

Puesta al día: Innovación en cardiología (VIII)

Un tratamiento nuevo para una enfermedad antigua: tratamiento de la hipertensión arterial resistente mediante denervación simpática renal percutánea

Takashi Kanai y Henry Krum*

Monash Centre of Cardiovascular Research & Education in Therapeutics (CCRE), School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia

Historia del artículo:

On-line el 23 de julio de 2013

Palabras clave:

Simpatectomía renal

Hipertensión resistente

Actividad nerviosa simpática

Denervación

RESUMEN

La hipertensión es un importante factor de riesgo que contribuye a que ocurran eventos cardiovasculares como el ictus y el infarto de miocardio; en su patogenia está involucrada la actividad nerviosa simpática acelerada. Sin embargo, no se controla adecuadamente la hipertensión de muchos pacientes a pesar de disponerse de múltiples fármacos para tratarla. Se han desarrollado nuevas estrategias basadas en intervenciones y en dispositivos, como la terapia de denervación simpática renal percutánea, para mejorar el control de la presión arterial en estos pacientes refractarios. La denervación simpática renal proporciona una disminución no sólo de la presión arterial, sino también de la actividad nerviosa simpática sistémica. La reducción de la presión arterial parece mantenerse 3 años tras la intervención, lo cual implica que en este tiempo no se produce ningún mecanismo de contrarregulación ni reinervación de los nervios simpáticos renales aferentes. Se espera que la denervación simpática renal sea un tratamiento prometedor para los pacientes con hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad renal crónica y síndrome metabólico, eventos que intervienen en la patogenia de la potenciación de la actividad nerviosa simpática. Esta revisión se centra en los dispositivos e intervenciones actuales, sus resultados y las perspectivas que abren en el tratamiento de la hipertensión. © 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

New Treatment for Old Disease: Management of Resistant Hypertension by Percutaneous Renal Sympathetic Denervation

ABSTRACT

Hypertension is a major contributor to cardiovascular events, such as stroke and myocardial infarction, with accelerated sympathetic nerve activity implicated in its pathogenesis. However, hypertension in many patients is not adequately controlled, despite the availability of numerous medication classes. Novel procedure—as well as device-based strategies, such as percutaneous renal sympathetic nerve denervation therapy—have been developed to improve blood pressure in these refractory patients. Renal sympathetic denervation delivers not only a decrease in blood pressure levels but also renal as well as systemic sympathetic nerve activity. The reduction in blood pressure appears to be sustained over 3 years after the procedure, which implies no counterregulatory mechanism or re-innervation of afferent renal sympathetic nerve so far. Renal sympathetic denervation is expected to be a promising treatment for patients with hypertension, congestive heart failure, chronic kidney disease, and metabolic syndrome implicated in the pathogenesis of potentiated sympathetic nerve activity. This review will focus on the current devices and procedures, their outcomes and prospects in the treatment of hypertension.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

ANTECEDENTES GENERALES

La hipertensión arterial es un problema de salud pública creciente en todo el mundo, puesto que es un factor de riesgo cardiovascular importante que contribuye a producir enfermedades cardiovasculares como el ictus y el infarto de miocardio¹. En 2000, la prevalencia total estimada de la hipertensión en los adultos era de 972 millones, pero se prevé que aumente a 1.560

millones en 2025². Aproximadamente el 50% de los pacientes con hipertensión no consigue un control suficiente de la presión arterial (PA)², según se ha observado en los estudios de conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión. El control adecuado de la hipertensión es una prioridad, ya que los pacientes con hipertensión no controlada tienen mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, que se dobla con cada 20/10 mmHg de aumento de la PA³. Sin embargo, muchos pacientes no alcanzan valores adecuados de PA a pesar de cumplir el tratamiento con las dosis máximas toleradas de tres o más fármacos antihipertensivos de diferentes clases, incluido un diurético⁴. Se estima que esta «hipertensión resistente» se da en el 8,9% del total de adultos con hipertensión y en el 12,8% del total de adultos hipertensos tratados

* Autor para correspondencia: Monash Centre of Cardiovascular Research & Education in Therapeutics (CCRE), School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, VIC 3004, Australia.

Correo electrónico: henry.krum@monash.edu (H. Krum).

Abreviaturas

ANS: actividad nerviosa simpática
 DSR: denervación simpática renal
 PA: presión arterial
 RF: radiofrecuencia
 SNC: sistema nervioso central

con medicación en Estados Unidos⁵. Hay una clara necesidad de nuevos abordajes terapéuticos para optimizar el control de la PA en estos pacientes hipertensos resistentes. Recientemente, se han desarrollado tratamientos basados en dispositivos y en intervenciones para utilizarlos en esas poblaciones⁶. Se ha propuesto un método de denervación simpática renal (DSR) percutánea mediante catéter para interrumpir los nervios simpáticos renales aferentes y eferentes por ablación de radiofrecuencia (RF) (y luego otras modalidades) como tratamiento para los pacientes con hipertensión resistente (fig. 1)⁷.

INTERVENCIÓN DE DENERVACIÓN SIMPÁTICA RENAL CON EL SISTEMA SYMPPLICITY™

La intervención de DSR es segura y sencilla, con un tiempo operatorio medio de 38 [intervalo intercuartílico, 34-48] min, según el primer estudio piloto⁶. Esta intervención se realiza a través de la arteria femoral, con administración de heparina (inicialmente, 5.000 U; objetivo de tiempo de coagulación activa, > 250 s). En primer lugar, se realiza una aortografía con un catéter *pigtail* de 5 Fr para estudiar la distribución anatómica de las arterias renales. Una vez confirmado que el diámetro y la longitud son apropiados y que no está afectada por enfermedad aterosclerótica, se utiliza un catéter guía LIMA o RDC de 6 Fr. Para la ablación simpática arterial renal, se abordan las arterias renales principales con un diámetro ≥ 4 mm y una longitud ≥ 20 mm. Si

tienen el diámetro adecuado, se puede considerar el abordaje de arterias renales accesorias y ramas laterales de la arteria renal principal cuando su distribución corresponda a arterias nutrientes de al menos el 30% del riñón. A continuación se aplica la ablación de RF a la punta del catéter y se coloca en la pared vascular para aplicar calor a la capa externa y a los nervios simpáticos que forman una arborización alrededor de la arteria y se encuentran principalmente dentro de la adventicia (figs. 2 A y B). El tratamiento se basa en una cobertura circular en cuatro a seis tratamientos con energía de RF de baja potencia (8 W o menos) desde el punto distal en ambas arterias renales, de una duración ≤ 120 s, y se aplica en espiral mediante rotación manual, con una retracción de aproximadamente 5 mm entre las ablaciones (figs. 2 A y C). Para colocar el catéter, la punta se sitúa en el punto más distal de cada arteria renal, y luego se aplica una deflexión gradual en la pared del vaso hasta que el electrodo queda en buena aposición con la pared vascular. Se monitoriza la temperatura de la punta y la impedancia en respuesta a un algoritmo predeterminado durante la ablación. Una impedancia superior ($\sim 300 \Omega$) y estable ($< 20 \Omega$ de cambio) a lo largo del ciclo respiratorio indica un mejor contacto con la pared. Un cambio mayor de la impedancia indica un mejor aporte de energía, pero la impedancia anormalmente alta o un cambio anormalmente elevado pueden indicar que el electrodo se encuentra en una rama lateral. El objetivo es reducir la impedancia entre el -11 y el -14%. La ablación de RF se cancela cuando la temperatura de la punta alcanza al menos 60°C y el cambio porcentual de la impedancia es excesivamente grande.

EFICACIA Y SEGURIDAD

En un primer ensayo en seres humanos (Symplicity HTN-1), se evaluó la eficacia y la seguridad de este enfoque en pacientes con hipertensión resistente (tabla)⁶. Después de la intervención, la reducción de la PA determinada en la consulta se mantuvo incluso durante 24 meses de seguimiento, sin que se produjeran acontecimientos adversos (reducción de 20/10, 24/11, 25/11, 23/11, 26/14 y 32/14 mmHg a los 1, 3, 6, 12, 18 y 24 meses

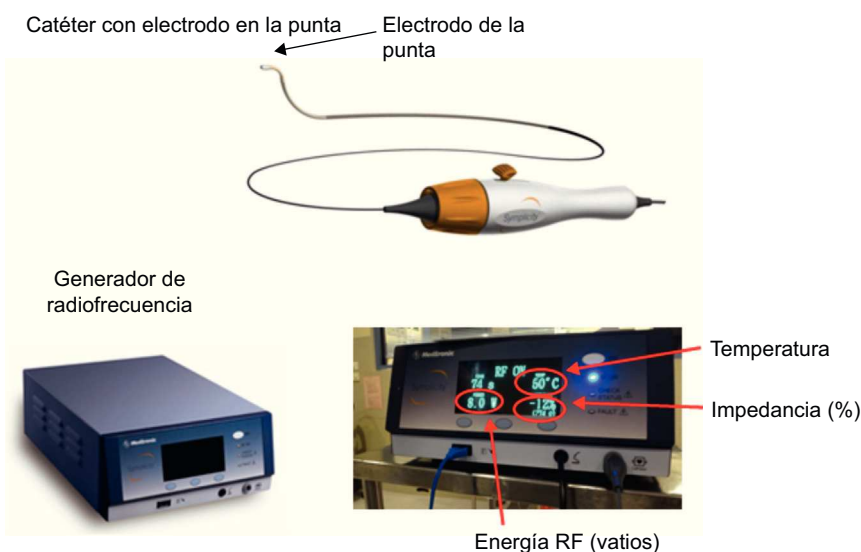


Figura 1. Sistema de denervación simpática renal Symplicity™. El sistema Symplicity™ tiene dos componentes: el catéter con electrodo en la punta y el generador de radiofrecuencia. El electrodo de la punta tiene un perfil bajo, es flexible y se autoorienta. El electrodo de la punta aplica energía de radiofrecuencia a la zona de tratamiento. El generador de radiofrecuencia se aplica durante la ablación para proporcionar energía de radiofrecuencia automática y de baja potencia al electrodo de la punta y monitorizar la temperatura de la punta y la impedancia en respuesta a un algoritmo predeterminado. RF: radiofrecuencia. Reproducido con permiso de Medtronic Inc.⁷.

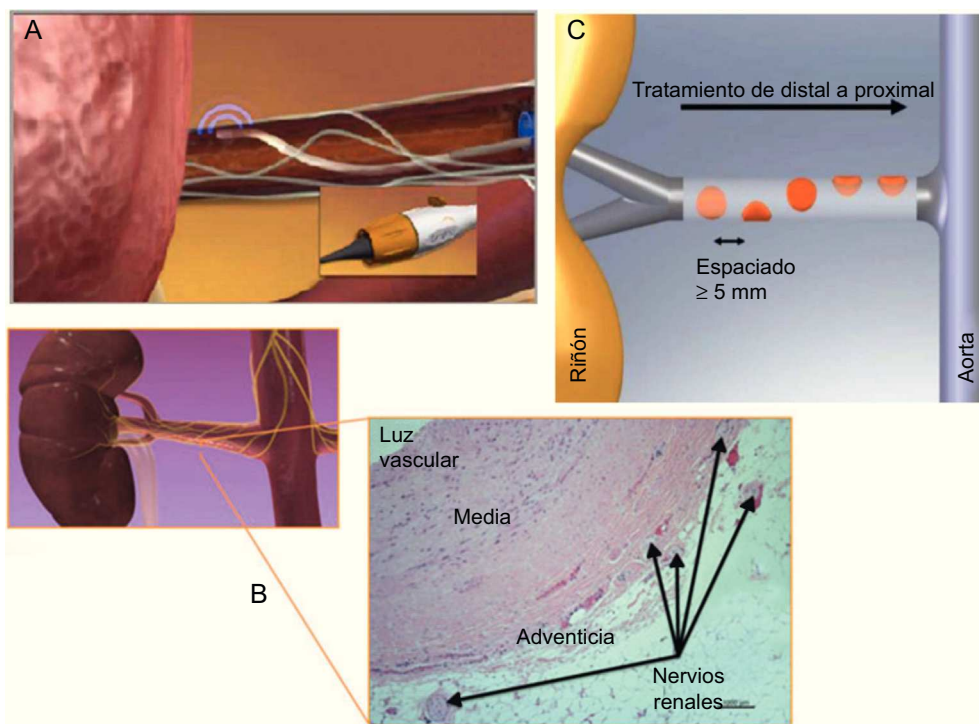


Figura 2. La intervención de denervación simpática renal es segura y sencilla, y se lleva a cabo mediante un cateterismo arterial femoral, con la punta del catéter colocada en la parte distal de la arteria renal (A). Para la ablación simpática arterial renal, se abordan las arterias renales principales de diámetro ≥ 4 mm y longitud ≥ 20 mm. A continuación se aplica la ablación por radiofrecuencia en la punta del catéter, que se coloca en la pared vascular para producir calor en la capa externa y los nervios simpáticos de la adventicia (B). El tratamiento se basa en una cobertura circular en cuatro a seis tratamientos con energía de radiofrecuencia de baja potencia (8 W o menos) desde el punto distal en ambas arterias renales, de una duración ≤ 120 s, y se aplica en espiral mediante rotación manual con una retracción de aproximadamente 5 mm entre las ablaciones (A y C). Se monitoriza la temperatura de la punta y la impedancia en respuesta a un algoritmo predeterminado durante la ablación. Reproducido con permiso de Medtronic Inc.⁷

Tabla
Resultados de los principales ensayos clínicos y estudios

Estudio	Krum et al ⁶	Symplicity HTN-1 ⁸	Symplicity HTN-2 ⁹
	Primer estudio en el ser humano	Multicéntrico, abierto y no controlado, junio de 2007-mayo de 2010	Multicéntrico, abierto y aleatorizado, junio de 2009-enero de 2010
	Estudio de fase 1, junio de 2007-noviembre de 2008		
Pacientes (n)	50	153	106 (DSR, 52; control, 54)
Edad (años)	58 \pm 9	57 \pm 11	58 \pm 12
Medicaciones antihipertensivas	4,7 \pm 1,4	5,1 \pm 1,4	DSR, 5,2 \pm 1,5 (n=52); control, 5,3 \pm 1,8 (n=51)
Clase en situación basal (%)			
IECA/ARA-II	96	91	95
Bloqueadores beta	76	82	75
Antagonistas del calcio	69	75	81
Diurético	96	95	89
FGe (ml/min/1,73 m ²)	81 \pm 23	83 \pm 20	DSR, 77 \pm 19 (n=52); control 86 \pm 20 (n=54)
PA basal (mmHg)	177 \pm 20/101 \pm 15 (n=50)	176 \pm 17/98 \pm 14 (n=153)	DSR, 178 \pm 18/96 \pm 16 (n=52); control, 178 \pm 17/97 \pm 16 (n=54)
PA a los 6 meses (mmHg)	155 \pm 10 ^a /90 \pm 5 ^a (n=26)	151 ^a /87 ^a (n=86)	DSR, 146 \pm 23 ^{a,c} /84 \pm 11 ^{a,c} (n=49); control, 179 \pm 21/97 \pm 10 (n=51)
PA a los 12 meses (mmHg)	155 \pm 16 ^a /90 \pm 11 ^b (n=9)	153 ^a /87 ^a (n=64)	DSR, 150 \pm 24,9 ^a /86,3 \pm 10,6 ^a (n=49); control, ND (cambio de grupo de tratamiento en 6 meses)

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; DSR: denervación simpática renal; FGe: filtrado glomerular estimado; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ND: no disponible; PA: presión arterial.

Para el análisis se empleó la prueba de la t de Student para datos apareados. Salvo otra indicación, los datos expresan media \pm desviación estándar.

En el primer estudio en humanos por Krum et al⁶, se evaluó la eficacia y la seguridad de la denervación simpática renal en pacientes con hipertensión resistente. Tras demostrarse la seguridad y la eficacia de la intervención de denervación simpática renal, se inició un ensayo ampliado. Posteriormente, se puso en marcha el ensayo Symplicity HTN-2, un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado.

Todos los ensayos mostraron una reducción significativa y persistente de la presión arterial hasta los 24 meses^{6,8-10}.

^a p < 0,01 basal frente a seguimiento.

^b p < 0,05 frente a control.

^c p < 0,01 basal frente a seguimiento.

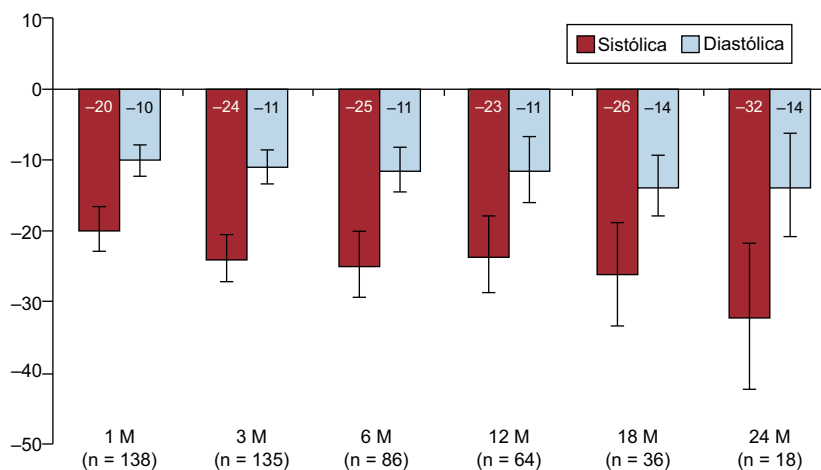


Figura 3. Reducción de la presión arterial después de la intervención de denervación simpática renal en un seguimiento de 24 meses⁸. Tras haberse demostrado la seguridad y la eficacia de la intervención de denervación simpática renal en un estudio de fase 1, se inició el ensayo Symplicity HTN-1, un estudio prospectivo, multicéntrico y abierto. La reducción de los valores de presión arterial determinada en la consulta se mantuvo a lo largo de 24 meses, sin que se produjeran acontecimientos adversos. M: mes. Las barras de error corresponden a los intervalos de confianza del 95%. Reproducido con permiso de los investigadores del Symplicity HTN-1⁸.

respectivamente) (fig. 3)⁸. Además de la reducción de la PA, se observó una denervación simpática específica de órgano^{6,9}.

Sin embargo, en el ensayo Symplicity HTN-1 no había un grupo control con el que establecer una comparación. Esta limitación se abordó en el ensayo Symplicity HTN-2, un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado, en el que también se obtuvo una reducción significativa y persistente de la PA tras 1 año de seguimiento¹⁰.

Se evaluó también la función renal mediante la determinación de la creatinina sérica basada en filtrado glomerular estimado. Este parámetro mostró que la función renal se mantuvo inalterada durante el periodo de seguimiento⁶. Sin embargo, hubo una disminución de la excreción de albúmina indicativa de un efecto beneficioso general en la PA y posiblemente la lesión de órganos finales en estos pacientes con hipertensión refractaria. Es de destacar también que la DSR redujo la secreción de renina en aproximadamente un 50% y que la sensibilidad barorrefleja cardíaca mejoró tras la DSR¹¹. Además, la resonancia magnética cardiovascular reveló una reducción sustancial de la masa ventricular izquierda en el seguimiento realizado a los 12 meses^{11,12}.

Estos resultados indican que, además del tratamiento farmacológico agresivo, la DSR tiene capacidad de reducir de manera segura la PA de los pacientes con hipertensión resistente. Por otro lado, el efecto persistente de reducción de la PA con la DSR implica que no hay modificaciones que la anulen por mecanismos de contrarregulación ni reinervación de los nervios simpáticos aferentes renales después de la intervención¹³, al menos hasta los 36 meses.

COMPLICACIONES DE LA INTERVENCIÓN

Se observaron algunas complicaciones durante los ensayos, pero ninguna grave. Estas complicaciones incluyen un episodio de hipotensión tanto en el ensayo Symplicity HTN-1⁸ como en el Symplicity HTN-2⁹, una disección de la arteria renal en el ensayo Symplicity HTN-1⁸ y algunos pseudoaneurismas/hematomas en el lugar de acceso femoral, pero en todos los casos estos episodios se controlaron sin que hubiera nuevas complicaciones ni retrasos en el alta hospitalaria^{8,9}.

SEGURIDAD VASCULAR RENAL

A menudo se administra nitroglicerina a través del catéter guía renal para reducir el espasmo arterial renal antes y después del tratamiento en cada arteria. En ningún caso se consideró que limitara el flujo al terminar la intervención. En un paciente del ensayo Symplicity HTN-1 al que se practicó una angiografía de tomografía computarizada a los 6 meses de la intervención, se identificó la progresión de una estenosis arterial o renal preexistente en la parte proximal de la arteria renal⁸. La lesión se trató con éxito con una angioplastia electiva y la implantación de stent.

DOLOR

Durante la DSR, la ablación se acompaña de dolor abdominal no irradiado, de carácter visceral; por lo tanto, se administran fármacos narcóticos y sedantes por vía intravenosa (morfina o fentanilo y midazolam) con el paciente consciente, 2-5 min antes de la primera ablación. El dolor no persiste después de la ablación de RF.

PERSPECTIVAS FUTURAS PARA LA DENERVACIÓN SIMPÁTICA RENAL

El sistema nervioso autónomo mantiene la PA sistémica, incluso cuando el paciente no está consciente. El sistema nervioso autónomo está formado por los sistemas nerviosos simpático y parasimpático (fig. 4)¹⁴. El sistema nervioso autónomo conecta el encéfalo con el corazón, los vasos sanguíneos y los riñones, con lo que regula el mantenimiento de una PA sistémica estabilizada.

Cuando la PA disminuye bruscamente, la actividad nerviosa simpática (ANS) aferente se transmite del corazón, el riñón y los órganos presores al sistema nervioso central (SNC) (fig. 4). El aumento de la ANS en el SNC inicia la ANS eferente destinada al corazón, las arteriolas y el riñón, que influye a su vez en el corazón, las arteriolas y el riñón, por lo que aumenta la PA para estabilizar la PA sistémica¹⁵. Los nervios simpáticos eferentes que llegan al riñón transportan hasta ellos señales simpáticas del SNC, que causan un aumento de la liberación de renina, retención de sodio y

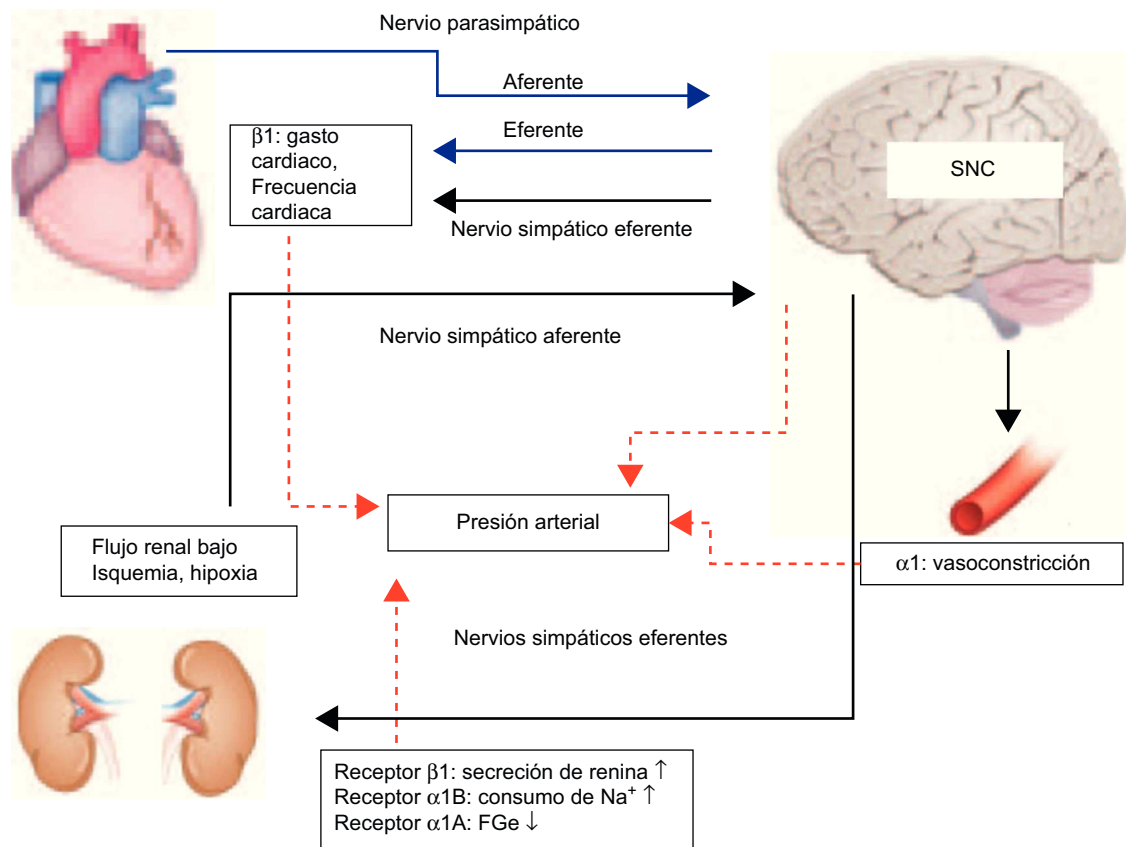


Figura 4. Control de la presión arterial en el sistema nervioso autónomo. El sistema nervioso autónomo controla de manera inconsciente la presión arterial sistémica. Está formado por el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático. El sistema nervioso autónomo conecta el encéfalo con el corazón, los vasos sanguíneos y los riñones. La hipertensión es inducida por una actividad nerviosa simpática acelerada¹⁴. El aumento de la actividad nerviosa simpática en el sistema nervioso central se transmite por los nervios simpáticos eferentes al corazón, las arteriolas y el riñón, con lo que se eleva la presión arterial¹⁵. Los nervios simpáticos eferentes que llegan al riñón transportan señales simpáticas del sistema nervioso central a los riñones y causan aumento de la liberación de renina, retención de sodio y reducción del flujo sanguíneo renal. En sentido inverso, los nervios aferentes llevan señales procedentes del corazón, el riñón y el órgano presor al sistema nervioso central, con lo que inducen la emisión de estímulos simpáticos hacia los riñones y otros órganos que intervienen en el control cardiovascular. Así pues, el impulso simpático crea un bucle de retroalimentación que afecta negativamente a los vasos sanguíneos, el corazón y los riñones y desempeña un papel crucial en el sistema nervioso autónomo. FGe: filtrado glomerular estimado; SNC: sistema nervioso central.

reducción del flujo sanguíneo renal. En cambio, cuando se produce un aumento brusco de la PA, la actividad de los barorreceptores arteriales se transmite mediante una supresión al SNC y a los nervios simpáticos eferentes a través del SNC, por lo que se reduce la PA para estabilizar la PA sistémica, lo que influye en el impulso simpático que se manda a los riñones y otros órganos involucrados en el control cardiovascular. Además, el riñón es un iniciador potente de la ANS aferente en el SNC, pero no provoca una actividad nerviosa parasimpática aferente supresora dirigida al SNC. Por lo tanto, la ANS renal es un importante factor activador de la ANS; tanto la contribución del riñón al impulso simpático central como las consecuencias del pulso eferente simpático dirigido al riñón participan en el desarrollo y el mantenimiento de la hipertensión¹⁶. Ye et al^{17,18} demostraron que la lesión renal inducida por el fenol al 10% aumenta la secreción de noradrenalina por el SNC y eleva la PA sistémica en ratas, pero que estos aumentos se evitan con una denervación previa de los nervios renales aferentes. Estos datos indican que la información relativa al estado del riñón, como la hipertensión, la glucosa elevada, la isquemia, la angiotensina II y el estrés oxidativo, se trasfiere al SNC a través de los nervios sensitivos renales aferentes, con lo que se estimula la ANS eferente dirigida al corazón, las arteriolas y el riñón y, por lo tanto, se eleva la PA. La ANS aferente se regula para aumentar la PA a causa del flujo glomerular real bajo en la enfermedad renal crónica (fig. 5). En consecuencia, se activa la ANS renal aferente, lo

que da lugar a una disminución del flujo glomerular renal a través de la activación nerviosa simpática renal eferente, que a su vez contribuye a instaurar y mantener un círculo vicioso de hiperactividad simpática en la enfermedad renal crónica. Es interesante que esta relación bidireccional entre la hiperactividad simpática inductora de resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia productora de una activación simpática inicia también un círculo vicioso de ANS¹⁹. En consecuencia, la DSR en pacientes con resistencia a la insulina o diabetes mellitus tipo 2 puede mejorar la resistencia a la insulina y el control de la glucemia²⁰. Además, se supone que la reducción de la ANS producida por la DSR mejora la disfunción cardíaca y podría prevenir también el desarrollo de la fase aguda de la insuficiencia cardíaca en el síndrome cardiorenal.

Actualmente, la DSR está difundida en los países desarrollados, con ensayos clínicos amplios. Se está llevando a cabo el ensayo Symplicity HTN-3, diseñado como intervención prospectiva, aleatorizada, con enmascaramiento de la intervención (operación simulada) y a ciego simple²¹. Hay también nuevos dispositivos^{22,23} en desarrollo. Uno de ellos es un tipo de balón con electrodos de RF en disposición helicoidal, lo que permite dirigir el flujo de energía hacia la adventicia; esto parece prometedor para aplicar menos energía de RF y reducir el tiempo operatorio. Otro método consiste en una cesta multiablación con una superficie de contacto de cuatro puntos integrada para aplicar la energía de RF. Un transductor-catéter cilíndrico (catéter PARADISE™, ReCor Medical; Nueva York, Estados

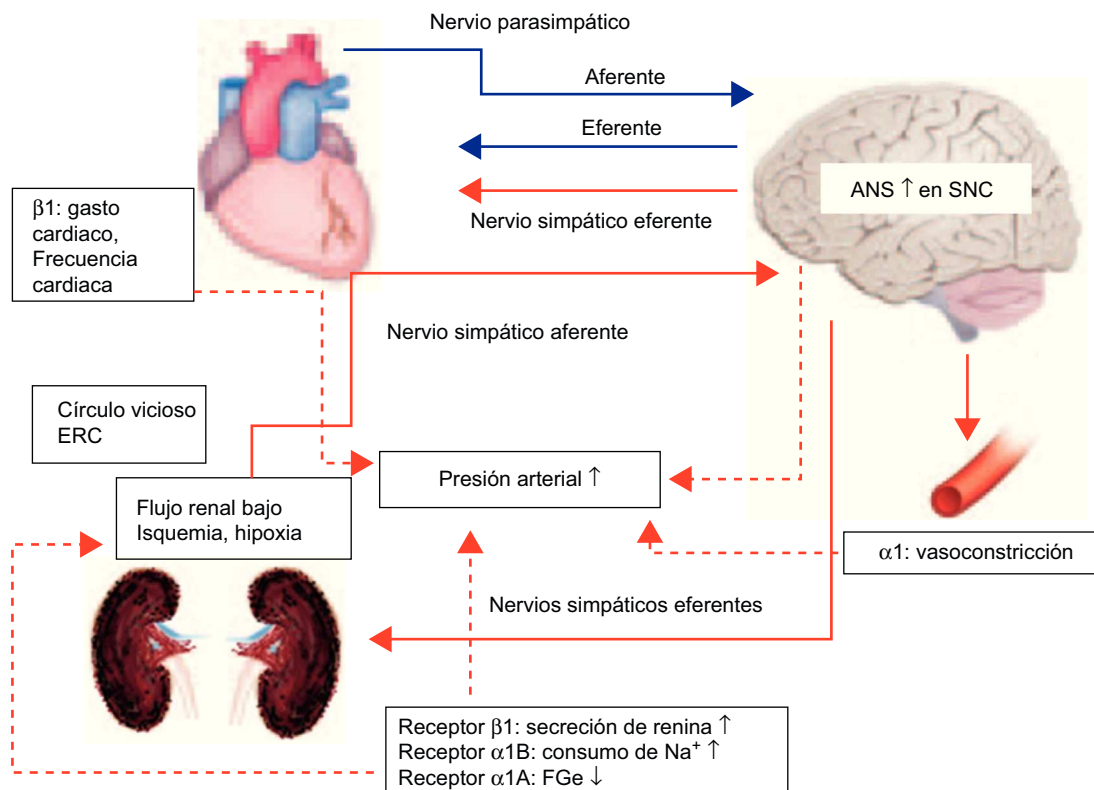


Figura 5. Modelo esquemático de la actividad nerviosa simpática del bucle de retroalimentación en la enfermedad renal crónica. El aumento del impulso simpático crea un bucle de retroalimentación que afecta negativamente a los vasos sanguíneos, el corazón y los riñones y desempeña un papel crucial en la fisiopatología de la hipertensión. La actividad nerviosa simpática renal es un importante activador de la actividad nerviosa simpática; tanto la contribución del riñón al impulso simpático central como las consecuencias del pulso eferente simpático dirigido al riñón participan en el desarrollo y el mantenimiento de la hipertensión¹⁶. La actividad nerviosa simpática aferente en los pacientes con enfermedad renal crónica se regula para aumentar la presión arterial debido al flujo sanguíneo renal bajo. En consecuencia, se activa la actividad nerviosa simpática renal aferente, que da lugar a disminución del flujo glomerular renal a través de la activación nerviosa simpática renal eferente, lo cual contribuye, a su vez, a instaurar y mantener un círculo vicioso de hiperactividad simpática en la enfermedad renal crónica. ANS: actividad nerviosa simpática; ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; SNC: sistema nervioso central.

Unidos)²⁴ emite energía ultrasónica de forma circular y podría resultar especialmente útil para la DSR, puesto que no requiere contacto directo con el tejido; con un balón de agua alrededor del transductor, pasa a través de los líquidos circundantes y genera un calentamiento friccional en los tejidos blandos, con los que aumenta la temperatura en la profundidad pero con menos daños en los tejidos que no se tratan. Se espera que estos dispositivos recientemente desarrollados para la DSR simplifiquen la intervención y reduzcan el riesgo de complicaciones; sin embargo, son necesarios nuevos estudios para verificar estas expectativas.

LIMITACIONES DE LA INTERVENCIÓN

Después de la DSR, 6 pacientes (13%) presentaron sólo pequeñas reducciones de la PA⁸. En esos pacientes, la intervención podría haber fallado o es posible que la actividad simpática eferente o aferente no contribuyera de manera relevante a producir hipertensión en ellos. También existe cierta preocupación por que no sea posible predecir el resultado de la DSR antes de la intervención ni durante ella.

CONCLUSIONES

La DSR percutánea mediante catéter es un nuevo método para abordar el tratamiento de la hipertensión arterial refractaria. Esta intervención puede ser también un tratamiento prometedor para los pacientes con una hipertensión menos grave, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal crónica y síndrome

metabólico involucrado en la patogenia de la potenciación de la ANS.

CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Henry Krum ha recibido subvenciones de investigación y pagos por consultoría de Medtronic.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five european countries, canada, and the united states. *Hypertension*. 2004;43:10-7.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
4. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1749-57.
5. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011;57:1076-80.
6. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373:1275-81.
7. Medtronic Inc. [consultado 6 Jun 2013]. Disponible en: <http://www.medtronicrdn.com>
8. 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.
9. 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.
10. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Bohm M, Sobotka PA. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation.* 2012;126:2976–82.
 11. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension.* 2009;54:1195–201.
 12. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med.* 2009;361:932–4.
 13. Krum H, Sobotka P, Mahfoud F, Bohm M, Esler M, Schlaich M. Device-based antihypertensive therapy: therapeutic modulation of the autonomic nervous system. *Circulation.* 2011;123:209–15.
 14. Julius S, Jamerson K. Sympathetics, insulin resistance and coronary risk in hypertension: The 'chicken-and-egg' question. *J Hypertens.* 1994;12:495–502.
 15. Kumagai H, Oshima N, Matsuura T, Iigaya K, Imai M, Onimaru H, et al. Importance of rostral ventrolateral medulla neurons in determining efferent sympathetic nerve activity and blood pressure. *Hypertens Res.* 2012;35:132–41.
 16. Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, Eikelis N, Lambert EA, Straznicki N, et al. Sympathetic activation in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:933–9.
 17. Ye S, Zhong H, Yanamadala V, Campese VM. Renal injury caused by intrarenal injection of phenol increases afferent and efferent renal sympathetic nerve activity. *Am J Hypertens.* 2002;15:717–24.
 18. Ye S, Ozgur B, Campese VM. Renal afferent impulses, the posterior hypothalamus, and hypertension in rats with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1997;51:722–7.
 19. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2007;25:909–20.
 20. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: A pilot study. *Circulation.* 2011;123:1940–6.
 21. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, O'Neill WW, Esler M, Flack JM, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: Rationale and design of the symplicity htn-3 trial. *Clin Cardiol.* 2012;35:528–35.
 22. Templin C, Jaguszewski M, Ghadri JR, Sudano I, Gaehwiler R, Hellermann JP, et al. Vascular lesions induced by renal nerve ablation as assessed by optical coherence tomography: pre- and post-procedural comparison with the Symplicity[®] catheter system and the EnlighTnTM multi-electrode renal denervation catheter. *Eur Heart J.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh141>.
 23. Ormiston JA, Watson T, Van Pelt N, Stewart R, Stewart JT, White JM, et al. Renal denervation for resistant hypertension using an irrigated radiofrequency balloon: 12-month results from the Renal Hypertension Ablation System (RHAS) trial. *EuroIntervention.* 2013;9:70–4.
 24. Mabin T, Sapoval M, Cabane V, Stemmett J, Iyer M. First experience with endovascular ultrasound renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *EuroIntervention.* 2012;8:57–61.