

Denervación simpática renal (DSR): una nueva terapéutica no farmacológica para la hipertensión arterial (HTA) resistente. Informe del primer procedimiento en México

Jorge Gaspar Hernández^{1*}, Guering Eid-Lidt¹, Gerardo Payró Ramírez¹, Alejandro Ricalde Alcocer¹ y Marco A. Martínez Ríos²

¹Departamento de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista; ²Dirección General, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, D.F.

Resumen

Se informa de una paciente con HTA resistente tratada exitosamente con DSR. Este novedoso tratamiento consiste en la ablación parcial de la innervación renal mediante la aplicación de radiofrecuencia en la superficie luminal de las arterias renales empleando técnicas de cateterismo vascular. Este primer caso realizado en México tiene dos aspectos a destacar: se utilizó un catéter empleado en electrofisiología por no estar disponible en México el sistema de diseño específico y se trataron arterias renales por cuya complejidad los protocolos habituales habrían excluido a esta paciente del beneficio aportado por esta alternativa terapéutica.

PALABRAS CLAVE: Denervación renal. HTA resistente. Ablación con radiofrecuencia.

Abstract

A patient with resistant hypertension successfully treated with sympathetic renal denervation (SRD) is reported. This novel therapy is based on the partial ablation of the renal nerves by applying radiofrequency to the luminal surface of the renal arteries using vascular catheterization techniques. This first case performed in Mexico has two particular features: (i) an electrophysiology ablation catheter was employed due to the unavailability of the system specifically designed for SDR, and (ii) under current denervation protocols, the anatomical complexity of the targeted renal arteries would have excluded our patient from this procedure and thus deprived her of the benefit provided.

KEY WORDS: Renal denervation. Resistant hypertension. Radiofrequency ablation.

Introducción

La HTA resistente se define como aquella que no se logra mantener en cifras normales a pesar de que el paciente recibe tres o más fármacos antihipertensivos a dosis máximas toleradas, incluyendo un diurético¹. A pesar de la amplia gama de medicamentos que existen para tratar la HTA, se calcula que el 20% de los hipertensos tiene resistencia al tratamiento médico².

Hasta hace dos años se carecía de otras alternativas de tratamiento para estos pacientes, que, como consecuencia, constituyen un subgrupo con riesgo cardiovascular incrementado¹⁻³.

Un mecanismo importante en la fisiopatología de la HTA es la hiperactividad del sistema simpático central, en particular por sus vías eferente y aferente con el riñón⁴. La DSR se ideó para bloquear este mecanismo mediante la ablación de la innervación renal con la aplicación de energía de radiofrecuencia sobre la superficie luminal de las arterias renales⁵.

El primer trabajo sobre DSR, realizado en 45 pacientes con HTA resistente, reportó que este tratamiento se asoció con una reducción significativa y progresiva de la presión arterial (PA) (-14 mmHg la sistólica y -10 mmHg

Correspondencia:

*Jorge Gaspar Hernández

Jefe del Departamento de Hemodinámica

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Juan Badiano, 1

Col. Sección XVI, C.P. 14080, México, D.F.

E-mail: jgaspar@cardiologia.org.mx

Fecha de recepción: 10-01-2012

Fecha de aceptación: 30-01-2012

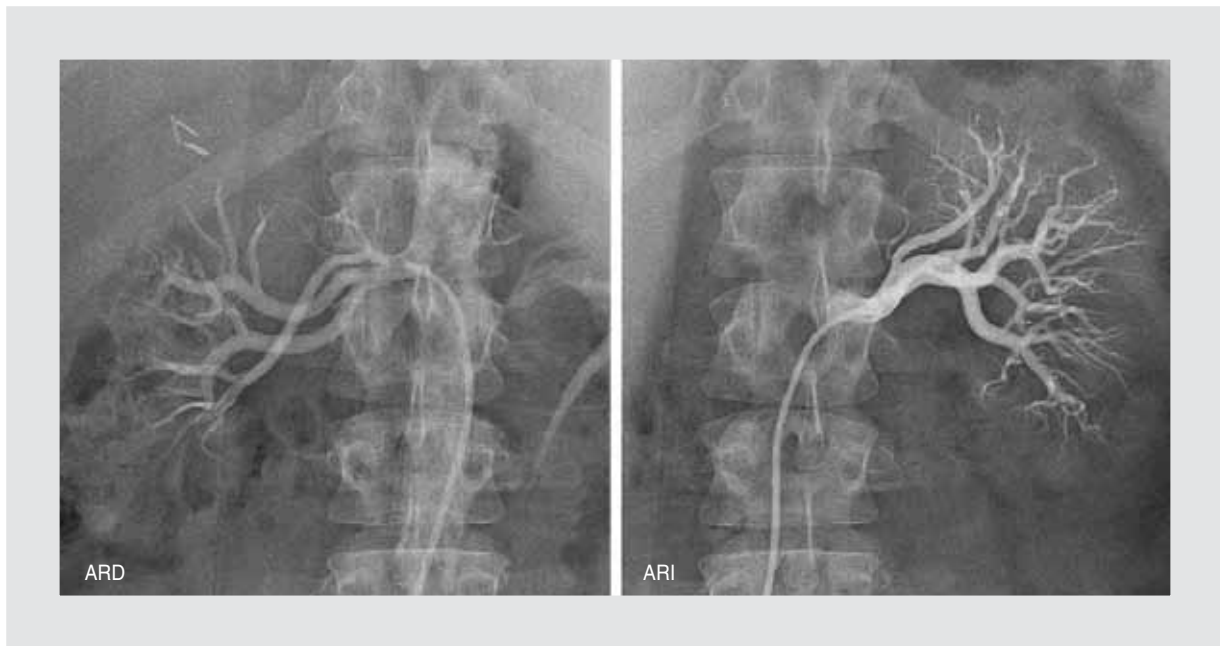


Figura 1. Arteriografía renal selectiva que muestra las dos arterias renales con longitud menor de 20 mm y diámetro menor de 4 mm en una rama proximal de la arteria renal derecha (ARD) y en dos de la arteria renal izquierda (ARI). Para referencia, diámetro del catéter (6F) = 2 mm.

la diastólica a los 30 días y $-27/-17$ mmHg a un año)⁵, efecto terapéutico que se mantuvo a dos años⁶.

En la actualidad, sólo existe un sistema específicamente desarrollado para realizar la DSR (Ardian®, adquirido por la compañía Medtronic en enero de 2011), el mismo que ha sido aprobado para su uso en Europa. Por otro lado, se han establecido como requisitos anatómicos para realizar la DSR que exista una sola arteria renal por riñón y que la arteria renal tenga un diámetro > 4 mm y una longitud > 20 mm (para permitir que las ablaciones estén separadas por 5 mm)^{5,6}.

En este trabajo comunicamos la primera DSR realizada en México en una paciente con HTA grave y resistente a dosis máximas de cuatro fármacos. Esta denervación, con resultado terapéutico exitoso, tiene dos aspectos especiales que destacar: se efectuó con un catéter de ablación utilizado en electrofisiología por no estar disponible el sistema dedicado en México y se trataron arterias renales cuya anatomía habría motivado su exclusión de los protocolos convencionales debido al reto técnico implicado.

Presentación del caso

Mujer de 29 años de edad que a los 23 años tuvo preeclampsia y desde entonces requirió tratamiento antihipertensivo. En el último año tuvo modificaciones

frecuentes de fármacos, a dosis y en número que fueron incrementados progresivamente, sin lograr controlar la HTA, razón por la cual fue referida a nuestro centro.

A su ingreso se encontró en clase funcional II de la *New York Heart Association* (NYHA), con obesidad de clase III (peso: 110 kg; talla: 1.6 m; índice de masa corporal [IMC]: 42.9 kg/m^2), PA de 210/130 mmHg y soplo de insuficiencia mitral. El ecocardiograma mostró hipertrofia ventricular izquierda moderada, insuficiencia mitral moderada, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo con hipocinesia generalizada y marcada disminución de la fracción de expulsión (31%). Mediante estudios de laboratorio e imagen se descartó HTA secundaria y corroboró función renal conservada (nitrógeno ureico en sangre [BUN]: 16.6 mg/dl; creatinina: 1.03 mg/dl; tasa de filtración glomerular: $80 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ por fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* [CKD-EPI] y 91.1 ml/min por niveles de cistatina C). Se indicó telmisartán 160 mg/día, amlodipino 20 mg/día, metoprolol 200 mg/día, prazosina 6 mg/día e hidroclorotiazida 25 mg/día.

Con el tratamiento arriba descrito, la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) reveló una presión promedio global de 183/125 mmHg.

Pese a que la angiografía renal por tomografía computarizada (TC) reveló que las dos arterias renales eran cortas (< 8 mm), por encontrarse refractaria al

tratamiento médico y tener importante repercusión miocárdica, se consideró candidata para DSR. Sin embargo, el instrumental para realizar la denervación no fue facilitado por la compañía que lo manufactura, aduciendo restricciones de importación, a pesar de nuestra insistencia de requerirlo con la justificación de su uso compasivo.

Por lo anterior, se evaluaron los sistemas de ablación por radiofrecuencia empleados en electrofisiología para identificar alguno que tuviera las características requeridas para la DSR como se ha descrito en los trabajos publicados⁴⁻⁶. Esto es: capacidad de emitir energía a niveles bajos (< 15 W), por periodos relativamente largos (> 1.5 min), con monitorización de impedancia y temperatura durante las ablaciones; en cuanto al catéter, que tuviera electrodo corto (< 6 mm) y características físicas que permitieran su adecuada manipulación.

Características del sistema de ablación empleado

El sistema elegido, de Biosense Webster Inc./J&J (Diamond Bar, CA, EE.UU.), utiliza el catéter Celsius® ThermoCool® de 7F y 115 cm de longitud, con electrodo distal de 3.5 mm de longitud, lumen para irrigación continua por orificios distales, con curvatura controlada por el operador (curva «D»). La energía es provista por el generador Stockert 70RF y la irrigación, con la bomba CoolFlow^{MR}.

Procedimiento

La paciente fue plenamente informada del uso fuera de marbete (*off-label*) del sistema de ablación y dio su consentimiento firmado. El procedimiento se realizó el 5 de octubre de 2011, bajo sedación/analgesia por el anestesiólogo y con el apoyo de la ingeniera biomédica experta en el sistema de ablación. Por acceso femoral derecho se realizó angiografía renal selectiva bilateral con catéter 6F (Fig. 1), seguido de la introducción del catéter de ablación a través de un introductor vascular 8F con válvula hemostática. Por la limitada longitud de las dos arterias renales, las ablaciones se iniciaron en las ramas principales para un total de seis ablaciones izquierdas, con dos de estas en el tronco y cinco derechas, las cinco en las ramas (Fig. 2). La canulación selectiva de las diferentes ramas de las arterias renales se logró con relativa facilidad; todas las ablaciones fueron con energía de 8 W y una duración de 2 min; inmediatamente antes y después de

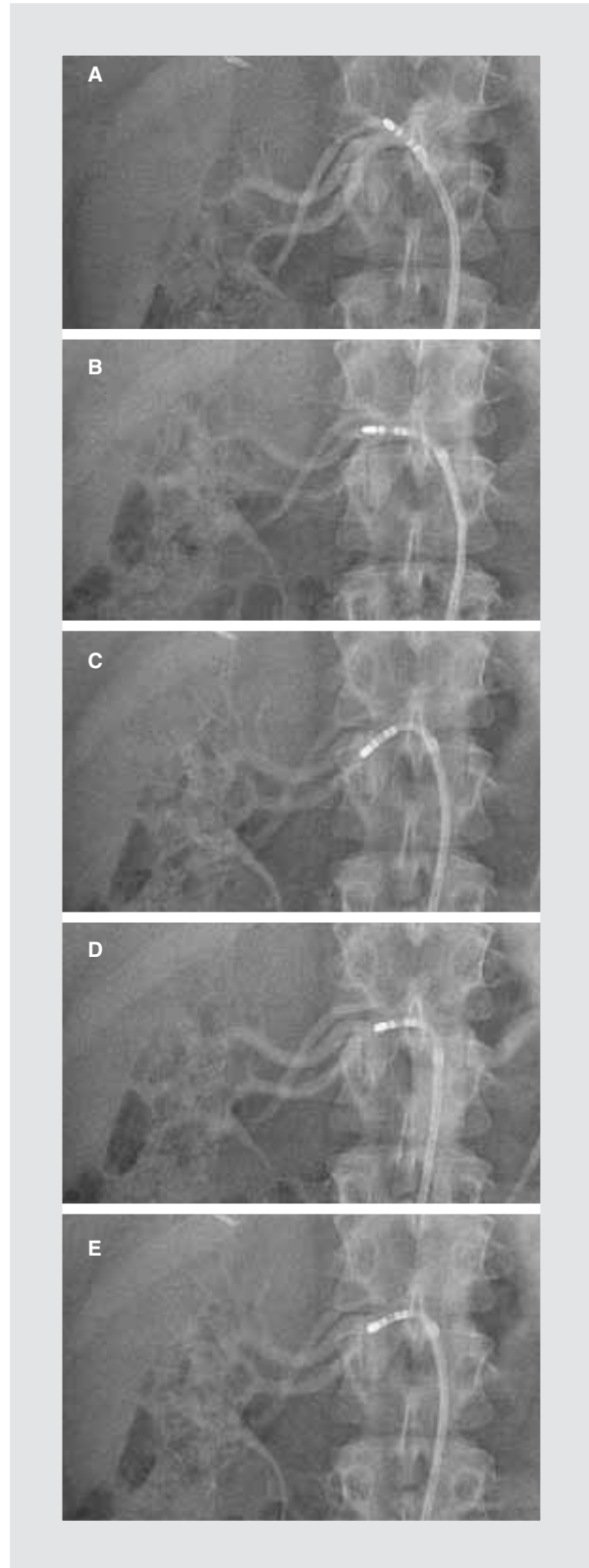


Figura 2. Denervación renal con catéter de ablación empleado en electrofisiología. Se muestran las diferentes posiciones del catéter para las cinco ablaciones efectuadas en las ramas proximales de la arteria renal derecha. **A-C:** ostium de las ramas superior, media e inferior. **D y E:** pared anterior y posterior de la rama mayor de la primera bifurcación.

Tabla 1. Presión arterial (mmHg) antes y después de la DSR. Resultados de la MAPA. Después de la denervación se obtuvo una importante reducción de las cifras de PA sistólica y diastólica, con incremento del porcentaje de tiempo con PA normal

	Día		Noche		Global			
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	T NI	Post	T NI
Sistólica	187 ± 21	152 ± 14	171 ± 8	47 ± 6	183 ± 20	2%	151 ± 13	14%
Diastólica	127 ± 19	91 ± 12	119 ± 8	95 ± 10	125 ± 17	2%	92 ± 13	36%
Media	152 ± 19	116 ± 12	141 ± 8	117 ± 7	149 ± 18		116 ± 11	

Pre: antes de la denervación; post: después de la denervación; T NI: % del tiempo con presión normal.

terminada la ablación se tomaron muestras de venas renales para la determinación de catecolaminas. No hubo complicaciones durante el procedimiento.

Evolución

Siguiendo el protocolo de las publicaciones originales, el tratamiento médico se mantuvo sin modificaciones para evaluar el efecto terapéutico de la ablación.

A los dos días la PA era de 150/105 mmHg y fue dada de alta para vigilancia semanal en la consulta externa. A los 30 días el MAPA documentó una presión promedio global de 151/92 mmHg (reducción de 35 mmHg para la presión sistólica y de 26 mmHg para la diastólica) (Tabla 1, Fig. 3). A partir de esta última fecha se permitió ajustar el esquema terapéutico para su optimización.

Discusión

Las recomendaciones para el manejo de la HTA resistente son en buena medida empíricas, ya que en este subgrupo de pacientes de alto riesgo la ética impide realizar estudios aleatorizados con asignación a placebo *versus* combinación de fármacos y porque se carece de evaluaciones metódicas de tipo ensayo/error con diferentes combinaciones de tres o cuatro fármacos¹. Esta situación explica el optimismo generado en torno a la DSR como una nueva, y eficaz, estrategia para controlar la HTA resistente⁷.

En esta paciente, la DSR se indicó porque persistía con grave descontrol de la HTA a pesar de recibir cuatro medicamentos antihipertensivos a dosis máximas toleradas.

Ante la imposibilidad de disponer del sistema de ablación específico para DSR, se decidió evaluar el instrumental de ablación utilizado en electrofisiología para poder realizar la denervación como último recurso justificado por razón humanitaria. Para sustentar la eficacia y seguridad de la alternativa por emplear, se cuidó que el sistema elegido cumpliera los aspectos técnicos descritos en los artículos originales: magnitud de energía, duración de la ablación, monitorización de impedancia, control de temperatura y compatibilidad con un catéter emisor de radiofrecuencia con electrodo corto.

La respuesta 1:1 al giro y la opción de modificar la magnitud de la curvatura distal del catéter seleccionado facilitaron canular con precisión las ramificaciones

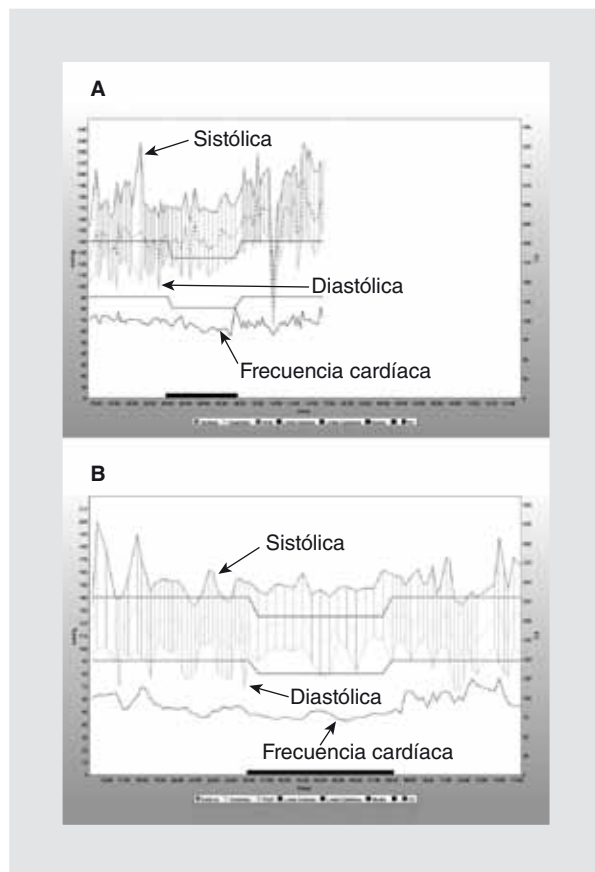


Figura 3. Registros de la MAPA antes (A) y 30 días después (B) de la DSR. La barra horizontal negra indica el tiempo de registro nocturno.

vasculares deseadas, lo que permitió tratar a esta paciente con anatomía compleja de las arterias renales. Este hecho adquiere mayor relevancia cuando se considera que los protocolos vigentes la habrían excluido para DSR porque estos limitan su aplicación a la arteria renal principal, motivo a tener como factor de exclusión a una longitud menor de 20 mm.

En los estudios publicados a la fecha, alrededor del 15% de los pacientes no responden a la DSR. Aunque las causas de esto no han sido plenamente identificadas, como en todo procedimiento intervencionista, una técnica deficiente puede explicar la falla. En nuestro caso, para que la ablación alcanzara la adventicia, en donde los nervios renales tienen su ubicación principal, todas las ablaciones se realizaron con la energía más baja y durante el tiempo más prolongado reportados con el objeto de aumentar la «transmuralidad» de la ablación (mayor penetración que extensión superficial), que además es favorecida con catéter de irrigación abierta⁸. Por otro lado, debido a la anatomía de las arterias renales con bifurcaciones precoces, el procedimiento no se limitó a tres o cuatro ablaciones por arteria renal, sino que se hicieron una o dos en cada rama principal de cada arteria renal para un total de cinco ablaciones derechas y seis izquierdas. Esta combinación de estrategias puede explicar que en este caso hubiera una mayor reducción de las cifras absolutas de presión que las reportadas.

Consideramos que la técnica exitosa descrita en este informe justifica su evaluación en el número de pacientes necesario para definir mejor su seguridad y eficacia antes de proponer su aplicación extendida. Esta evaluación tiene importancia para nuestro medio, en donde la prevalencia de HTA es muy alta. En efecto, la Encuesta Nacional de Salud 2006 encontró que el 43% de la población mayor de 20 años de edad tiene HTA⁹. Considerando que el 20% de los hipertensos

tiene HTA resistente², se infiere que en nuestro país este subgrupo es muy numeroso. Por la falta de control de la PA, dichos pacientes están expuestos a un alto riesgo de complicaciones vasculares a nivel cardíaco, aórtico, cerebral y renal, lo que significa un grave problema de salud. La DSR es un nuevo método terapéutico que puede ofrecer la posibilidad de un mejor control de la hipertensión en estos pacientes, como ejemplifica el caso aislado de esta paciente con HTA grave que había sido refractaria a la terapia farmacológica convencional.

Agradecimientos

Los autores agradecen la asesoría técnica recibida a la ingeniera biomédica Hilda López Vázquez, especialista en productos de ablación por radiofrecuencia con catéter.

Bibliografía

1. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1749-57.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, 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. Chobanian A, Bakris G, Black H. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-72.
4. Katholi RE. Renal nerves and hypertension: an update. *Fed Proc.* 1985;44:2846-50.
5. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373:1275-81.
6. Symplicity 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.
7. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension. Novel Implications for an old concept. *Hypertension.* 2009;54:1195-201.
8. Socas A, Hernández Madrid A, González Rebollo JM, et al. Estudio de las características anatomopatológicas y la seguridad de las lesiones producidas en la aurícula con dos diferentes sistemas de catéteres de punta irrigada en un modelo experimental. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:1283-6.
9. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, et al. Hypertension in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública Mex.* 2010;52:63-71.