

Palabras clave

Hipertensión resistente, hiperactividad simpática, denervación simpática, estimulación parasimpática, BAT.

Abreviaturas utilizadas

DR: denervación renal
FC: frecuencia cardiaca
GC: gasto cardiaco
HTA: hipertensión arterial
MAPA: monitoreo ambulatorio de presión arterial
NA: noradrenalina
PA: presión arterial
PAD: presión arterial diastólica
PAS: presión arterial sistólica
RVS: resistencia vascular sistémica
SNA: sistema nervioso autónomo
SNS: sistema nervioso simpático
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

Síntesis Inicial

Esler M y col. lograron desarrollar una técnica para eliminar las aferencias del sistema nervioso simpático provenientes del riñón, y de esa manera moderar la hiperactividad simpática existente en pacientes con hipertensión arterial.

Este procedimiento, que es medianamente invasivo, tiene un bajo riesgo, logra una significativa reducción de la presión arterial y un adecuado control de la hipertensión en pacientes con HTA resistente.

La técnica consiste en la ablación por radiofrecuencia del plexo simpático localizado en la adventicia de las arterias renales, especialmente en la cara superior de las mismas, El índice de complicaciones es bajo.

**ALGUNOS DETALLES DEL
PROCEDIMIENTO**

El hecho más importante para obtener buenos resultados, consiste en hacer una estricta selección de los pacientes confirmando que realmente nos encontramos ante verdaderos casos de resistencia al tratamiento antihipertensivo. El diagnóstico de HTA resistente deberá ser evaluado por profesionales que tengan confirmada experiencia en su tratamiento, y confirmado por MAPA para descartar pseudo resistencia.

Se sugiere la revisión de los casos por un comité evaluador, para la adecuada selección de los casos antes de ser asignados a esta terapéutica. El procedimiento en si es moderadamente invasivo y asimilable a un cateterismo de arterias

renales. Se accede por punción de arteria femoral llegando con el introductor hasta las arterias renales.

Se introduce luego el catéter para realizar el proceso de ablación. La fig. 135-1 muestra un dibujo de cómo se realiza el procedimiento de radiofrecuencia que debe abarcar preferentemente todos los cuadrantes de ambas arterias renales. El operador cuenta con una consola que le permite guiarse e ir controlando la intervención.

Finalizado el procedimiento el paciente debe quedarse en recuperación por algunas horas para su control. La tasa de complicaciones reportadas es muy baja y cuando existen en su mayoría son menores y no diferentes de otras intervenciones endovasculares. Debemos tener en cuenta que el descenso de la PA no es inmediato y suele producirse con el

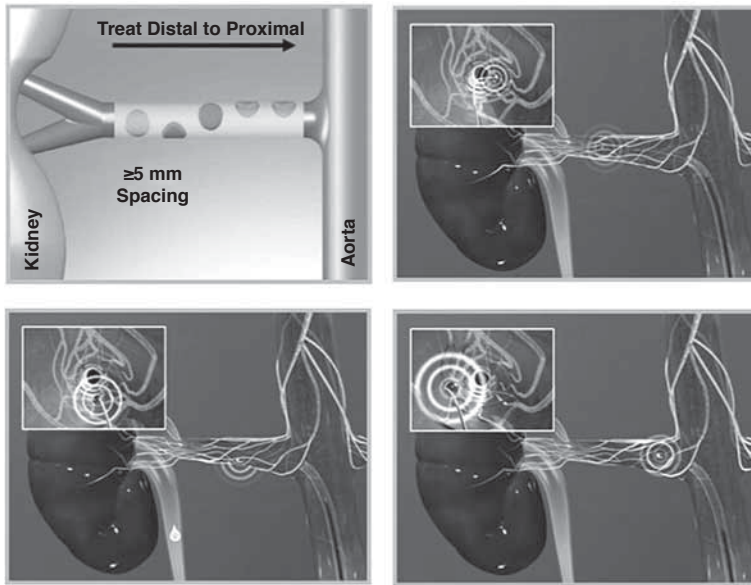


Figura 135-1. Procedimiento de ablación por radiofrecuencia.

transcurso de los días y semanas, alcanzando un nivel estable luego de varios meses.

ESTUDIOS RECIENTES SOBRE DENERVACIÓN RENAL

En el primer estudio sobre DR en pacientes, publicado en el año 2009, por Krum y colaboradores (*SIMPLICITY HTN-1*),¹ se mostraron datos de 45 pacientes hipertensos resistentes, (definidos por PAS >160 mm Hg, con más de 3 drogas incluyendo un diurético), sometidos a DR y seguidos a 12 meses. Se observó un descenso promedio de PAS y PAD de 27/17 mm Hg respectivamente. El seguimiento a 2 años de este grupo donde se agregaron 153 pacientes, fue publicado recientemente mostrando un descenso promedio de 32/14 de PAS y PAD respectivamente.²

Posteriormente el estudio *SIMPLICITY HTN-2*,³ que fue un estudio con diseño randomizado de 106 pacientes hipertensos resistentes (PAS >160 mm Hg, promedio 178/96 mm Hg) y similares características que los pacientes del estudio previo, fueron asignados a DR o control con tratamiento médico y seguidos durante 6 meses. El 84% en el grupo DR y el 35% en el control disminuyeron 10 o más mm Hg de PAS. El grupo denervado presentó un descenso medio de PAS y PAD de 32/12 mm Hg respectivamente, mientras que el grupo control no logró una reducción significativa de PA. Los pacientes mostraron adicionalmente cambios significativos en el perfil glucémico, los niveles de insulina y el índice HOMA.

En el año 2012 ha sido publicado que en los pacientes con HTA resistente tratados con DR y seguidos durante seis meses, disminuyó la PA, la proteinuria y que el filtrado glomerular estimado, que venía en descenso, tendió a estabilizarse a pesar de la caída de la PA, de más de 25 mm Hg. En contraposición, en el grupo control siguió disminuyendo la función renal.⁴ Resultados similares fueron encontrados en

pacientes con HTA resistentes mediante el procedimiento DR, comparado con controles no denervados, en los que se observó reversión de hipertrofia ventricular izquierda y mejoría de la disfunción diastólica a los seis meses de seguimiento.⁵ Estos últimos resultados implican mejoría de marcadores relevantes, de daño de órganos blanco (corazón y riñones).

POSIBLES MECANISMOS INVOLUCRADOS

Intentando comprender los mecanismos fisiopatológicos que podrían estar participando en la HTA resistente de nuestro paciente, podríamos suponer que la misma estuvo y sigue actualmente motivada por lo menos en parte por una mayor descarga adrenérgica, secundaria a un genotipo heredado, y favorecido por factores ambientales como su sobrepeso crónico.

La NA estimula los receptores beta adrenérgicos, tanto cardíacos como renales, generando, a nivel cardíaco aumento del volumen minuto por aumento del volumen de descarga sistólica y de la FC, clínicamente manifestados por una elevada presión de pulso y una FC superior a los 75 latidos por minuto. Este incremento de la actividad adrenérgica se acompaña de un estímulo crónico del SRAA renal, también potenciado por la hiperactividad del SNS.

Las células del aparato yuxtaglomerular tienen terminales simpáticas, que aumentan la producción de renina y de angiotensina II, llevando así a mayor reabsorción tubular de sodio y agua,

Por otro lado el incremento del tono vasoconstrictor venoso genera un aumento del retorno venoso y de la descarga sistólica ventricular lo que conlleva al aumento de la PA. Es por ello que este fenotipo clínico de HTA que cursa con aumento del gasto cardíaco por aumento de la actividad beta adrenérgica y aumento de la actividad del SRAA genera

una HTA sostenida, acompañada por remodelado cardíaco, vascular y renal donde la actividad aumentada del SNS se acompaña del efecto trófico tisular de la angiotensina II y del Na.

La estimulación continua de los receptores beta adrenérgicos, genera un efecto de regulación negativa lo que lleva a una menor expresión miocárdica y una tendencia a la caída del volumen sistólico. Esta disminución del efecto inotrópico de las catecolaminas por el mecanismo de "down regulation" y posterior reducción del volumen sistólico produce una retroalimentación negativa que induce un nuevo incremento en las catecolaminas con el único objetivo de incrementar el disminuido volumen sistólico. Al existir una disminución de los receptores beta, el efecto alfa de las catecolaminas predomina y explicaría el mayor tono vascular y el incremento de la RVS y de la PA.

Esta situación, sumada al efecto alfa adrenérgico renal (sobre la arteriola aferente), que estimula el SRAA tisular renal y el consiguiente aumento de aldosterona, da lugar a una HTA que habrá transformado su patente hiperdinámica en el tipo hipodinámico. De esta manera tendremos una HTA estadio 2, con marcado aumento de la RVS y disminución del GC, como resultado de un menos efecto beta adrenérgico cardíaco y del aumento de la postcarga.

Actualmente Juan P. tiene 56 años, lleva más de 20 años de HTA no controlada, con valores actuales superiores a 160 mm Hg de PAS, con 4 drogas, (en el último tiempo se agregó al tratamiento espirolactona). Presenta microalbuminuria y aumento de la masa ventricular izquierda. Se le realizó una valoración hemodinámica no invasiva por cardiografía por impedancia, donde presenta un GC bajo de 3,2 l/min, y una RVS muy alta de 3900 dyn/cm/segundo.

¿Habrà llegado el momento de proponerle a Juan la posibilidad de DR? Hay bastante evidencia para alentar una buena expectativa para que el tenga un resultado favorable.

¿POR QUÉ AUMENTA LA ACTIVIDAD DEL SNS?

No se conoce realmente la razón del aumento de la actividad simpática, pero varias hipótesis intentan explicarla:

1. Por un lado, el genotipo, que soporta el hecho que el 30 a 40 % de los estados hipertensivos son heredables. Dentro de los mecanismos propuestos, se encuentra la alteración de mecanismos regulatorios, como los barorreflejos, y la alteración genética del transporte electrolítico tubular renal, que puede gatillar el estímulo simpático de las fibras simpáticas parenquimatosas, quimiosensibles.
2. Los hábitos sobre todos los relacionados con la obesidad, donde la alta ingesta calórica es un potente estímulo simpático y generador de HTA, y así perpetuador de la obesidad. El hecho de seguir comiendo en exceso, mantiene este círculo patológico.
3. Dentro del mismo concepto, los estados de insulinoresistencia, son un potente estímulo adrenérgico, como

también lo son el aumento de leptina y el síndrome de apnea obstructiva del sueño.

4. El aumento de la angiotensina II circulante, es un potente estímulo cerebral, para el aumento de la eferencia simpática.
5. El estrés fue descrito como otro estímulo del SNS. Trabajos de Esler M y colaboradores, encontraron relación entre HTA y desordenes del pánico, justificándolo por aumento de catecolaminas circulantes, probable aumento del cortisol circulante y aumento del factor de crecimiento del tejido neural.⁶

DENERVACIÓN RENAL: ALCANCES, INDICACIONES

Existe en Argentina un procedimiento autorizado de DR mediante el sistema denominado *SIMPLICITY*, por lo que es necesario considerar cuáles son sus indicaciones y que pacientes podrían beneficiarse. El hecho de denervar por radiofrecuencia el plexo simpático que rodea la arteria renal, trae como consecuencia una disminución considerable de la eferencia simpática, disminuye la actividad del SNS a nivel central, con un menor efecto adrenérgico sistémico. El bloqueo adrenérgico farmacológico, tanto central (con clonidina) o periférico (con doxazosina), hace caer la resistencia vascular renal y disminuyen la PA en poblaciones con hiperactividad de SNS como obesos o pacientes con síndrome metabólico. A pesar de ello el control de la PA en esta población es difícil, así como lo es en pacientes diabéticos y con insuficiencia renal crónica.

Tomando como ejemplo la IRC existe en ella un estado de gran actividad adrenérgica, con niveles altos de catecolaminas circulantes y aumento de la actividad del SNS regional, que se acentúa a medida que la ERC progresa, y se correlaciona inversamente con el IFG.^{7,8} Es también notorio que en los pacientes diabéticos o con síndrome metabólico la hiperactividad simpática central y las respuestas regulatorias anormales del SNA son componente esencial en el desarrollo de la enfermedad hipertensiva⁹ y en la resistencia al tratamiento.

Existe abundante evidencia de la alta prevalencia de la HTA resistente en obesos, diabéticos y renales crónicos. El control de la HTA en estos pacientes sigue siendo muy difícil, a pesar de las excelentes drogas que disponemos en la actualidad. Estas poblaciones de hipertensos tienen además un mayor daño en órganos blanco, con lesiones que inclusive van más allá de la simple cifra de PA, dependiendo en gran parte de la activación patológica de estos sistemas neurohormonales tienen.

La DR, ha mostrado, en los pacientes hipertensos resistentes, evidencias concretas de reducción significativa de la PA, sostenida en el tiempo (hasta más de 3 años en datos aun no publicados), sin efectos adversos significativos demostrables durante dicho periodo. A mismo tiempo, la disminución de la eferencia adrenérgica sistémica, obtenida, genera beneficios sobre otros indicadores asociados: menor pérdida proteica urinaria,⁸ disminución de la masa ventrículo izquier-

do;⁵ disminución de las apneas en los pacientes con SAOS, disminución de la curva de tolerancia oral a la glucosa;¹⁰ disminución de la glucemia, insulinemia, péptido C e índice HOMA.¹¹

Los estudios *SIMPLICITY HTN 1 y 2*, mostraron algunas limitaciones, como por ejemplo:

- 1) la ausencia de confirmación de que todos los pacientes hayan sido realmente resistentes (elevada cantidad de pacientes no tomaban los medicamentos adecuadamente),
- 2) en algunos se considero la PA de consultorio y no fue confirmado por MAPA,
- 3) una evaluación adecuada de aquellos pacientes con leve o moderado deterioro funcional renal y/o insuficiencia cardiaca hechos que en estos últimos datos fueron parcialmente salvados con información reciente ya comentada.⁷⁻⁸

Se encuentra actualmente en etapa de reclutamiento el estudio *SIMPLICITY HTN 3*, que seguramente responderá estos déficits de información.

Algunos inconvenientes se han reportado recientemente como consecuencia del procedimiento de DR llevado a cabo en más de 5000 pacientes en el mundo. Se han reportado un par de casos de estenosis significativa de la arteria renal sometida al procedimiento, como probable consecuencia de un proceso fibrótico desencadenado por la radiofrecuencia, con aumento de la PA previamente controlada.¹²

La actual información sobre la DR tiene limitaciones, a saber:

- a) periodo relativamente corto de seguimiento post procedimiento y carencia de algunos datos de control funcional;
- b) selección inadecuada de algunos pacientes sometidos al procedimiento, especialmente en lo referido a la exclusión de los hipertensos secundarios,
- c) confirmación adecuada de HTA resistente con escasa certeza de la adherencia al tratamiento antihipertensivo y dietario, y a la confirmación por MAPA de la HTA resistente, y
- d) carencia de datos precisos referidos a la seguridad del procedimiento a mediano y largo plazo.

Resumiendo la modulación del SNA por los dispositivos, actualmente disponibles, especialmente la denervación de arterias renales, parece haber conquistado un lugar para los pacientes con HTA resistente (tratamiento antihipertensivo convencional con 3 o más drogas).

Es necesario continuar sumando experiencias con este tipo de intervenciones para asignarle en el futuro un lugar más definitivo en el tratamiento de la HTA.

Bibliografía sugerida

1. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R y col. Catheter based renal sympathetic denervation for resistant hypertension. *Lancet* 2009; 373:1275-1281.
2. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57:911-917.
3. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA y col. Sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension. *Lancet* 2010; 376:1903-1909.
4. Mahfoud F, Cremers B, Janker J y col. Renal haemodynamics and renal function alter catheter based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 419-424.
5. Brand MC, Mahfoud F, Reda S y col. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 901-909.
6. Esler M, Alvarenga M, Lambert G y col. Cardiac sympathetic nerve biology and brain monoamine turnover in panic disorder. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1018:505-514.
7. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD y col. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992;327:1912-1918.
8. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G y col. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension* 2011; 57: 846-851.
9. Straznicki NE, Grima MT, Sari CI y col. Neuroadrenergic dysfunction along the diabetes continuum: a comparative study in obese metabolic syndrome subjects. *Diabetes* 2012; 61:2506-2516.
10. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E y col. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58:559-565.
11. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I y col. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011; 123:1940-1946.
12. Vonend O, Antoch G, Rump LC, Blondin D. Secondary rise in blood pressure after renal denervation. *Lancet* 2012; 380: 778.