

Ver caso clínico en página 670

## Denervación simpática de arterias renales: una nueva estrategia terapéutica en el manejo de la hipertensión arterial refractaria

Pedro Aranda-Lara<sup>1</sup>, M. Dolores Martínez-Esteban<sup>1</sup>, José J. Muñoz<sup>2</sup>, Domingo Hernández-Marrero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de HTA y Riesgo Vascular. Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

<sup>2</sup> Servicio de Radiología Vascular Intervencionista. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Nefrología 2012;32(5):555-7

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Jul.11572

**A**unque el manejo terapéutico de la hipertensión arterial (HTA), problema de salud pública por su trascendencia sanitaria y socioeconómica, ha mejorado sensiblemente en nuestro país<sup>1,2</sup>, aún persisten lagunas importantes en cuanto a su grado de control.

El incumplimiento y la inercia terapéutica, el tratamiento antihipertensivo insuficiente o inadecuado, así como las características propias de las distintas formas de HTA, son reconocidos factores contribuyentes a su inadecuado control y, por ende, al aumento de la morbimortalidad vascular.

Una de las formas de HTA que lleva aparejada mayor morbimortalidad, a la vez que mayores costes directos e indirectos derivados de su manejo diagnóstico-terapéutico, es la HTA resistente o refractaria (definida como aquella en la que, a pesar de un tratamiento basado en la aplicación de una serie de medidas dietéticas y cambios en el estilo de vida y la utilización adecuada de al menos tres –uno de ellos diurético– antihipertensivos, no se consigue el control tensional)<sup>3,4</sup>. Aunque no existen estudios específicamente dirigidos a tal fin, su prevalencia se estima entre 10-15% de la población hipertensa<sup>3,5</sup>, siendo doblemente más elevada en determinados subgrupos de hipertensos, como obesos, diabéticos, personas con insuficiencia renal crónica o con síndrome de apnea del sueño<sup>3,4</sup>. El manejo terapéutico adecuado de estos pacientes permite reducir de forma significativa el porcentaje de hipertensos verdaderamente refractarios. Aun así, a pesar de un minucioso estudio anamnésico y diagnóstico, y una adecuada aproximación terapéutica con aplicación de toda una serie de medi-

das higiénico-dietéticas y cambios cardiosaludables en el estilo de vida, así como prescripción de combinaciones múltiples (5 o más) de antihipertensivos con mecanismos de acción complementaria y en las dosis adecuadas, existe un número de hipertensos (estimado entre 2 y 4%) que no se controlan manteniendo una presión arterial (PA) superior a 140 o más mmHg y con muy alto riesgo de progresión de sus lesiones en órganos diana y/o desarrollo de complicaciones vasculares<sup>3,4</sup>.

Desde hace unos años, en la búsqueda de soluciones coste-efectivas que faciliten el control de estos pacientes, se han empleado dos alternativas terapéuticas no farmacológicas: una de ellas se basa en la ablación por radiofrecuencias de los nervios simpáticos aferentes y eferentes de las arterias renales (denervación simpática de las arterias renales [DNSR])<sup>6</sup>, y otra, en la activación parasimpática, mediante estimulación eléctrica, de los barorreceptores carotídeos (sistema Rheos®)<sup>7</sup>. En conjunción con la medicación antihipertensiva, ambas técnicas parecen ofrecer buenos resultados, consiguiéndose un significativo mejor control de la PA en estos hipertensos severos refractarios; sin embargo, por sus mayores facilidades de aplicación técnica, la medida terapéutica más utilizada y de la que se dispone de mayor evidencia clínica es la DNSR<sup>8</sup>.

¿Cuáles son las bases racionales para su uso como alternativa terapéutica en hipertensos severos refractarios? Destaca de manera primordial el papel central que la hiperactividad simpática juega tanto en el desarrollo y mantenimiento de la HTA como su contribución al daño estructural vascular y en órganos diana, así como en la alteración del metabolismo hidrocarbonado y lipídico<sup>9</sup>. Por otro lado, destaca también la contribución de los nervios simpáticos aferentes y eferentes renales al aumento de la actividad simpática. El riñón, a través de los nervios simpáticos, participa activamente modulando la actividad simpática, tanto en el desarrollo de la HTA como de sus complicaciones cardiovasculares<sup>10,11</sup>. Finalmen-

**Correspondencia:** Pedro Aranda Lara

Unidad de HTA y Riesgo Vascular.

Servicio de Nefrología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya.

Avda. Carlos Haya, s/n. 29010 Málaga.

pedro.aranda.sspa@juntadeandalucia.es

te, hay que mencionar la evidencia clínica disponible (ya que el uso de la DNSR como terapia coadyuvante a la medicación antihipertensiva en la HTA refractaria viene apoyada por los beneficios clínicos en el mejor control de la PA derivados de la aplicación del procedimiento a más de 5000 pacientes hasta el momento presente) y los análisis iniciales de coste-efectividad beneficiosos<sup>12</sup>.

Datos provenientes de los ensayos clínicos Simplicity HTN-1<sup>13,14</sup> y Simplicity HTN-2<sup>15</sup> nos permiten evaluar a corto y largo plazo (hasta 36 meses)<sup>16</sup> los efectos antihipertensivos y la seguridad de esta técnica terapéutica.

Así, datos del estudio Simplicity HTN-1, primer estudio no aleatorizado que incluía inicialmente 45 hipertensos refractarios, nos permitió observar un descenso promedio de PA sistólica y diastólica de  $-25$  y  $-12$  mmHg respectivamente a los 6 meses de la aplicación del procedimiento. Una ampliación de este estudio hasta 153 pacientes<sup>14</sup> mostró como resultados un descenso promedio de PA de  $-32$  y  $-14$  mmHg a los 2 años de seguimiento y un control de PA ( $< 140/90$  mmHg) del 39% ya a los 12 meses, que persistía sin cambios 2 años después e incluso se acompañaba de un aumento del número inicial de no respondedores<sup>14</sup>. Todo ello, acompañado de un excelente perfil de seguridad, ya que sólo el 3% presentó algún efecto secundario al procedimiento, produciéndose sólo un caso de disección de la arteria renal y otro caso de progresión de una estenosis renal previa<sup>13</sup>.

Igualmente significativos son los datos del Simplicity HTN-2<sup>14</sup>, estudio aleatorizado 1:1, frente a grupo control, que incluyó 106 hipertensos refractarios con 5 o más antihipertensivos a dosis altas. Frente al grupo control, que no modificó significativamente sus cifras tensionales, los pacientes sometidos a DNSR redujeron progresivamente su PA hasta alcanzar un descenso promedio de PA sistólica y diastólica de  $-32$  y  $-12$  mmHg respectivamente a los 12 meses, si bien a los 6 meses el 39% ya presentaban una PA sistólica  $< 140$  mmHg y el 20% requirieron disminución de la medicación antihipertensiva<sup>15</sup>. Frente a los beneficios tensionales, el 10% de los pacientes no se benefició de la DNSR, siendo el descenso de la PA sistólica conseguido inferior a 10 mmHg<sup>15</sup>. En esta línea, en el presente número de NEFROLOGÍA se presenta un caso clínico de HTA refractaria resistente a múltiples fármacos antihipertensivos que, tras ser sometido a DNSR, consiguió una reducción adicional de la PA sistólica y diastólica de  $-22$  mmHg, lo que sin duda debería contribuir a medio y largo plazo de una disminución del riesgo vascular del paciente.

Con respecto a la técnica, la aplicación del procedimiento endovascular no es complejo: se accede, vía femoral, a ambas arterias renales, y se procede cada 5 mm de distancia desde la zona distal a la ostial y en forma circunferencial a la ablación por radiofrecuencia de la inervación simpática de dichas arterias. No obstante su facilidad técnica, el procedimiento

presenta sus limitaciones y contraindicaciones<sup>8</sup>, exigiéndose como requisito la evaluación previa de la anatomía de las arterias renales principales; el procedimiento estaría contraindicado en caso de múltiples arterias renales, arteria renal principal con diámetro inferior a 4 mm o longitud menor de 20 mm, así como presencia de estenosis o *stent* previo. Además está igualmente contraindicado su uso en pacientes con diabetes tipo 1, filtrado glomerular estimado menor de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, angor inestable, infarto agudo de miocardio o ictus en los 3 a 6 meses previos<sup>8</sup>.

Pero, además de sus efectos antihipertensivos, la DNSR, según estudios preliminares, parece comportar beneficios cardiovascular y metabólicos más allá de su efecto antihipertensivo en subgrupos de hipertensos con hiperactividad simpática, como aquéllos con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, síndrome de apnea del sueño, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica o incluso síndrome hepatorenal<sup>8,16-18</sup>. Éste es, pues, un campo abierto a la investigación, necesitándose sin duda estudios aleatorizados más amplios que certifiquen a medio y largo plazo estos posibles beneficios.

Aparte de sus limitaciones y contraindicaciones, existen una serie de criterios de elegibilidad, no totalmente definidos, para someter a pacientes hipertensos refractarios a DNSR.

Sin duda, el primero es descartar la existencia de pseudorresistencia, siendo, por tanto, precisa una adecuada evaluación del paciente, desde la confirmación de resistencia al tratamiento mediante la realización de la medida ambulatoria de la PA (MAPA) durante 24 horas y la corrección de factores exógenos que puedan mantener elevada la PA hasta la comprobación de que se han agotado las posibilidades de control con la utilización de combinaciones complementarias múltiples de antihipertensivos a dosis plenas<sup>8</sup>, y no contentarse sólo con objetivar una PA sistólica en consulta  $\geq 160$  mmHg (o  $\geq 150$  mmHg en diabéticos) y el uso de 3 o más antihipertensivos, como se ha propuesto en un planteamiento inicial por algunos autores<sup>4,8</sup>. Asimismo creemos que en los candidatos a DNSR deben objetivarse indicadores de daño en órganos diana que corroboren la severidad de la HTA<sup>19</sup> y, por último, en cada paciente individualizado debería valorarse la relación coste-eficacia y coste-efectividad del procedimiento.

Huelga comentar que el procedimiento debe efectuarse en centros hospitalarios por personal con suficiente experiencia en el manejo de estos pacientes y de estas técnicas endovasculares<sup>8</sup>.

Finalmente, aunque la técnica de DNSR parece bastante prometedora, no obstante aún quedan una serie de cuestiones abiertas referidas a aspectos tales como la identificación de predictores directos del éxito terapéutico, la comprobación intraprocedimiento de la efectividad de la DNSR, métodos para la evaluación de un posible proceso de reinervación, va-

loración de efectos sobre órganos diana y asimismo de la eficacia de otros procedimientos con posibilidad de producir denervación (ultrasonidos, microondas, láser, crioterapia, etc.).

### Conflictos de interés

Este estudio ha sido financiado en parte por la Consejería de Salud del Gobierno de Andalucía (PI-0499/2009) y por el Ministerio de Ciencia e Innovación (FIS PI10/01020) del Instituto de Salud Carlos III. RETIC (REDINREN) RD12/0021/0015.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Banegas JR, Jovell A, Abarca B, Aguilar M, Aguilera L, Aranda P, et al. Hipertensión arterial y política de salud en España. *Med Clin (Barc)* 2009;132(6):222-9.
- Laves CM, Vander Hoorn H, Rodgers A. Global burden of blood pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371:1513-8.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RA. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee for the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117:e510-e526.
- Erdine S, Arslan E, Coca A. Resistant Hypertension. *European Society Hypertension. Scientific Newsletter. Updated on Hypertension management* 2011;12 (nº 15):27-8.
- Alderman MH, Budner N, Cohen H, Lamport B, Ooi WL. Prevalence of drugs resistant hypertension. *Hypertension* 1988;11 suppl II:71-5.
- Schaid 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.
- Mohaupt MG, Schmidli J, Luft FC. Management of uncontrolled hypertension with a carotid sinus stimulation device. *Hypertension* 2007;50:825-8.
- Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen S, Mancia G, Narkiewicz K, et al. ESH Position Paper: renal denervation – an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012;30(5):837-41.
- Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension* 2009;54:690-7.
- Tsioufis C, Kordalis A, Lessas D, Anastopoulos I, Tsiachiris D, Papademetriou V, et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens* 2011;64:214-26.
- Di Bona GF, Kopp VC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997;77:175-97.
- Pietzsch JB, Geisler B, Esler M. Efficacy and Clinical and Economic effectiveness in resistant hypertensive subgroups. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:E1716.
- Krum H, Schlaid M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicenter safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275-81.
- Simplicity HTN-1 Investigators 2011. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911-7.
- Simplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RF, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (The Simplicity THN-2 trial): a randomised control trial. *Lancet* 2010;376:1903-9.
- Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancia G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2000;36:538-542.
- Narkiewicz K, van de Borne PJH, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;98:772-6.
- Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, Barenbrock M, Hohage H, Kisters K, et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:1974-9.
- De la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, Gorostidi M, Segura J, de la Cruz JJ, et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens* 2012;30:1211-6.