

## Editorial

## Denervación renal por catéter como tratamiento para la hipertensión pulmonar: ¿esperanza o espejismo?



## Catheter-based Renal Denervation as a Treatment for Pulmonary Hypertension: Hope or Hype?

Carlos G. Santos-Gallego y Juan José Badimón\*

Atherothrombosis Research Unit, Cardiovascular Institute, Mount Sinai School of Medicine, Nueva York, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 29 de mayo de 2015

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad caracterizada por un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP) que desemboca en fallo del ventrículo derecho (VD) y muerte prematura<sup>1</sup>. La HAP conduce a hipertensión precapilar pulmonar, que se define por una presión media en la arteria pulmonar (PAPm)  $\geq$  25 mmHg, presión de enclavamiento  $\leq$  15 mmHg y una RVP  $>$  3 unidades Wood en reposo. Se estima que la prevalencia de HAP es de 15-50 casos/millón<sup>1</sup>, con predominio femenino (varones:mujeres, 1:2), y su tasa de supervivencia es del 85% al año y el 57% a los 5 años<sup>2</sup>. Durante los últimos 15 años, se han realizado múltiples ensayos clínicos para estudiar terapias para la HAP, que han resultado en la aprobación de 9 fármacos distintos pertenecientes a 4 familias farmacológicas<sup>1,3</sup>: prostanoides (epoprostenol, iloprost, treprostinil), antagonistas de los receptores de endotelina (bosentan, ambrisentan, macitentan), inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil, tadalafil) y estimuladores de la guanilato ciclasa (riociguat). A pesar de estos avances terapéuticos, muchos pacientes con HAP presentan síntomas invalidantes y un pronóstico ominoso, lo cual pone de relieve la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas para combatir la HAP.

La fisiopatología de la HAP se basa en una excesiva vasoconstricción y en el remodelado vascular<sup>1</sup>. La RVP aumentada es inicialmente reversible y se produce por un desequilibrio entre agentes vasodilatadores y vasoconstrictores, pero puede convertirse en fija en estadios más avanzados. El remodelado vascular se caracteriza por engrosamiento y fibrosis intimal, proliferación y migración de las células de músculo liso vascular, con hipertrofia y fibrosis de la túnica media, inflamación y trombosis *in situ*, que causan la formación de lesiones plexiformes y obstructivas (el hallazgo más característico de la HAP), todo lo cual resulta en remodelado del VD. Dada nuestra pobre comprensión de la fisiopatología de HAP, el desarrollo de nuevos modelos preclínicos

de HAP<sup>4,5</sup> y su evaluación mediante adecuadas técnicas de imagen<sup>6</sup> son imprescindibles para avanzar en el conocimiento de la HAP.

Diversos estudios demuestran en pacientes con HAP una hiperestimulación del sistema nervioso simpático (SNS) que parece contribuir al desarrollo de la enfermedad. Evidencias tanto indirectas (elevadas concentraciones plasmáticas de catecolaminas<sup>7</sup>) como directas (actividad nerviosa simpática muscular mediante microneurografía del nervio peroneo<sup>8</sup>, variabilidad de la frecuencia cardíaca<sup>9</sup> y del reflejo barorreceptor<sup>9</sup>) confirman esta excesiva activación del SNS en HAP. Asimismo, Juratsch et al<sup>10</sup> halló que los incrementos en PAPm y RVP (inducidos por la distensión de la arteria pulmonar) eran completamente abolidos tanto por la simpatectomía farmacológica usando 6-hidroxidopamina como por la denervación del plexo simpático pulmonar, pero no por la vagotomía o por la hiperoxigenación. Todos estos hallazgos indican que la HAP puede estar mediada (al menos en parte) por una hiperactivación del SNS.

Dada la implicación del SNS y del sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>4,11</sup> en la patogenia de la HAP, es tentador plantear la hipótesis sobre la eficacia de terapias que reduzcan esta activación neurohormonal como estrategia terapéutica en el tratamiento de la HAP. Uno de los ejemplos más conspicuos es la denervación renal por catéter (DRC), un procedimiento intervencionista que reduce la activación del SNS y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que se ha estudiado recientemente como posible tratamiento para la hipertensión arterial. En este artículo de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Qingyan et al<sup>12</sup> presentan los primeros resultados preclínicos de esta estrategia en un experimento de prueba de concepto que evalúa la eficacia de la DRC como tratamiento para la HAP en un modelo experimental canino. Los autores indujeron HAP mediante la inyección de monocrotalina, un modelo de HAP universalmente aceptado, tras lo cual se sometió a DRC a un grupo de perros (grupo HAP+DRC), mientras que los restantes sirvieron de grupo control (grupo HAP control). Comparado con el brazo HAP control, el grupo HAP+DRC presentaba a los 2 meses de evolución mejores parámetros hemodinámicos (menores PAPm y RVP), menor remodelado del VD (menor dilatación del VD y la aurícula derecha por ecocardiografía, *strain* longitudinal del VD más preservado y menos fibrosis intersticial en el miocardio del VD), menor activación neurohormonal (menores concentraciones de angiotensina II y endotelina-1 en plasma y tejido pulmonar, así

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.11.025>, Rev Esp Cardiol. 2015;68:562-70.

\* Autor para correspondencia: Atherothrombosis Research Unit, Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, 1428 Madison Avenue, Atrium Building, 6th floor, Room 6.20, New York, NY 10029, Estados Unidos.

Correo electrónico: [juan.badimon@mssm.edu](mailto:juan.badimon@mssm.edu) (J.J. Badimón).

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.03.011>

0300-8932/© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

como de aldosterona y péptido natriurético tipo B [BNP] en VD) y menor remodelado vascular pulmonar (menor engrosamiento intimal). Los autores concluyen que la DRC es un tratamiento efectivo para la HAP, pues reduce las elevadas presiones pulmonares y el remodelado adverso (tanto de la vasculatura pulmonar como del VD) mediado por la menor activación neurohormonal. Estos resultados tan interesantes deben ser analizados con cautela a la luz de las múltiples limitaciones del estudio.

La mayor novedad del estudio, por lo que debemos felicitar a los autores, es la aplicación de la DRC (inicialmente desarrollada para la hipertensión arterial) al tratamiento de la HAP con el objetivo de mitigar la activación neurohormonal. La DRC es un procedimiento intervencionista con el objetivo de destruir las fibras nerviosas simpáticas de los plexos nerviosos periarteriales renales mediante ablación con radiofrecuencia con un catéter que calienta el tejido. Tras los resultados positivos del ensayo clínico SYMPPLICITY-2<sup>13</sup> en el tratamiento de la hipertensión arterial, se empezó a estudiar el uso de DRC para disminuir la activación neurohormonal del SNS en otras enfermedades cardiovasculares, como la insuficiencia cardíaca<sup>14</sup> o la fibrilación auricular<sup>15</sup>. De hecho, un enfoque similar al de Qingyan et al<sup>12</sup> para el tratamiento de HAP es reducir la activación del SNS específicamente en el pulmón denervando la arteria pulmonar por catéter. Como hemos descrito anteriormente, Juratsch et al<sup>10</sup> observó incrementos en la PAPm y la RVP al causar distensión de la arteria pulmonar mediante un balón, incrementos abolidos completamente mediante denervación quirúrgica de la bifurcación de la arteria pulmonar y simpatectomía farmacológica. Esto indica que el ramo eferente de este reflejo pulmopulmonar está mediado por el SNS. En un estudio en perros<sup>16</sup>, la oclusión de la arteria pulmonar interlobar izquierda por balón induce incrementos de la PAPm y la RVP, que se normalizan tras la denervación de la arteria pulmonar por catéter. En un estudio posterior en pacientes con HAP<sup>17</sup>, se observó inmediatamente tras la denervación de la arteria pulmonar por catéter una reducción de las presiones pulmonares sistólica y media (de  $86 \pm 8$  a  $72 \pm 5$  y de  $55 \pm 5$  a  $39 \pm 7$  mmHg respectivamente) y una disminución de la RVP, así como mejoras en el test de los 6 min de marcha (de  $324 \pm 21$  a  $491 \pm 38$  m) y en el índice de Tei (de  $0,7 \pm 0,04$  a  $0,50 \pm 0,041$ ). No obstante, es importante destacar que en este primer estudio clínico se incluyó solo a 21 pacientes, que no fueron aleatorizados y que el seguimiento fue de únicamente 3 meses, así como la extraña composición de la población (la presión en la aurícula derecha no estaba elevada, lo cual nos hace dudar de la gravedad de la HAP de estos pacientes).

Uno de los problemas previos al presente estudio<sup>12</sup> es nuestro desconocimiento acerca del efecto concreto del SNS en la hipertensión pulmonar. Un reciente estudio<sup>18</sup> ha demostrado que el nebivolol, un fármaco con efecto antagonista de los receptores adrenérgicos  $\beta_1$  pero agonista de los adrenoreceptores  $\beta_2$  y  $\beta_3$ , reduce el remodelado vascular pulmonar e induce vasodilatación en la arteria pulmonar, mediada por óxido nítrico, de modo que atenúa la gravedad hemodinámica de la hipertensión pulmonar y mitiga el remodelado del VD. Los efectos de nebivolol parecen deberse a su efecto agonista en algún receptor beta concreto, ya que el bloqueo beta específico con metoprolol no produce efectos beneficiosos. Por ello, es imprescindible conocer en profundidad el efecto de cada adrenoreceptor específico en la hipertensión pulmonar antes de modular todo el SNS mediante DRC.

La limitación más evidente del estudio de Qingyan et al<sup>12</sup> es el diseño experimental, dado que los autores realizan la DRC inmediatamente tras la inyección de monocrotalina, es decir antes de que la HAP se haya establecido, antes de que la PAPm hayan empezado a elevarse. Este diseño experimental corrobora la implicación del sistema simpático en la fisiopatología de la HAP,

pero no estudia en profundidad la eficacia de la DRC ni refleja la realidad clínica (en la cual los pacientes acuden a tratarse tras años de padecer presiones pulmonares crónicamente elevadas). Un diseño más adecuado habría sido inducción de HAP con monocrotalina al inicio del estudio, y proceder a DRC una vez elevada y estabilizada la PAPm (p. ej., 2-3 meses tras la inyección de monocrotalina); la evaluación final de la eficacia de la terapia tendría lugar al final del estudio (2-3 meses tras la DRC, es decir, 4-6 meses tras la inducción de HAP). Este nuevo diseño alternativo refleja adecuadamente la práctica clínica, en la que el paciente con HAP se somete a una terapia tan solo una vez que la HAP está establecida, mientras que en el diseño original de Qingyan et al<sup>12</sup> la DRC se usa como profilaxis para evitar que la HAP aparezca más adelante (lo cual es un escenario que está bastante alejado de la realidad clínica).

En segundo lugar, la plausibilidad biológica de la DRC no es totalmente evidente. Este modelo experimental agudo no se puede considerar representativo del incremento de RVP en pacientes con HAP crónica. La vasoconstricción no es el único mecanismo fisiopatológico implicado en la HAP; de hecho, en los pacientes con HAP no respondedores al test de vasorreactividad, el principal mecanismo de RVP es el remodelado vascular debido a lesiones obstructivas y fijas con proliferación de células de músculo liso vascular. Por lo tanto, teóricamente la DRC puede abolir la vasoconstricción funcional, pero es ciertamente dudoso que pueda inducir remodelado inverso de las lesiones graves y obstructivas en las arterias pulmonares distales. Es posible que la DRC sea eficaz en estadios iniciales, cuando la HAP se está instaurando, pero no en los estadios más avanzados (cuando la HAP ya está crónicamente establecida), y el presente estudio no nos informa de la efectividad de la DRC en tales estadios avanzados. Se trata de una consideración de vital importancia pues, dado que la DRC es una prueba invasiva no exenta de riesgos, seguramente no se aplicará a los estadios iniciales de HAP, sino en estos estadios más avanzados.

En tercer lugar, otra limitación del estudio de Qingyan et al<sup>12</sup> es el desconocimiento acerca de las lesiones en el plexo nervioso perirrenal producidas por la DRC. Los autores del artículo no estudian el grado de daño nervioso tras la aplicación de DRC en este modelo experimental ni si un mayor porcentaje de nervios destruidos se correlaciona con menor RVP o menor concentración de catecolaminas o angiotensina II en plasma. Quizá todavía estén a tiempo de hacer alguna de las tinciones inmunohistoquímicas frecuentemente utilizadas para estudiar los plexos nerviosos<sup>19–21</sup>: la presencia de axones simpáticos intactos y funcionales dentro de los fascículos nerviosos se identifica con inmunohistoquímica para tirosina hidroxilasa —un marcador funcional de síntesis de norepinefrina—, el daño nervioso en elementos estromales (fascículos nerviosos) se evalúa con inmunohistoquímica para S-100, y las fibras aferentes se marcan con CGRP (proteína del gen relacionado con la calcitonina). Se trata de un tema de candente actualidad, dado que una de las posibles razones que puede explicar los resultados neutros de SYMPPLICITY-3<sup>22</sup> es que la DRC induce lesiones no completas en el plexo renal; por consiguiente, si una denervación renal no completa no mejora la hipertensión arterial, quizá tampoco sea eficaz en la HAP.

Particularmente importante es que los autores no han estudiado el modelo a largo plazo (solo a los 2 meses de la DRC). Un estudio reciente<sup>21</sup> ha demostrado que la lesión nerviosa (evaluada mediante inmunohistoquímica para tiroxina hidroxilasa) tras DRC era máxima en el momento agudo, pero este daño se iba mitigando a partir de los 60 días, e incluso llegaba a producirse regeneración nerviosa focal a largo plazo, lo que indica una recuperación gradual. Esta regeneración nerviosa limitaría teóricamente los beneficios de la DRC a largo plazo, precisamente la duración que no han estudiado los autores.

Una limitación adicional del estudio de Qingyan et al<sup>12</sup> es la falta de un grupo de simulación (*sham*), ya que al grupo HAP+control se le induce HAP pero no se introduce el catéter. Una de las posibles razones para explicar el contraste entre éxito del SYMPPLICITY-2<sup>13</sup> y los resultados neutros del SYMPPLICITY-3<sup>22</sup> radica en que el primero carecía de grupo *sham* (de modo que el efecto placebo podía explicar el efecto de reducción de PAPm en el grupo control), mientras que el SYMPPLICITY-3 sí estudió un grupo *sham*. Es cierto que el efecto placebo parece ser mucho más importante en humanos, pero no podemos descartar la posibilidad de algún efecto asociado a la introducción del catéter en las arterias renales.

En resumen, Qingyan et al<sup>12</sup> deben ser felicitados por la novedad del estudio y por sus resultados tan prometedores y atractivos acerca del potencial uso de DRC como estrategia terapéutica para el tratamiento de HAP. No obstante, su estudio debe considerarse únicamente generador de hipótesis, de modo que experimentos preclínicos adicionales cuidadosamente diseñados (que incluyan un modelo crónico de HAP) y exhaustivamente evaluados deben confirmar estos resultados y responder a los interrogantes sobre su seguridad y su eficacia antes de que se pueda pasar a la fase de ensayos clínicos (que incluya un grupo control/*sham* adecuado). De ahí viene el título del editorial, estos resultados generan mucha esperanza, pero hemos de tener cuidado de que no generen demasiadas expectativas irreales.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30:2493–537.
- Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142:448–56.
- Humbert M, Lau EM, Montani D, Jais X, Sitbon O, Simonneau G. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2014;130:2189–208.
- Aguero J, Ishikawa K, Hadri L, Santos-Gallego C, Fish K, Hammoudi N, et al. Characterization of right ventricular remodeling and failure in a chronic pulmonary hypertension model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307:H1204–15.
- Pereda D, Garcia-Alvarez A, Sanchez-Quintana D, Nuno M, Fernandez-Friera L, Fernandez-Jimenez R, et al. Swine model of chronic postcapillary pulmonary hypertension with right ventricular remodeling: long-term characterization by cardiac catheterization, magnetic resonance, and pathology. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014;7:494–506.
- Garcia-Alvarez A, Fernandez-Friera L, Garcia-Ruiz JM, Nuno-Ayala M, Pereda D, Fernandez-Jimenez R, et al. Noninvasive monitoring of serial changes in pulmonary vascular resistance and acute vasodilator testing using cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1621–31.
- Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000;102:865–70.
- Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, Vachiery JL, Naeije R, Van de Borne P. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation*. 2004;110:1308–12.
- Wensel R, Jilek C, Dorr M, Francis DP, Stadler H, Lange T, et al. Impaired cardiac autonomic control relates to disease severity in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34:895–901.
- Juratsch CE, Jengo JA, Castagna J, Laks MM. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. *Chest*. 1980;77:525–30.
- De Man FS, Tu L, Handoko ML, Rain S, Ruiter G, Francois C, et al. Dysregulated renin-angiotensin-aldosterone system contributes to pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:780–9.
- Qingyan Z, Xuejun J, Yanhong T, Zixuan D, Xiaozhan W, Xule W, et al. Efectos beneficiosos de la simpatectomía renal sobre el remodelado vascular pulmonar en la hipertensión arterial primaria experimental. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:562–70.
- Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903–9.
- Davies JE, Manisty CH, Petraco R, Barron AJ, Unsworth B, Mayet J, 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.
- Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A, 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.
- Chen SL, Zhang YJ, Zhou L, Xie DJ, Zhang FF, Jia HB, et al. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. *EuroIntervention*. 2013;9:269–76.
- Chen SL, Zhang FF, Xu J, Xie DJ, Zhou L, Nguyen T, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1092–100.
- Perros F, Ranchoux B, Izikki M, Bentebbal S, Happe C, Antigny F, et al. Nebivolol for improving endothelial dysfunction, pulmonary vascular remodeling, and right heart function in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:668–80.
- Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, Otsuka F, Yahagi K, Fowler DR, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:635–43.
- Sakakura K, Ladich E, Edelman ER, Markham P, Stanley JR, Keating J, et al. Methodological standardization for the pre-clinical evaluation of renal sympathetic denervation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:1184–93.
- Sakakura K, Tunev S, Yahagi K, O'Brien AJ, Ladich E, Kolodgie FD, et al. Comparison of histopathologic analysis following renal sympathetic denervation over multiple time points. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e001813. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001813>.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393–401.