

La denervación renal, un hito en la terapia de la hipertensión arterial

Renal denervation, a milestone in the treatment of hypertension

Dr. Alfredo Arredondo Bruce, Dr. Reinaldo Pons Vázquez

Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Amalia Simoni". Camagüey, Cuba.

RESUMEN

La hipertensión arterial es una considerable amenaza mundial y un factor de riesgo principal para la enfermedad cardiovascular. Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos PubMed, Embase, MEDLINE y Scielo acerca de la terapéutica por denervación renal, hasta mediados del 2014, como versión prometedora de un histórico tratamiento mediante el cual se reduce la activación simpática renal en la hipertensión resistente y en otros estadios de la enfermedad vascular, incluyendo la insuficiencia cardíaca. Se enfocó en la evidencia contemporánea acerca de la utilidad de la denervación renal, se revisó su estado actual y el de los diferentes dispositivos (EnligHTN™ [St Jude Medical, MN, USA], Vessix™ Vascular V2 [Boston Scientific, MA, USA], OneShot™ [Covidien, CA, USA] y PARADISE® [ReCor Medical, CA, USA]). Se consideraron las indicaciones del tratamiento y se analizaron los diferentes problemas aun sin solución (no ha demostrado ningún efecto en la reducción de la morbilidad ni la mortalidad, la principal causa de HTA refractaria es el incumplimiento del paciente y el beneficio de la denervación renal puede ser por la mejor adhesión a la terapia, la reducción de la TA ambulatoria es menor que en la de la consulta) y que necesitan ser resueltos antes de que la denervación renal sea considerada una terapia de elección.

Palabras clave: hipertensión resistente, denervación renal.

ABSTRACT

Hypertension is a significant global threat and a major risk factor for cardiovascular disease. A literature review was conducted in PubMed, Embase, Medline, and Scielo databases on therapeutic renal denervation, until mid-2014, as a promising version of a historical treatment whereby kidney sympathetic activation is reduced in resistant hypertension and in other stages of vascular disease, including heart failure. This review focused on contemporary evidence on the usefulness of renal denervation; its current status and the various devices were reviewed (EnligHTN™ [St Jude Medical, MN, USA], Vessix™ Vascular V2 [Boston Scientific, MA, USA], OneShot™ [Covidien, CA, USA] y PARADISE® [ReCor Medical, CA, USA]). Treatment indications were considered and the various problems still unresolved were analyzed (no effect in reducing morbidity or mortality has been shown. The main cause of refractory hypertension is patient noncompliance; and the benefit of renal denervation may be for the best adherence to therapy. Ambulatory reducing BP is lower than in consultation), since the need to be resolved before renal denervation is considered a therapy of choice.

Key words: resistant hypertension, renal denervation.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión esencial resistente, que no responde a los regímenes de tratamiento habitual, es un importante desafío terapéutico y se ha convertido en un fuerte factor de riesgo para la mortalidad prematura. Esta revisión enfocará la evidencia contemporánea de estudios experimentales, epidemiológicos y clínicos que apoyan la necesidad de encontrar vías de tratamiento para poder controlarla y que apoyan la utilidad de denervación simpática renal por catéter (DNR) como una forma de tratamiento exitoso y prometedor, con potencial para revolucionar el paradigma del tratamiento actual en este grupo de pacientes.¹

La hipertensión arterial es una epidemia global, relacionada con la cardiopatía isquémica, que alcanza una mortalidad del 47 % y 92 millones de años de vida perdidos a nivel internacional.¹⁻³ Históricamente, la hipertensión fue considerada una amenaza en las naciones industrializadas por lo complejo de las interacciones genético-medioambientales y sociales;⁴ hoy se observan tendencias de un rápido crecimiento en las naciones en vías de desarrollo. Se considera que la hipertensión pueda afectar la mitad de la población mundial para el 2025.^{5,6}

La base principal del tratamiento de la hipertensión esencial consiste en una combinación de modificaciones del estilo de vida e intervenciones farmacológicas. Existe un importante grupo de pacientes en quienes la tensión arterial (TA) no responde adecuadamente a estas medidas. En algunos casos, esto puede deberse a la inercia terapéutica, al "efecto bata blanca" o "hipertensión enmascarada". Sin embargo, incluso cuando estas variables son tenidas en cuenta se considera que existe un grupo de pacientes con *resistencia* a las estrategias de tratamiento convencional. La hipertensión resistente se define como una TA que persiste elevada, sobre 140/90 mmHg, a pesar de los cambios del estilo de vida (restricción de la ingestión de sal, realización de ejercicios físicos, dieta saludable, etc.) y del

uso adecuado de 3 o más agentes antihipertensivos, de los cuales uno sea un diurético.⁷ En los EE.UU. se estima que 12 % de los casos diagnosticados, padecerán hipertensión resistente, lo que corresponde, aproximadamente, a 9 millones de norteamericanos.⁸ Estos pacientes tienen un riesgo cardiovascular del 50 % mayor de eventos cardiovasculares, comparados con los individuos en los que se logra el control de la TA.^{9,10}

Fisiopatología de la hipertensión esencial

La fisiopatología de la hipertensión esencial es compleja y multifactorial. Se piensa que la alteración de la función excretora renal desempeña un papel central en la iniciación, desarrollo y mantenimiento del proceso. El riñón tiene un papel integral en la homeostasis del agua y el sodio para la regulación de la TA. La respuesta normal a un aumento de la TA es el aumento del sodio urinario y la excreción de agua, se reduce el volumen de sangre y, por tanto, se reduce la TA. Por consiguiente, cualquier proceso que afecta la función excretora del riñón puede llevar al desarrollo de hipertensión.¹¹

En algunos pacientes con hipertensión resistente este mecanismo falla y el tono simpático se refuerza, con el consecuente aumento de la actividad nerviosa simpática renal que produce aumento de la secreción de renina, reabsorción del sodio tubular y reducción del filtrado glomerular y el flujo de sangre renal. El incremento de la actividad simpática aumenta la producción de norepinefrina, particularmente en los hipertensos jóvenes.^{12,13} La actividad nerviosa simpática renal también afecta la producción de angiotensina II y aldosterona con influencia en la diuresis y natriuresis, lo cual acelera el desarrollo de hipertensión, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal.^{14,15} Por consiguiente, el uso de la DR para reducir la actividad simpática aferente y eferente es un acercamiento lógico para tratar la hipertensión resistente.¹⁶⁻¹⁸

La experiencia clínica inicial provenía de la simpatectomía no selectiva, la cual había mostrado ser un tratamiento eficaz para la hipertensión hace más de 50 años, a través de un acceso quirúrgico a los nervios simpáticos torácicos, abdominales y pelvianos. No obstante de ser efectiva en la reducción de la TA, la simpatectomía estuvo asociada con una elevada proporción de complicaciones y numerosos efectos adversos que incluyeron hipotensión postural severa, dolor abdominal y desregulación de otros sistemas autonómicos (por ejemplo, sudación). El advenimiento de la terapia farmacológica eficaz ha relegado la simpatectomía al lugar de un procedimiento histórico.^{19,20}

La denervación renal en la terapia de la hipertensión arterial

La DNR mediante el uso de una moderna tecnología basada en catéteres demostró ser una promesa para el tratamiento de hipertensión resistente, con pocos efectos colaterales indeseables.^{21,22} La mayor experiencia clínica en estos tiempos se obtuvo con el Symplicity™ (Medtronic Inc., CA, EE.UU.), un catéter que trasmite la energía por radio frecuencia (RF) a través de la pared de la arteria renal para lograr la denervación. Es actualmente el único dispositivo disponible comercialmente con evidencia de un ensayo controlado que apoya su uso clínico.²³

El sistema *Symplicity* que se usa para la RDN, requiere de acceso percutáneo por la vía de arteria femoral, se usa heparina y sedación del paciente, se cateteriza el lumen de la arteria renal principal con una guía, el catéter de Symplicity (sistema del unipolar) avanza por la arteria, proximal a la bifurcación, la punta del catéter se

encorva contra la pared para asegurar el contacto y la energía eléctrica alterna es aplicada por radio frecuencia por 2 min. El catéter se retira entonces 5 mm, gira y la ablación se repite de 4 a 6 veces, de una manera helicoidal, prior a repetir el procedimiento en la arteria contra lateral.²⁴ El tiempo del tratamiento total sería 24 min, si se usan 6 intervenciones en cada lado.²⁵

Estudios referidos al empleo de la DNR

En Australia y Europa se realizó un estudio de control de seguridad, usando el sistema de Symplicity, en 45 pacientes con hipertensión resistente. A los participantes se les exigió tener una TAS superior a 160 mmHg, a pesar del uso de 3 o más drogas antihipertensivas, incluyendo un diurético. Mediante este pequeño estudio se pudo informar que la DNR con el catéter Symplicity era seguro y que disminuyó la TA de 27 mmHg a 17 mmHg, a los 12 meses.²³ Dado estos prometedores resultados, la cohorte inicial de 45 pacientes se extendió a 153, con seguimiento a largo plazo (Symplicity HTN-1).²⁵

Este grupo mostró una reducción absoluta de la TA en la consulta de 29 mmHg a 14 mmHg. Se consideró que estos pacientes eran genuinamente resistentes al tratamiento, tenían una TA promedio de 176/98 mmHg, a pesar de un promedio de 5 agentes antihipertensivos. Sin embargo, mediante la DNR se logró la reducción de la TA que se mantenía, después de 24 meses de su aplicación. Un pequeño subgrupo fue seguido hasta los 36 meses, momento en el que se corroboró una respuesta mantenida.^{17,26}

El ensayo más grande emprendido fue el Symplicity HTN-2 que incluyó a 106 participantes aleatorizados con DNR y un grupo control, con criterio de inclusión similar a Symplicity HTN-1. A los pacientes que se les realizó la DNR tuvieron una reducción significativa de la TA en consulta, comparado con el grupo control a los 6 meses (32/12 contra 1/0 mmHg, respectivamente; $p= 0,0001$).²⁷ Esta reducción de la TA se mantuvo por un año de seguimiento.²³

Un reciente meta-análisis evaluó el efecto de la DNR en la reducción de la TA en pacientes con hipertensión resistente en 12 estudios publicados, 2 ensayos aleatorizados (n= 133 pacientes) y 10 estudios observacionales (n= 446 pacientes). La reducción sostenida de la TA en la consulta a los 6 meses para los ensayos controlados y los estudios observacionales fue de 29/11 y 25/10 mmHg, respectivamente, sin diferencia en la magnitud de reducción de la TA entre los diferentes sistemas del catéter incluidos en los estudios.²⁸

Un segundo meta-análisis diseñado para evaluar si la DNR producía una caída de la TA ≥ 10 % o una reducción significativa en el número de agentes antihipertensivos, incluyó 4 estudios de 180 pacientes tratados mediante DNR y 90 controles. En los primeros se obtuvo una reducción del 10 % de la TA y de 50 % del uso de medicamentos en 3 o menos medicaciones ($p < 0,0005$ y $0,006$, respectivamente).²⁹ Sin embargo, los resultados de ambos meta-análisis deben interpretarse con cautela dada las limitaciones de los estudios incluidos.

La DNR también ha mostrado reducir la actividad muscular simpática. Un estudio pequeño de 25 pacientes a los que se les aplicó con un seguimiento de 3 meses de la tensión arterial y de la actividad simpática muscular, se encontró una reducción significativa en todas las propiedades de la actividad simpática del músculo.³⁰

Muchos de los resultados obtenidos en estudios acerca de las ventajas de la DNR han sido acumulados en pruebas primarias aunque, en seres humanos, a los estudios diseñados para evaluar su eficacia a corto plazo y el perfil de seguridad de esta novedosa tecnología y del dispositivo (Symplicity Spyral Multi-Electrode RDN catheter (Medtronic, Inc.) aún les falta una evidencia por ensayos clínicos de gran tamaño.

Los datos obtenidos en los meta-análisis revisados, sin embargo, sugieren que los otros dispositivos (EnlighTN™ (St Jude Medical, MN, USA), Vessix™ Vascular V2 (Boston Scientific, MA, USA), OneShot™ (Covidien, CA, USA) y PARADISE® (ReCor Medical, CA, USA) actualmente disponibles pueden lograr una disminución de la tensión arterial de magnitud comparable a las obtenidas utilizando el sistema Symplicity. Además, aun no existen datos que determinen si la reducción de la tensión arterial conlleva mejoría de la morbilidad y/o la mortalidad. Por lo que no es posible determinar si la ablación completa y adecuada del nervio renal se está logrando durante el procedimiento. Como dato interesante se cita que en un estudio Symplicity se evaluó el nivel de norepinefrina después del proceder y existió una reducción significativa posterior al proceder.

Agradecimientos

Al alumno ayudante en Medicina Interna, *Alfredo Arredondo Rubido*, por su oportuna y valiosa colaboración en la presente revisión bibliográfica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sathananthan J, Watson T, Whitbourn RJ, Stewart JT, Doughty RN, Ormiston R, et al. Renal Sympathetic Denervation: Indications, Contemporary Devices and Future Directions. *Interv Cardiol.* 2014;6(1):57-69.
2. Williams B. The year in hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;55:65-73.
3. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet.* 2008;371:1513-8.
4. Bromfield S, Muntner P. High blood pressure: the leading global burden of disease risk factor and the need for worldwide prevention programs. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15:134-6.
5. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365:217-23.
6. Danaei G, Finucane MM, Lin JK. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Pressure). National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet.* 2011;377:568-77.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension

of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-219.

8. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011;57:1076-80.

9. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. *Circulation*. 2012;125:1594-6.

10. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125:1635-42.

11. Howard JP, Nowbar AN, Francis DP. Size of blood pressure reduction from renal denervation: insights from meta-analysis of antihypertensive drug trials of 4121 patients with focus on trial design: the CONVERGE report. *Heart*. 2012;99(21):1579-87.

12. Bunte MC, Infante de Oliveira E, Shishehbor MH. Endovascular treatment of resistant and uncontrolled hypertension: therapies on the horizon. *JACC Cardiovasc Inter*. 2013;6:1-9.

13. Ewen S, Ukena C, Bohm M, Mahfoud F. Percutaneous renal denervation: new treatment option for resistant hypertension and more? *Heart*. 2013;99:1129-34.

14. Hering D, Walton A, Krum H, Lambert G, Esler M, Schlaich M. Renal artery ablation reduces blood pressure in a patient with renovascular hypertension resistant to drug and revascularisation therapies. *Int J Cardiol*. 2012;159(2): e35-e36.

15. Geisler BP, Egan BM, Cohen JT. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheter-based renal denervation for resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1271-7.

16. Hering D, Lambert E, Marusic P. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2013;61:457-64.

17. Davis MI, Filion KB, Zhang D. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:231-41.

18. Ukena C, Mahfoud F, Spies A. Effects of renal sympathetic denervation on heart rate and atrioventricular conduction in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol*. 2013;167:2846-51.

19. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev*. 1997;77:75-197.

20. Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases. *Lancet*. 1953;1:403-8.

21. Doulmas M, Faselis C, Papademetriou V. Renal sympathetic denervation and systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105:570-6.

22. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373:1275-81.
23. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Bohm M, Sobotka PA. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*. 2012;126:2976-82.
24. 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;54:1195-1201.
25. 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.
26. Bakris GL. Interventional cardiology: indications for renal denervation: a balanced approach? *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:434-6.
27. 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 randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903-9.
28. Davis MI, Filion KB, Zhang D, *et al*. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:231-41.
29. Hering D, Mahfoud F, Walton AS. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1250-7.
30. Hering D, Lambert E, Marusic P. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2013;61:457-64.

Recibido: 14 de octubre de 2014.

Aprobado: 22 de octubre de 2014.

Dr. *Alfredo Arredondo Bruce*. Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Amalia Simoni". Finlay km 3½. Camagüey, Cuba. alfredoab@finlay.cmw.sld.cu