

## ARTICULO DE REVISION

### Denervación renal: Nueva herramienta para tratar la hipertensión arterial esencial resistente.

#### Renal denervation: A new tool to treat resistant essential hypertension.

Rojas Rodríguez V<sup>1</sup>, Vanzetto G<sup>2</sup>, Bonnefoy-Cudraz E<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Diplomado en formación médica especializada en Cardiología y enfermedades vasculares (DFMSA). Hospital Universitario Louis Pradel. Lyon-Francia. <sup>2</sup> Servicio de Cuidados Intensivos Cardiovasculares. Hospital Universitario. Grenoble-Francia. <sup>3</sup> Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares. Hospital Universitario Louis Pradel. Lyon-Francia.

## RESUMEN

La hipertensión arterial es un problema de salud pública que afecta entre el 30% y el 40% de la población adulta en los países industrializados y a pesar de muchos tratamientos farmacológicos disponibles, la hipertensión en un gran porcentaje de la población permanece sin control. Un porcentaje importante de pacientes con hipertensión sigue siendo resistente a las múltiples combinaciones de drogas, lo que los pone en mayor riesgo de eventos cardiovasculares. La denervación renal con una sonda de radio frecuencia permite la disminución de las fibras aferentes del nervio para reducir así la inervación simpática en estos pacientes. Los pacientes que pueden beneficiarse de esta técnica deben tener una hipertensión esencial no controlada a pesar del tratamiento cuádruple con al menos un diurético tiazídico, y deben tener una tasa de filtración glomerular mayor o igual a 45mL/min. Un primer estudio en la forma de registro demostró por primera vez que la denervación renal es un procedimiento seguro, simple, y permitió una reducción significativa y sostenida de la presión arterial. Entonces, un estudio aleatorio (Symplicity HTN-2) mostró que la presión arterial del grupo que recibió la intervención disminuyó 32/12mmHg promedio, mientras que no se encontró ningún cambio en el grupo de control. Esta disminución de la presión arterial se mantuvo a los 24 meses de seguimiento. No hubo complicaciones relacionadas con el procedimiento, ninguna estenosis de arteria renal o dilatación aneurismática se han identificado durante el seguimiento. Tampoco ha sido observado alteración o empeoramiento de la función renal. Esta técnica parece ser una verdadera esperanza para estos pacientes gravemente enfermos. Presentamos al final de la revisión el protocolo de la sociedad Francesa de Cardiología para la indicación y realización de este novel procedimiento.

**Palabras clave:** Hipertensión arterial resistente; denervación renal, actividad simpática.

*Autor correspondiente:* Víctor Rojas Rodríguez, G. Vanzetto, E. Bonnefoy-Cudraz. Intensive Care and Emergency Cardiological. Pole Heart Lung Metabolism 28, rue du Doyen Lépine - 69677 BRON. University Claude Bernard-Lyon 1. Mail: var77@hotmail.es, GVanzetto@chu-grenoble.fr, eric.bonnefoy-cudraz@chu-lyon.fr

*Fecha de recepción el 24 de julio del 2013; aceptado el 31 de marzo del 2014*

## ABSTRACT

Arterial hypertension is one of major public health problem that affects between 30% and 40% of the adult population in industrialized countries. Despite the availability of many pharmacological treatments, hypertension often remains uncontrolled. A significant percentage of patients with hypertension remain resistant to the combination of drugs, which puts them at increased risk of cardiovascular events. Renal denervation using radiofrequency with low energy by endovascular catheter, decreasing the afferent innervation and reducing blood pressure in these patients. The patients who can benefit from this technique are the ones with an uncontrolled essential hypertension despite treatment with at least a combination of antihypertensive therapy with a diuretic, and have a glomerular filtration rate greater than or equal to 45mL/min. A first study in the form of registry showed that renal denervation ablation was a simple and safe procedure, and allowed a significant and sustained reduction in blood pressure. Then, a randomized trial (the Symplicity HTN-2) showed that blood pressure in the group receiving the intervention decreased an average of 32/12mmHg, while no change was found in the control group. This decrease in blood pressure persisted at 24 months follow-up. No complications associated with the procedure, no renal artery stenosis or aneurysmal dilatation has been identified during the follow-up. No alteration or worsening renal function has been observed. This technique seems to be a real hope for these severely ill patients. We present at the end of this review the protocol of the French Society of Cardiology for management and performance of this novel procedure.

**Key words:** Arterial hypertension; renal denervation; Sympathetic activity.

## INTRODUCCION

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores modificables de riesgo cardiovascular con implicaciones pronosticas muy importantes en pacientes que no están bien controlados (1). Es un verdadero problema de salud pública, tanto los pacientes no detectados, los pacientes detectados pero no tratados y los pacientes tratados sin la eficacia suficiente (2,3). De todos modos se muestra que incluso una disminución de la presión arterial en sujetos hipertensos mal controlados mejora significativamente el pronóstico (4).

Francia, con más de 12 millones de hipertensos tratados con distintos fármacos antihipertensivos, a pesar de los recursos utilizados para apoyar el control de la hipertensión arterial, el control óptimo no llega a un gran número de pacientes. La hipertensión controlada o bien tratada se define como una presión arterial (PA) de <140mmHg de sistólica y 90mmHg de diastólica en los controles de la consulta ambulatoria, pero a penas se logra este resultado en un 50% de los pacientes (4).

Dentro de la población de hipertensos, encontramos a los que llamamos hipertensos resistentes, que a pesar de una terapia farmacológica significativa mediante (hasta 4 fármacos) la combinación de las diferentes clases de antihipertensivos y la garantía de una buena adherencia al tratamiento, el nivel de presión arterial queda en cifras elevadas, por lo tanto en riesgo de eventos cardiovasculares (1-4).

Varios estudios han demostrado interacciones entre el cerebro, riñón, sistema cardiovascular y el sistema nervioso simpático en la patogénesis de la hipertensión esencial (1,5,6). Muchos estudios en los animales han mostrado el interés de la denervación renal para reducir los niveles de la presión arterial (7-9). Estudios recientes han demostrado su eficacia y seguridad en los seres humanos (10,11).

En esta revisión bibliográfica mostraremos los resultados más importantes obtenidos en los últimos trabajos respecto a este nuevo procedimiento y, finalmente un consenso sobre las recomendaciones para aplicar esta nueva herramienta en beneficio de los pacientes (10-17).

### **Estudios que han demostrado la viabilidad de este procedimiento en seres humanos.**

En New England Journal of Medicine en el año 2009 encontramos el primer trabajo publicado de este tipo, da evidencia de que la denervación renal se puede realizar de forma mínimamente invasiva, a través de una sonda y destruir así ciertas terminaciones nerviosas que se encuentran alrededor de la arteria renal utilizando la energía de radiofrecuencia (9).

La energía de radiofrecuencia fue aplicada a ambas arterias renales sin complicaciones mayores. No habiendo complicaciones vasculares y la función renal se mantuvo estable. La determinación de norepinefrina renal antes del procedimiento fue evaluada por el método de dilución, en ambos riñones derecho e izquierdo, por separado, el resultado era aproximadamente tres veces menos que al inicio del tratamiento (72 y 79ng/minuto, respectivamente). La ablación de terminaciones nerviosas resultó en una reducción marcada flujo renal norepinefrina en ambos riñones, con una reducción de 48% en comparación con el riñón izquierdo y 75% para el riñón derecho, lo que demuestra la eficacia de la intervención (9).

Este efecto fue acompañado por una reducción de la actividad de renina plasmática a la mitad (0,30 a 0,15mg/L/h), un aumento en el flujo plasmático renal de 719 a 1126ml minuto, y una reducción gradual la presión arterial sistémica sostenida de 161/107mmHg en la línea base a 141/90mmHg a 30 días a 127/81mmHg a los 12 meses. La tasa de norepinefrina se redujo en un 42% (9).

Este primer trabajo demostró que el procedimiento es viable, que se logra disminuir la actividad simpática renal mediante ablación por radiofrecuencia. Se obtuvo una reducción del 42% en la presión arterial, reducción de la concentración de norepinefrina y sobre todo reducción significativa y sostenida de la presión arterial a doce meses de seguimiento, junto con una masa ventricular izquierda reducida y una disminución en la necesidad de medicación antihipertensiva (9).

### **Perfil de seguridad de la denervación renal.**

En la revista The Lancet en el año 2009 con una serie prospectiva de 45 pacientes con hipertensión resistente al tratamiento con denervación renal y un año de seguimiento se demostró la viabilidad y la seguridad (11), por lo que este estudio se extendió a una serie de 153 pacientes con un seguimiento dos años (12).

Las características de base de los pacientes eran las siguientes: edad promedio de 57 años, sexo femenino 39%, origen caucásico 95%, diabéticos tipo 2 31%, pacientes con cardiopatía isquémica 22%, dislipidémicos 68%, filtrado glomerular de al menos 83mL/min por 1,73m<sup>2</sup> y una presión arterial antes del procedimiento en 176/98 mmHg (17/15) (12).

En cuanto a la terapéutica médica de la cual se beneficiaron antes del procedimiento podemos describir como sigue: en promedio cinco fármacos anti hipertensivos por cada paciente, diuréticos en el 95% de los pacientes (inhibidores de la aldosterona 22%), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o inhibidores de los receptores de la angiotensina en el 91%, beta bloqueantes 82%, calcio antagonistas 75%, de acción central 33%, vasodilatadores 19%, alfa bloqueantes 19% (12).

*En cuanto a los puntos resaltantes respecto a la seguridad y detalles técnicos tenemos (12):*

- Duración del procedimiento: 38 minutos en promedio.
- Promedio de tiros de radio frecuencia: cuatro por cada arteria.
- Anestésicos y sedantes intravenosos fueron utilizados para controlar el dolor durante la aplicación de radiofrecuencia.
- Ningún desperfecto técnico o mal funcionamiento del catéter y/o generador de radiofrecuencia.
- No hubo complicaciones mayores.
- Una disección de la arteria renal antes de la aplicación de la radiofrecuencia.
- Complicaciones en el sitio de punción femoral, tratados localmente, sin secuelas: tres.

*Seguridad en el largo plazo.*

- Ninguna complicación vascular ligada a la aplicación de la radio frecuencia.
- Una progresión de la estenosis de la arteria renal preexistente (40% a 80%) podría estar relacionada con la manipulación del catéter, stents con éxito.
- La función renal estable (mejor que la historia natural).
- Sin hipotensión ortostática.
- Sin alteraciones electrolíticas.
- Dos fallecidos en el período de seguimiento, sin relación con el tratamiento o dispositivo.

Finalmente el procedimiento demostró indiscutiblemente una disminución de 23mmHg de sistólica y 11mmHg para la diastólica al primer mes y con mejoría a los dos años en también una disminución de 32mmHg de sistólica y de 14mmHg en la diastólica (12).

### **Mejorando el nivel y grado de evidencia científica de este procedimiento**

Con toda esta nueva evidencia científica a favor, hacia falta darle un nivel de evidencia aun mas alto, es decir un estudio randomizado controlado por lo que se diseño el Symplicity HTN-2 (10,19).

El objetivo era demostrar la eficacia de la denervación renal por radiofrecuencia, por catéter endovascular, para reducir la presión arterial en pacientes hipertensos esenciales resistentes con un estudio prospectivo, aleatorio y controlado.

**Características del estudio (10,19):**

- Un numero de 106 pacientes aleatorizados 1:1 a tratamiento con denervación renal en comparación con el grupo control (tratamiento medico exclusivo).
- 24 centros en Europa, Australia, y Nueva Zelanda.
- Pacientes elegibles: >3 fármacos antihipertensivos mas una presión arterial sistólica >160mmHg (>150mmHg para la diabetes tipo 2).
- Después de seis meses de seguimiento y comprobación de adherencia al tratamiento se procedió a randomizar los pacientes para la denervación renal.

**Criterios de exclusión:**

- Alteraciones significativas de la arteria renal.
- Tasa de debito de función renal <45mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.
- Diabetes Tipo 1.
- Contraindicaciones para estudios de resonancia magnética.
- Estenosis de alguna válvula cardiaca donde la reducción de la presión arterial sería deletérea.
- Antecedentes de menos de seis meses de: Infarto de miocardio, angina inestable, o un accidente vascular cerebral.

**Características de los pacientes al momento de la aleatorización, Grupo denervación (n=49) vs grupo control (n=35) respectivamente. (10,19):**

- |  |            |     |            |
|--|------------|-----|------------|
| - Presión arterial sistólica en mmHg:                  | 178.3±18.2 | vs. | 182.8±16.3 |
| - Presión arterial diastólica en mmHg:                 | 96.1±15.5  | vs. | 99.1±17.0  |
| - Edad en años:  | 59.0±11.5  | vs. | 58.1±13.0  |
| - Sexo femenino en %:                                  | 32.7       | vs. | 60.0       |
| - Etnia Blanca en %:                                   | 98.0       | vs. | 97.1       |
| - Índice de masa corporal:                             | 30.8±5.2   | vs. | 31.5       |
| - Diabetes mellitus tipo 2 en %:                       | 42.9       | vs. | 28.6       |
| - Enfermedad coronaria en %:                           | 18.4       | vs. | 5.7        |
| - Dislipidemia en %:                                   | 53.1       | vs. | 45.7       |
| - Filtrado glomerular en ml/min por 1.73m <sup>2</sup> | 76.9±19.3  | vs. | 88.8±20.7  |

**Medicación anti hipertensiva al momento de la randomización (10,19):**

	Grupo denervación	Tratamiento medico	p
IECA	51.0 (25/49)	48.6 (17/35)	1.000
ARA II	67.3 (33/79)	82.9 (22/35)	0.136
Calcio antagonistas	77.6 (38/49)	77.1 (27/35)	1.000
Diuréticos	89.8 (44/49)	91.4 (32/35)	1.000
Anti aldosterona	18.4 (9/49)	22.9 ( 8/35)	0.784
De acción central	51.0 (25/49)	42.9 (15/35)	0.511
Inhibidores de renina	16.3 (8/49)	22.9 (8/35)	0.575
Beta bloqueantes	81.6 (40/49)	62.9 (22/35)	0.078
Alfa bloqueantes	8.2 (4/49)	2.9 (1/35)	0.396

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.  
 ARA II: inhibidor de los receptores II de la angiotensina.

### *Eficacia de la denervación renal (19).*

Se ha demostrado claramente en el seguimiento, con una caída de la presión arterial a los seis meses de 32mmHg de sistólica y 12mmHg diastólica, y con mejorías todavía importantes a los 12 meses con presiones sistólicas en promedio de 150.7mmHg y de diastólica de 87mmHg, mientras que las cifras se mantuvieron sin cambios en el grupo de tratamiento médico. Sin embargo, los pacientes también tenían que mantener un tratamiento antihipertensivo sin cambios.

La seguridad del procedimiento también se confirmó con sólo un caso de un pseudo aneurisma femoral tratado con compresión manual, y no hay casos de insuficiencia renal o estenosis de la arteria renal (10).

### **Protocolizar la denervación renal**

Es así que la Sociedad francesa de cardiología socializa las recomendaciones para la indicación y buena practica de la denervación renal. (9,10,11,12,13,14,19).

### *Realizar el diagnóstico de hipertensión arterial resistente (14-17.)*

Son aquellos pacientes que tienen hipertensión arterial esencial, no controlada con cuadriterapia incluido un diurético (Tiazídico), espironolactona a una dosis de 25 mg haya sido ineficaz, con cifras de al menos una PAS>160mmHg y / o PAD>100mmHg en consulta y confirmación de la PAS>135mmHg y diastólica>85mmHg por auto medición o medición ambulatoria de la presión arterial (MAPA), con una anatomía normal de las arterias renales.

### *Manejo de los pacientes hipertensos resistentes. (14-16).*

En esta situación debe incluir:

- Una evaluación de la observancia adecuada de los tratamientos prescritos.
- Fortalecimiento de la orientación y supervisión de las medidas no farmacológicas con la restricción de la ingesta de cloruro de sodio, reduciendo la cantidad de alimentos ricos en "sal oculta" (pan, queso, jamón), el seguimiento de las medidas nutricionales para bajar de peso de 4 a 5Kg, reducir el consumo de bebidas alcohólicas.
- La racionalización del uso de fármacos antihipertensivos con la optimización de la elección de las familias farmacológicas.
- En caso de eficacia insuficiente de la monoterapia, se estableció la terapia de combinación, seguido de una terapia triple, que debe incluir: un bloqueador del sistema renina-angiotensina (ARA2 o IEC o inhibidor directo de la renina) de drogas, un antagonista de calcio y un diurético tiazídico.

*Cuando se confirme la hipertensión resistente, se derivara a una atención especializada, de acuerdo con las recomendaciones incluyen:*

- Refuerzo de tratamiento (aumento de la dosis de antihipertensivo hasta la dosis máxima tolerada, la elección de otro diurético).
- La adición de un antagonista de aldosterona (espironolactona).

- La adición de otras clases de fármacos (alfa-bloqueantes, antihipertensivos centrales, vasodilatadores directos).
- El uso de combinaciones de dosis fijas de fármacos antihipertensivos.
- El uso de la auto medición de la presión arterial para vigilar la eficacia del tratamiento.
- Reducción de la ingesta de sal.

*Indicaciones para la denervación renal endovascular en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente (9,10,11,14,15,16,19).*

Para pacientes que no tienen controlada la presión arterial, que estén tratados bajo cuatro fármacos o más en la hipertensión esencial:

- Con un tratamiento que comprende al menos un diurético.
- La espironolactona a una dosis de 25mg haya sido ineficaz.
- Con al menos una PAS>160mmHg y / o diastólica>100mmHg en consulta.
- Y la confirmación de la PAS>135mmHg y diastólica>85mmHg o MAPA (diurno).
- Tasa de filtración glomerular >45ml/min/1.73m<sup>2</sup>.
- Anatomía renal compatible con la intervención.
- Funcionalidad renal bilateral con un tamaño de los riñones ≥ 90mm.
- Exploración de las arterias renales mediante una técnica de imagen radiológica, antes y después del procedimiento.
- Pacientes sin antecedentes de angioplastia / stent en arterias renales.
- Accesos vasculares permeables.
- Indicación después de una discusión multidisciplinaria que incluyan expertos en hipertensión arterial.

*La técnica de la denervación renal no se debe aplicar en las siguientes situaciones:*

- Estenosis de la arteria renal >30%.
- Una displasia fibromuscular de la arteria renal.
- La edad de menos de 18 años.
- Embarazo.

El posicionamiento correcto de la sonda debe estar confirmado por la impedancia, la entrega de corriente de radiofrecuencia, el enfriamiento de la punta de la sonda por el flujo sanguíneo, secuencia de impulsos con una duración de dos minutos, la potencia suministrada por el sensor y la temperatura recogidos en tiempo real.

*El procedimiento de denervación renal es factible si (1,9,10,11,15,19):*

- Diámetro de cada arteria renal de al menos de 4mm.
- Si la longitud del tronco principal de la arteria renal es de una longitud de al menos 20mm para la realización de al menos cuatro disparos.
- En una sola arteria de cada riñón.

El tratamiento antihipertensivo no se interrumpe en el período inmediatamente posterior al acto de la denervación renal. El efecto máximo en la reducción de la presión arterial llega a los tres meses. Se requiere supervisión de la presión, la función renal la sangre y la anatomía de las arterias renales después de 12 meses y 36 meses. (1,9,10,14,15,19)

## CONCLUSION

La denervación renal con catéter en la hipertensión arterial esencial resistente al tratamiento médico, resulta en una reducción significativa de la presión arterial, con esto logramos disminuir la magnitud eventos cardiovasculares relacionada a la hipertensión. La técnica es segura y sin mayores complicaciones. Por lo que esta nueva herramienta debe ser tenida en cuenta según los datos actuales proveídos por la comunidad científica y debe ser realizada por un equipo de expertos multidisciplinarios.

## CONFLICTOS DE INTERESES

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses con respecto a esta revisión bibliográfica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Benamer H. et al. / *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2011 ; 60 ; 354-360
2. Krum H, Schlaich M, Sobotka P, Scheffers I, Kroon AA, de Leeuw PW. Novel procedure and device based strategies in the management of systemic hypertension. *Eur Heart J* 2011; 32 (5): 537-44.
3. Mann SJ. Drug therapy for resistant hypertension: simplifying the approach.
4. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13 (2): 120-30.
5. Doummas M, Papademetriou V, Douma S, Faselis C, Tsioufis K, Gkaliagkousi E, et al. Benefits from treatment and control of patients with resistant hypertension. *Int J Hypertens* 2011; 2011: 1-8.
6. Esler M, Heart and mind: psychogenic cardiovascular disease. *J Hypertens* 2009;27(4): 692-5.
7. Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ. Circulation: overall regulation. *Annu Rev Physiol* 1972; 43: 13-36.
8. Campese VM, Kgosow E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* 1995; 25(42): 878-72.
9. Cicone CD, Zambraski EJ, Effects of acute renal denervation on kidney function in deoxycorticosterone acetate-hypertensive swine. *Hypertension* 1986;8(10):925-31.
10. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD, Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361(9):932-4.
11. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376(9756):1903-9.
12. 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 (9671):1275-81.
13. Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension : Durability of Blood Pressure Reduction Out to 24 Months Symplicity HTN-1 Investigators. *Hypertension*. 2011;57:911-917
14. Faselis C, Doumas M, Papademetriou V, Common secondary causes of resistant hypertension and rationale for treatment. In *J Hypertens* 2011; 2011: 236-239.
15. Turner MJ, van Schalkwyk JM. Is it ethical to perform irreversible renal denervation before a trial of low sodium intake for treatment-resistant hypertension? *Hypertension* 2011;58(2):e9.

16. Atul P, Girerd X, Aziz Mi, Benamer H, Halim JM, LantelmeP, Lefevre T, Sapova MI. Société Française d'Hypertension Artérielle, de la Société Française de Cardiologie, du Groupe Athérome, Coronaire et Interventionnel et de la Société Française de Radiologie. Avril 2012.
17. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. Baroreflex. Activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled reos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Aug 9;58(7):765-73.
18. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298(2):R245-53.
19. DiBona GF. Neural Control of the Kidney. *Hypertension* 2003;41(3):621-4.
20. Murray D, Esler, Henry Krum, Markus Schlaich, Roland E. Schmieder, Michael Böhm and Paul A. Sobotka. Symplicity HTN-2 Investigators. *Circulation.* 2012;126:2976-2982