



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**Seguridad y eficiencia de la denervación simpática renal en
pacientes con Hipertensión Arterial Sistémica esencial de
difícil control. Experiencia inicial en instituto de tercer nivel**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
JORGE DANIEL SIERRA LARA MARTÍNEZ

ASESOR DE TESIS:
DR. EDUARDO CARRILLO MARAVILLA

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE DE 2014





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASESORES DE TESIS:

DR. EDUARDO CARRILLO MARAVILLA

Médico adscrito al servicio de Medicina Interna en el I Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. ALEJANDRO RICALDE ALCOCER

Médico adscrito al servicio de Cardiología y Hemodinámica en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Índice

I. Marco teórico

- a. Prevalencia
- b. Implicaciones clínicas & características de los pacientes con HAS-R
- c. El sistema nervioso autónomo y su papel en la HAS-R
- d. Justificación racional para el uso clínico de la denervación simpática renal (DSR)
- e. Experiencia clínica de la DSR en humanos
- f. Otros efectos de la DSR a nivel cardiovascular
- g. Limitaciones de la experiencia clínica en humanos de la DSR percutánea

II. Justificación

III. Objetivos

IV. Material y métodos

V. Resultados

VI. Conclusiones

VII. Bibliografía

Marco Teórico

Prevalencia

La hipertensión arterial (HAS) es uno de los principales factores de riesgo para presentar enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y enfermedad renal, las cuales son importantes causas de mortalidad en México. En tan solo seis años, entre 2000 y 2006, la prevalencia de HAS incrementó 19.7% hasta afectar a 1 de cada 3 adultos mexicanos (31.6%).¹

Las estrategias terapéuticas actuales para el control de la HAS se basan principalmente en cambios en el estilo de vida y terapia farmacológica, sin embargo, las tasas de control y los esfuerzos terapéuticos para prevenir la progresión a insuficiencia cardiaca, enfermedad renal crónica y sus secuelas siguen siendo insatisfactorias, por lo que se requieren otras opciones terapéuticas para un adecuado control ².

En el espectro de la hipertensión arterial sistémica existe un subgrupo llamado como hipertensión arterial resistente (HAS-R). La HAS-R esta definida como aquellos pacientes que se mantienen cifras de presión arterial (PA) fuera de las metas establecidas de acuerdo al contexto clínico (*>140/90mmHg ó >130/80mmHg en pacientes con diabetes mellitus 2 o enfermedad renal crónica*) a pesar de utilizar tres fármacos antihipertensivos de distintas clases, en dosis óptimas, incluyendo idealmente un diurético ó aquellos pacientes que tienen cifras de PA en metas pero que requieren cuatro fármacos antihipertensivos.^{3,4}

El numero establecido de fármacos, aunque se determinó de manera arbitraria, permite identificar aquellos pacientes que se encuentran en riesgo para identificar causas reversibles de HAS o aquellos pacientes que por persistencia de cifras constantemente elevadas de PA se benefician de consideraciones diagnósticas y terapéuticas especiales ³.

Se estima que la prevalencia de HAS-R en los Estados Unidos varía de un 8 a 20%; sin embargo la incidencia a nivel mundial y en México es incierta. El control inadecuado de la PA

es el factor atribuible más importante de riesgo cardiovascular a nivel mundial responsable del 62% de los casos de enfermedad cerebrovascular y del 49% de los casos de cardiopatía isquémica ⁵.

Se estima que el 50% de los pacientes con diagnóstico de HAS tienen control subóptimo ⁶. Estos números reflejan un problema global serio ya que se ha observado que por cada incremento de 20/10mmHg en PA la muerte por complicaciones cardiovasculares se duplica ⁵.

Implicaciones clínicas & características de los pacientes con HAS-R

En el estudio para la prevención de cardiopatía con tratamiento antihipertensivo e hipolipemiante (*Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* [ALLHAT]) en el cual se distribuyeron al azar 42,419 pacientes con diagnóstico de HAS de diversas etnias (raza negra 35%, latinos 16% y mujeres 47%) se reportó que cerca del 30% de los pacientes al momento del estudio y durante cinco años se mantuvieron bajo terapia antihipertensiva con al menos 3 fármacos ^{3,7}.

Se ha demostrado mediante monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) que aquellos pacientes con HAS-R presentan un patrón “sin depresión nocturna de la PA” (“*non-dippers*”; reducción de la PA sistólica y diastólica nocturna <10% en comparación con la PA durante la mañana), una mayor frecuencia cardíaca promedio y una mayor presión de pulso de 24 horas en comparación con aquellos pacientes que no tienen el diagnóstico de HAS-R ^{5,8,9}. Además en pacientes con HAS-R se ha observado que el patrón “sin depresión nocturna” es un factor de riesgo que predice de manera independiente riesgo cardiovascular principalmente en pacientes jóvenes; aunado a que a una mayor presión de pulso y frecuencias cardíacas elevadas incrementan el riesgo cardiovascular en la población con HAS de manera general ^{5,10}

Los pacientes con HAS-R tienen más factores de riesgo para presentar causas de hipertensión secundaria como factor agravante particularmente, síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), hiperaldosteronismo primario, enfermedad renal crónica

(ERC). La presencia del SAHOS se ha documentado en un 71-83% de los pacientes con HAS-R y por lo general es más grave en el género masculino ^{3,5}. La prevalencia de hiperaldosteronismo primario en HAS-R se estima que es del 17-23%, cifra que es considerable mayor en lo previamente documentado en la literatura ^{5,11,12}. En pacientes con ERC cerca del 85% tiene falla para lograr las metas de PA a menos de 130/80 mmHg aún a pesar de terapia óptima con tres ó más fármacos. ^{5,13}

La HAS-R puede ser real, aparente o ficticia. La principal causa de HAS-R de origen ficticio es la falta de apego a la terapia farmacológica, fenómeno que es responsable a nivel mundial del pobre control de la PA ^{2,3,5}. Sin embargo la falta de control de PA también puede ser secundario a: a) Errores en la técnica de medición de PA (brazales de esfigmomanómetro inadecuados); b) Pseudohipertensión (rigidez arterial secundario a calcificación, que evita la adecuada compresión; especialmente en ancianos); c) Fenómeno de bata blanca. Además, se debe tomar en cuenta que la falta de control de PA puede ser secundario a fármacos o sustancias que incrementen de manera directa la PA o que interfieran en los fármacos antihipertensivos (antiinflamatorios no esteroideos [AINES e iCOX-2], agentes simpaticomiméticos, anfetaminas, esteroides, antidepresivos [inhibidores de la monoamino oxidasa, antidepresivos tricíclicos], alcohol, cafeína, estrógenos y progestágenos orales, inmunosupresores [ciclosporina], EPO)^{2,5}.

La HAS-R puede ser originada por: a) factores de la vida diaria (obesidad, consumo de alcohol), b) ingesta crónica de sustancias que incrementen la retención de sodio o vasopresores, c) síndrome de apnea obstructiva del sueño (efecto vasoconstrictor secundario a hipoxia nocturna, y el efecto simpático estimulante de la privación de sueño y estimulación de los quimiorreceptores). ^{3,5,14}.

En la práctica clínica identificar a aquellos pacientes con pobre apego a la terapia farmacológica es difícil ya que no existen métodos que midan de manera objetiva la adherencia al tratamiento y la información emitida por el paciente puede ser errónea ³. En estudios que monitorizaron de manera electrónica el apego al tratamiento evidenciaron que mejorar la adherencia al tratamiento antihipertensivo incrementa el control de PA en promedio

de 156/106 mmHg a 145/97 mmHg durante dos meses, a pesar de no realizar ninguna modificación a la terapia farmacológica ⁵.

El sistema nervioso autónomo y su papel en la HAS-R

Dentro de la fisiopatología de la HAS-R el papel del sistema nervioso simpático (SNS) renal tiene un papel elemental, ya que a través de este se controlan funciones fisiológicas como la vasoconstricción, secreción de renina, tasa de filtrado glomerular y la absorción distal de sodio ¹⁵.

El SNS renal se encuentra dividido en: a) Fibras eferentes: esta compleja red nerviosa tiene su origen en la columna intermedio lateral de la columna toraco-lumbar (T10-T12 y L1-L2) y a través de la vía esplácnica tienen sus sinapsis con las neuronas postganglionares de la región ganglionar pre y paravertebrales; las cuales posteriormente se distribuyen a lo largo de la arteria renal, dentro de la adventicia, desde los vasos intrarrenales hasta las regiones cortical y yuxtamedulares logrando de tal manera innervación de células renales tubulares, aparato yuxtaglomerular y la vasculatura renal. ¹⁵

La activación de esta red incrementa la producción y liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas que por medio de la activación de la Na⁺/K⁺ adenosin trifosfatasa de la membrana basolateral provocan vasoconstricción renal con disminución en la perfusión renal y como consiguiente de la tasa de filtrado glomerular; provocando un incremento en la secreción de renina y en la absorción distal de sodio y agua. De esta manera se estimula el sistema nervioso central para incrementar el tono simpático de manera sistémica ^{15, 16}. Actualmente se ha documentado que el derrame o desbordamiento (término utilizado de manera indistinta) de norepinefrina a nivel renal es de dos a tres veces mayor en pacientes con HAS (obesos y no obesos) que en pacientes con PA dentro de rangos normales ¹⁷.

b) Las terminaciones aferentes, las cuales se encargan de integrar las señales emitidas por los receptores de los principales órganos blanco como lo son aquellos receptores del hipotálamo, corteza, sistema límbico y riñón; los receptores a nivel renal se encuentran

localizados de manera preferente en la pelvis renal y transmiten señales provenientes principalmente de dos tipos de receptores: a) Receptores mecanosensibles; los cuales son activados por cambios en la presión hidrostática de la pelvis renal, arterias renales y presión venosa; b) Receptores quimiosensibles ; los cuales son activados por isquemia renal e hipoxia; por lo tanto la estimulación eléctrica de las vías aferentes renales incrementa la presión arterial e induce vasoconstricción mesentérica y muscular por medio de la liberación de vasopresina (aVP) e incremento en resistencias vasculares periféricas ¹⁸.

Dicho control neural también establece comunicación con el riñón contralateral, logrando de esta manera control y equilibrio si es que existen trastornos de depuración de agua ó sal de manera unilateral, estableciendo lo que conocemos como reflejo renorenal.

Por lo tanto debido a su directa comunicación con sistema nervioso central (SNC) , las señales aferentes simpáticas son las principales vías neurales de control en la actividad simpática^{15, 19}. De esta manera el SNS tiene una gran influencia sobre la habilidad renal para controlar la PA y *viceversa*, el riñón tiene gran influencia sobre el SNS para controlar el tono simpático.

Algunas de las principales entidades clínicas en las cuales se ha documentado un incremento en la actividad simpática son la ERC, insuficiencia cardiaca y en la cirrosis hepática. La mayor parte de la evidencia proviene de estudios realizados en pacientes con ERC¹⁵.

En realidad no se cuenta del todo claro cuales son los mecanismos que desencadenan ó activan el incremento en la actividad simpática renal en estos pacientes. Sin embargo alguno de los mecanismos postulados que intentan dar una explicación para activación de la SNS en ERC son: a) Lesión e isquemia renal; a través de la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) con el consecuente incremento distal en la reabsorción distal de sodio y agua; además a través de mecanismo centrales se ha observado que la angiotensina II tiene la capacidad de estimular la actividad simpática y facilita la neurotransmisión adrenérgica en la terminal nerviosa. Estudios recientes han demostrado que el óxido nítrico y el estrés oxidativo tiene cierta relación en la activación del SNS asociado a ERC e HAS-R secundario a isquemia o lesión renal. El efecto de la isquemia renal como factor activador del SNS se ha documentado

en experimentos en los cuales se recupera el adecuado control de la PA y disminución de la actividad nerviosa simpática documentada por medio de microneurografía posterior al reestablecimiento de la perfusión renal en pacientes con estenosis de la arteria renal apoya esta idea ^{19,20}. B) Activación quimiorrefleja, la hipersensibilidad de los receptores quimiosensibles se asocia al incremento en la activación del SNS en el contexto de ERC, aunque no se conoce realmente si son alteraciones estructurales de los quimiorreceptores, toxinas relacionadas con la uremia o la anemia propia de la enfermedad renal crónica lo que mantiene la hiperactividad de estos receptores ²⁰. c) Mecanismos asociados a la disminución del óxido nítrico (ON); esto puede ser secundario en el contexto de la ERC a disminución del precursor de ON, L-arginina, disminución de la ON sintetasa (ONS), acumulación de inhibidores naturales del ON como ADMA y también debido a la presencia de factores de riesgo cardiovascular independientes que interfieren con la ONS como la hipercolesterolemia²⁰. Por último d) disminución de la secreción de renalasa; la renalasa es una monoamino oxidasa, encargada del metabolismo de las catecolaminas, liberada principalmente en el cardiomiocito y en el músculo esquelético; su deficiencia o su inhibición mediada por anticuerpos es un factor importante en ERC para mantener incrementados tanto el tono simpático como los niveles plasmáticos de noradrenalina (NA)²⁰.

La hiperactividad del SNS tiene efectos adversos considerablemente importantes principalmente en los sistemas cardiovascular y renal; a nivel renal se ha demostrado que exacerba y perpetúa al descontrol de la PA, incremento en la proteinuria lo cual conduce a fibrosis intersticial y glomeruloesclerosis ^{19, 20}.

A nivel cardiovascular se ha observado que NA tienen efectos tóxicos en los miocitos lo que explica la presencia de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con HAS esencial; además la constante activación del SNS conduce a la presencia de arritmias cardíacas lo cual puede ser una explicación para la elevada tasa de muerte súbita en pacientes con HAS y ERC ^{20, 21}.

Como se expuso con anterioridad la mayor parte de la investigación y de la evidencia por ahora recopilada vienen de observaciones realizadas en pacientes con enfermedad renal crónica^{18,20}; debido al incremento en la actividad del SNS en pacientes con ERC en terapia sustitutiva de la función renal; se ha observado que aquellos pacientes que son sometidos a nefrectomía ó pacientes postoperados de trasplante renal; logran un control de PA posterior a la realización de nefrectomía bilateral; aún a pesar de una adecuada depuración de toxinas urémicas, el tono simpático se mantiene incrementado especialmente en aquellos pacientes cuyos riñones nativos no son resecaados; llevando al razonamiento de que los riñones afectados son los encargados de la estimulación del SNS renal^{18, 20}.

De tal manera que se ha concluido que la nefrectomía bilateral de los riñones nativos en pacientes postrasplantados puede conducir a un mejor control de la PA. En base a lo previo no queda lugar a duda el papel que el SNS renal sobre el control de la PA y confirma que se puede lograr un adecuado control de la PA mediante una reducción en el tono simpático¹⁸.

Justificación racional para el uso clínico de la denervación simpática renal (DSR)

La evidencia que tal vez ha tenido mayor impacto y contundencia en cuanto a demostrar el efecto del SNS renal sobre el control de la PA, fue aquel demostrado por Smithwick y colaboradores en el año 1938, mediante un procedimiento conocido como esplanicectomía lumbo dorsal radical; con el fin de disminuir la descarga catecolaminérgica a nivel renal. Esta técnica presentó diversos resultados benéficos como lo fueron reducciones en cifras de PA. reducción en la tasa de mortalidad por causas cardiovasculares, reducción del tamaño ventricular, mejoramiento de la función renal, disminución de eventos e intensidad del dolor precordial y disminución de los eventos vasculares cerebrales; sin embargo este procedimiento presentó una elevada tasa de efectos adversos graves, motivo por el cual en un análisis costo efectivo, los efectos benéficos se pusieron en comparación con los efectos adversos (elevada tasa de morbilidad y mortalidad quirúrgica e hipotensión ortostática),

además de esto, aunado a la aparición de nuevos y mejores fármacos antihipertensivos, condujo hacia el abandono de esta práctica en los años 70's ^{15, 22, 23}.

Por lo tanto, en modelos animales, la denervación renal atenúa estos efectos retrasando o evitando la aparición de HAS y sus complicaciones crónicas ^{15, 18}.

Algunas estrategias farmacológicas para disminuir las consecuencias de la estimulación simpática renal eferente incluyen fármacos simpaticolíticos de acción central, beta-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores del receptor de angiotensina II y diuréticos.

La denervación simpática renal potencialmente ofrece una estrategia más directa y órgano-específica mediante el bloqueo de un mecanismo crucial en la inicio de este círculo vicioso. ^{19 23, 25}

Experiencia clínica de la DSR en humanos

Sobotka y colaboradores crearon la técnica para denervación simpática renal (DSR) percutánea y realizaron el primer estudio en humanos basado en ablación por medio de catéter adaptado utilizado radiofrecuencia como principal fuente de energía. Este abordaje fue diseñado con el fin de dirigir de manera más eficiente la ablación de las fibras nerviosas adyacentes a la arteria renal. El procedimiento se realizó a través de la inserción de un catéter guiado por fluoroscopia por medio de una punción en la arteria femoral con una guía de 6 a 8 F y su avance hacia la parte más distal de las arterias renales. La ablación se llevó a cabo mediante un electrodo en la punta del catéter, el cual genera una lesión térmica de manera selectiva hacia las fibras simpáticas sin afectar terminaciones nerviosas abdominales, pélvicas o de las extremidades inferiores. Los tratamientos se dieron de manera circunferencial de manera distal con retracción hacia lo proximal, este proceso se llevó a cabo hasta que la totalidad de la circunferencia de la arteria hay recibido la ablación. Tuvo una duración promedio aproximado de 30 a 60 minutos ^{23, 24}.

Se requieren de algunos criterios específicos desde el punto de vista anatómico para considerar un paciente como candidato a DSR percutánea, por ejemplo que tengan arterias renales >a 20 mm de longitud, con un diámetro >4mm, con el fin de evitar lesión endotelial y algunas contraindicaciones que se han tomado a consideración son arterias renales con estenosis visible, placas ateromatosas, calcificaciones ó múltiples arterias renales que irrigen el polo superior o inferior de los riñones ^{15,19,23,25,.}

En el año 2009 se realizó el primer estudio piloto de DSR en humanos (Symplicity HTN-1) con el fin de evaluar la eficacia y la seguridad de este procedimiento; se tuvieron como desenlace primario la efectividad en la reducción de la PA y la seguridad de este procedimiento,; como desenlace secundario se tuvieron demostrar la efectividad en la reducción del desbordamiento de NA a nivel renal así como evaluar los efectos de la DSR en cuanto a la función renal ^{15,19,26.}

En este estudio fueron evaluados 45 pacientes, a los cuales se les realizó DRS mediante radiofrecuencia directamente en las arterias renales de manera bilateral mediante un acceso femoral, de manera circunferencial; se verificó la cantidad de energía emitida mediante un sensor de temperatura e impedancia en la punta del catéter con el fin de evitar lesión secundaria a sobrecalentamiento ^{26.}

Se demostró una reducción de la PA a 30 días, de 14 y 10 mmHg (sistólica y diastólica, respectivamente), esta respuesta se mantuvo a los 12 meses con una reducción de 27 y 17 mmHg. El desenlace primario en cuanto a la seguridad reportó únicamente dos complicaciones asociadas al procedimiento: una disección de la arteria renal, el cual fue tratado efectivamente mediante ferulización de la arteria con endoprótesis, el segundo evento adverso fue la formación de un pseudoaneurisma en el sitio de punción ^{26.}

El efectividad de este procedimiento en cuanto a lograr una adecuada denervación fue mediante la demostración de la reducción del 47% (95% IC 28%-65%) del desbordamiento de NA a nivel renal; esto corroboró lo que se había publicado con anterioridad, en el caso de un paciente con HAS-R en el cual la DSR demostró una reducción del desbordamiento renal de NA (48% riñón izquierdo y 75% del riñón derecho), disminución de los niveles de renina

plasmáticos (de 0,30 a 0.15µg por litro por hora), reducción del desbordamiento sistémico de NA (42%) y una disminución de la actividad simpática muscular (mediante microneurografía basal, 30 días y 12 meses, con 56, 41 Y 19 disparos por minuto, respectivamente) aunado a esto se demostró una reducción de 15 g de masa ventricular (de 184g a 169g) evidenciado por imagen de resonancia magnética (IRM)²⁴.

De los pacientes del Symplicity HTN-1 que lograron seguimiento a dos años (n=18) demostraron una reducción de la PA de manera sostenida (33 y 14 mmHg),^{15, 27} así también se demostró el efecto sostenido con seguimiento a los 36 meses (33 y 19 mmHg). En el 13% de los pacientes evaluados no se evidenció respuesta favorable en el control de la PA.^{15,28}

De manera más reciente se realizó un segundo estudio, Symplicity HTN -2, el cual es un estudio en el cual se incluyeron 106 pacientes, los cuales fueron con distribuidos al azar de una manera de 1:1 para recibir DSR por catéter mas terapia farmacológica convencional *versus* terapia farmacológica únicamente. El desenlace primario fue demostrar una reducción a los 6 meses de seguimiento; se logró una reducción de la PA en pacientes sometidos a DSR percutánea del 32 y 12mmHg (+/- 23 y 11mmHg), en relación aquellos pacientes que recibieron tratamiento médico únicamente de 0 y 1 mmHg (+/- 21 y 10 mmHg). Con una mejoría del 84% de los pacientes que recibieron tratamiento intervencionista en comparación al 35% del grupo control (tratamiento farmacológico). Cuando se evaluaron mediante MAPA de 24 horas, aquellos pacientes que recibieron denervación renal presentaron una reducción de 11 y 7 mmH (sistólica y diastólica respectivamente) (+/- 15 y 11 mmHg) y aquellos pacientes del grupo control se mantuvieron sin cambios en el monitoreo ambulatorio de 24 horas, esta reducción demostrada en el monitoreo de 24 hors sugiere la presencia de algunos pacientes con efecto de bata blanca no detectados al inicio del estudio. La DSR resultó en un control satisfactorio de la PA en el 82% de los pacientes. En el 20 % de los pacientes que fueron incluidos en el grupo de DSR se logró una reducción en los fármacos utilizados antes de los 6 meses del seguimiento^{15, 23, 29}.

Como eventos adversos relacionados al procedimiento se reportó en un paciente la presencia de pseudoaneurisma en sitio de punción femoral y en siete pacientes se reportaron eventos de bradicardia con requerimiento de atropina, sin mayor complicación asociada. En ambos grupos se evaluó la función renal con creatinina y relación albúmina creatinina las cuales se mantuvieron sin cambios. En la evaluación imagenológica a los 6 meses se demostró en un paciente progresión del daño aterosclerótico, que no requirió tratamiento^{23, 29}.

De manera alterna en un subanálisis en el cual se incluyeron 37 pacientes a los cuales después de tres meses de la DSR percutánea se les evaluó el control de la PA en reposo, ejercicio aeróbico máximo y en etapa de recuperación; se evidenció una reducción de la PA de 31 y 9 mmHg (+/- 13 y 13 mmHg, $p < 0.00001$), 21 y 5 mmHg (+/- 20 y 14 mmHg $p < 0.00001$), 29 y 8 mmHg (+/- 17 y 15 mmHg $p < 0.001$ para la PA sistólica y $p = 0.002$ para la PA diastólica) respectivamente. Además se evaluó la frecuencia cardíaca y su respuesta durante ejercicio la cual no se vio alterada en pacientes con DSR percutánea. Por lo que se concluyó que la DSR logra una adecuada reducción de la PA en reposo, durante actividad física y en la fase de recuperación sin afectar la competencia cronotrópica en pacientes con HAS-R; demostrando de esta manera otro aspecto en cuanto a la seguridad de este procedimiento³⁰.

Otros efectos de la DSR a nivel cardiovascular

Insuficiencia cardíaca crónica

El SNS es uno de los sistemas más importantes que tienen función compensatoria de acuerdo a la fisiopatología de diversas condiciones cardiovasculares, por ejemplo la respuesta neurohumoral en insuficiencia cardíaca; una prueba de esto es que la terapia con agentes beta bloqueadores han demostrado reducciones importantes en cuanto a la morbilidad y la mortalidad de origen cardiovascular. En estudios en animales se ha demostrado que la denervación renal quirúrgica lograr atenuar la respuesta simpática evitando de esta manea la retención excesiva de agua y sodio con la consiguiente mejoría en la función ventricular secundario a la disminución de las presiones de llenado ventricular.¹⁹

En un estudio en el cual se evaluaron 46 pacientes 6 meses posterior a la DSR se demostró regresión de la hipertrofia ventricular izquierda asociado a la mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo; en estos pacientes se observó que la masa ventricular izquierda disminuyó de 112.4 +/- 34g/m² (basal) a 94.9 +/- 29.8 g/m² a los seis meses (p<0.001)^{19,,23,31,32,33}.

Arritmias

La denervación renal provoca una disminución de la frecuencia cardiaca en reposo y además prolonga el intervalo P-R. En pacientes con fibrilación ventricular (FA) refractaria e HAS-R, el tratamiento con DSR ha demostrado una reducción en el número de eventos. Reportes de casos con DSR exitosa en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y arritmias ventriculares resistentes a tratamiento apoyan el efecto antiarrítmico de la DSR ¹⁹.

En un meta análisis reciente en el cual se evaluaron a pacientes con FA paroxística o persistente con HAS-R moderada (PA en consultorio >140/90mmHg y <160/100mmHg) (estudio 1, n=48) y HAS-R grave (>160/100mmHg) (estudio 2, n=38), los cuales fueron distribuidos al azar para recibir ablación de venas pulmonares o ablación de venas pulmonares mas DSR percutánea. Se documentó que el 63% de los pacientes que recibieron la terapia dual (DSR más ablación de venas pulmonares) a los 12 meses de seguimiento se mantuvieron libres de eventos de fibrilación auricular (p=0.014). por lo que se demostró que la eficacia de agregar a la ablación de venas pulmonares la terapia de DSR percutánea con el fin de disminuir los eventos de taquiarritmias (RR 0.25, IC 0.09–0.72, P = .01); en base a este resultado se cree que la respuesta clínica es mejor en pacientes con HAS-R grave y FA persistente ^{19, 23, 31, 34}.

Síndrome metabólico y SAHOS

El incremento en el tono simpático es observado en entidades como obesidad, resistencia a la insulina y en general en el síndrome metabólico. En un estudio piloto se demostró una disminución de glucosa en ayuno, niveles de insulina y péptido C e incremento en la respuesta y sensibilidad ad la insulina en pacientes con HAS-R que fueron sometidos a

DSR. Los niveles de glucosa en ayuno disminuyeron de 118 a 108 mg/dl (+/- 3.8mg/dl) ($p=0.039$), después de 3 meses de la DSR. Esto se cree que es secundario a incremento a la irrigación del músculo esquelético debido a la reducción del efecto α -adrenérgico, mejorando de esta manera el metabolismo de la glucosa e incrementando su captación^{19,31}.

De manera adicional provoca una disminución en la secreción de glucagon y de la gluconeogenesis con una disminución de la activación del sistema RAA lo que contribuye a los efectos benéficos de la DSR en cuanto al metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina^{19, 31, 35, 36}.

De igual manera se ha evaluado el efecto de la DSR en pacientes con SAHOS. Se estima que en mas del 80% de los pacientes con HAS-R puedan tener SAHOS. Los mecanismos fisiopatológicos que relacionan al SAHOS con la obesidad e HAS-R sugieren que son secundarios al incremento en la reabsorción distal de sodio, incremento en la liberación de aldosterona y los efectos renales de la intolerancia a los carbohidratos y al disinsulinismo. El efecto de la DSR en pacientes con SAHOS demostraron una disminución del índice de apnea-hipopnea a los 6 meses posteriores a la DSR (16.3 vs 4.5 eventos por hora ($p=0.0059$)). hipotéticamente esto se cree que es secundario a la disminución de la retención de sodio y agua y menor grado de la activación del SRAA lo que provoca una disminución del agua corporal total, lo que se cree que contribuye e los episodios obstructivos ya que la acumulación de líquido en el espacio para faríngeo predispone a la obstrucción de la vía aérea superior; esto acompañado del efecto del SNS sobre la capacitancia venosa la cual se ve incrementada posterior a la DSR lo que provoca menor movimiento de líquidos corporales en sentido rostral principalmente en la posición en decúbito^{19, 23, 31, 36}.

Limitaciones de la experiencia clínica en humanos de la DSR percutánea

Los resultados de los estudios Symplicity HTN 1 & 2 aunque con resultados alentadores tienen varias limitantes que merecen ser mencionadas.

En el Symplicity HTN -1 el cual es un estudio con prueba de principio (PoP), no se incluyeron algún grupo control y tanto los operadores como los investigadores no fueron cegados. Por lo que no se pueden excluir efectos placebos o sesgos en observación. En segundo orden cerca del 13% de los pacientes no fueron respondedores; la razón se desconoce ya que en estos pacientes no se evaluó la actividad simpática ni renal ni sistémica previo o posterior al procedimiento^{15,26, 31, 37}.

En cuanto al Symplicity HTN -2, este fue un estudio controlado con distribución al azar, en donde los investigadores quienes realizaron las mediciones de PA no fueron cegados a la forma de tratamiento. Además en el grupo control no se les realizó procedimiento ficticio, lo que una vez mas hace que el efecto placebo y el sesgo del observador no se pueda descartar. El efecto en el control e la PA fue mayor en la medición de la PA en el consultorio que en el MAPA; lo que hace pensar una mayor activación del SNS en el consultorio a la hora de la medición de la PA y por lo tanto un efecto mayor posterior a la DSR en estos pacientes.^{15,29,31, 37}

Finalmente en estudios realizados previamente acerca la re-innervación simpática en pacientes postransplantados de corazón sugieren que la idea de la re-innervación simpática renal es posible y de tal manera abolir el efecto sobre el control de la PA logrado previamente^{15, 31}. Sin embargo, el efecto de crecimiento de las fibras simpáticas previamente denervadas en humanos no se ha demostrado; un ejemplo es que en aquellos pacientes postoperados de trasplante de corazón y vasculopatía del injerto no presentan datos clínicos de angina; lo que orienta a pensar que la re-innervación de las fibras simpáticas aferentes es menos probable.¹⁵

De acuerdo a las limitaciones previamente expuestas de los dos primeros estudios acerca de la DSR con el sistema Symplicity, se decidió llevar a acabo un ensayo clínico, prospectivo, ciego, distribuido al azar, controlado mediante procedimiento ficticio (Symplicity HTN -3).^{23, 37, 38, 39}

En el cual se eligieron pacientes con HAS-R (>140mmHg PA sistólica, con adecuada adherencia a la terapia farmacológica de tres distintas clases incluyendo un diurético, a dosis máximas toleradas), los cuales fueron asignados al azar de una manera 2:1, para recibir DSR

percutánea o únicamente un procedimiento ficticio con respecto seguimiento a seis meses. Los desenlaces primarios de eficacia fueron demostrar un cambio en la PA sistólica medida en consultorio de la medición basal a la de 6 meses de seguimiento; como desenlace de eficacia secundario se estableció demostrar un cambio en la PA promedio en el MAPA a los seis meses.^{39, 40}

Como parámetro de seguridad, el desenlace primario de seguridad fue documentar un compuesto de complicaciones cardiovasculares (muerte, ERC terminal, evento embólico condicionando daño a órgano blanco, complicaciones vasculares y/o renales, crisis hipertensivas a los 30 días del procedimiento o estenosis presumiblemente de reciente aparición de más del 70% a los seis meses de seguimiento).^{39, 40}

De manera general se evaluaron 535 pacientes de los cuales 34 pacientes se les realizó DSR y a 171 se les realizó un procedimiento ficticio. Este ensayo no demostró diferencia significativa en los desenlaces de efectividad entre los dos grupos; medición de PA en consultorio a los 6 meses con una diferencia de -2.39 mmHg (95% IC de -6.89-2.12; P=0.26); en el cambio de la PA a los 6 meses con MAPA demostró una diferencia no significativa de -1.96 mmHg (95%IC -4.97 -1.06; p=0.98). en cuanto a los términos de seguridad se trata, se reportaron 1.4% de eventos adversos en el grupo de DSR y el 0.6% en el grupo de procedimiento ficticio, para una diferencia de 0.8% (95% IC de -0.9 a 2.5; p=0.67).⁴⁰

Además se evaluó la función renal en ambos grupos, mediante la medición de creatinina sérica, cistatina C y estimación de tasa filtrado glomerular (ml/min/1.73m²) en los cuales no se presentó ninguna diferencia estadísticamente significativa . Sin embargo cuando se comparan en sub grupos los efectos de la DSR se demostró que existe una tendencia a favor de la DSR en aquellos paciente con una tasa de filtrado glomerular estimada mayor a 60 ml/min/1.73m² (-5.22 [95% IC -10.51-0.06] p= 0.04). Se demostró también que no existe ningún efecto de la DSR sobre los niveles de Hb1Ac, en comparación de la medición basal a los seis meses.⁴⁰

Se deberá tomar a consideración que en algunos de los grupos analizados si se demostraron efecto benéfico a favor de la DSR; tal es el caso cuando se realiza una evaluación en base a la raza en la cual aquellos pacientes que no son de raza negra (DSR

n=264 y procedimiento ficticio n=120) y demostraron respuesta a favor del control de la PA posterior a la DSR (-6.63 [95% IC -11.81 a -1.44] p=0.01)⁴⁰; esto se debe tomar a favor ya que en nuestro medio la prevalencia de pacientes de raza negra es baja.

Algunas de las explicaciones a las cuales se puede atribuir los resultados tan contradictorios en relación a los dos ensayos previamente publicados (Symplicity HTN1 & 2) y este último (Symplicity HTN -3).

Estas se puede atribuir a que los ensayos previos no tenían distribución al azar, además de que la comparación de resultados fue realizada con reportes históricos por ausencia de un grupo control, lo que puede dar la falsa impresión de la efectividad de un tratamiento. También se ha atribuido que en ausencia de un grupo control, el efecto de un tratamiento puede ser resultado de la participación en el ensayo *per se* esto es; que se logre una disminución de la PA debido al mejor cuidado de los pacientes y a un incremento en la adherencia a la terapia como resultado de la vigilancia estrecha propia del ensayo.^{15, 31, 41, 42,}

La efectividad del procedimiento se puede ver afectada por la curva de aprendizaje de los operadores quienes realizaron las intervenciones, sin embargo todos los procedimientos fueron supervisados; sin embargo al momento de analizarlo no se observó ninguna diferencia cuando se compararon aquellos operadores con más de 5 procedimientos realizados en comparación con aquellos que realizaron menos de 5 procedimientos; asimismo se compararon los resultados de aquellos operadores con más de 5 procedimientos y no existió diferencia significativa entre las primeras intervenciones realizadas en comparación con las últimas realizadas por ellos mismos.^{42, 43, 44}

En relación a este último punto no se realizó ninguna medición directa que evalúe la efectividad de la denervación, ya que no existe prueba que pueda ser utilizada fácilmente en estudios de gran tamaño; sin embargo el catéter Symplicity tiene un sistema integrado el cual puede determinar con certeza la cantidad de energía emitida; de tal manera que mediante angiografía se pueden observar muescas en las arterias renales posterior al tratamiento secundarios a espasmo arterial, el cual se cree que es el efecto biológico de la energía emitida directamente sobre la arterial.^{42, 43, 44}

Por lo que se concluyó que la DSR mediante el catéter Symplicity es seguro con una tasa de eventos adversos baja, sin embargo no se demostró un efecto benéfico directo sobre el control de la PA; se deberá tomar a consideración que aun no existen reportes de los efectos a largo plazo de este procedimiento. Se requiere mayor información basada en ensayos clínicos para evaluar métodos alternativos de lograr DSR con el fin de lograr un control adecuado de la PA en pacientes con HAS-R.^{15, 44, 45, 46}

La experiencia en nuestro país inició en octubre del año 2011; la primera DSR guiada por catéter fue realizada en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. La particularidad de este caso radica que en esta época no se tenía a la disposición en nuestro país el catéter diseñado específicamente par DSR y se llevo a acabo médiate un catéter de ablación diseñado para procedimientos de electrofisiología adaptado para este procedimiento (catéter Celsius® ThermoCool® de 7F y 115 cm de longitud, con electrodo distal de 3.5 mm de longitud, lumen para irrigación continua por orificios dístales, con curvatura controlada por el operador), además otro punto a destacar es que dicho procedimiento se llevo a acabo en una paciente que por cuyas características anatómicas en cuanto a las arterias renales corresponde, cumplía con los criterios de exclusión de todos los protocolos previamente publicados (longitud de arterias renales de 8mm). Los resultados demostraron que a los 30 días el MAPA documentó una PA promedio global de 151/92 mmHg (reducción de 35 mmHg para la PA sistólica y de 26 mmHg para la PA diastólica). Sin ningún evento adverso documentado.⁴⁷

Justificación

Son necesarias nuevas terapias alternativas al tratamiento farmacológico para el adecuado control de la presión arterial sistémica en pacientes con hipertensión arterial esencial de difícil control, con el fin de disminuir o evitar las complicaciones a largo plazo secundarias al descontrol hipertensivo además de intentar disminuir el costo a largo plazo del tratamiento antihipertensivo con el uso de múltiples fármacos.

Hasta el momento no existen en nuestro país reportes de este procedimiento en pacientes mexicanos utilizando el catéter diseñado específicamente para la DSR (Symplicity); por lo tanto será importante valorar la respuesta clínica en base al control de la presión arterial en pacientes de nuestro país; ya que como se evidenció en el Symplicity HTN -3 posiblemente aquellos pacientes que no son de raza negra tendrán una mejor respuesta a esta intervención.

Es importante conocer los resultados y evaluar las diferencias entre aquellos pacientes que son sometidos a DSR posterior a la selección realizada por una unidad multidisciplinaria especialista en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica en relación con aquellos pacientes que son elegidos únicamente por médicos cardiólogos.

Objetivos

Primarios:

1) Evaluar la eficacia de la DSR a través de la disminución de la presión arterial tanto sistólica como diastólica, de forma sostenida a los 3 meses, 6 meses y 12 meses valorados mediante la medición de la presión arterial en consultorio y en base al monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA).

2) Valorar la seguridad de la DSR mediante la ausencia del compuesto de eventos cardiovasculares adversos (complicaciones vasculares, disminución del filtrado glomerular, choque o muerte) o complicaciones en sitio de punción.

Secundarios:

1) Describir la ocurrencia individual de cada uno de los eventos adversos considerados dentro del compuesto de los eventos cardiovasculares adversos (complicaciones vasculares, disminución del filtrado glomerular, choque o muerte) o complicaciones en sitio de punción.

Material y métodos

Estudio clínico, descriptivo, retrolectivo.

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años y menores de 80 años de edad, con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica de difícil control que tengan un control antihipertensivo subóptimo. Se considera como paciente de difícil control aquel que este tratado con ≥ 3 fármacos antihipertensivos (incluyendo un diurético). Se considera control antihipertensivo subóptimo cuando las cifras de presión arterial en tres o más tomas en diferentes momentos sean: sistólica ≥ 140 mmHg y/o diastólica ≥ 90 mmHg.

Criterios de exclusión:

Pacientes con hipertensión arterial secundaria. Pacientes con arterias renales con diámetro menor a 3 mm, aquellos con antecedente de Insuficiencia cardiaca congestiva no compensada, pacientes con enfermedades cuya expectativa de vida sea menor a 6 meses, pacientes que por cualquier motivo no sea factible continuar con un seguimiento clínico, así como aquellos que no cuentan con consentimiento informado por escrito.

Todos los pacientes incluidos cuentan con un consentimiento informado por escrito aceptando su participación en el estudio.

A todos los pacientes se les realizó inicialmente un monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) de 24 horas y estudios de laboratorios para evaluación desde el punto de vista metabólico (*glucosa, nitrógeno uréico en sangre, creatinina, biometría hemática completa y electrolitos séricos*). Se estimó la tasa de filtrado glomerular en base de la fórmula **CKD-EPI** (TFG = $141 \times \min(\text{CrS}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{CrS}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993 \text{ edad} \times 1.018$ [si es mujer]⁴⁸). Posterior a dos semanas de completada la evaluación se realizó la DSR (*procedimiento véase adelante*).

Descripción del procedimiento de la denervación simpática renal

El procedimiento se llevó a cabo en una sala de hemodinámica, con asistencia de un equipo de fluoroscopia. Bajo anestesia general balanceada a base de midazolam y fentanilo, con el paciente en decúbito, se realizó asepsia y antisepsia de la región inguinal derecha y con aplicación de anestesia local, posteriormente se empleó técnica de Seldinger modificada para punción de la arteria femoral y se colocó un introductor 6 fr de 11 cm.

En primer instancia, guiado por angiografía fluoroscópica, se introdujo un catéter Pigtail con el cual se realizó angiografía de aorta abdominal con el fin de realizar evaluación de la anatomía de las arterias renales.

En este orden, se retiró catéter Pigtail y se introdujo catéter con guía Cobra 6 fr a través del cual se avanzó el sistema de DSR **Symplicity**® a nivel de una de las dos arterias renales, se realizaron de 5 a 6 ablaciones con radiofrecuencia en sentido circunferencial en diferentes sitios de la arteria (incluyendo la porción proximal, media y distal) previo a la bifurcación de la arteria renal.

El procedimiento se realizó con anticoagulación parenteral, administrando 5000 UI de heparina no fraccionada. Cada sesión de radioablación tuvo una duración aproximada de 120 segundos con una energía de 8 watts, manteniendo una temperatura del sistema entre 36 y 39° C y una impedancia promedio de 120 ohms. Una vez concluida la aplicación de ablaciones en la primera arteria renal se repitió el procedimiento en la arteria renal contralateral.

Posterior a la radioablación en ambas arterias se realizó aortografía abdominal de forma selectiva de las arterias renales para descartar complicaciones vasculares a este nivel, posteriormente se retiró el catéter junto con el sistema de ablación **Symplicity**®.

Se retiraron ambos introductores con compresión manual con colocación de Angioseal 6 Fr y posteriormente se dejó una pesa de arena sobre el sitio de punción durante cuatro horas, con el paciente en decúbito dorsal.

Todos los pacientes permanecieron en vigilancia hospitalaria al menos 24 horas posterior al procedimiento.

Seguimiento

El seguimiento fue realizado principalmente en el consultorio de la unidad multidisciplinaria (cardiología y nefrología). Se realizó evaluación de seguimiento y control de la PA, con medición de PA en el consultorio y con MAPA complementado con estudios de laboratorio para seguimiento desde el punto de vista metabólico a los 30 días, 3 meses, 6 meses. Durante el estudio de manera inicial, la intención era de no realizar modificaciones en la terapia antihipertensiva .

El análisis estadístico de los datos obtenidos se realiza con el programa SPSS V16.0, los resultados son presentados en valores de media (variables continuas) y desviación estándar (variables discretas). Las cifras de la presión arterial previo a la radioablación renal y posterior a esta fueron comparadas, debido al número de la muestra, utilizando la prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras pareadas. Se utilizó la versión de dos colas con un punto de corte con valor de P de <0.5 para significancia estadística en todas las comparaciones.

Resultados

Se ha incluido seis pacientes para protocolo de DSR en nuestro instituto, a continuación se mostrarán las características generales de la población evaluada.

Tabla 1.- Características basales de pacientes que son sometidos a DR	
Edad (años)	55 +/- 14.7
Masculino	50%
IMC	35.3 +/- 9.1
Enfermedades concomitantes	
• <i>Tabaquismo</i>	2 (33%)
• <i>Diabetes mellitus 2</i>	2 (33%)
• <i>Dislipidemia</i>	4 (67%)
• <i>SAHOS</i>	4 (67%)
• <i>Obesidad</i>	5 (83%)
• <i>ERC</i>	5 (83%)
TFG (CKD-EPI) /Creatinina	61.2 +/- 31.5 / 1.3mg/dl +/- 0.62
Frecuencia cardiaca PA oficina	80 LPM +/- 11.2
PAS basal	167 +/- 13
PAD basal	101 +/- 7
MAPA	
• <i>Diurna</i>	148/93mmHg +/- 10/7mmHg
• <i>Nocturna</i>	131/80mmHg +/- 8.8/4.8mmHg
• <i>24 hrs</i>	140/87mmHg +/- 12.3/9.3mmHg
Numero de fármacos antihipertensivos	4.8
Tipo de fármacos	
• <i>IECA</i>	2 (33%)
• <i>ARA</i>	6 (100%)
• <i>AA</i>	1 (16%)
• <i>Calcio bloqueadores</i>	6 (100%)
• <i>Diurético</i>	6 (100%)
• <i>Beta bloqueadores</i>	5 (83%)
• <i>Alfa bloqueadores</i>	4 (67%)

Abreviaciones: IMC índice de masa corporal, SAHOS síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño, ERC enfermedad renal crónica, TFG tasa de filtrado glomerular, PA presión arterial, PAS presión arterial sistólica, PAD presión arterial diastólica; MAPA monitoreo ambulatorio de la presión arterial; IECA inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ARA antagonistas del receptor de angiotensina; AA antagonistas de aldosterona.

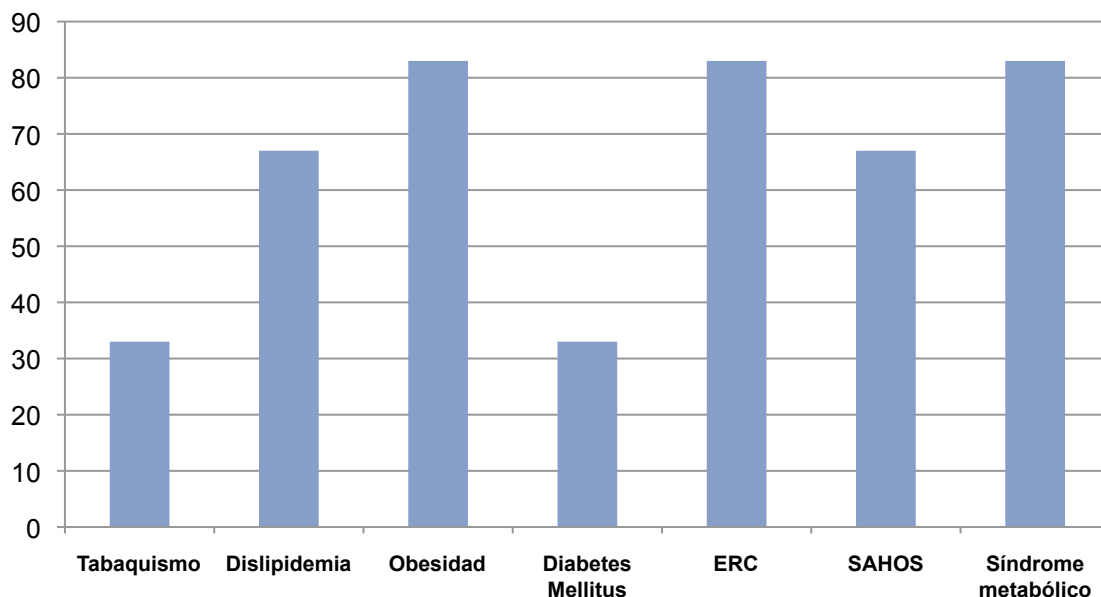


Figura 1.- Enfermedades concomitantes

Abreviaciones: SAHOS síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño, ERC enfermedad renal crónica,

Se evaluaron seis pacientes los cuales el 50 % son masculinos. De los pacientes evaluados presentan un índice de masa corporal (IMC) promedio que indicó que se tratan de pacientes con obesidad clase I-II en el 83%; asimismo de los pacientes evaluados el 67% tienen diagnóstico de SAHOS; de la población general evaluada el 83% de los pacientes cumplen con los criterios de organización mundial de la salud (OMS) para síndrome metabólico; lo cual correlaciona con lo previamente expuesto, acerca de los efectos cardiometabólicos como factores desencadenantes y exacerbantes del descontrol hipertensivo. De los pacientes evaluados con diagnóstico de diabetes mellitus 2, la Hb1Ac promedio fue de 8.08%

A todos los pacientes se les catalogo con HAS-R, en base a la definición de HAS-R previamente expuesta. Se les realizó medición de PA en consultorio en un mínimo de tres ocasiones y se utilizó el promedio de las últimas dos visitas a consultorio, esto con el fin de disminuir el efecto de bata blanca; con una PA basal de 167/101mmHg +/- 13/7mmHg. De manera inicial a todos los pacientes se les realizó MAPA; en el cual se encontró que el promedio de la PAS diurna es de 148 mmHg (+/- 10.1 mmHg), PAD diurna 93.8mmHg (+/-

7.6mmHg), PAS nocturna de 131mmHg (+/- 8.8mmHg) PAD nocturna 80.6 (+/- 4.82mmHg) , con una carga hipertensiva promedio de 88.2% (+/- 43.1) para la PAS y de 76.98 % (+/- 16.78) para la PAD. En base a lo previo se observó que el 33% de los pacientes no presentan depresión nocturna de la presión arterial (*non dipper*). El promedio de la cifras de PA en el MAPA corroboró que la elección de los pacientes realmente fueran pacientes con HAS-R , con PA basal de 140/87mmHg (+/- 12.3/9.3mmHg).

En cuanto a la evaluación de la función renal de manera inicial, se presentó una TFG promedio de 61.2 ml/min +/- 31.5 ml/min; sin embargo, el 50% de los pacientes evaluados presentan una TFG menor a la permitida en los ensayos multicéntricos previamente mencionados, en los cuales excluyen a pacientes con TFG <45ml/min/1.73m² (en base a la fórmula modificada para la dieta, MDRD); por ser considerada como una causa de hipertensión arterial secundaria. Sin embargo, en base a la definición de ERC emitida por KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), el 83% de los pacientes entrarían en esta clasificación, además 40% de los pacientes con ERC evaluados, se clasifican, en base a la albuminuria, como KDIGO A3 (índice proteinuria creatinuria >300mg/g). Es importante mencionar que el 16% de los pacientes evaluados tiene función renal conservada y sin deterioro asociado; con lo que evaluaremos la evidencia previamente publicada en relación de la tendencia benéfica de la DSR en pacientes con TFG conservada.

En cuanto a la evaluación de causas secundarias de HAS de los pacientes evaluados el 100% de los pacientes tienen evidencia por imagen (aortografía) en relación a la integridad y permeabilidad anatómica de las arterias renales; en las cuales no se evidenció anomalía anatómica o contraindicación para realizar DSR; con un promedio de diámetro de arteria renal derecha de 7mm y arteria renal izquierda de 7mm; promedio de longitud para arteria renal derecha de 31mm y arteria renal izquierda de 33mm. En el 83% de los pacientes se les realizó estudio imagenológico abdominal (ultrasonografía o tomografía computada) con el fin de descartar lesiones en parénquima renal o tumores renales o suprarrenales; de los cuales en ninguno se evidenció daño estructural relevante.

En el 33% de los pacientes evaluados se descartó hiperaldosteronismo primario, en base a la medición de actividad de renina plasmática y concentración de aldosterona plasmática (PAC/PRA) y en el 16% se solicitaron medición de metanefrinas fraccionadas en orina y libres en suero, por ser de alto riesgo, con reporte negativo para feocromocitoma e hiperaldosteronismo.

Se realizó ecocardiograma transtorácico, en el 83% de los pacientes; el cual en el 100% de estos, se identificó cardiopatía hipertensiva (hipertrofia con remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo), característicamente ninguno con compromiso en la función ventricular y en el 40% de los casos con probable hipertensión arterial pulmonar (PSAP >30mmHg). En cuanto a otras enfermedades asociadas evaluadas, encontramos que en el 33% de los casos los pacientes tienen diagnóstico de lupus eritematoso generalizado (con nefropatía lúpica) y en el 16% (1 paciente) tiene antecedente de nefrectomía unilateral por carcinoma de células claras de riñón.

Lo que indica que existen otras entidades y/o factores asociados en el 50% de nuestros pacientes que pueden perpetuar el daño endotelial y así mantener cifras de PA fuera de meta, además del impulso adrenérgico como factor primordial para el descontrol hipertensivo.

El número de fármacos utilizados para el control de la PA fue de 4.8 (+/-0.8); el 100% de los pacientes utilizó diuréticos, en el 83% se utilizaron β bloqueadores, en el 33% se utilizaron IECA,; el 100% utilizaron ARA, en el 67% α antagonistas, en el 17% antagonistas de aldosterona y en el 100% se utilizaron calcio antagonistas. De manera inicial en el 50% de los pacientes se utilizaron antagonistas de aldosterona para descartar pseudorresistencia, sin embargo por efectos adversos (hiperkalemia) se tuvo que suspender; todo esto dentro del periodo previo a la evaluación previo a realizar la DSR. El 33% de los pacientes utilizó 4 fármacos, el 50% utilizó 5 fármacos y el 17% de los pacientes utilizó 6 fármacos antihipertensivos.

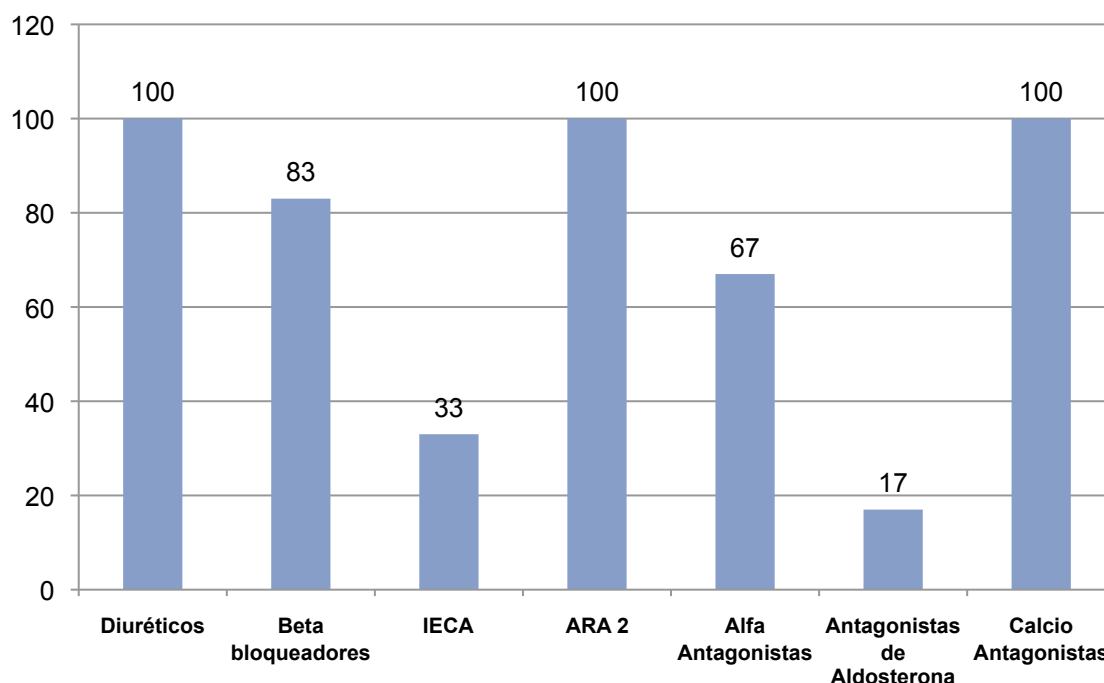


Figura 2.- Fármacos utilizados

Abreviaciones: IECA inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ARA antagonistas del receptor de angiotensina; AA antagonistas de aldosterona.

La respuesta de la DSR evaluada con la medición de la PA en consultorio, fue evaluada de manera basal, a los 3 meses, 6 meses, 12 meses y aunque no era parte del objetivo primario del seguimiento se completó evaluación a los 18 meses en tres pacientes. Se compararon todos los pacientes con los intervalos antes mencionados, excepto una paciente, la cual hasta esta fecha no ha cumplido los 12 meses de seguimiento.

Tabla 2.- Variabilidad de la PA en consultorio										
	Basal		3 Meses		6 Meses		12 Meses		18 Meses	
	<i>PAS</i>	<i>PAD</i>	<i>PAS</i>	<i>PAD</i>	<i>PAS</i>	<i>PAD</i>	<i>PAS</i>	<i>PAD</i>	<i>PAS</i>	<i>PAD</i>
Promedio	167	101.6	150.3	91.3	130.1	84.7	129.4	81.4	136	86
DEVEST	13.2	7	13.8	11.5	10.6	7.5	13.67	12.64	5.29	5.2

Abreviaciones: PAS presión arterial sistólica; PAD presión arterial diastólica. DEVEST desviación estándar

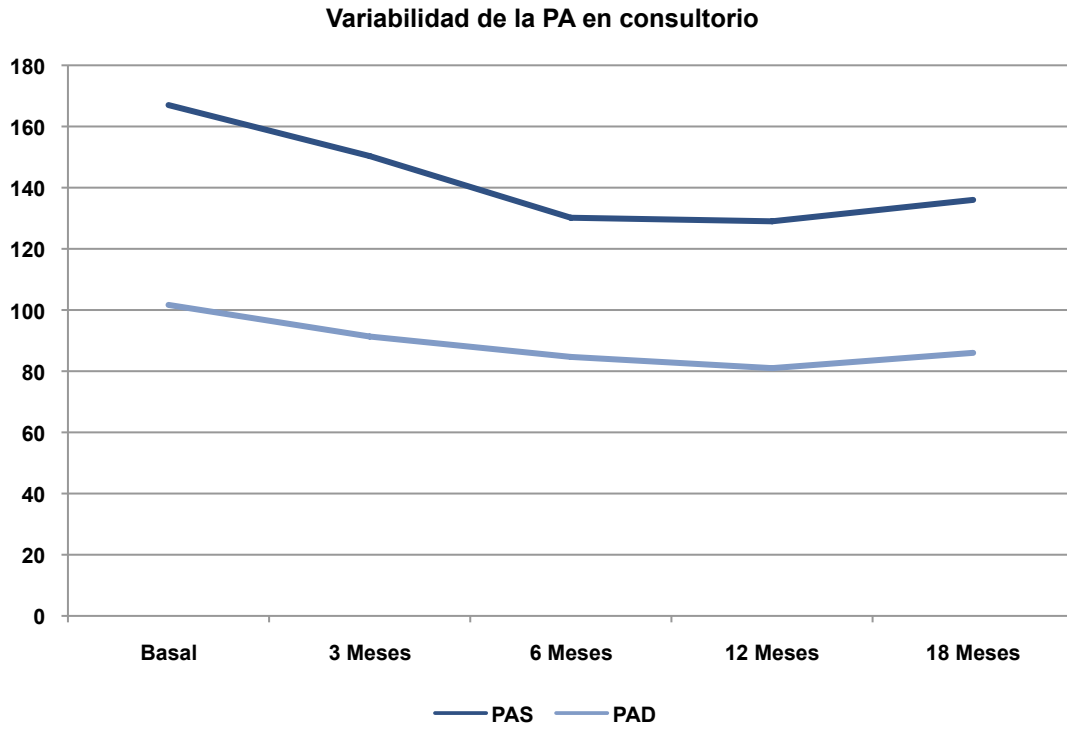


Figura 3.- Variabilidad de la PA en consultorio global

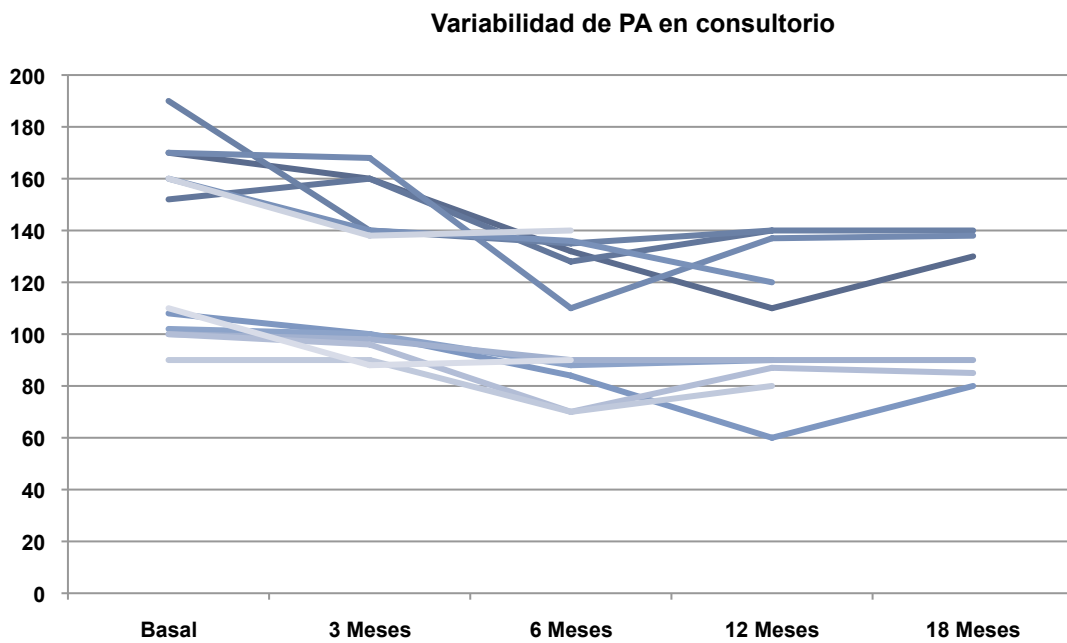


Figura 4.- Variabilidad de la PA en consultorio individual

La variabilidad de la PA en consultorio demostró que los pacientes a quienes se les realizó DSR presentaron una reducción de la PAS promedio a 3 meses de 16.66 mmHg (10.2%), a 6 meses de 36.83 mmHg (22%), a 12 meses de 39 mmHg (23%) y aquellos pacientes que continúan seguimiento a los 18 meses de 41 mmHg (23.2%). Esto indica que la variabilidad de la PAS en consultorio 6 meses posteriores a la DSR tiene un valor de W de 0 ($p < 0.05$) con una diferencia promedio de 39; siendo esta reducción estadísticamente significativa.

En relación a la PAD, la reducción promedio a los 3 meses fue de 10.3 mmHg (10.5%), a los 6 meses 17 mmHg (16.8%), a 12 meses de 18.6 mmHg (18.6%) y a 18 meses 16.6 mmHg (16.2%); con valor de W de 0 ($p < 0.05$), con una diferencia promedio de 13.67, presentando una reducción de la PAD en consultorio posterior a 6 meses de la DSR estadísticamente significativa.

En los pacientes con función renal conservada, se mantuvo la tendencia previamente mencionada en los ensayos publicados⁴⁰; documentándose una reducción a los 6 meses de la PAS promedio de 31 mmHg (+/-9.8mmHg) (36%) y para la PAD una reducción promedio de 19mmHg (+/-7.07mmHg) (41.7%). En comparación con los pacientes con TFG<45ml/min, la reducción de la PAS a los 6 meses posteriores a la DSR fue de 39.75mmHg (+/-28.1mmHg) (23.6%) y para la PAD la reducción fue de 16 mmHg (+/-11.3mmHg) (16%). Demostrando de esta manera la tendencia benéfica de la DSR para los pacientes con función renal conservada.

La respuesta de la DSR evaluada con la medición mediante el MAPA, se realizó de manera basal, a los 3 meses, 6 meses, 12 meses y fuera del objetivo primario de seguimiento se completó evaluación a los 18 meses en un paciente. Al igual que con la variabilidad de la PA en consultorio, la comparación en el MAPA se realizó en todos los pacientes, excepto una paciente, la cual no acudió a seguimiento de 3 meses.

Tabla 3.- Variabilidad de la PA en MAPA										
	Basal		3 Meses		6 Meses		12 Meses		18 Meses	
	<i>PAS</i>	<i>PAD</i>	<i>PAS</i>	<i>PAD</i>	<i>PAS</i>	<i>PAD</i>	<i>PAS</i>	<i>PAD</i>	<i>PAS</i>	<i>PAD</i>
Promedio	144	87.5	146.6	86.83	135	81.2	127.75	79	112	69
DEVEST	7.56	10.29	18.59	9.94	20.16	8.7	18.7	16.21		

Abreviaciones: PAS presión arterial sistólica; PAD presión arterial diastólica. DEVEST desviación estándar

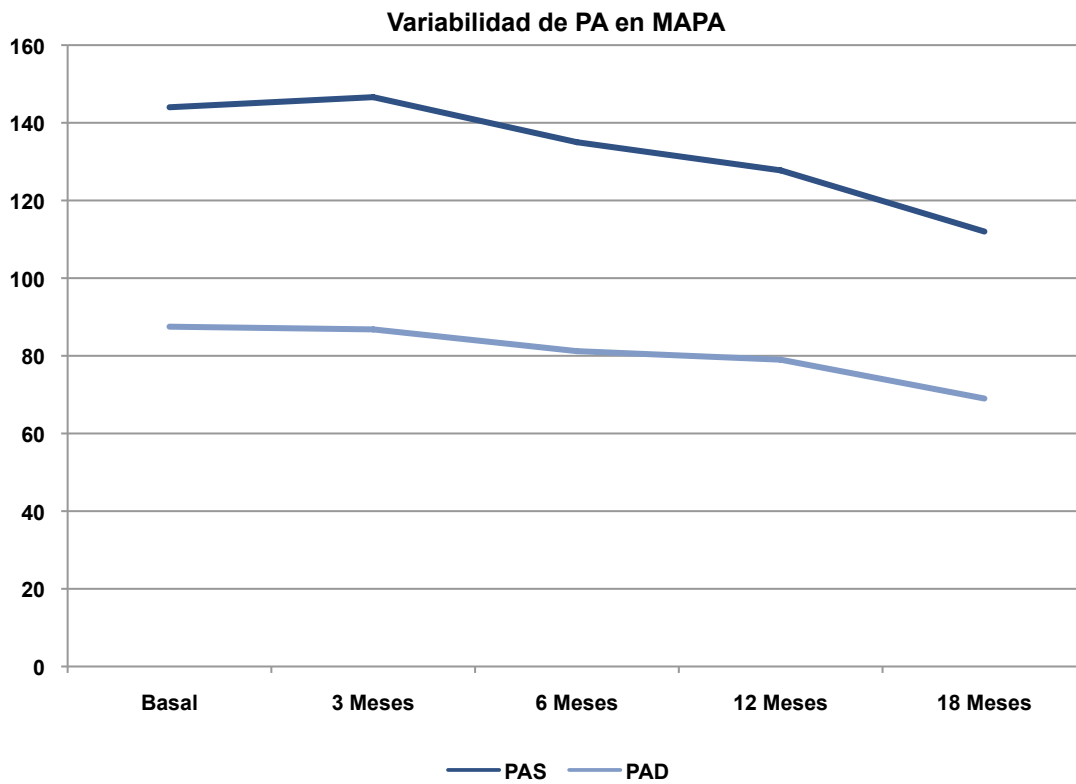


Figura 5.- Variabilidad de la PA en MAPA global

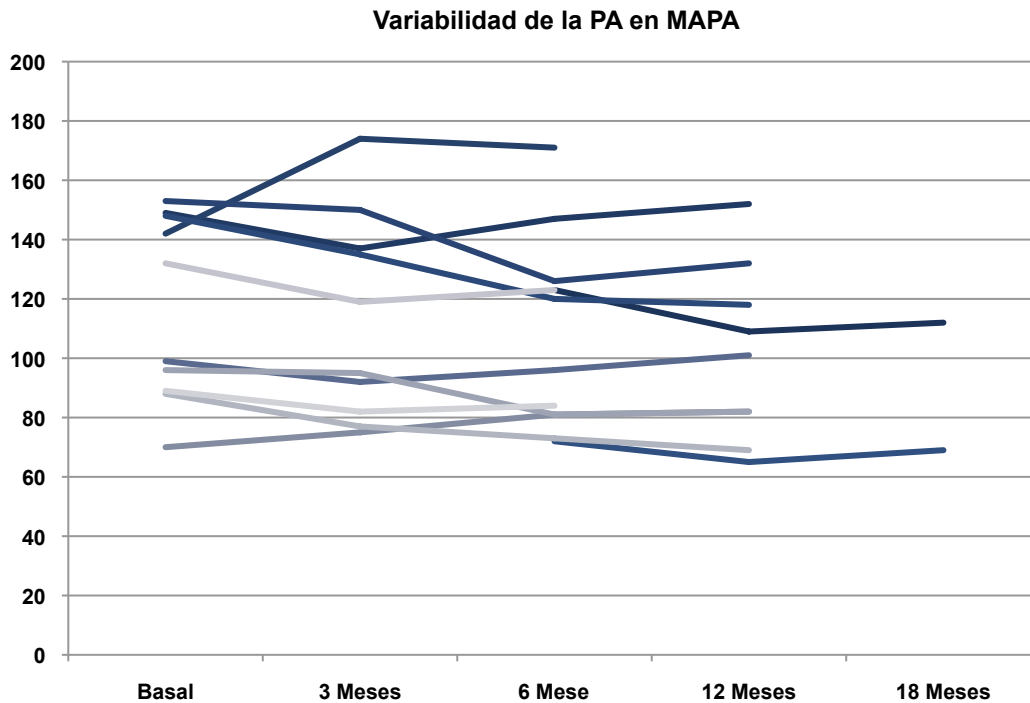


Figura 6.- Variabilidad de la PA en MAPA individual

La variabilidad de la PA en MAPA demostró que los pacientes a quienes se les realizó DSR el promedio de la PAS a los 3 meses no presentó reducción sino al contrario presentó una variabilidad de -2.66 mmHg, a los 6 meses presentó una reducción de 9 mmHg (6.3%), a 12 meses de 19.75 mmHg (13.4%) y en el pacientes que continuó en seguimiento a los 18 meses de 28 mmHg (20%).

Esto indica que la variabilidad de la PAS a los 6 meses en el MAPA posterior a la DSR tiene un valor de W es de 6 ($p < 0.05$) con una diferencia promedio de -3; siendo esta reducción no estadísticamente significativa.

Para la PAD la reducción a 3 meses es de 0.66 mmHg (0.9%), 6 meses de 6.33 mmHg (7.4%), a 12 meses de 12.5 mmHg (13.7%) y a los 18 meses en el paciente evaluado de 14 mmHg (16.9%); el valor de W es de 3.5 ($p < 0.05$), con una diferencia promedio de -8.5; siendo esta una reducción de la PAD en MAPA no estadísticamente significativa. .

Mediante el MAPA se evaluó el porcentaje de tiempo que la PA se mantuvo por arriba de las cifras establecidas como meta para las diversas entidades clínicas; esto en relación directa con el riesgo cardiovascular. A continuación se mostrarán las diferencias de la carga hipertensiva registradas mediante al MAPA.

Tabla 4.- Variabilidad de la carga hipertensiva										
	Basal		3 Meses		6 Meses		12 Meses		18 Meses	
	<i>PAS</i>	<i>PAD</i>	<i>PAS</i>	<i>PAD</i>	<i>PAS</i>	<i>PAD</i>	<i>PAS</i>	<i>PAD</i>	<i>PAS</i>	<i>PAD</i>
Promedio	88.2	76.98	79.5	76.15	44.1	45.9	38.8	39.08	1.3	1.3
DEVEST	43.1	16.78	49.8	23.44	34.4	29.89	41	43.88		

Abreviaciones: PAS presión arterial sistólica; PAD presión arterial diastólica. DEVEST desviación estándar

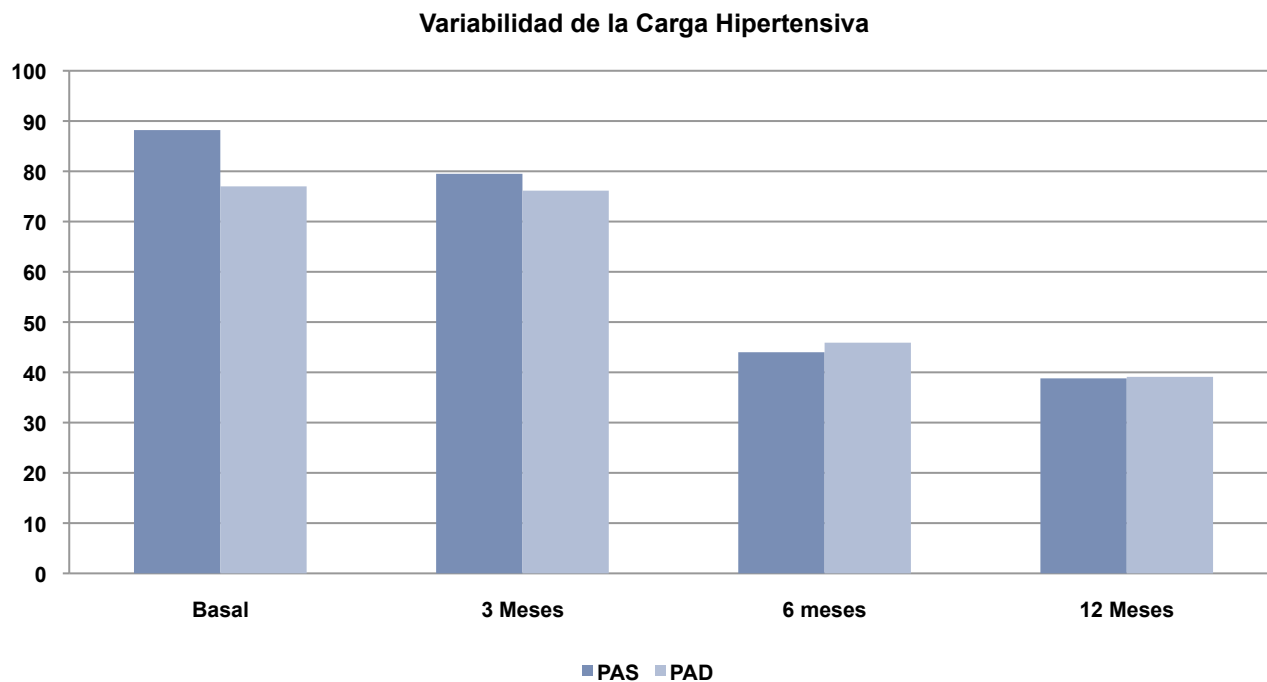


Figura 7.- Variabilidad de la carga hipertensiva

La variabilidad de la carga hipertensiva se evaluó en relación a la carga hipertensiva basal y en comparación con los 3, 6 y 12 meses; en base a esto se encontró que el promedio de la carga hipertensiva para la PAS basal fue de 88.2%, con una reducción a los 3 meses a 79.5% (9.9%), a los 6 meses 44% (50.2%) y a los 12 meses de 38.8% (56.1%). El promedio de la carga hipertensiva para la PAD basal fue de 77% con una reducción a los 3 meses a 76.15% (1.2%), a los 6 meses a 45.9% (40.4%) y a los 12 meses a 39.1% (49.3%).

En base a lo previo se observó una reducción estadísticamente significativa de la carga hipertensiva de la PAS a los 6 meses con un valor de $W=0$ ($p < 0.05$) con una diferencia promedio de -1.68; de igual manera la reducción de la carga hipertensiva de la PAD fue estadísticamente significativa a los 6 meses con un valor de $W= 0$ ($p < 0.05$) con una diferencia promedio de -15.83.

Al momento de evaluar la variabilidad de la PA en MAPA se observó, aunque no fuera uno de los objetivos primarios del presente análisis, que de manera basal el 67% de los pacientes presentaron depresión nocturna de la PA y el 33% no; sin embargo 6 meses posteriores a la DSR el porcentaje de pacientes que presentaron depresión nocturna de la PA incrementó a 83% y el porcentaje de pacientes que continuaron sin depresión nocturna fue el 17%.

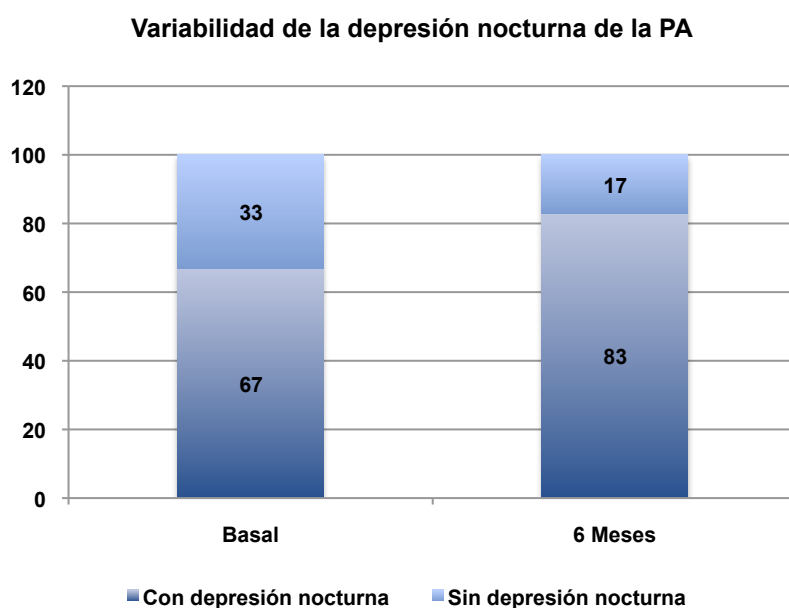


Figura 8.- Variabilidad de la depresión nocturna de la presión arteria

A continuación se presentará el porcentaje de lecturas efectivas del MAPA y su comparación de manera basal, 3 meses , 6 meses y 12 meses.

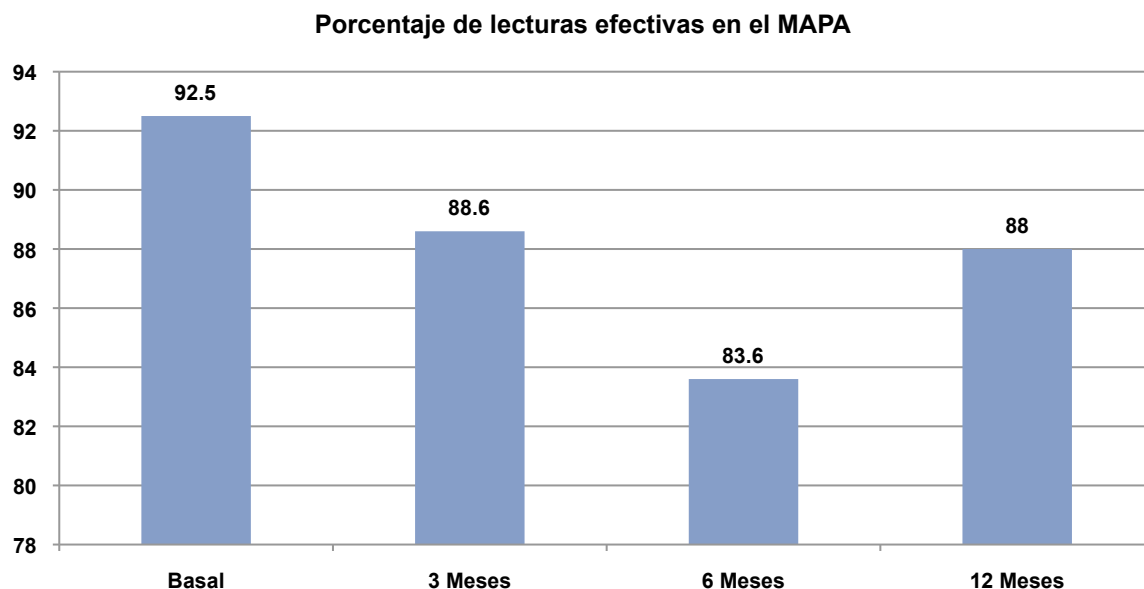


Figura 9.- Porcentaje de lecturas efectivas en el MAPA

En algunos de los ensayos publicados previamente expuestos evalúan el comportamiento de la frecuencia como un subrogado de la actividad simpática, previo a la DSR y posterior a esta.

La frecuencia basal de la población evaluada es de 80 lpm+/- 11.2. La frecuencia cardiaca promedio a los 6 meses fue de 73.83 , una reducción de 6.16 lpm (7.75%); con lo que se obtuvo un valor de W=5 con una diferencia promedio de -23; presentando una reducción no estadísticamente significativa de la frecuencia cardiaca.

Tabla 5.- Variabilidad de la frecuencia cardiaca

	Basal	3 Meses	6 Meses	12 Meses	18 Meses
Promedio	80	72.5	73.8	79	73.3
DEVEST	11.2	6.16	14.79	14.8	16

Abreviaciones: DEVEST desviación estándar

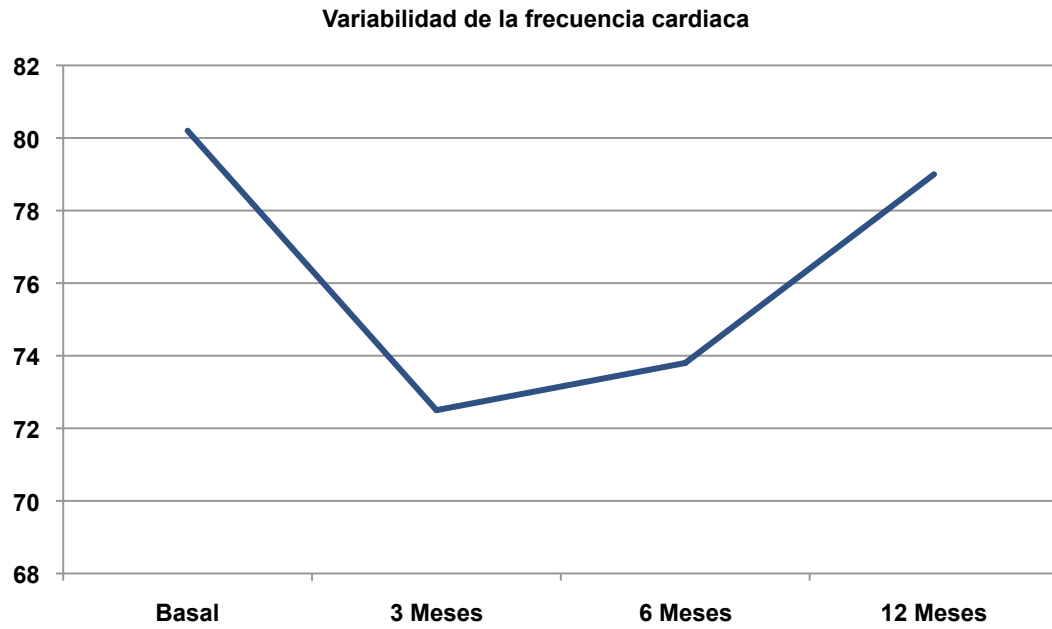


Figura 10.- Variabilidad de la frecuencia cardiaca global

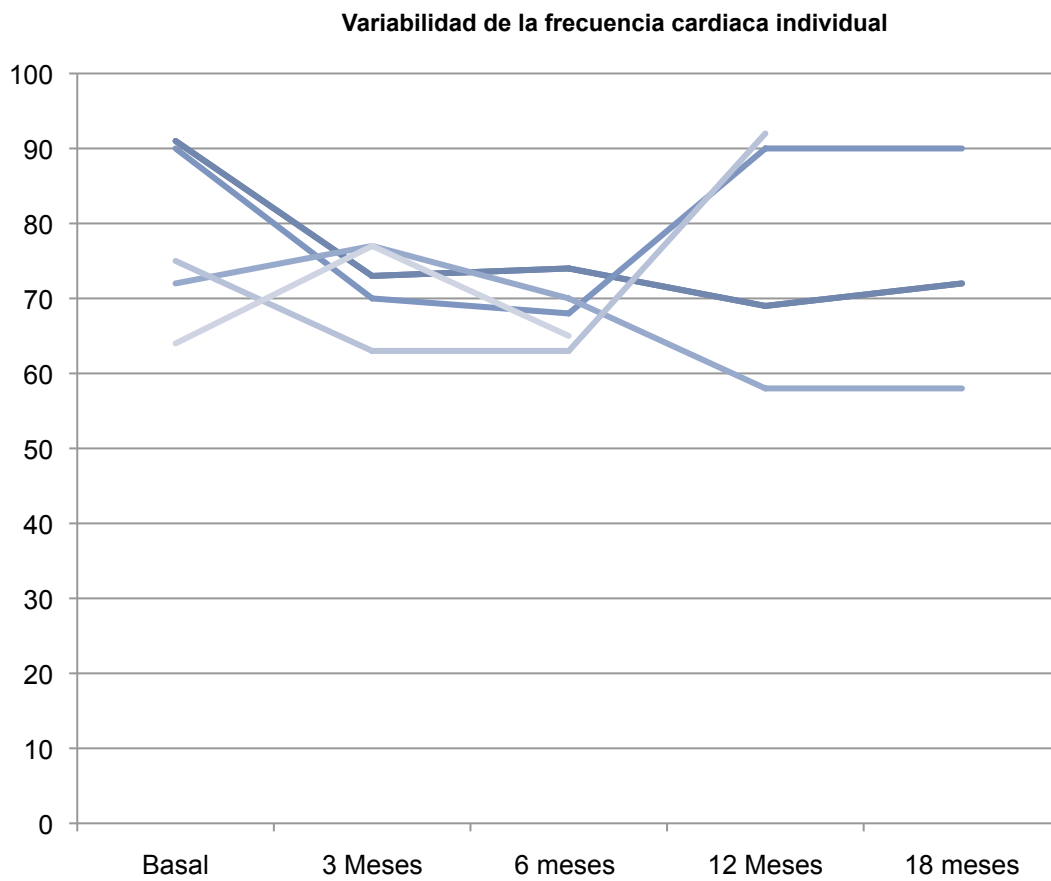


Figura 11.- Variabilidad de la frecuencia cardiaca individual

En relación al procedimiento, la cantidad de medio de contraste utilizada en promedio fue de 144.16 ml (+/-73.9 ml) una vez realizada la aortografía y se evaluaron las arterias renales descartando contraindicaciones para el procedimiento, se realizaron las radioablaciones en cada arteria renal en sentido circunferencial de lo distal hacia lo proximal, el promedio de ablaciones aplicadas para la arteria renal derecha fue de 6.1 ablaciones y para la arteria renal izquierda fue de 5.1 ablaciones. La duración del procedimiento promedio fue de 77 minutos.

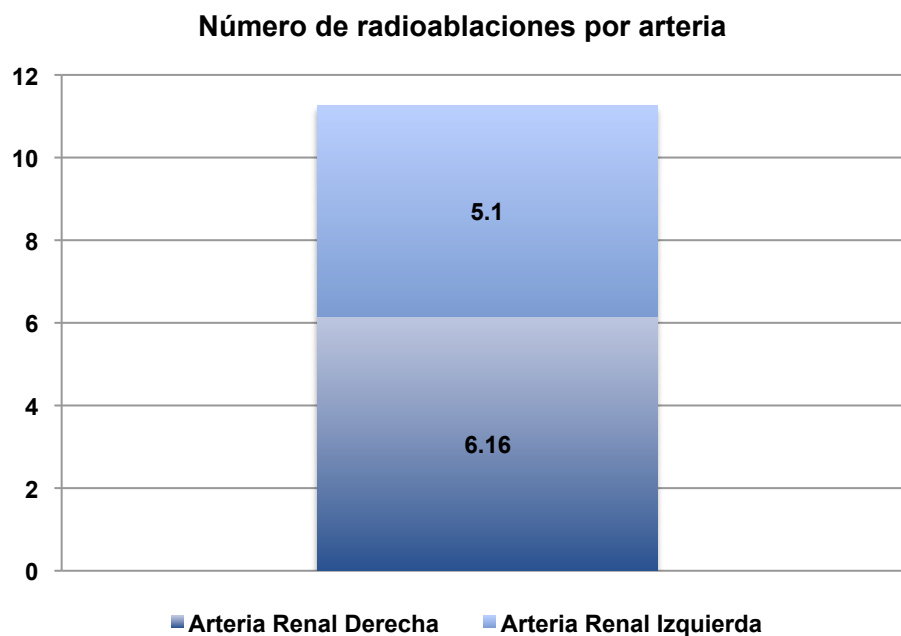


Figura 12.- Número de ablaciones por arteria renal

En cuanto al objetivo secundario, los eventos adversos definidos dentro del compuesto cardiovascular, ningún paciente presentó lesión renal asociada al medio de contraste, evaluados clínicamente y mediante cifras de hemoglobina y creatinina a los 5 días posteriores del procedimiento; ningún paciente presentó espasmo de la arteria renal, disección o alguna otra alteración anatómica renal. No se presentaron complicaciones en el sitio de punción, sangrado mayor, choque o muerte.

Discusión

Los hallazgos previamente expuestos no distan mucho de los resultados publicados en los múltiples ensayos clínicos de la seguridad y eficacia de la DSR en pacientes con HAS-R. Como es evidente el comportamiento de la PA cuando es estimada en consultorio tiene una reducción posterior a la DSR; el efecto máximo se observó a los 6 meses y se mantiene de esta manera, con variaciones no significativas durante 12 y 18 meses. De igual manera, el efecto de la DSR tiene mayor impacto sobre la reducción de la PAS que la PAD (22% vs 16.8%).

En relación con los pacientes con enfermedad renal crónica, observó que la tendencia de la DSR en tener mayor efecto benéfico en pacientes con función renal conservada se mantuvo, ya aquellos con compromiso o deterioro de la función renal ($TGF < 45 \text{ ml/min.}$) presentaron una reducción del 12.4% mayor para la PAS y del 25 % para la PAD; lo que de cierta manera nos puede reflejar los efectos del mayor daño endotelial que los paciente con ERC tienen.

El MAPA es una de las herramientas estándar para la evaluación del comportamiento de la PA con la mayor precisión disponible. Lo que mostró el MAPA en nuestros pacientes fue una reducción no significativa de PA. Sin embargo, la incompatibilidad de los resultados en relación al monitoreo de la PA en consultorio es multifactorial. En primera instancia el porcentaje de lecturas efectivas del MAPA disminuyó un 9% en comparación de la basal a los 6 meses, teniendo este último, un promedio de lecturas efectivas $< 83\%$ lo que hace que la interpretación del MAPA sea poco certera. De igual manera esta diferencia se podría atribuir a sesgos en la estimación de la PA en consultorio; ya que no se estableció el mismo método para la estimación de la PA con el fin de evitar sesgos, además de que pueden traducir que se traten de pacientes con efecto de bata blanca no detectados desde el principio; por última instancia, al igual que en los ensayos clínicos este efecto se podría atribuir al efecto del observador ("efecto Hawthorne") o por efecto placebo; teniendo a consideración que ningún facto es excluyente de otro.

De manera individual, en un paciente, mediante en el MAPA se observó un efecto paradójico de la PA a tres meses posteriores a la DSR con incremento de la PAS 32 mmHg, este efecto fue atribuible a suspensión de la terapia farmacológica posterior al procedimiento. Asimismo, el mismo paciente tuvo que ser excluido de la evaluación por presentar mal apego a la terapia farmacológica e indicaciones médicas, con un porcentaje de lecturas en el MAPA <70% .

Durante el seguimiento se tuvo que realizar modificación a la terapia farmacológica a dos pacientes por repercusión hemodinámica, se modifico de 4 a 3 fármacos antihipertensivos en cada uno; sin presentar alguna complicación cardiovascular asociada. El resto de pacientes se mantuvo sin modificación de la terapia farmacológica.

Por lo tanto, unos de los objetivos primarios de este análisis no se logró, ya que la reducción de la PA mediante el MAPA no fue estadísticamente significativa; corroborando esto con los ensayos clínicos recientemente publicados ^{40, 49}.

Los efectos de la DSR sobre la variabilidad de la carga hipertensiva mostraron una reducción del 50.2% para la PAS y 40.4% para la PAD con significancia estadística para ambas, al igual que la PA en consultorio, con un efecto máximo observado a los 6 meses, manteniéndose hasta los 12 meses. De tal manera que la magnitud del daño a órgano blanco se redujo en un 50% en un lapso de 6 meses.

Un hallazgo relevante fuera los objetivos de estudio establecidos, fue la respuesta de la depresión nocturna de la PA posterior a la DSR; de manera inicial dos de los pacientes evaluados no presentaron depresión nocturna de la PA y 6 meses posteriores a la DSR uno de los pacientes que no tenían depresión nocturna presentó una variabilidad > al 10% de la PA nocturna. El segundo paciente que no presentó depresión nocturna al inicio; cuando se evaluó de forma individual a los 6 meses presentó una variabilidad de la PA nocturna del 7.2%, sin embargo, el MAPA fue suspendido durante el periodo nocturno por el paciente por referir dolor en sitio de brazalete; con lo que presentó un porcentaje de lecturas efectivas limítrofe, 84%.

Por lo tanto los efectos benéficos de la DSR se pueden ver reflejados no solamente en el control de la PA sino también en su papel para reducir el riesgo cardiovascular y el impacto que ejerce la HAS-R sobre los órganos blanco⁵⁰; ya que en base a la reducción significativa de la carga hipertensiva y de la modificación de la depresión nocturna; el pronóstico de acuerdo al riesgo cardiovascular de los pacientes con HAS-R puede ser modificado por esta intervención; sin embargo se requieren más estudios que puedan corroborar este hallazgo.

La respuesta de la frecuencia cardiaca, como un subrogado de la efectividad de la denervación simpática, ha demostrado ser un mal parámetro para valorar esta; que en nuestros pacientes evaluados la variabilidad de la frecuencia cardiaca no fue estadísticamente significativa; por lo que necesitaremos de diseñar nuevas intervenciones para evaluar la función del sistema nervioso autónomo y su comportamiento posterior a la DSR.

Por ultimo, se corroboró lo evidenciado en múltiples ensayos clínicos en relación a la seguridad de este procedimiento; el objetivo secundario definido por el compuesto de complicaciones vasculares (disección de arteria renal, espasmo de la arteria renal), renales (lesión renal inducida por contraste), en sitio de punción (hematoma, hemorragia, formación de pseudoaneurismas), choque o muerte, se cumplió. Demostrando de esta manera la seguridad que este procedimiento confiere.

Conclusiones

Las HAS-R es un problema de salud a nivel mundial , el cual debido a complicaciones a corto y largo plazo las cuales generan altos costos, tanto por el uso y distribución de fármacos para el control de esta y por los costos de atención medica que las complicaciones provocan.

Con el advenimiento de la DSR se generó mucha expectativa y entusiasmo tanto en los médicos como en los pacientes para tener un método con el cual se pudiera controlar la presión arterial de difícil control. Es preciso tener en mente que desde el principio esta estrategia se diseñó como una método para lograr el control de la presión arterial en estos pacientes no como una cura de manera global para la hipertensión arterial sistémica. Sin embargo, actualmente se ha evidenciado que la respuesta clínica a la DSR es multifactorial, e incluso en algunos estudios es inferior al tratamiento médico óptimo.

En base a lo expuesto en ensayos clínicos recientes, el papel de la DSR actualmente esta en duda, sin embargo no se debe considerar como un intento fallido, sino deberá tomar otro rumbo con un enfoque clínico distinto ya que el papel de la DSR en cuanto a generar una reducción de la presión arterial es indudable, sin embargo existen muchos factores los cuales intervienen en el control de la presión arterial; factores internos y externos del paciente.

En base a esto será importante diseñar estudios orientados a la evaluación e identificación del paciente ideal para realizar este procedimiento con el fin de lograr el mayor efecto deseado en cuanto al control de la presión arterial refiere.

Este análisis resulta ser el primero de este procedimiento en nuestro instituto, el cual refleja la primera experiencia de la DSR en pacientes con HAS-R. Si bien tiene ciertos sesgos en cuanto a la elección de los pacientes y de su seguimiento tiene algunos resultados importantes como los sn la reducción significativa de la presión arterial a los 6 meses y de manera estable durante 12 y 18 meses en algunos pacientes.

Con mayor importancia se observó el efecto de la DSR sobre la reducción de la carga hipertensiva y de la depresión nocturna de la PA, proponiendo de esta manera que este procedimiento puede resultar como un factor protector de riesgo cardiovascular a corto plazo;

por el riesgo que tanto el incremento de la carga hipertensiva y la ausencia de depresión nocturna implican .

Se deberán establecer protocolos en orden de evaluará de manera integral a los pacientes con el fin de diagnosticar casos de pseudorresistencia y principalmente con el fin de identificar el paciente ideal para este procedimiento.

Bibliografía

1. Encuesta nacional de salud y nutrición 2012. Hipertensión arterial en adultos mexicanos: importancia de mejorar el diagnóstico oportuno y el control,
2. Giuseppe M, Fagard R, Zannad F, et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology *Journal of Hypertension* 2013, 31:1281–1357
3. Calhoun D, Jones D, Carey R, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment . *Hypertension*. 2008;51:1403-1419.
4. Sarafidis P, Bakris G. Resistant Hypertension *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1749–57
5. Acelajado M, Calhoun D. Resistant Hypertension, Secondary Hypertension, and Hypertensive Crises: Diagnostic Evaluation and Treatment. *Cardiol Clin* ,2010; 28: 639–654
6. Berlowitz D, Ash A, Hickey E, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med*, 1998;339:1957-63
7. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:1981-97.
8. Giuseppe M, Coca A, Chazova, et al. Effects on office and home blood pressure of the lercanidipine-enalapril combination in patients with Stage 2 hypertension: a European randomized, controlled clinical trial .*J Hypertens*, 2014: 32:1700–1707
9. Clement D, De Buyzere M, De Bacquer D, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *New Engl J Med*. 2003; 348: 2407 – 2415.
10. Muxfeldt E, Bloch K, Nogueira A, et al. Twenty four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monit* 2003;8:181e5.

11. Pratt-Ubunama M, Nishizaka M, Boedefeld R, et al. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007;131:453e9.
12. Logan A, Perlikowski S, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19: 2271e7
13. Saelen M, Prøsch L, Gudmundsdottir H, et al. Controlling systolic blood pressure is difficult in patients with diabetic kidney disease exhibiting moderate-to-severe reductions in renal function. *Blood Press* 2005;14:170e6
14. Moser, M, Setaro J, Resistant or Difficult to Control Hypertension. *N Engl J Med* 2006;355:385-92.
15. Stefan C, Bertog, M, Paul A, Sobotka, M. Renal Denervation for Hypertension *J Am Coll Cardiol Intv* 2012;5:249–58
16. Benarroch E. The Autonomic Nervous system: Basic anatomy and physiology. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2007;13(6):13–32.
17. Guido G, Seravalle G, Dell'Oro R, et al. Adrenergic and Reflex Abnormalities in Obesity-Related Hypertension. *Hypertension*. 2000;36:538-542
18. Estañol B, Porrás M, Sentíes H, et al. Control neural de la circulación periférica y de la presión arterial . *Arch Cardiol Mex*. 2009: 79; 109-116
19. Markus P, Schlaich, MD, Roland E, Schmieder, et al. International Expert Consensus Statement Percutaneous Transluminal Renal Denervation for the Treatment of Resistant Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2031–45
20. Schlaich M, Socratous M, Hennebry S, et al. Sympathetic Activation in Chronic Renal Failure *J Am Soc Nephrol*, 2009 20: 933–939
21. Schlaich M, Kaye D, Lambert E, et al. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003; 108: 560 –565,
22. Hooble W, Manning T, Khan E. The Effects of Splanchnicectomy on the Blood Pressure in Hypertension. *Circulation*. 1951;4:173-183

23. Gulati V, Whit W. Review of the state of renal nerve ablation for patients with severe and resistant hypertension. *Am Soc Hypertens* 2012;6:414–416
24. Sobotka P, Schlaich M, Krum H. Renal Sympathetic Nerve Ablation for Uncontrolled Hypertension. *N Engl J Med.* 2009; 361;932-933
25. Froeschl, M, Hadziomerovic A, Ruzicka M. Percutaneous Renal Sympathetic Denervation: 2013 and Beyond. *CJC.*2014; 30: 64e74
26. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and Proof of principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–81.
27. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911–7.
28. The Symplicity HTN-1 Investigators: Three-year follow-up of Symplicity HTN-1 trial. Abstract pre- sented at the 61st Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology. Chicago, IL; March 25, 2012.
29. Esler M, Krum H, Sobotka P, et al., for the 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.
30. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, et al. Cardiorespiratory Response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hipertensión. *Am Coll Cardiol* 2011;58: 1176–82
31. Davis M, Filion K Zhang D. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hipertensión. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62:231-241
32. Brandt M, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:901–9.

33. Davies J, Manisty CH, Petraco R, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. *Int J Cardiol* 2013;162:189–92.
34. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1163–70.
35. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011;123:1940–6.
36. Witkowski A, Prejbisz a, Sobotka P, et al. Effects of Renal Sympathetic Denervation on Blood Pressure, Sleep Apnea Course, and Glycemic Control in Patients With Resistant Hypertension and Sleep Apnea. *Hypertension*. 2011;58:559-565
37. Schmieder R, Redon J, Grassi. ESH Position Paper: Renal denervation an interventional therapy of resistant hypertension *Journal of Hypertension* 2012, 30:837–841
38. Mountfort K, Catheter-based Renal Sympathetic Denervation – Long-term Symplicity™ Renal Denervation Clinical Evidence, New Data and Future Perspectives Based on Presentations at a Medtronic Sponsored Symposium held at EuroPCR 2013, Paris, France
39. Kandzari D; Bhatt D, O’Neil W, et al. Catheter-Based Renal Denervation for Resistant Hypertension: Rationale and Design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Clin. Cardiol.*2012; 35 : 528–535
40. Bhatt D., Kandzari, D, O’Neill W, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393-401.
41. Krum H, Schlaich M, Sobotka P. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet* 2014; 383: 622–29

42. Barbash I, Waksman R. Sympathetic renal denervation: Hypertension beyond SYMPLICITY. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 14 (2013) 229–235
43. Messerli F, Bangalore S. Renal Denervation for Resistant Hypertension? *N Engl J Med* 370;15 : 1454-1456
44. Wang Y. Limitations in current clinical trials on renal denervation . *I J Card.* 2014; 174:225.
45. Curila K, Rosa J, Widimsky P. Technical and safety aspects of renal denervation. *Cor et vasa.* 2014) e1–e7
46. Ruilope L, Schmieder R. Current status of renal denervation in resistant hipertension. *J Am Soc Hypertens* 2012;6(6):414–416
47. GasparJ, Guering EL, Martínez M, et al. Denervación simpática renal (DSR): una nueva terapéutica no farmacológica para la hipertensión arterial (HTA) resistente. Informe del primer procedimiento en México. *Gaceta Médica de México.* 2012;148:12J.5-G9
48. Levey A, Stevens L, Coresh J. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 604–612.
49. Bakris G, Townsend R, Liu M, et al. Impact of Renal Denervation on 24-hour Ambulatory Blood Pressure: Results from SYMPLICITY HTN-3, *Journal of the American College of Cardiology* .2014, doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.012.
50. Silaid,E, Lopes R, Salle F Prognostic Value of Nocturnal Blood Pressure Reduction in Resistant Hypertension . *Arch Intern Med.* 2009;169: 874-880