

# Hipertensión arterial resistente. Tratamiento con denervación renal percutánea

Juan Manuel Senior<sup>1</sup>, Andrés Fernández Cadavid<sup>2</sup>, Arturo Rodríguez Dimuro<sup>2</sup>, Víctor Gil Aldana<sup>3</sup>

## RESUMEN

Se presentan tres casos de hipertensión arterial resistente en mujeres, sin respuesta clínica adecuada al tratamiento médico farmacológico con más de cinco clases de antihipertensivos diferentes, en dosis y con esquemas de prescripción apropiados. Se descartaron las causas secundarias de hipertensión y posteriormente se les hizo terapia de denervación renal percutánea que fue exitosa y no tuvo complicaciones; el seguimiento clínico demostró mejoría significativa en el control de las cifras de tensión arterial.

## PALABRAS CLAVE

*Hipertensión Resistente; Sistema Nervioso Autónomo; Terapia de Denervación*

## SUMMARY

### Resistant hypertension. Treatment with percutaneous renal denervation

We report the cases of three women with resistant hypertension who had no adequate response to pharmacological treatment with more than five classes of different anti-hypertensive drugs given in optimal doses and with appropriate schedules. Secondary causes of hypertension were ruled out. Percutaneous renal denervation therapy was successful and without complications. Clinical follow-up revealed significant improvement in the control of hypertension.

## KEY WORDS

*Autonomous Nervous System; Denervation Therapy; Resistant Hypertension*

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es una de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en el mundo; según datos de la *American Heart Association* publicados en 2013, se calcula que esta

---

<sup>1</sup> Coordinador del posgrado en Cardiología Clínica y Cardiología Intervencionista, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Profesor de Cardiología Intervencionista, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Residente de Cardiología Intervencionista, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Juan Manuel Senior; mmbt@une.net.co

Recibido: febrero 08 de 2014

Aceptado: febrero 10 de 2014

enfermedad afecta a 77,9 millones de americanos mayores de 20 años, de los cuales 78% son conscientes de su diagnóstico y 68% usan medicación antihipertensiva, pero solo 64% de los pacientes tratados están controlados (1,2). Previamente se ha descrito el importante rol de los nervios simpáticos renales en el desarrollo y perpetuación de la HTA, específicamente en el subgrupo resistente; en pacientes con hipertensión esencial se activa el sistema nervioso autónomo aumentando el influjo simpático, cuyos estímulos eferentes llevan a la liberación de renina, al incremento de la reabsorción de sodio y a la disminución del flujo sanguíneo renal, lo que contribuye al aumento de las cifras de presión arterial (3,4). La denervación renal percutánea (DNR) es una opción terapéutica por cardiología intervencionista para la HTA resistente, la cual ha sido efectiva y segura en los estudios clínicos y no ha tenido complicaciones significativas adicionales a las del sitio del acceso percutáneo (5,6).

## Descripción de los casos

Se informan los casos de tres mujeres con HTA resistente en quienes se hizo exitosamente terapia de denervación renal percutánea en una institución cardiovascular de tercer nivel de atención en Medellín, Colombia (tabla 1). La edad promedio era de  $61 \pm 14$  años, el

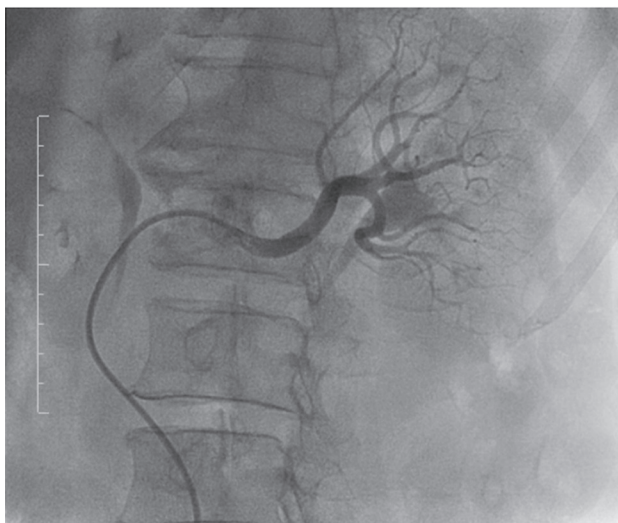
promedio de antecedente del diagnóstico de HTA, de  $16,5 \pm 3$  años y la media de medicamentos antihipertensivos en el momento de plantear la terapia, de  $5 \pm 1$ . Dos pacientes tenían antecedente de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y de dislipidemia, ninguna tenía antecedente de tabaquismo y en todas estaba conservada la fracción de eyección del ventrículo izquierdo medida por ecocardiografía transtorácica, pero con hipertrofia ventricular izquierda; dos pacientes ingresaron durante la hospitalización índice directamente a la unidad de cuidado intensivo coronario por crisis hipertensiva con afectación de órgano blanco; en todas había historia de múltiples ingresos hospitalarios en el último año por cifras de tensión arterial mal controladas, así como evidencias clínicas de daño de órgano blanco, tales como retinopatía e hipertrofia ventricular izquierda. Luego de optimizar la terapia antihipertensiva y como parte del protocolo para la denervación renal, a todas las pacientes se les hizo monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) con cifras promedio en 24 horas de  $172 \pm 12$  mm Hg la sistólica (PAS) y  $88 \pm 10$  mm Hg la diastólica (PAD); con el fin de descartar hipertensión secundaria, se hicieron también Doppler de arterias renales y otros estudios paraclínicos cuyos resultados estuvieron dentro de límites normales, según los valores de referencia del laboratorio institucional.

**Tabla 1. Características basales**

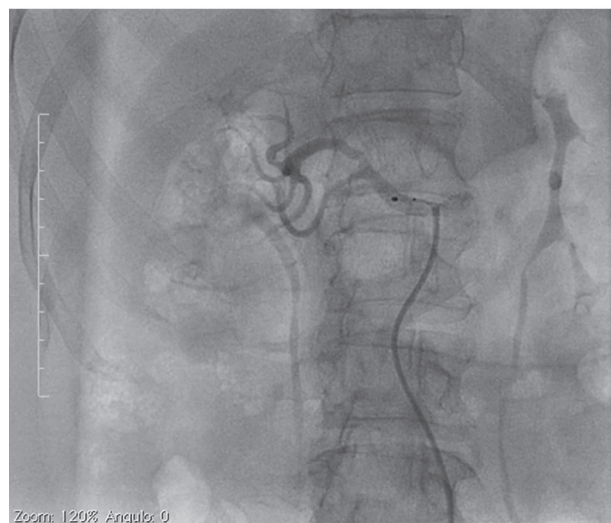
Variables	Número (porcentaje)
Presión arterial sistólica basal (mm Hg)	$172 \pm 12$
Presión arterial diastólica basal (mm Hg)	$88 \pm 10$
Sexo (femenino)	3 (100%)
Edad (años)	$61 \pm 14$
Diabetes mellitus tipo 2	2 (66%)
Dislipidemia	2 (66%)
Tabaquismo	0
Tasa de filtración glomerular (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	$77 \pm 4$
Creatinina (mg/dL)	$0,8 \pm 0,2$
Frecuencia cardíaca	$82 \pm 4$
Número de antihipertensivos	$5 \pm 1$
Inhibidores ECA/ARA II	3 (100%)
Betabloqueadores	2 (66%)
Calcioantagonistas	3 (100%)
Diuréticos	3 (100%)
Antagonistas de la aldosterona	2 (66%)
Vasodilatadores	1 (33%)
Alfa-1 bloqueadores	2 (66%)

El procedimiento se hizo en los tres casos bajo sedación profunda, sin complicaciones serias, aunque una paciente presentó depresión respiratoria de la que se recuperó con oxígeno suplementario por máscara de no reinhalación. La ruta de acceso fue la arteria femoral derecha, se utilizó catéter guía renal doble curva (RDC) 6Fr para canular en forma selectiva las arterias renales; en una paciente fue necesario usar un catéter guía mamario con guía hidrofílica para la canulación selectiva de la arteria renal derecha por la disposición anatómica de esta. Inicialmente se obtuvieron imágenes de la aorta y de ambas arterias renales al efectuar aortografía abdominal con catéter cola de cerdo ubicado a nivel de L1; en todos los casos la arteriografía renal bilateral cumplió con los criterios anatómicos para la intervención, a saber: diámetro mayor de 4 mm y longitud mayor de 20 mm (figuras 1 y 2). La denervación se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en el estudio Symplicity HTN2 (6) con el catéter Symplicity (Medtronic), con irrigación salina heparinizada permanente y anticoagulación

sistémica con heparina no fraccionada para obtener rangos de tiempo de coagulación activado (ACT) mayores de 250 segundos; en promedio se hicieron  $7 \pm 1$  aplicaciones de radiofrecuencia de 120 segundos con energía de 6-8 W en espiral con intervalos de distancia de 5 mm en cada una de las arterias renales, sin que se presentaran en ninguno de los casos complicaciones vasculares por espasmo, disección o trombosis de dichas arterias; el tiempo promedio de fluoroscopia fue de  $22,5 \pm 2,1$  minutos y el de estancia hospitalaria posterior al procedimiento, de  $2 \pm 1$  días. Se evaluó a las pacientes en el consultorio 30 días después de la intervención sin hallar evidencia de complicaciones vasculares en el sitio del acceso percutáneo, ni de disfunción renal; después del procedimiento el promedio de PAS fue de  $132 \pm 6$  mm Hg y el de PAD,  $66 \pm 10$  mm Hg (figura 3); en todas se logró disminuir la dosis y el número de antihipertensivos, continuando con  $3 \pm 1$  (figura 4); la primera paciente reportaba incluso episodios de hipotensión ortostática posteriores al procedimiento debidos a la medicación que estaba recibiendo.



**Figura 1. Denervación de la arteria renal derecha**



**Figura 2. Denervación de la arteria renal izquierda**

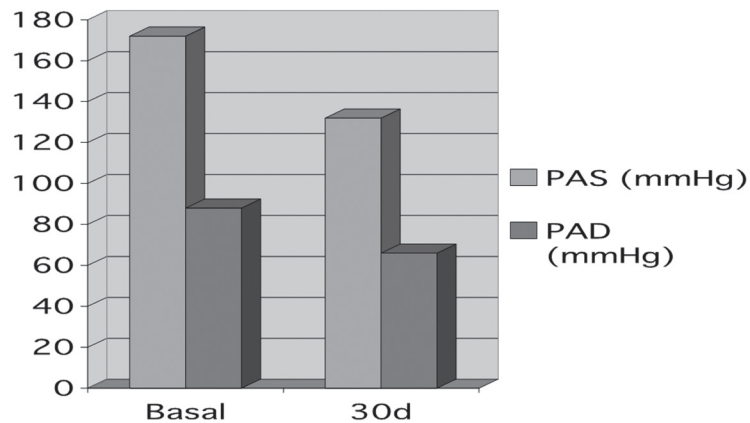


Figura 3. Presión arterial basal y a los 30 días

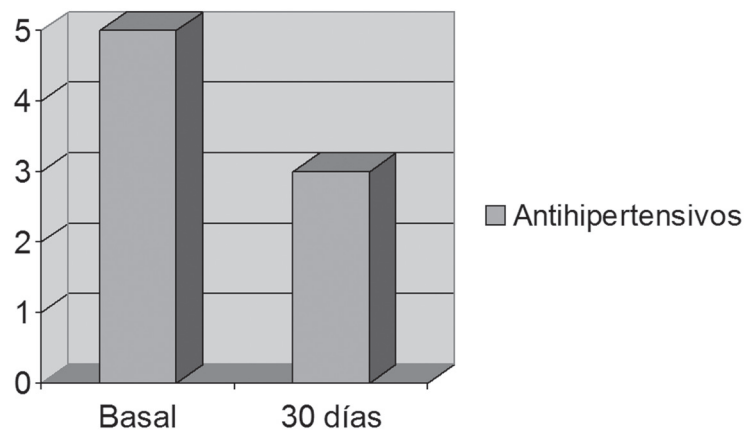


Figura 4. Antihipertensivos basales y a los 30 días

## DISCUSIÓN

Se presenta la experiencia inicial con tres casos de HTA resistente, luego de haber descartado las causas secundarias. Se les hizo terapia de denervación renal percutánea que fue exitosa, sin evidencia de complicaciones inmediatas ni durante el seguimiento de 30 días después del procedimiento. Se logró una disminución media de 40 mm Hg en la PAS y de 12 mm Hg en la PAD, resultados que son similares a los reportados en el estudio Symplicity HTN-2 (6); también se pudo disminuir en promedio dos medicamentos

antihipertensivos a los 30 días de la intervención; en un caso fue necesario disminuir la dosis de estos medicamentos en la primera semana del seguimiento ambulatorio por la presencia de hipotensión ortostática. En dos estudios clínicos de pacientes con HTA refractaria se ha evaluado la terapia de denervación renal percutánea: Symplicity HTN-1 y Symplicity HTN-2; el primero de ellos incluyó 153 pacientes con presión arterial tomada en el consultorio de  $176/98 \pm 17/15$  mm Hg y que estaban tomando una media de cinco medicamentos antihipertensivos. Se les hizo denervación bilateral de las arterias renales con una media

de cuatro ablaciones por arteria, y se demostró un bajo riesgo de complicaciones periprocedimiento; se presentaron eventos adversos menores en 9,6% de los casos; 3% se relacionaron con el acceso vascular. Las otras complicaciones fueron: hipotensión que requirió la disminución de los antihipertensivos, infección urinaria, parestesias y un caso de dolor lumbar que cedió con analgésicos. Ocurrió un caso de disección de arteria renal que fue tratado exitosamente. El análisis de eficacia mostró una reducción significativa de la presión arterial en el consultorio de 25/11 mm Hg a los seis meses y de 32/14 mm Hg a los dos años. En conjunto, el 92% de los pacientes tenían reducción de la presión arterial de 10 mm Hg o más, pero el número de antihipertensivos continuó sin cambios. Durante el seguimiento a dos años no se encontró deterioro de la función renal (5,7).

El Symplicity HTN-2 incluyó 100 pacientes con HTA resistente, definida por PAS de 160 mm Hg o más, o de 150 mm Hg o más en pacientes con diabetes tipo 2. El desenlace primario fue el cambio en la PAS a los seis meses. Para el seguimiento se los dividió en dos grupos: el grupo de DNR inmediata estuvo formado por 49 pacientes y el de DNR diferida (seis meses) grupo control, por 51 pacientes. Ambos grupos tenían las mismas características basales y el mismo tratamiento farmacológico, excepto la tasa de filtración glomerular estimada: los del grupo de denervación presentaban una menor función renal basal que los del grupo control, con una tasa estimada de flujo glomerular de 77 mL/min frente a 86 mL/min ( $p = 0,013$ ). En el grupo de DNR los valores de PAS/PAD a los seis meses disminuyeron 32/12 mm Hg (PA basal: 178/96 mm Hg,  $p < 0,0001$ ), mientras que no hubo cambios en el grupo control. La monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas solo se hizo en un pequeño grupo de 20 pacientes y mostró un patrón de cambio similar aunque menos pronunciado en las cifras a los seis meses tras la denervación ( $-11/-7 \pm$  mm Hg; PAS:  $p = 0,006$ , PAD:  $p = 0,014$ ), en comparación con el grupo control ( $-3/-1$  mm Hg). Las diferencias en la PA tomada en el domicilio fueron 22/12 mm Hg (control frente a denervación;  $p < 0,0001$ ). La DNR fue satisfactoria para controlar la PA en el 39% o en el 82% de los pacientes, según se definiese este control como una PAS menor de 140 mm Hg o menor de 160 mm Hg, respectivamente (3% y 24%, respectivamente, en el grupo control). Diez de 49 pacientes (20%) del grupo de DNR

habían reducido su tratamiento farmacológico antes de los seis meses de seguimiento lo que ocurrió solamente en tres de 51 en el grupo control (6%,  $p = 0,04$ ).

Los eventos adversos de la técnica fueron raros y consistieron en un aneurisma de la arteria femoral, una hipotensión sintomática después del procedimiento, una infección urinaria no complicada, una estancia prolongada para estudio de parestesias y un dolor lumbar que se resolvió con tratamiento analgésico. Siete (14%) de los pacientes sometidos a denervación renal presentaron bradicardia durante el procedimiento por lo que se precisó la administración de atropina, sin secuelas posteriores. No se detectaron cambios en el cociente albúmina/creatinina, ni en la función renal estimada por creatinina sérica. En los controles de imagen hechos a los seis meses a los pacientes sometidos a DNR (43/49), solo uno presentó progresión de una lesión aterosclerótica que no se encontraba en donde se administraron las descargas de radiofrecuencia, ni precisó revascularización (8).

El procedimiento se ha mostrado como una técnica de cardiología intervencionista muy efectiva y segura; existen solo informes ocasionales de complicaciones vasculares relacionadas con el sitio del acceso percutáneo. En dos reportes de casos recientes se ha descrito el desarrollo y progresión de estenosis de arteria renal, posiblemente en relación con el procedimiento de denervación renal realizado previamente (9,10). Sin embargo, hasta el momento no se dispone de seguimientos adecuados a largo plazo para determinar esta asociación. En nuestros casos la vía de acceso fue la arteria femoral derecha, pero en ninguno de ellos se documentaron complicaciones vasculares durante el seguimiento ambulatorio a 30 días, ni evidencia de deterioro de la función renal o de trombosis de la arteria renal.

## CONCLUSIONES

Este informe describe la factibilidad y el éxito de la denervación renal percutánea para el tratamiento de la hipertensión arterial resistente, llevada a cabo en una institución de tercer nivel de atención con unidad cardiovascular en Medellín, lo que permite ofrecer una opción de manejo eficaz para este tipo de pacientes.

Se debería plantear la terapia de denervación renal percutánea en un subgrupo de pacientes con HTA resistente, sin causa secundaria evidente, luego de una modificación en el estilo de vida y la dieta y una terapia farmacológica apropiada adherida a las guías de manejo.

Las investigaciones en curso y el seguimiento a largo plazo determinaran la consistencia en la respuesta a la terapia, su seguridad y la posibilidad de usarla en otros escenarios, caracterizados por hiperactividad simpática, entre ellos el síndrome de falla cardíaca, el síndrome de apnea-hipopnea del sueño y la falla renal crónica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6–e245.
2. Bunte MC, Infante de Oliveira E, Shishehbor MH. Endovascular treatment of resistant and uncontrolled hypertension: therapies on the horizon. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(1):1–9.
3. Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G, et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension*. 1988;11(1):3–20.
4. De Jager RL, Blankestijn PJ. Pathophysiology I: the kidney and the sympathetic nervous system. *EuroIntervention*. 2013;9 Suppl R:R42–7.
5. 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.
6. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903–9.
7. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57(5):911–7.
8. Symplicity HTN-2 investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903–9.
9. Vonend O, Antoch G, Rump LC, Blondin D. Secondary rise in blood pressure after renal denervation. *Lancet*. 2012 Aug;380(9843):778.
10. Kaltenbach B, Id D, Franke JC, Sievert H, Hennersdorf M, Maier J, et al. Renal artery stenosis after renal sympathetic denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2694–5.

