

Protocolo del manejo de la hipertensión arterial refractaria, mediante ablación renal con radiofrecuencia por cateterismo arterial vía femoral. Experiencia del Hospital Central Militar

Gral. Brig. M.C. José Luis **Ojeda-Delgado**,* Mayor M.C. Luis Enrique **Berumen-Domínguez**,†
 Cor. M.C. Hugo **Gutiérrez-Leonard**,‡ Cor. M.C. Anton **Meneses**,§
 Mayor M.C. Luis Manuel **Páez-Lizárraga**,§ Cor. M.C. Rodolfo **Barrios-Nanni**,||
 Mayor M.C. Miguel **Ramírez-Adaraca**,|| Mayor M.C. Herebert **Vargas-Aquino**,||
 Mayor M.C. Edgar Fernando **Galindo-Soto**,|| Mayor M.C. Víctor Hugo **Rodríguez-González**,**
 Mayor M.C. Patricia **Martínez-Hernández**,|| Mayor M.C. Moisés **Rodríguez-Regino**,||

Hospital Central Militar/Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza". Ciudad de México.

RESUMEN

Introducción. La hipertensión arterial es un grave problema social y económico en nuestra sociedad y por el aumento considerable de la morbimortalidad cardiovascular que trae consigo, así como su elevada prevalencia. En nuestro país sólo 50% de 100% de los pacientes que padecen hipertensión están diagnosticados.

Material y métodos. Se seleccionaron a 15 pacientes que presentaban PAMC sistólica > 140 o diastólica > 90 mmHg a pesar que en esos momentos tomaban tres o más fármacos. El diseño de la intervención fue orientado parcialmente por la información de los estudios Symplicity y las recomendaciones de la compañía.

Resultados. Se realizaron aplicaciones de radiofrecuencia de 2 min y 8 W en cada arteria, previa heparinización con 3,000 UI y durante la liberación de radiofrecuencia infusión de solución salina heparinizada. Se mantuvo un adecuado contacto del catéter con el corroborado a través de las curvas de temperatura e impedancia que ofrece la fuente de radiofrecuencia y mediante fluoroscopia.

Conclusiones. La denervación simpática renal es una opción útil para los pacientes con hipertensión refractaria con una expectativa de reducción persistente de la presión arterial posprocedimiento.

Palabra clave: Hipertensión arterial, morbilidad cardiovascular, sistema nervioso simpático.

Protocol management of refractory hypertension, renal radiofrequency ablation by femoral arterial catheterization. Experience the Central Military Hospital

SUMMARY

Introduction. Hypertension is a serious social and economic problem in our society and the significant increase in cardiovascular morbidity it brings, as well as its high prevalence. In our country, only 50% of 100% of patients with hypertension are diagnosed.

Material and methods. We selected 15 patients who had CMAP systolic > 140 or diastolic > 90 mmHg despite at the time taking three or more drugs. The design of the intervention was guided partly by Symplicity study information and recommendations for the company.

Results. RF applications were made 2 min and 8 W in each artery, after heparinization with 3,000 IU and during the release of radiofrequency heparinized saline infusion. Remained adequate contact with the confirmed catheter through the curves of temperature and impedance source providing radio frequency and using fluoroscopy.

Conclusions. The renal sympathetic denervation is a useful option for patients with refractory hypertension with an expectation of persistent reduction of blood pressure after the procedure.

Key word: Hypertension, cardiovascular disease, sympathetic nervous system.

* Subdirector General del Hospital Central Militar. † Médico cardiólogo en adiestramiento de Hemodinámica. Servicio de Hemodinámica. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza". ‡ Jefe de Área de Medicina del Hospital Central Militar. § Subsección de Hemodinamia. || Sección de Cardiología. ¶ Sección de Nefrología. ** Subsección de Medicina de Mujeres.

Correspondencia:

Dr. José Luis Ojeda-Delgado

Clínica de Especialidades de la Mujer. Av. Industria Militar esquina con calle General Juan Cabral S/N, C.P. 11200, México, D.F.

Recibido: Noviembre 15, 2012.

Aceptado: Diciembre 17, 2012.

Introducción

La hipertensión arterial es un problema de salud pública de primera magnitud, tanto por su elevada prevalencia como por el importante aumento de la morbimortalidad cardiovascular que conlleva, mismo que fue adecuadamente señalado en el estudio Renatha efectuado en la población mexicana.¹ Actualmente el tratamiento de la hipertensión tiene dos pilares:

Modificación del estilo de vida y el uso de fármacos antihipertensivos.² El control de las cifras de presión arterial (PA) sigue siendo inadecuado en casi la mitad de los hipertensos^{3,4} debido a la baja adherencia al tratamiento o a la ineficacia de los fármacos disponibles, pero peor aún es que en nuestro país del 100% de los pacientes que padecen hipertensión arterial sólo 50 a 60% de ellos está diagnosticado y de esos menos de la mitad tiene un adecuado control de la presión arterial.

En este contexto, se define la hipertensión arterial resistente (HTAR) como la situación en que las cifras de PA son > 140/90 mmHg pese a la toma de tres o más fármacos, incluido un diurético, a las dosis adecuadas.⁵ La prevalencia de HTAR no es bien conocida, pero se estima en torno a 13% de los hipertensos en tratamiento. Su presencia implica un incremento en la mortalidad y una mayor afectación de órganos diana respecto al resto de la población hipertensa.⁶

Desafortunadamente también implica un gran problema social y económico, en virtud de la ausencia laboral por descontrol hipertensivo y el gran dispendio económico por parte de la familia en pacientes con polifarmacia.

El sistema nervioso simpático ejerce un importante papel en el mantenimiento y la progresión de la hipertensión. La inervación simpática alcanza el riñón a través de la adventicia de la arteria renal. Las fibras simpáticas eferentes producen vasoconstricción renal y aumentan la producción de renina y la retención de sodio, lo cual conlleva un aumento de la volemia y, por lo tanto, de la PA; por su parte, el simpático aferente renal, en respuesta a la hipoperfusión, modula la respuesta simpática sistémica produciendo vasoconstricción y, de este modo, también un aumento de la PA.^{7,8}

Recientemente se ha desarrollado la denervación renal (DR) por catéter, un procedimiento basado en la aplicación de radiofrecuencia en el interior de las arterias renales con el fin de modular los mecanismos anteriormente descritos. Tras una experiencia preclínica favorable en modelos animales,⁹ la eficacia y la seguridad de esta terapia en humanos se ha demostrado en los estudios Symplicity. En un primer estudio no aleatorizado, el Symplicity HTN-1,¹⁰ se demostró la factibilidad y la seguridad de la DR, sin detectarse complicaciones relacionadas con la ablación en las arterias renales. Posteriormente, el ensayo clínico Symplicity HTN-2,¹¹ que incluyó a 106 pacientes aleatorizados a tratamiento estándar o DR, demostró una disminución de la presión arterial medida en consulta (PAMC) de 30/11

mmHg a los seis meses, con una reducción del tratamiento farmacológico en 20% de los pacientes denervados. En una extensión del seguimiento de los pacientes del Symplicity HTN-1, se evidenció que el beneficio de esta terapia se mantiene al menos en los primeros dos años de seguimiento.¹²

Actualmente se dispone de poca información relativa al entorno clínico en el que se pone en práctica esta terapia, la especialidad de los facultativos que la realizan y los resultados que puede ofrecer fuera del ámbito de los ensayos clínicos.

Objetivo

Describir la creación de una unidad multidisciplinaria de denervación renal integrada en los servicios de Nefrología y Cardiología en un hospital de tercer nivel de la Secretaría de la Defensa Nacional (Hospital Central Militar), así como la implementación y los resultados del programa de manejo de la HTAR diseñado por dicha unidad.

Material y métodos

Se creó un equipo multidisciplinario para la puesta en marcha de la DR, formado por cardiólogos, nefrólogos, internistas y cardiólogos intervencionistas, previamente entrenados en DR, quienes realizaron los procedimientos. Se elaboró conjuntamente un protocolo clínico para la selección, la intervención y el seguimiento de los pacientes. Se diseñó un consentimiento informado específico, aprobado por el comité de Bioética del Hospital Central Militar.

Se seleccionaron a 15 pacientes que presentaban cifras de PAMC sistólica > 140 o diastólica > 90 mmHg pese a la toma de tres o más fármacos (incluido un diurético) y cumplían además los siguientes criterios:

- Filtración glomerular estimada > 45 mL/min/1.73 m².
- Ausencia de eventos coronarios o cerebrovasculares en los últimos seis meses.
- Ausencia de estenosis renal y ausencia de contraindicaciones para cateterismo por vía femoral.

A los pacientes seleccionados para DR y a sus familiares, previamente se les brindó una charla respecto a las indicaciones del procedimiento, la conducta a seguir y las evaluaciones subsecuentes, posteriormente firmaron el consentimiento válidamente informado.

El diseño de la intervención fue orientado parcialmente por la información de los estudios Symplicity y las recomendaciones de la compañía (*Figura 1*).

El procedimiento consistió en la canulación de la arteria femoral derecha con un introductor 6 Fr (*Figura 2*), en seguida se avanzó catéter Pig Tail con el cual se llevó a cabo la realización de aortografía en AP y de esta manera valorar la anatomía de ambas arterias renales, determinando el tamaño de las mismas y su distribución espacial y



Figura 1. Catéter de radiofrecuencia Simplicity, siendo avanzado mediante el acceso femoral derecho.



Figura 2. Catéter guía 6 Fr en arteria renal derecha, mismo que sirve para posicionar el catéter Simplicity en el lugar óptimo de la arteria renal.

tortuosidad. La canalización selectiva de cada arteria renal se llevó a cabo con un catéter guía RDC de 65 cm, para la introducción de un catéter de ablación específico (Simplicity Catheter System, Ardian/Medtronic Inc.; California, Estados Unidos) hasta la porción más distal de la arteria previa a la bifurcación.

De este modo fue posible conocer en cada momento la posición relativa del catéter respecto a la arteria renal y marcar cada punto de aplicación de radiofrecuencia en dicho molde.

Resultados

Se realizaron aplicaciones de radiofrecuencia de 2 min y 8 W en cada arteria, previa heparinización con 3,000 UI y

durante la liberación de radiofrecuencia infusión de solución salina heparinizada (Figuras 3 y 4). Se mantuvo un adecuado contacto del catéter con el corroborado a través de las curvas de temperatura e impedancia que ofrece la fuente de radiofrecuencia y mediante fluroscopia. El objetivo de procedimiento era generar el máximo número de aplicaciones posibles, separadas 0.5 cm entre sí, con un mínimo de 4-5 ablación es por arteria (Figura 5). Se realizó, antes y después de la ablación, una angiografía selectiva de cada arteria renal tras nitroglicerina intraarterial, para analizar adecuadamente el vaso eliminando el componente de espasmo.

Finalmente se realizaron tres procedimientos, mismos que se practicaron bajo sedación consciente.

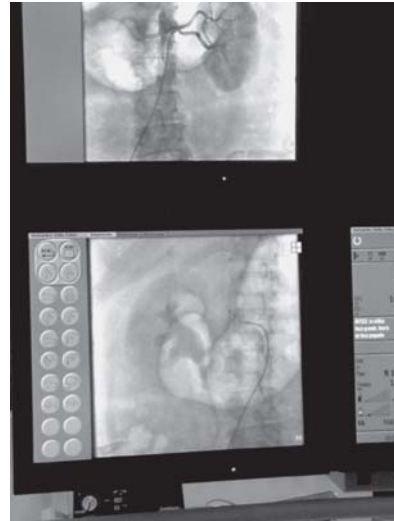


Figura 3. Consola de radiofrecuencia en donde se valora el tiempo de uso, la temperatura y la potencia, para determinar si es exitosa o no.



Figura 4. En la imagen de arriba se aprecia una angiografía de la arteria renal izquierda y en la imagen de abajo se aprecia el catéter de radiofrecuencia en la arteria renal.



Figura 5. Procedimiento de ablación renal en el Hospital Central Militar.

Se presenta en este trabajo a los primeros tres pacientes intervenidos en nuestro centro, que fueron seleccionados mediante el protocolo descrito. Los procedimientos se llevaron a cabo sin complicaciones. Posterior al procedimiento los pacientes fueron ingresados a la Unidad de Cuidados Coronarios para su monitorización post procedimiento y ambos tres fueron egresados del hospital a las 36 h de haber sido sometidas a dicho procedimiento sin complicaciones.

Se realizaron entre cuatro y ocho aplicaciones en cada arteria renal, cada paciente recibió así una media de diez aplicaciones. El procedimiento tuvo una duración total media de 92 min y un tiempo medio de fluoroscopia de 26 min. Se utilizó una media de 130 mL de contraste.

No hubo espasmo arterial en ninguno de los casos; no se registraron complicaciones derivadas de la punción femoral, en ningún caso fue necesaria una transfusión o reintervención.

Todos los pacientes fueron dados de alta en las 36 h siguientes a la intervención, ningún paciente sufrió deterioro de la función renal tras la ablación.

El seguimiento medio de los pacientes denervados hasta la fecha actual es de 58 días. Todos los pacientes han tenido un mejor de la presión arterial sin la necesidad de encames por descontrol hipertensivo. Sólo a uno de ellos hasta el momento actual a presentado modificaciones en la terapéutica antihipertensiva con la franca reducción de los mismos, los otros dos pacientes continúan con la terapéutica establecida.

Discusión

El número de fármacos antihipertensivos disponibles en el seguimiento se mantuvo sin cambios en comparación con la línea basal de medicamentos antihipertensivos pre-procedimiento. Un paciente se encuentra con reducción de

medicamentos quedándose únicamente con dos antihipertensivos.

El procedimiento fue sin complicaciones en 100% de los pacientes. Sin presentarse hematomas, sangrado, lesión a órganos blancos o disección de la arteria renal. En todos los casos, el procedimiento se realizó con técnicas estándar para el acceso arterial femoral utilizando introductores 6 Fr.

Durante los primeros 30 días de seguimiento, la tasa de filtración glomerular se ha mantenido estable, tomándose creatinina sérica de control y bajo calculo de la función renal con la formula MDRD eGFR con seis variables incluidas (sexo, raza, edad, creatinina sérica, BUN y albúmina).

Ningún paciente informó de hipotensión ortostática sintomática. Un solo paciente reportó un episodio de mareo transitorio, y ningún paciente tuvo datos clínicos de lipotimia o síncope. Asimismo, ninguno de nuestros pacientes presento retención hídrica de miembros inferiores. Ningún paciente refirió en el flanco bilateral no se reportó por algún paciente.

Vale la pena recordar que los efectos benéficos en la reducción de la presión arterial de > 10 mmHg ocurrieron en pacientes que, por definición, eran refractarios a las terapias estándar médicas con uso de más de tres antihipertensivos.⁹ En este grupo, 66% de los pacientes tuvieron una reducción de la presión arterial sistólica.

Los resultados del presente estudio, por lo tanto, sugieren que los resultados de denervación renal produce una reducción de la presión arterial a los 30 y 60 días de seguimiento. Esto es particularmente importante dada la dramática reducción de la presión arterial en comparación con el control de pacientes reportados en el Symplcity HTN-2 Trial.^{13,14}

Una observación importante se refiere a la función renal. Está ampliamente documentado que la presión arterial elevada es un factor comórbido para el deterioro de la función renal, y la disminución de presión arterial tendrá efectos renoprotectores.^{8,11,16} Existe un metaanálisis sobre el declive esperado TFGe a 1-año con base en la presión arterial sistólica de partida.^{14,15}

Dado que en el seguimiento de nuestros pacientes no se ha encontrado alteraciones en la tasa de filtración glomerular aunado aún mejor control de la presión arterial posterior a la denervación renal; sugiere que puede haber un efecto en el riñón para mantener la función renal. Estos resultados sólo pueden considerarse para generar hipótesis. Sin embargo, es interesante especular mecánicamente como puede estar ocurriendo.^{20,21} En particular, la estimulación del nervio simpático regula la perfusión renal y la filtración glomerular con liberación de renina y la adenosina.

Conclusiones

La denervación renal por medio de radiofrecuencia es un tratamiento prometedor para el manejo de la hiperten-

sión resistente siendo un método seguro y eficaz con resultados prometedores. Actualmente contamos con este dispositivo en el Hospital Central Militar y nuestros pacientes sometidos a este procedimiento se han visto beneficiados.

Además del manejo de la hipertensión resistente, la denervación renal también se ha estudiado en la insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, la diabetes mellitus, y la apnea obstructiva del sueño; la hiperactividad del nervio simpático parece tener un papel patológico en todas estas enfermedades.¹⁷⁻¹⁹

En estudios pequeños, la denervación renal ya ha demostrado que mejora la disfunción sistólica y diastólica, para causar regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, y para mejorar el control glucémico. Dado que estos factores de riesgo cardiovascular a menudo se agrupan en un mismo paciente al mismo tiempo se puede esperar que un tratamiento que se ocupa de varios factores de riesgo tendrá un profundo impacto en el control de riesgo cardiovascular, aunque estos puntos continúan estudiándose y debatiendo, no cabe duda que es bastante alentador este tipo de tratamiento.²⁰⁻²²

Por lo tanto, la denervación simpática renal parece ser una opción potencialmente útil para los pacientes con hipertensión refractaria con una expectativa de reducción persistente de la presión arterial posprocedimiento.

Referencias

1. 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.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 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). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
4. Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 1441-4.
5. Stas S, Appesh L, Sowers J. Metabolic safety of antihypertensive drugs: myth versus reality. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8: 403-8.
6. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77: 75-197.
7. Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases. *Lancet* 1953; 1: 403-8.
8. Allen TR. Current status of lumbar sympathectomy. *Am Surg* 1976; 42: 89-91.
9. Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* 1995; 25: 878-82.
10. Ye S, Ozgur B, Campese VM. Renal afferent impulses, the posterior hypothalamus, and hypertension in rats with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 722-7.
11. 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.
12. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275-81.
13. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert EA, Esler MD. Renal sympathetic nerve ablation for the treatment of uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361: 932-34.
14. Wilson RF, Christensen BV, Olivari MT, Simon A, White CW, Laxson DD. Evidence for structural sympathetic reinnervation after orthotopic cardiac transplantation in humans. *Circulation* 1991; 83: 1210-20.
15. Chapeau M. Arterial Baroreflexes. *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure*. 2nd. Ed. London: Lippincott Williams & Wilkins; 1999, p. 83.
16. Lohmeier TE, Irwin ED, Rossing MA, Serdar DJ, Kieval RS. Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension. *Hypertension* 2004; 43: 306-11.
17. Illig KA, Levy M, Sanchez L, Trachiotis GD, Shanley C, Irwin E, Pertile T, Kieval R, et al. An implantable carotid sinus stimulator for drug-resistant hypertension: surgical technique and short-term outcome from the multicenter phase II Rheos feasibility trial. *J Vasc Surg* 2006; 44: 1213-18.
18. Schmidli J, Savolainen H, Eckstein F, Irwin E, Peters TK, Martin R, Kieval R, et al. Acute device-based blood pressure reduction: electrical activation of the carotid baroreflex in patients undergoing elective carotid surgery. *Vascular* 2007; 15: 63-9.
19. Rothstein M. Chronic treatment of resistant hypertension with an implantable device: interim two-year results of two studies of the Rheos hypertension system. Presented at ACC 2009, Orlando, FL, USA.
20. Heusser K, Tank J, Engeli S, Diedrich A, Menne J, Eckert S, Peters T, et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2010; 55: 619-26.
21. Scheffers JJ, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJ, Mohaupt MG, Luft FC, et al. Novek baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multicenter feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1254-8.
22. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00442286?term=rheos&rank=1> Clinicaltrials.gov Identifier NCT00442286. (2 July 2010).
23. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903-9.

