtronic Internacional* publicó recientemente que el SYMPPLICITY HTN-3 no logró su punto final primario de eficacia y que, por el contrario, al momento del primer análisis de seguridad, se cumplían los criterios del punto final primario de seguridad, situación que obligó a su finalización precoz.

Por su parte, Bhatt, intervencionista, director ejecutivo del programa cardiovascular del *Brigham and Women's Hospital* y co-investigador principal del estudio, manifestó que el "SYMPPLICITY HTN-3 alcanzó su objetivo primario de seguridad relacionado con la incidencia de eventos adversos de un mes tras la aleatorización y la incidencia de estenosis de la arteria renal a seis meses, sin lograr su punto final de eficacia".

Como consecuencia de ello la firma decidió suspender el reclutamiento de pacientes en los países donde se llevaban a cabo ensayos sobre hipertensión y denervación renal para las aprobaciones regulatorias (SYMPPLICITY HTN-4 en los Estados Unidos, Japón y HTN-HTN-India), seguir garantizando el acceso del paciente a la tecnología SYMPPLICITY a criterio de sus médicos en mercados en los que está aprobado, y continuar con el registro post-mercado de vigilancia Global SYMPPLICITY y con estudios de denervación renal en los que se evalúen otras indicaciones en población no hipertensa¹³.

Protocolo EnlighTN

Hace poco se presentó un segundo sistema de denervación renal. El estudio EnlighTNI evaluó un catéter multi-electrodo diseñado para crear un modelo previsible de lesiones transmurales dentro de la arteria renal que interrumpa los

nervios simpáticos renales eferentes y aferentes que contribuyen a la hipertensión sistémica. Es el primer estudio realizado en humanos que evalúa la seguridad y eficacia del sistema. Sus resultados preliminares con un seguimiento a seis meses en 47 casos, muestran una reducción promedio de las cifras de presión arterial sistólica de 28 mm Hg y de 10 mm Hg para la diastólica durante el seguimiento en el consultorio médico. El 76% de los casos tuvo reducciones mayores de 10 mm Hg (respondedores) y el 33% logró obtener una presión arterial sistólica menor de 140 mm Hg. En relación con la seguridad del dispositivo y el procedimiento, no hubo alteraciones en el flujo de la arterial renal, ni vasoespaso o disección. Tampoco se mencionan complicaciones a nivel del acceso femoral (fig. 2).

El catéter posee cuatro electrodos monopolares radio-opacos sobre una canasta expandible y una punta atraumática deflectable compatible con un catéter guía 8F. El sistema se presenta en tamaños 16 mm (6 mm de expansión) y 18 mm (8 mm de expansión). El procedimiento consiste en posicionar el catéter guía a nivel del *ostium*

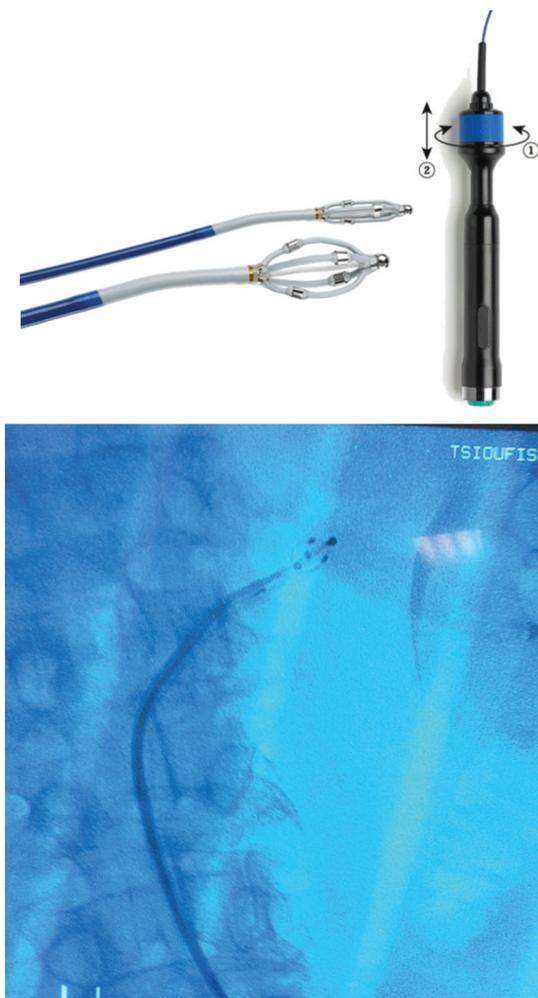


Figura 2 Imágenes del sistema EnligHTN que corresponden al catéter de ablación e imagen durante ablación. Proporcionadas por St. Jude Medical Colombia, con autorización para su publicación.

de la arteria renal y avanzar por el sistema de ablación que se posiciona a nivel distal de la arteria renal. En esta ubicación se expande el sistema para que cada electrodo quede en óptima aposición con la arteria. Luego se realizan aplicaciones de radiofrecuencia de 90 segundos por cada electrodo a un poder de 6 Watts y una temperatura de 75 grados con una impedancia de 400 Ohmios. Una vez realizada la primera secuencia de aplicaciones se colapsa el sistema y se retrae un centímetro, se gira 45 grados y se expande nuevamente para iniciar una nueva secuencia de ablación, la cual se repite en la arteria contralateral¹⁴. Los resultados obtenidos con el catéter EnligHTN parecen ser similares a los arrojados por el SYMPLICITY¹⁵.

Marcadores de éxito

No hay biomarcadores que se puedan medir y permitan predecir el éxito de esta terapia. La presión arterial toma semanas a meses para demostrar un descenso significativo, de ahí que lo más significativo sea el buen contacto del catéter con el vaso, hecho que se traduce en variables propias de la electrofisiología reportadas por la consola de ablación. El proceso es, en gran medida, automatizado. La seguridad de los algoritmos obliga a abortar cualquier ciclo de tratamiento si se presentan desviaciones significativas en la impedancia. Durante la ablación, la impedancia del circuito disminuye a medida que se calienta el tejido. La caída de la impedancia es el principal objetivo terapéutico durante cada ciclo de tratamiento, con una reducción mayor al 10% en términos absolutos, considerada un indicativo de ablación exitosa⁴.

Efecto reversible o irreversible

El seguimiento presentado de la serie de pacientes del SYMPLICITY HTN-1, establece la posibilidad de un efecto sostenido y potencialmente irreversible. Pese a ello, una publicación reciente en modelos animales demostró la posibilidad, al menos bioquímica, de una reinervación en un periodo de nueve a doce semanas. Aún no está claro el significado clínico de ello pero puede llegar a ser responsable de la pérdida del control en las cifras de presión arterial previamente logradas¹⁶.

Complicaciones

- Vasoespaso: más frecuente en vasos con un diámetro menor a 4 mm posiblemente mediado por efecto de sobrecalentamiento. Se recomienda el uso local de nitratos previo a la ablación. La administración de verapamilo o nitratos intra-arteriales reduce el riesgo de alteraciones del flujo y son poco frecuentes los episodios de hipotensión severa. Es común observar parches de edema post-ablación resultado de la denervación y que tienen un efecto anatómico transitorio.
- Disección de arteria renal: durante el SYMPLICITY HTN-1 se reportó un solo caso que fue resuelto con la implantación de un *stent* sin otras complicaciones, lo cual permitió realizar la ablación en la arteria contralateral.

- Estenosis de la arteria renal: los seguimientos de los estudios SYMPPLICITY HTN-1 y 2 informan la presencia de un caso, en relación con la ablación.

Seguimiento y cuidados post-denervación

Se recomienda reposo en cama doce horas post-intervención. Según la evolución clínica se dará de alta en la mañana siguiente a la intervención. Dada la denudación del endotelio de la arteria renal, es prudente el uso de clopidogrel para prevenir trombosis local. Al respecto, un estudio reciente llama la atención sobre la posibilidad de requerir antiagregación plaquetaria dual ante la presencia de trombos sobre las lesiones generadas¹⁵.

De igual manera, se requiere continuar el manejo antihipertensivo actual con un seguimiento estricto del paciente para definir ajustes en la terapia. La evaluación imaginológica de las arterias renales es fundamental. No hay una recomendación formal al respecto; el consenso francés recomienda una angio-tomografía a los 12 y 36 meses pero ello implica dosis muy altas de radiación. La angio-resonancia es una alternativa igualmente válida que no requiere del uso de contraste y está libre de radiación. Por otro lado, el seguimiento mediante Doppler de arterias renales cada seis meses, puede ser una opción segura y costo-efectiva⁴.

Limitaciones y preguntas sin respuesta

A la fecha un número muy limitado de pacientes ha sido intervenido con resultados aparentemente favorables. No obstante, son muchas las limitaciones de los estudios publicados hasta hoy para definir una posición frente a este tipo de intervención.

Se considera que para determinar el verdadero rol de esta terapia son necesarios:

- Estudios aleatorizados controlados, doble ciego.
- Uso de monitoreo ambulatorio de la presión arterial durante 24 horas pre y post-denervación.
- Comparación de la eficacia y la seguridad utilizando diferentes procedimientos de denervación de las arterias renales.
- Mantenimiento a largo plazo de la eficacia y la seguridad.
- Impacto en la morbilidad y la reducción de la mortalidad.
- Estudios de costo-efectividad.
- Definición de centros y certificaciones para realizar intervenciones de denervación.

¿En quiénes estará indicada la denervación renal como tratamiento de la hipertensión arterial?

El consenso de expertos en hipertensión arterial propuso, desde 2012, la denervación endovascular de las arterias renales en aquellos casos de hipertensión arterial esencial imposibles de controlar con cuatro antihipertensivos y que cumplan las siguientes condiciones^{1,5,17}:

- Tratamiento que incluya un diurético.
- Espironolactona 25 mg/día y demostración de su ineficacia.

- Presión arterial sistólica mayor de 160 mm Hg y/o presión diastólica mayor de 100 mm Hg en la consulta médica.
- Confirmación de presión arterial sistólica y diastólica mayor a 135 mm Hg y 85 mm Hg, respectivamente, mediante MAPA.
- Tasa de filtración glomerular mayor de 45 ml/min/1,73 m².
- Anatomía de la arteria renal, compatible con el procedimiento.
- Ambos riñones funcionales con longitud mayor o igual a 90 mm.
- Exploración previa de las arterias renales a través de un método de imagen (angio-TAC, angio-RMN o arteriografía).
- Ausencia de antecedente de angioplastia/*stent* en arterias renales.
- Selección de pacientes hecha por un equipo multidisciplinario que incluya un médico con experiencia en hipertensión y un especialista en intervenciones endovasculares.
- Procedimiento realizado sólo por especialistas con experiencia en intervenciones endovasculares y con instalaciones para la colocación de *stents* de emergencia en caso de requerirlo.

Conclusión

Las opciones de tratamiento farmacológico disponibles a la fecha, han demostrado reducir de forma significativa las cifras de presión arterial. Sin embargo, un número considerable de pacientes no logran un control óptimo de la misma a pesar del uso de las combinaciones más potentes y efectivas, fenómeno que genera un riesgo cardiovascular importantísimo en esta población. En este tipo de pacientes es vital implementar terapias seguras y efectivas que permitan el control de la HTA. Los sistemas de denervación percutánea de arterias renales previamente descritos, han demostrado un potencial beneficio en el control de la hipertensión resistente con un perfil de seguridad óptimo. A pesar de los datos preliminares alentadores, la base de las pruebas aún es pequeña. Por lo tanto, conviene evitar la proliferación de esta tecnología por fuera de los ensayos clínicos controlados. Sólo entonces se podrá afirmar con fundamento que la denervación simpática de las arterias renales se utiliza de manera racional y con base en la evidencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Pathak A, Girerd X, Azizi M, Benamer H, Halimi JM, Lantelme P, et al. Expert consensus: Renal denervation for the treatment of hypertension. *Diagn Interv Imaging*. 2012;93:386-94.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51:1403-19.
3. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298:R245-53.

4. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Thackray S, Cleland JG, Bhatt DL, et al. Renal sympathetic denervation therapy for resistant hypertension: a contemporary synopsis and future implications. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:184-97.
5. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, et al. ESH position paper: renal denervation – an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens.* 2012;30:837-41.
6. Atherton DS, Deep NL, Mendelsohn FO. Micro-anatomy of the renal sympathetic nervous system: a human postmortem histologic study. *Clin Anat.* 2012;25:628-33.
7. Smithwick RH. Hypertensive vascular disease; results of and indications for splanchnicectomy. *J Chronic Dis.* 1955;1:477-96.
8. Papademetriou V, Doulas M, Tsioufis K. Renal sympathetic denervation for the treatment of difficult-to-control or resistant hypertension. *Int J Hypertens.* 2011;2011:196518.
9. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373:1275-81.
10. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The SYMPPLICITY HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:1903-9.
11. SYMPPLICITY HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension.* 2011;57:911-7.
12. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, O'Neill WW, Esler M, Flack JM, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Clin Cardiol.* 2012;35:528-35.
13. Medtronic Announces U.S. renal denervation pivotal trial fails to meet primary efficacy endpoint while meeting primary safety endpoint. January 9, 2014;6:00 AM CT.
14. Papademetriou VW, Tsioufis S, Worthley C, Chew M, Sinhal D, Meredith A, et al. Abstract 19523: catheter-based renal denervation for the treatment of patients with drug-resistant hypertension: EnlighTn I: three-month data of a first in man study using a multi-electrode radiofrequency ablation catheter. *Circulation.* 2012;126(suppl.):A19523.
15. Templin C, Jaguszewski M, Ghadri JR, Sudano I, Gaehwiler R, Hellermann JP, et al. Vascular lesions induced by renal nerve ablation as assessed by optical coherence tomography: pre- and post-procedural comparison with the SYMPPLICITY (R) catheter system and the EnlighTn multi-electrode renal denervation catheter. *Eur Heart J.* 2013;34:2141-8.
16. Mulder J, Hokfelt T, Knuepfer MM, Kopp UC. Renal sensory and sympathetic nerves reinnervate the kidney in a similar time-dependent fashion after renal denervation in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013;304:R675-82.
17. NICE. Percutaneous transluminal radiofrequency sympathetic denervation of the renal artery for resistant hypertension. Guidance 418 [consultado Jan 2012]. Disponible en: www.guidance.nice.org.uk/ipg4182012