

# DENERVACIÓN SIMPÁTICA RENAL

CLAUDIO CIGALINI<sup>1</sup>

## RESUMEN

La hipertensión arterial es un problema de salud a nivel mundial y, a pesar del avance en el tratamiento farmacológico, muchos pacientes no llegan a ser óptimamente controlados. La denervación renal es un método endovascular que consiste en interrumpir los nervios simpáticos ubicados a nivel de la adventicia de las arterias renales. Está indicada en pacientes con hipertensión arterial resistente a pesar de tratamiento con 3 o más drogas, incluyendo al menos un diurético. Deben tener filtrado glomerular mayor de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y tamaño renal no menor de 90 mm. Sus arterias renales y vías de acceso deben ser compatibles con el procedimiento, evaluadas previamente por angiografía, resonancia magnética o angiografía.

La indicación debe ser hecha por un equipo multidisciplinario que incluya a médicos especializados en el tratamiento de estos pacientes y cardiólogos intervencionistas con experiencia en procedimientos endovasculares a nivel de las arterias renales.

La intervención se realiza bajo sedación, por vía percutánea a través de un acceso femoral. La mayoría de los pacientes en los que el procedimiento es exitoso muestran un descenso gradual de sus cifras tensionales a partir de las siguientes semanas y meses.

Dado que se trata de una técnica que está en sus etapas tempranas de desarrollo y que su seguridad y eficacia no ha sido probada en grandes grupos poblacionales, se recomienda que la asignación del tratamiento sea realizada a través de un Registro Nacional que monitoree tanto su resultados inmediatos como la evolución a largo plazo.

**Palabras clave:** denervación renal, hipertensión resistente, tratamiento invasivo.

REVISTA CONAREC 2013 MAY-JUN;29(119):101-107 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) constituye aún un severo problema de salud a nivel mundial, y es uno de los factores de riesgo mayores de infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular.<sup>1</sup> Como es sabido desde hace años, la incidencia de estos eventos guarda una relación lineal con las cifras de tensión arterial.<sup>2</sup>

A pesar del indudable avance en su tratamiento farmacológico, un significativo porcentaje de estos pacientes no llegan a ser óptimamente controlados.<sup>3</sup> Esto, más los conocidos efectos colaterales de los fármacos antihipertensivos, han impulsado el desarrollo de otras modalidades terapéuticas alternativas.

La denervación renal (DR) es un método endovascular que consiste en interrumpir los nervios simpáticos ubicados a nivel de la adventicia de las arterias renales. La publicación de

un estudio randomizado que ha demostrado efectividad en disminuir la tensión arterial (TA) en pacientes con hipertensión arterial resistente (HTAR) ha generado gran expectativa en esta técnica. Este nuevo método ha sido recientemente introducido en nuestro medio, y es el motivo de esta revisión.

## DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE

Se denomina *hipertensión no controlada* la del paciente que no alcanza cifras tensionales inferiores a 140/90 mmHg. Las recomendaciones en este punto incluyen intensificar las medidas no medicamentosas (disminuir consumo de sodio y alcohol, ejercicios, disminución de peso, etc.) y la racionalización del tratamiento medicamentoso con asociaciones de drogas a dosis máximas.

Se define como HTAR a los valores de TA que continúan persistentemente elevados (mayor de 140/90 mmHg o 135/85 mmHg en pacientes diabéticos o 130/80 mmHg en pacientes con enfermedad renal crónica) a pesar del uso de 3 fármacos de diferentes clases, incluyendo un diurético, a dosis completas o a la mayor dosis tolerada.<sup>4,5</sup> Su incidencia es del 10% de los pacientes en tratamiento por HTA.<sup>6</sup>

La evaluación debe incluir la realización de un monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) y deben descartarse las causas de HTA secundaria (en el MAPA se considera HTA a valores superiores a 135/85 mmHg en el promedio diario).

Los pacientes con HTAR están más expuestos a daño prematuro de órganos blanco, mayor morbilidad y mortalidad.

1. Director del Grupo INTEC (Intervenciones Endovasculares por Cateterismo).  
Jefe de Servicio. Centro de Tratamientos Endovasculares.  
Sanatorio Británico.  
Jefe de Servicio. Diagnóstico y Tratamiento Endovascular,  
Sanatorio Los Arroyos. Rosario, Santa Fe.

Correspondencia: cigalini@intecosario.com.ar

Conflictos de intereses: no existen.

## BASES FISIOPATOLÓGICAS PARA LA DENERVACIÓN RENAL

El sistema nervioso autónomo juega un importante rol en la fisiopatología de la HTA mediante la activación del sistema nervioso simpático (SNS), ya sea a través de reflejos (por estímulo de quimio, baro o mecanorreceptores) o por liberación de sustancias humorales.<sup>7</sup> Esta actividad puede medirse a través de la microneurografía (actividad simpática del músculo esquelético), variabilidad de la frecuencia cardíaca o bien midiendo los niveles de catecolaminas circulantes.<sup>8,9</sup>

Es ya conocido que los sujetos hipertensos tienen mayores niveles de catecolaminas circulantes en comparación con los normotensos.<sup>10,11</sup> En hijos de padres hipertensos se ha encontrado una mayor actividad simpática del músculo esquelético cuando son sometidos a estrés mental.<sup>12</sup> Por otro lado, se ha reportado una relación directa entre los niveles de presión arterial y la actividad simpática en pacientes hipertensos.<sup>13</sup>

La función de los riñones en la regulación de la presión arterial es vastamente conocida. El sistema nervioso simpático ejerce un importante rol en la regulación renal, pero también los riñones desempeñan un papel preponderante en la modulación de la actividad simpática. A nivel de la adventicia de las arterias renales existe una importante red neuronal adonde llegan terminaciones simpáticas eferentes y de donde parten nervios simpáticos aferentes.

Las terminaciones eferentes envían estímulos a cada estructura renal, incluyendo túbulos, aparato yuxtaglomerular y vasculatura. La estimulación de receptores beta a nivel del aparato yuxtaglomerular provoca liberación de renina, activando la cascada renina-angiotensina-aldosterona. Esto provoca vasoconstricción renal con disminución del flujo plasmático renal y aumento de la reabsorción de sodio y agua. A su vez, la estimulación simpática de receptores alfa del músculo liso de los vasos renales provoca vasoconstricción directa.<sup>14</sup>

Las terminaciones aferentes también se encuentran en cada estructura renal y en la pelvis. Los mecanorreceptores transmiten información acerca de la presión hidrostática a nivel de la pelvis, presión arterial y presión venosa. Los quimiorreceptores detectan cambios a nivel del intersticio renal y fundamentalmente son activados por la isquemia. Estas vías aferentes transmiten sus estímulos a los centros simpáticos del sistema nervioso central asumiendo un importante rol en la regulación del tono simpático.<sup>15</sup> A su vez se conectan con el riñón contralateral, regulando el balance de sodio y agua ante el mal funcionamiento de uno de ellos (reflejo reno-renal).<sup>16</sup>

Algunas experiencias en animales sugieren la utilidad de la denervación renal. En animales nefrectomizados a los que se les reimplantaron sus riñones (por tanto, denervados) se pudo comprobar un significativo aumento de la natriuresis.<sup>17</sup> En ratas con HTA esencial la presión se volvió más controlable luego de la denervación.<sup>18</sup>

La estimulación crónica de los nervios simpáticos renales de perros normotensos logró causar hipertensión, sin cambios

notorios a nivel del flujo renal, sugiriendo un efecto mediado por el aumento en la actividad simpática.<sup>19</sup>

Algunas observaciones en seres humanos sugieren que la hiperactividad simpática, dependiente de los riñones, sería tan importante como la hiperactividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los enfermos renales crónicos tienen un aumento de la actividad simpática, pero esta hiperactividad mejora luego de la nefrectomía.<sup>20,21</sup> En los enfermos trasplantados a quienes no se les extirpan sus propios riñones, esta hiperactividad simpática continúa. Otro dato interesante es que en los trasplantados que conservan sus riñones, los betabloqueantes son muy efectivos para el manejo de la hipertensión arterial, mientras que en los nefrectomizados carecen de utilidad.<sup>22</sup> Los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) tienen una modesta utilidad para el control de la presión arterial en las etapas avanzadas de enfermedad renal, mientras que los agentes simpaticolíticos centrales, como la clonidina, suelen producir marcados descensos.<sup>23</sup>

Tal vez, la evidencia más fuerte de la influencia del sistema nervioso simpático renal sobre el control de la presión arterial esté dada por los resultados de una intervención utilizada hace décadas atrás para el tratamiento de la HTA: la simpaticectomía quirúrgica. La técnica consistía, por lo general, en la sección de los dos nervios esplácnicos, la extirpación del ganglio semilunar y de 1 o 2 ganglios lumbares bilaterales.<sup>24,25</sup> Con esta técnica se conseguía una denervación renal, aunque no selectiva y se obtenían muy buenos resultados en cuanto a mejoría de los niveles de TA.<sup>26,27</sup> También se reportó disminución de la tasa de eventos cardíacos y cerebrovasculares,<sup>28</sup> disminución de la masa ventricular izquierda,<sup>29</sup> y mejoría en la función renal.<sup>30</sup> Sin embargo, se dejó de utilizar por su elevada morbimortalidad quirúrgica (10%) y por la elevada incidencia de efectos adversos (hipotensión ortostática, impotencia, incontinencia).<sup>31</sup>

## EVIDENCIA CLÍNICA DE DENERVACIÓN RENAL

El primer estudio en seres humanos fue el Symplicity 1, un ensayo de factibilidad, seguridad y eficacia en el que se incluyeron 45 pacientes con HTAR.<sup>32</sup> A todos ellos se les aplicó radiofrecuencia (RF) en ambas arterias renales.

Se incluyeron pacientes que debían cumplir con los siguientes criterios:

- La presión arterial sistólica (PAS) en consultorio mayor de 160 mmHg o mayor de 150 mmHg en pacientes diabéticos (en al menos tres mediciones).
- Tratamiento con al menos 3 drogas antihipertensivas de las cuales una debería ser un diurético.
- Persistencia de la HTA no controlada luego de 15 días de monitoreo.
- Buena *compliance* al tratamiento evaluado en la entrevista de consultorio.
- Filtrado glomerular mayor de 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

- Las arterias renales de cada lado debían tener al menos 20 mm de largo y 4 mm de diámetro.
- Ausencia de estenosis de las arterias renales o historia previa de procedimientos de revascularización renal.

Se pudo comprobar a los 30 días un descenso promedio de 14 mmHg de la PAS y de 10 mmHg de la presión arterial diastólica (PAD). Al año de seguimiento, este descenso no solo se mantuvo sino que se incrementó a 27 mmHg de la PAS y 17 mmHg de la PAD. A los dos años de seguimiento, los datos sobre 18 pacientes seguidos demostraron descensos de 33 mmHg de la PAS y de 14 mmHg en la PAD.<sup>33</sup>

En 9 pacientes hubo que reducir dosis o cantidad de medicación mientras que en 4 hubo que aumentarla. En 13% de los pacientes no hubo ningún tipo de respuesta.

En 10 pacientes se midió la liberación renal de norepinefrina a nivel de la vena renal y pudo documentarse una significativa reducción en ella. También pudo documentarse disminución en los niveles de norepinefrina corporal total, disminución de los niveles plasmáticos de renina y reducción significativa de la actividad simpática en el músculo esquelético medido por microneurografía.

Como complicaciones hubo una disección de arteria renal provocada por el catéter guía, resuelta mediante el implante de un stent, y un pseudoaneurisma femoral a nivel del sitio de punción.

Más recientemente se publicaron los resultados del estudio Symplicity 2, un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado en el que se incluyeron 106 pacientes con HTAR, los cuales fueron asignados de manera aleatoria a denervación renal por RF más tratamiento médico convencional *versus* tratamiento médico convencional solamente.<sup>34</sup> Los criterios de inclusión y la técnica de ablación fueron similares a los empleados en el Symplicity 1. El objetivo primario fue el descenso de la PAS evaluado a 6 meses de seguimiento.

Hubo una significativa reducción a los 6 meses en los niveles de TA en el grupo tratado con denervación con respecto al grupo control. La reducción promedio fue de 32 mmHg para la PAS y de 11 mmHg para la PAD ( $p=0,0001$ ). La PAS descendió al menos 10 mmHg en el 84% de los pacientes tratados con DR y en el 35% de los que recibieron medicación solamente. Solo en 10% de los pacientes con denervación renal no hubo reducción de la PAS. Durante el MAPA se constató una reducción promedio de 11 mmHg en la PAS y de 7 mmHg en la PAD en los pacientes con DR, mientras que las cifras se mantuvieron sin modificarse para el grupo control ( $p=0,006$  para la PAS y  $0,014$  para la PAD). Sin embargo, esta reducción fue menor que la constatada en las mediciones de consultorio.

La reducción de la TA no fue inmediata; alcanzó su máximo efecto luego de los 3 meses de seguimiento.

Hubo un pseudoaneurisma femoral resuelto con compresión manual. Siete pacientes presentaron bradicardia transitoria durante la intervención, requiriendo administración de atropina. La función renal y la albuminuria se mantuvieron sin modificaciones en ambos grupos. La denervación renal no se acompañó de hipotensión ortostática.

En un seguimiento de 6 meses sobre 43 pacientes evaluados con Doppler no se detectaron anomalías a nivel de las arterias renales. Recientemente se publicaron los resultados del seguimiento a 1 año de los pacientes tratados con DR en el estudio Simplicity HTN 2.<sup>35</sup> En este grupo de pacientes el descenso de la PAS se mantuvo en un promedio de 28,1 mmHg, muy similar a lo reportado a los 6 meses.

Más interesante aún fueron los resultados a 6 meses de un grupo de 35 pacientes del grupo control que fueron tratados con DR (*crossover*). En este grupo, con promedios de TAS de 190 mmHg previo a la intervención, se pudo constatar un descenso medio de 23,7 mmHg a 6 meses de seguimiento.

## LIMITACIONES

El número total de pacientes estudiados (151) y la duración del seguimiento (hasta dos años) son muy limitados.

El estudio Simplicity 1 no incluyó grupo control y no fue ciego para operadores e investigadores. Si bien el Simplicity 2 fue un estudio controlado, tampoco fue ciego para los investigadores que hicieron los seguimientos, ya que no hubo un *falso procedimiento* en el grupo control. Por tanto, no se puede descartar un efecto placebo o bien la parcialidad del investigador.

No existe un criterio estricto de éxito del procedimiento mediante el cual se pueda afirmar que la denervación ha sido suficiente. La importancia de esto se remarca teniendo en cuenta que hay aproximadamente un 10% de pacientes no respondedores.

Si bien en los seguimientos de los estudios Symplicity no se han demostrado alteraciones a nivel de las arterias renales, en un registro se ha reportado un caso de progresión de una lesión renal moderada luego de denervación renal, que requirió angioplastia con implante de *stent*. Así como se ha comunicado estenosis de las venas pulmonares luego de su aislación con radiofrecuencia para el tratamiento de la fibrilación auricular,<sup>36</sup> no puede descartarse que este procedimiento genere estenosis de la arteria renal a largo plazo.

Los resultados fueron más marcados en las visitas de consultorio que los detectados por MAPA, lo cual podría corresponder a una mayor activación del SNS en el consultorio y por tanto su mayor efecto. Por otro lado, el MAPA no fue utilizado en la totalidad de los pacientes aunque es el método de elección para el diagnóstico y seguimiento de hipertensión no controlada.

## INDICACIONES Y SELECCIÓN DE PACIENTES

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de HTAR a pesar de tratamiento con 3 o más drogas que incluye al menos un diurético.
- La evidencia actual ha demostrado beneficio en pacientes con PAS mayor de 160 mmHg y de 150 mmHg en diabéticos, en reiteradas tomas de consultorio. Por tanto se debe fijar ese límite como criterio de inclusión, más allá del diagnóstico de HTAR.

- Para evitar confundir el diagnóstico con *hipertensión de guardapolvo blanco* se recomienda confirmar el diagnóstico con monitoreo ambulatorio de presión arterial tomando como límite un promedio diario de PAS mayor de 150 mmHg en pacientes no diabéticos y mayor de 140 mmHg en diabéticos.
- Adecuada funcionalidad renal: filtrado glomerular mayor de 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y tamaño renal no menor de 90 mm.
- Arterias renales y vías de acceso compatibles con el procedimiento, evaluadas previamente por angiogramografía, resonancia magnética o angiografía.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- HTA secundaria.
- Estenosis de arteria renal mayor del 30%.
- Displasia fibromuscular.
- Arterias renales menores de 4 mm de diámetro o 40 mm de longitud.
- Aneurismas de aorta abdominal o de las arterias renales.
- Infarto agudo de miocardio, angina inestable o accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses.
- Edad menor de 18 años.
- Embarazo.
- Incremento del riesgo de sangrado (diátesis hemorrágicas, trombocitopenia o anemia severa).
- Negativa de firma de consentimiento escrito.
- La selección debe ser hecha por un equipo multidisciplinario que debe incluir a médicos especializados en el tratamiento de pacientes con HTA e intervencionistas con experiencia en intervenciones endovasculares a nivel de las arterias renales.

## CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN

La base de la técnica fue el reconocimiento de la red neuronal simpática localizada a nivel de la adventicia de las arterias renales y su especial sensibilidad a la radiofrecuencia (RF).

La ablación renal es dolorosa, frecuentemente ocasiona dolor abdominal y/o lumbar que puede asociarse a reacciones vagales (náuseas, vómitos, hipotensión y bradicardia). Por tal motivo se debe premedicar al paciente con midazolam y morfina (o combinaciones similares); es aconsejable la asistencia de un anestesiólogo.

La intervención debe ser realizada en una sala de procedimientos endovasculares, que debe disponer de todos los elementos para el manejo de emergencias cardiovasculares incluida la resucitación cardiopulmonar. Debe realizarse monitoreo electrocardiográfico, hemodinámico y de saturación de oxígeno en forma continua.

El procedimiento se realiza por vía percutánea a través de un acceso femoral a nivel de la ingle con la técnica de punción habitual para procedimientos endovasculares.

La anatomía renal debería estar previamente delineada a través de una angiogramografía o resonancia magnética.

En primer lugar, debe realizarse siempre una aortografía seguida de angiografía renal para definir correctamente la anatomía renal. Puede existir más de una arteria renal por riñón y puede realizarse la ablación en múltiples arterias, pero se recomienda no realizar el procedimiento en vasos de menos de 4 mm de diámetro.

Se utiliza un introductor y catéter guía 6 F a través del cual se avanza el catéter emisor de radiofrecuencia.

La punta del catéter es dirigible mediante un control manual proximal, permitiendo una aplicación circunferencial a nivel de las arterias renales. Generalmente se aplican 6 ablaciones en forma espiralada desde la porción distal de la arteria renal hasta su ostium a nivel de la aorta. Se recomienda no aplicar energía de RF en un margen de 5 mm desde el ostium de la arteria renal o próximo al origen de sus ramas. Este catéter se encuentra conectado a una consola que es la fuente generadora de energía de RF. Las ablaciones tienen una duración de 2 minutos cada una. Se controla la impedancia para asegurar el buen contacto con la pared arterial (300-350 ohms). La cantidad de energía es regulada a través de sensores de temperatura, ubicados a nivel de la punta del catéter, con el fin de evitar injuria por sobrecalentamiento. Habitualmente se infunde solución salina fría a través del catéter guía.

Si bien el sistema es similar al utilizado en el tratamiento de las arritmias, la energía utilizada para la ablación simpática renal es significativamente menor (30-55 watts *versus* 5-8 watts, respectivamente).

Terminado el procedimiento debe realizarse una nueva arteriografía renal para documentar la integridad de la misma y descartar daños inducidos por el catéter de ablación o el catéter guía.

El introductor arterial es removido de forma convencional logrando hemostasia por compresión manual o por dispositivo de cierre percutáneo.

## CUIDADOS POSINTERVENCIÓN

La mayoría de los pacientes no experimenta dolor posintervención. La internación se cursa en sala general y generalmente no se extiende más de 24 horas.

La mayoría de los pacientes en los que el procedimiento es exitoso muestran un descenso gradual de sus cifras tensionales a partir de las siguientes semanas y meses. Sin embargo, algunos pacientes han presentado hipotensión sostenida que ha motivado la prolongación de la internación. La mayoría se externa con su medicación antihipertensiva habitual.

## REQUERIMIENTOS DE LOS CENTROS Y SEGUIMIENTO POSINTERVENCIÓN

El hecho de que la hipertensión arterial resistente constituya un frecuente y severo problema que conlleva elevado riesgo de mortalidad y morbilidad, más un significativo gasto a los sistemas de salud, justifica la aplicación de la denervación renal en grupos de pacientes seleccionados.

Sin embargo, dado que se trata de una técnica que está en sus etapas tempranas de desarrollo y que su seguridad y eficacia no ha sido probada en grandes grupos poblacionales, se recomienda que la asignación del tratamiento sea realizada a través de un Registro Nacional que monitoree tanto resultados inmediatos como la evolución en el seguimiento.

Los centros acreditados para esta técnica deberían contar con equipos multidisciplinarios (cardiólogos, nefrólogos, cardioangiólogos intervencionistas) habituados en la evaluación y tratamiento de pacientes con HTAR resistente y tener un protocolo o programa escrito de denervación renal que incluya el manejo de complicaciones.

El grupo intervencionista deberá acreditar experiencia en procedimientos diagnósticos y terapéuticos a nivel de las arterias renales. Además, deberá recibir información teórica que incluya una visita observacional a un centro con experiencia en esta técnica y contar con soporte de un *proctor* (profesional con mayor experiencia que supervise sus primeros casos). Como en otras prácticas, sería de gran utilidad contar con simuladores, provistos por la empresa fabricante, para el entrenamiento de los operadores.

Para el seguimiento, se recomienda una visita a los 7, 30, 90, 180 y 360 días, y luego semestralmente, que incluirá control de la presión arterial por método habitual, ajuste de medicación antihipertensiva, laboratorio con monitoreo de la función renal, Doppler de las arterias renales y MAPA.

Se recomienda un estudio de imágenes de las arterias renales a los 180 días del tratamiento.

## OTRAS APLICACIONES

Existe cierta evidencia de que la DR podría resultar beneficiosa en otras patologías en las que el aumento del tono simpático juega un rol preponderante.

- **Metabolismo de la glucosa.** Es conocida la asociación entre hipertensión arterial y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, en especial la insulinoresistencia.<sup>37</sup> El aumento de la actividad simpática contribuiría a esta condición. Un estudio reciente sugiere que la DR se asoció con descenso de los niveles plasmáticos de glucosa, insulina y péptido C, y a una reducción del índice HOMA.<sup>38</sup>
- **Apnea del sueño.** Es también una entidad asociada a hipertensión arterial.<sup>39</sup> La hipoxia generada por la apnea produce activación del sistema simpático, lo que causa severos aumentos en los valores de presión arterial. Esa es una de las explicaciones por las cuales estos pacientes tienen mayor incidencia de *stroke*, aun en ausencia de hipertensión diurna. Un estudio sobre 12 pacientes<sup>40</sup> sugiere que la DR no solamente mejora la respuesta hipertensiva, sino que también reduce la frecuencia de episodios de apnea nocturna.

- **Ovario poliquístico.** Afecta al 6-10% de las mujeres en edad reproductiva, y es reconocido como un factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares.<sup>41</sup> Recientemente se ha demostrado un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático en este tipo de pacientes.<sup>42</sup> Un reporte preliminar sobre dos pacientes sugiere que la DR podría mejorar la presión arterial y la insulinoresistencia luego de tres meses de seguimiento.<sup>43,44</sup>
- **Insuficiencia cardíaca (IC).** Es bien conocido que cursa con un aumento de la actividad simpática y que la misma tiene implicancias pronósticas.<sup>45</sup> Aún más, el beta bloqueo ha demostrado mejorar el pronóstico de estos pacientes. Aunque aún no existe evidencia, se están diseñando estudios para evaluar los efectos de la DR en pacientes con IC.
- **Insuficiencia renal.** Ya comentamos que los pacientes con deterioro de la función renal tienen aumento de la actividad simpática, postulándose además que el aumento de dicha actividad podría ser no sólo una consecuencia sino también jugar un importante rol causal en la injuria renal. Algunos estudios en animales<sup>46,47</sup> sugieren que la DR podría ser una novel estrategia terapéutica para pacientes con enfermedad renal crónica en sus distintos estadios.

## ABSTRACT

Hypertension is a health problem worldwide and despite the progress in pharmacological treatment, many patients fail to be optimally controlled. Renal denervation is a method that involves interrupting sympathetic nerves located at renal arteries adventitia by an endovascular procedure. It is indicated in patients with resistant hypertension despite treatment with three or more drugs, including at least one diuretic. Glomerular filtration rate should be over 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> and kidney size not less than 90 mm. The renal arteries and femoral access must be suitable for the procedure and have to be previously evaluated with angiotomography, magnetic resonance imaging or angiography.

The selection should be made by a multidisciplinary team that includes physicians specialized in the treatment of these patients and interventional cardiologists with experience in renal arteries procedures. The intervention is performed under sedation, through a femoral access. Most patients in whom the procedure is successful show a gradual decrease in their blood pressure during weeks and months after.

Because it is a technique that is in its early stages of development, and that its safety and efficacy has not been tested in large population groups, it is recommended that treatment indication should be made through a National Registry that monitors both immediate results and long term evolution.

**Key words:** renal denervation, resistant hypertension, invasive treatment.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ruilope LM. Hypertension in 2010: Blood pressure and the kidney. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:73-4.
2. Neaton JD, Kuller L, Stamler J, Wentworth D. Impact of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular mortality, in *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management.* 2nd ed, B.B. Laragh JH, Editor 1995, Raven Press Ltd: New York. p. 127-144
3. Godet-Mardirossian H, Girerd X, Vernay M, Chamontin B, Castetbon K, De Peretti CH. Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006—2007). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2012;19(2):213—20.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206-1252
5. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011;343:d4891
6. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003—2008. *Hypertension* 2011;57(6):1076—80.
7. Joyner MJ, Charkoudian N, Wallin BG. Sympathetic nervous system and blood pressure in humans: individualized patterns of regulation and their implications. *Hypertension* 2010;56(1):10—6.
8. Esler M. The 2010 Paton Lecture. The sympathetic nervous system through the ages: From Thomas Willis to resistant hypertension. *Exp Physiol.* 2011;96:611-22
9. Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens.* 1999;17:719-34.
10. Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension: an analytical review. *Hypertension* 1983;5:86-99.
11. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans: evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension* 1989;14:177—83
12. Noll G, Wenzel RR, Schneider M, Oesch V, Binggeli C, Shaw S, Weidmann P, Lüscher TF. Increased activation of sympathetic nervous system and endothelin by mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents. *Circulation.* 1996;93:866-9.
13. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:217—22
14. L. Barajas, L. Liu, and K. Powers. Anatomy of the renal innervation: intrarenal aspects and ganglia of origin. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 70, no. 5, pp. 735—749, 1992.
15. Ciriello J, de Oliveira CV. Renal afferents and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:136—42.
16. Kopp UC, Smith LA, DiBona GF. Renorenal reflexes: neural components of ipsilateral and contralateral renal responses. *Am J Physiol* 1985;249:F507—17.
17. Abramczyk P, Zwolin´ska A, Oficjalski P, Przybylski J. Kidney denervation combined with elimination of adrenal-renal portal circulation prevents the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:32—4.
18. Quinby WC. The function of the kidney when deprived of its nerves. *J Exp Med* 1916;23:535—48.
19. Kottke FJ, Kubicek WG, Visscher MB. The production of arterial hypertension by chronic renal artery-nerve stimulation. *Am J Physiol* 1945;145:38—47.
20. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992;327: 1912—8.
21. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:1974—9.
22. Huysmans FT, van Heusden FH, Wetzels JF, Hoitsma AJ, Koene RA. Anti-hypertensive effect of beta blockade in renal transplant recipients with or without host kidneys. *Transplantation* 1988;46:234—7.
23. Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Oey PL, et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1999;340:1321—8.
24. Grimson KS. Total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy and celiac ganglionectomy in the treatment of hypertension. *Ann Surg* 1941;114:753—75.
25. Peet M, Woods W, Braden S. The surgical treatment of hypertension: results in 350 consecutive cases treated by bilateral supradiaphragmatic splanchnicectomy and lower dorsal sympathetic gangliectomy. *Clinical lecture at New York session. JAMA* 1940;115:1875—85.
26. Grimson KS, Orgain ES, Anderson B, Broome RA, Longino FH. Results of treatment of patients with hypertension by total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy. *Ann Surg* 1949;129:850—71.
27. Evelyn KA, Alexander F, Cooper SR. Effect of sympathectomy on blood pressure in hypertension: a review of 13 years' experience of the Massachusetts General Hospital. *JAMA* 1949;140:592—602.
28. Hammarstrom S, Bechgaard P. Prognosis in arterial hypertension: comparison between 251 patients after sympathectomy and selected series of 435 non-operated patients. *Am J Med* 1950;8:53—6.
29. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992;327:1912—8.
30. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:1974—9.
31. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc.* 1953;152:1501-4.H.
32. Krum, M. Schlaich, R. Whitbourn et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *The Lancet* 2009;373, 1275—1281.
33. 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.
34. M. D. Esler, H. Krum, P. A. Sobotka et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2010; 376, 1903—1909.
35. Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Drug-Resistant Hypertension: One-Year Results From the Symplicity HTN-2 Randomized, Controlled Trial. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Böhm M, Sobotka PA; for the Symplicity HTN-2 Investigators. *Circulation.* 2012 Dec 18;126(25):2976-2982
36. Prevalence, characteristics, and predictors of pulmonary vein narrowing after isolation using the pulmonary vein ablation catheter. De Greef Y, Tavernier R, Raeymaeckers S, Schwagten B, Desurgeoose D, De Keulenaer G, Stockman D, De Buyzere M, Duytschaever M. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Feb;5(1):52-60.

37. Weidmann P, de Courten M, Bohlen L. Insulin resistance, hyperinsulinemia and hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1993;11:S27-38.
38. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, Hoppe UC, Vonend O, Rump LC, Sobotka PA, Krum H, Esler M, Böhm M. Effect of Renal Sympathetic Denervation on Glucose Metabolism in Patients With Resistant Hypertension: A Pilot Study. *Circulation.* 2011;123:940-194.
39. Binggeli C, Sudano I, Corti R, Spieker L, Jenni R, Lüscher TF, Noll G. Spontaneous periodic breathing is associated with sympathetic hyperreactivity and baroreceptor dysfunction in hypertension. *J Hypertens.* 2010;28:985-92. Binggeli C, Sudano I, Corti R, Spieker L, Lüscher TF, Noll G. Spontaneous periodic breathing is associated with sympathetic hyperreactivity and baroreceptor dysfunction in hypertension. *J Hypertens.* 2010;28:985-92
40. Rowell LB, Blackmon JR. Human cardiovascular adjustments to acute hypoxaemia. *Clin Physiol.* 1987;7:349-76
41. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kadziela J, Sliwiński P, Bielen' P, Michalowska I, Kabat M, Warchol E, Januszewicz M, Narkiewicz K, Somers VK, Sobotka PA, Januszewicz A. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension.* 2011;58:559-65
42. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Lobo R, Norman RJ, Talbott, Dumesic DA. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2038-49.
43. Greiner M, Paredes A, Araya V, Lara HE. Role of stress and sympathetic innervation in the development of polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2005;28:319-24. Greiner M, Paredes A, Araya V, Lara HE. Role of stress and sympathetic innervation in the development of polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2005;28:319-2461. Greiner M, Paredes A, Araya V, Lara HE. Role of stress and sympathetic innervation in the development of polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2005;28:319-24
44. Schlaich MP, Straznicky N, Grima M, Ika-Sari C, Dawood T, Mahfoud F, Lambert E, Chopra R, Socratous F, Hennebry, Eikelis N, Böhm M, Krum H, Lambert G, Esler MD, Sobotka PA. Renal denervation: a potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome? *J Hypertens.* 2011;29:991-6.
45. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, Kubo SH, Rudin-Toretzky E, Yusuf S. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation.* 1990;82:1724-9.
46. Latini R, Masson S, Anand I, Salio M, Hester A, Judd D, Barlera S, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J.* 2004;25 (4), 292-9
47. Krum H, Haas SJ, Eichhorn E, Ghali J, Gilbert E, Lechat P, Packer M, Roecker E, Verkenne P, Wedel H, Wikstrand J. Prognostic benefit of beta-blockers in patients not receiving ACE-inhibitors. *Eur Heart J.* 2005;26:2154-8