



RENAL DENERVATION RESPONSE IN PATIENTS WITH RESISTANT SYSTEMIC HYPERTENSION AS MEASURED BY AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING.

## RESPUESTA DE LA DENERVACIÓN RENAL EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA RESISTENTE MEDIDA MEDIANTE EL MONITOREO AMBULATORIO DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Tte. Cor. M.C. Patricia Martín-Hernández,<sup>1\*</sup>

Sbtte. Pas. Med. Jorge Humberto López-Tapia,<sup>2</sup>

Sbtte. Pas. Med. Luis Alexis Rosendo-Castro,<sup>2</sup>

Sbtte. Pas. Med. Jonathan Josué Apreza-Cano.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médico Residente de tercer año de Anestesiología. Escuela de Postgrados de Sa1. Cardiología intervencionista del Hospital Central Militar.

<sup>2</sup> Pasante de medicina de la Escuela Militar de Medicina.

**Correspondencia:** Patricia Martín-Hernández. Hospital Central Militar, servicio de enseñanza, teléfono 55 2122-1100, correo electrónico: paty\_martin75@hotmail.com

### ABSTRACT

**Introduction:** Systemic arterial hypertension represents a health problem worldwide, of these there is still a group that presents resistance to conventional pharmacological treatment, renal sympathetic denervation represents a treatment option for these patients. Continuous blood pressure monitoring is a non-invasive method to measure blood pressure and diagnose patients with resistant high blood pressure who require renal denervation.

**Objective:** To evaluate the blood pressure response after renal denervation at a 12-month follow-up after the procedure using the continuous blood pressure monitoring.

**Methods:** An observational, descriptive, ambispective, longitudinal study was carried out. Twenty-one patients of both genders with a diagnosis of resistant high blood pressure after being treated with renal denervation were studied.

**Results:** A total of 21 patients were included. Of these, 52% are women and 48% are men. With an average age of 55.29 +12.88 years. A pre-treatment mean value of systolic pressure (MAPA) was obtained, of 147.43 +16.07 and post-treatment of 136.19 + 13.98. The values were statistically significant ( $p=0.02$ ), with a decrease in mean systolic pressure of 11.24 +17.8, however the mean diastolic pressure MAPA did not present significant differences.

**Conclusions:** resistant high blood pressure is multifactorial and one of the treatment options is renal denervation. However, the sample in this study is very small, and several variables may have influenced the outcome, such as close monitoring of treatment with periodic consultations, among others.

**Key words:** Hypertension, renal denervation, sympathetic system

### RESUMEN

**Introducción:** La hipertensión arterial sistémica representa un problema de salud a nivel mundial, de estos aún existe un grupo que presenta resistencia al tratamiento farmacológico convencional, la denervación simpática renal representa una opción de tratamiento para estos pacientes. El MAPA es un método no invasivo para medir la presión arterial y diagnosticar pacientes con HTAS-R que necesiten DSR.

**Objetivo:** Evaluar la respuesta de la PA después de la DSR a los 12 meses de seguimiento posterior al procedimiento utilizando el MAPA.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, ambispectivo, longitudinal. Se estudiaron 21 pacientes de ambos géneros con diagnóstico de HTAS-R después de ser tratados con la DSR.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 21 pacientes. De estos, el 52% son mujeres y el 48% son hombres. Con una edad promedio de 55.29+12.88 años. Se obtuvo un valor promedio pretratamiento de la presión sistólica (MAPA), de 147.43+16.07 y postratamiento de 136.19+13.98. Los valores fueron estadísticamente significativos ( $p=0.02$ ), con una disminución de la presión sistólica promedio de 11.24+17.8, sin embargo el promedio en el MAPA de la presión diastólica no presentó diferencias significativas.

**Conclusiones:** La HTAS-R es multifactorial y una de las opciones de tratamiento es la DSR. Sin embargo, la muestra de este estudio es muy pequeña, y varias variables pueden haber influido en el resultado como es la vigilancia estrecha del tratamiento con consultas periódicas entre otras.

**Palabras clave:** Hipertensión, denervación renal, sistema simpático

## INTRODUCTION

En México, durante el periodo comprendido entre 1993-2006 se ha observado incremento en la prevalencia de hipertensión arterial sistémica (HTAS). La prevalencia actual en México es de 31.5% en la población, en el reporte de la ENSANUT 2012, de los cuales el 47.3% de los adultos hipertensos desconocía que padecía HTAS.(1)

Por lo tanto, la HTAS se ha convertido en una carga para los sistemas de salud a nivel mundial. La prevalencia de esta enfermedad es creciente y las consecuencias del descontrol son devastadoras (ejemplo: enfermedad vascular cerebral, insuficiencia renal crónica y la cardiopatía isquémica, entre otras).(1)

La hipertensión arterial resistente (HTAS-R) se define como la persistencia de la presión arterial (PA) por arriba de la meta ( $<140/90$  mm de Hg para pacientes con comorbilidades, y  $<130/80$  mm de Hg para pacientes con cardiopatía isquémica, diabetes o insuficiencia renal) a pesar de una buena adherencia al tratamiento, con tres o más fármacos de diferentes clases (incluyendo un diurético) a dosis óptimas toleradas, cumpliendo con las medidas conductuales en forma adecuada.(2)

A pesar del gran avance en las diferentes formas terapéuticas que existen hoy en día para el control de los hipertensos, aún existe un grupo que es resistente a las medidas convencionales para el tratamiento de la hipertensión.(3-4) Las directrices internacionales recomiendan el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) continuo durante 24 horas en pacientes con hipertensión resistente para excluir pseudoresistencia y para evaluar con mayor precisión el control de la presión arterial.(5-7)

La etiología de la HTAS-R, es multifactorial, sin embargo, existe numerosa evidencia que indica que la hiperactividad del sistema simpático es importante, y en particular a nivel renal, por promover la retención de volumen, aumentar la absorción de sodio y activar el sistema renina-angiotensina. El sistema nervioso autónomo, mediante el tronco simpático torácico y lumbar, provee a los riñones una red de nervios eferentes y aferentes, siendo esto los principales reguladores de su función en cuanto a la homeostasis de volumen y de la presión arterial sistémica.(8-10)

La denervación simpática renal (DSR) surgió como una opción de tratamiento en pacientes bien seleccionados. Existen estudios que demuestran una disminución significativa de la PA y disminución en la cantidad de antihipertensivos. El dispositivo utilizado para la DSR (SymplicityTM) es utilizado en Europa y América Latina. En México se empezó a utilizar en el 2012 para pacientes con HTAS-R.(11-14)

Este estudio da a conocer los resultados de la evaluación de pacientes con diagnóstico de HTAS-R, antes y a los 12 meses posteriores

al procedimiento de DSR. En el periodo comprendido de 2011 y 2012 ingresaron al Hospital Central Militar 9 183, de los cuales se capturaron en la consulta externa después de dos evaluaciones una inicial y dos semanas después de ajustar el tratamiento médico máximo tolerable a pacientes con HTAS-R.

No se cuenta con estadística real de HTAS-R ya que en la base de datos no se cuenta con este diagnóstico en la clasificación internacional de enfermedades (CIE) además de no contar en nuestro hospital con una clínica de hipertensión que pueda captar a estos pacientes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio observacional, descriptivo, ambispectivo, longitudinal. Se estudiaron 21 pacientes de ambos géneros con diagnóstico de HTAS-R con 3 o más fármacos antihipertensivos de diferentes grupos farmacológicos a dosis óptimas toleradas por el paciente y que alguno de los fármacos sea un diurético, habiendo descartado una causa secundaria como probable etiología y confirmado el diagnóstico en dos visitas a consultorio con una separación de dos semanas.

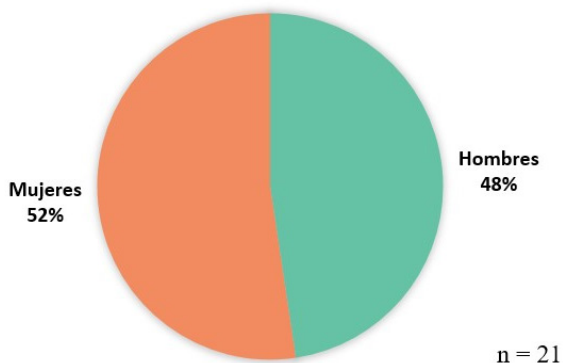
Los pacientes fueron valorados por un comité de especialistas en hipertensión del Hospital Central Militar para su inclusión en el estudio.

A todos los pacientes se les realizó la toma de presión arterial en cada visita, así como monitoreo ambulatorio de la presión arterial en forma basal y a los 12 meses de haberse realizado el procedimiento. Para el análisis estadístico se compararon los valores de presión sistólica y diastólica antes y después del tratamiento en el MAPA y en el consultorio. Se utilizó estadística descriptiva y una prueba t de Student.

## RESULTADOS

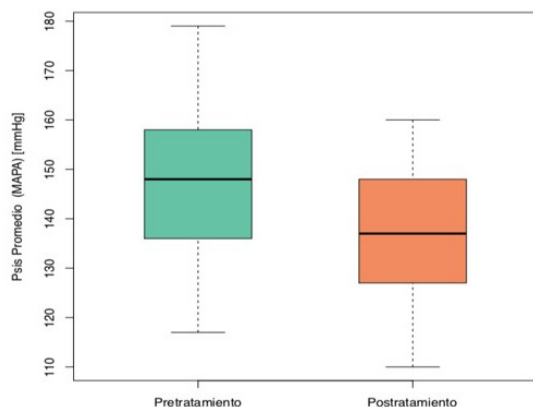
Se denervaron 23 pacientes a los cuales se les dio seguimiento por 12 meses; se excluyeron a dos pacientes, uno por mal apego al tratamiento y otro por no acudir al seguimiento clínico. Se incluyeron un total de 21 pacientes. De estos, 52% son mujeres y 48% son hombres. Los pacientes presentaron una edad entre 38 y 76 años, con un promedio de  $55.2 \pm 12.8$  años.

Gráfica 1. Porcentaje según el sexo



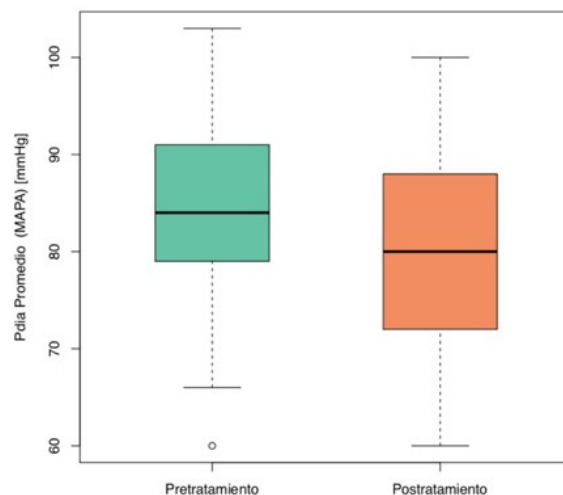
En cuanto a la presión sistólica promedio en el MAPA, se obtuvo un valor promedio pretratamiento de  $147.43 \pm 16.07$  y postratamiento de  $136.19 \pm 13.98$  ( $p=0.02$ ), con una reducción en la presión sistólica promedio de  $11.24 \pm 17.8$ .

Gráfica 2. Comparación de presión sistólica promedio del MAPA pretratamiento y postratamiento.



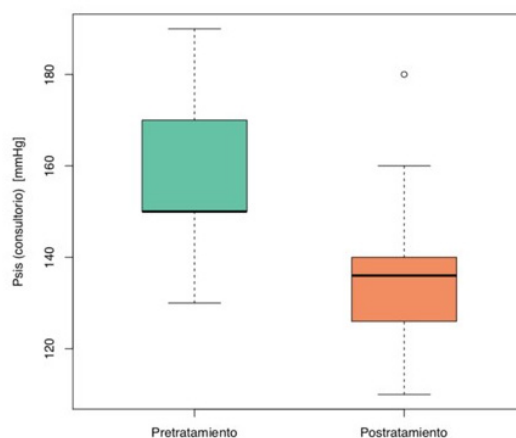
Los valores de presión diastólica promedio en el MAPA no presentaron una diferencia significativa antes y después del tratamiento ( $p=0.25$ ). Con una reducción en presión diastólica promedio de  $3.95 \pm 12.31$ .

Gráfica 3. Comparación de presión diastólica promedio en el MAPA pretratamiento y postratamiento.



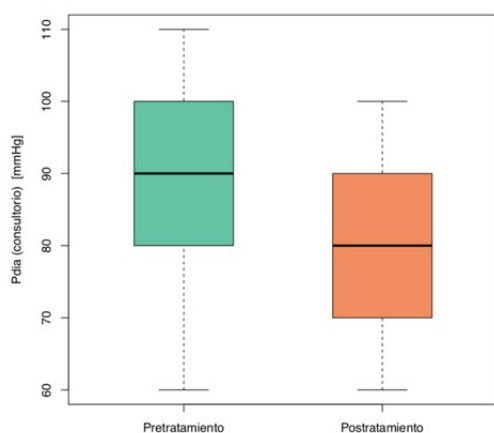
En cuanto a presión sistólica en el consultorio se obtuvo un valor promedio pretratamiento de  $156.67 \pm 15.28$  y postratamiento de  $136.38 \pm 16.17$  ( $p=0.0002$ ), con una reducción promedio de la presión sistólica de  $20.29 \pm 17.09$ .

Gráfica 4. Comparación de la presión sistólica (consultorio) pretratamiento y postratamiento.



En cuanto a presión diastólica (consultorio), se obtuvo un valor promedio pretratamiento de  $89.43 \pm 12.18$  y postratamiento de  $78.14 \pm 10.66$ . Los valores de presión diastólica (consultorio) fueron estadísticamente diferentes antes y después del tratamiento ( $p=0.0028$ ), con una reducción en presión diastólica (consultorio) de  $11.29 \pm 13.63$ .

**Gráfica 5. Comparación de presión diastólica (consultorio) pretratamiento y postratamiento.**



## DISCUSIÓN

Se compararon los resultados obtenidos en este estudio y se compararon con los estudios Symplicity HTN1,(12) Symplicity HNT2,(13) Symplicity HTN3. En la literatura, la gran mayoría de los estudios (HTN-1 y HTN-2) se analiza la respuesta de la DSR con la PA tomada en el consultorio y solo en el estudio HTN-3,(15) se realizó con el MAPA.

En este trabajo medimos la presión arterial de consultorio y además la respuesta de la PA con el MAPA (BTL-08®) antes del procedimiento y a los 12 meses de haber realizado la DSR. El promedio de reducción de la presión sistólica en el consultorio fue de  $11.24 \pm 17.8$  mmHg, y para la presión diastólica fue de  $3.95 \pm 12.31$  mmHg, estos resultados fueron mejores que los esperados, lo cual nos demuestra la variedad de factores que pueden influir en la respuesta al procedimiento. En el estudio Symplicity HTN-3 se observó un cambio en la PA sistólica medida mediante el MAPA de 24 horas de  $-6.75 \pm 15.11$  mmHg en el grupo de denervación y  $-4.79 \pm 17.25$  mmHg en el grupo simulador del procedimiento, para una diferencia de  $-1.96$  mmHg. En este trabajo ambos grupos de intervención y el placebo presentaron disminución de la presión arterial sistólica y se ha discutido ampliamente los factores que influyeron en el resultado principalmente se discute que no fueron pacientes que se ven en el mundo real.

En el registro Global SYMPLICITY (pacientes del mundo real) incluyeron 1 742 pacientes seguidos por 3 años. Los registros de tensión arterial sistólica basales fueron de  $166 \pm 25$  para el consultorio y de  $154 \pm 18$  mmHg en ambulatorio. La reducción de los registros de tensión sistólica fue sostenida durante el seguimiento tanto para aquellos realizados en el consultorio ( $-16.5 \pm 28.6$  mmHg,  $p < 0.001$ ) como para los ambulatorios ( $-8.0 \pm 20.0$  mmHg;  $P < 0.001$ ). Los datos a largo plazo representan la mayor cantidad de pacientes analizados que recibieron denervación renal. El procedimiento muestra ser seguro y efectivo en reducir las cifras de tensión sistólica en forma sostenida a 3 años.(16)

En nuestro estudio existe una diferencia de la PA sistólica de 24 horas medida por el MAPA ( $-11.24 \pm 17.8$  mmHg) contra la PA de 24 horas medida por el MAPA Symplicity HTN-3. ( $-6.75 \pm 15.11$  mmHg), esto hace que por varias razones tengamos pacientes que responden más al tratamiento entre estos factores esta el apego al tratamiento por la vigilancia extrema y el llevar una dieta y ejercicio estrictos, el compromiso con el médico de seguir las recomendaciones.

Otras diferencias con el HNT-3 donde se observó que no había beneficio es en la diversidad de la población, ya que no se incluyeron pacientes afroamericanos. Otro punto es que el procedimiento de la DSR se realizó por un solo operador certificado en nuestro estudio y en el HNT-3 fueron varios e incluso algunos con poca experiencia. Se excluyeron a los pacientes que tenían alteraciones en la función renal, así mismo, se le hizo la recomendación a todos los pacientes para cambiar sus hábitos y un mejor apego al tratamiento.

Para la PA medida en consultorio, nuestros resultados reportaron una mayor disminución tanto en la presión sistólica como diastólica, los cuales fueron  $20.29 \pm 17.09$  mmHg y  $11.29 \pm 13.63$  mmHg, respectivamente. En los resultados obtenidos se observó una disminución de la PA menor que en los estudios Symplicity HTN1 y HTN2, en los que se obtuvo una disminución de 27 mmHg (sistólica) y 17 mmHg (diastólica) para el primer estudio y 32 mmHg (sistólica) y 12 mmHg (diastólica) para el segundo estudio, los cuales también fueron medidos por la toma de PA en el consultorio. La diferencia de nuestros resultados en la PA de consultorio comparado con los estudios Symplicity HTN-1 y HTN-2 puede ser consecuente al efecto provocado por la hipertensión enmascarada o hipertensión de bata blanca. Influye también que el dispositivo utilizado para la toma de la PA (baumanómetro) es operador dependiente. Es por eso que el uso sistematizado del MAPA ayudó a disminuir los factores que influyen en la toma de la PA, ya que este dispositivo mide las PA por un día y con resultados más fidedignos.

## CONCLUSIONES

Al comparar los valores de PA antes y después del tratamiento con DSR se encontraron diferencias estadísticamente significativas en

los valores de presión sistólica medidos tanto con MAPA como en aquellos medidos en consultorio. Del mismo modo se observaron diferencias significativas en los valores de presión diastólica medidos en consultorio. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los valores de presión diastólica promedio medidos con el MAPA.

Las diferencias en los valores de reducción de presión que se obtienen por ambos métodos resaltan la existencia de una diferencia importante entre las mediciones realizadas por diferentes métodos (por el MAPA y en consultorio).

Es por esto que sugerimos que la selección de los pacientes con HTAS-R debe ser llevada por un profesional experto en la materia, basándose en criterios precisos para su diagnóstico y así evitar una mala selección, asegurándose un cumplimiento exacto por parte del paciente, parte fundamental que se refleja en los resultados finales.

De igual forma, la orientación del paciente en cada visita al consultorio sobre la importancia del adecuado apego al tratamiento integral (farmacológico y cambios en el estilo de vida) ayuda de una manera considerable el control y reducción de su presión arterial. Ya que en estos tiempos se deben tomar en cuenta los estudios costo beneficio de los procedimientos de alto costo como el cateter de DSR, el cual si es un tratamiento bien seleccionado para un paciente es menos costoso que el tratamiento a largo plazo y que el tratamiento de las complicaciones.(17)

Por último, podemos decir que el MAPA resulta una herramienta fundamental para el diagnóstico y seguimiento.(18-19) Y que la DSR es un procedimiento seguro con el cual podemos seguir llevando a pacientes con diagnóstico de HTAS-R que tengan indicación tratando de mejorar su calidad de vida sin embargo, la variabilidad de la respuesta individual de la PA a la DSR permanece considerable. Por lo tanto, la selección de pacientes con alta probabilidad de respuesta es de alta prioridad.(20) Así como otros estudios en los que se puede utilizar como es la valoración de la variabilidad cardíaca en pacientes cardiopatías.(21) Dado que el éxito del tratamiento no se puede controlar durante el procedimiento, basado en varios factores sigue siendo un procedimiento difícil de valorar su éxito. Por lo tanto los resultados de nuestro estudio deben confirmarse en un ensayo multicéntrico de tamaño adecuado con un seguimiento más prolongado. Los resultados de esta comparación directa no se pueden traducir a hipertensos en general, deben de ser pacientes seleccionados

## REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Salud Publica [INSP]. [2012]. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012.
2. Secretaria de Salud [SSA]. Norma Oficial Mexicana para la prevención, tratamiento, y control de la hipertensión arterial sistémica. 2009. (NOM-030-SSA2-2009).
3. DiBona GF. The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments. *Hypertension*. 2004;43:147-150.
4. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart* 2012; 98:254-261.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357.
6. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Maragolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125:1635-1642.
7. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57:171-174.
8. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension* 2009; 54: 690-97.
9. Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP, Hoppe UC, Böhm M. Sympatho-renal axis in chronic disease. *Clin res cardiol* 2011; 100: 1049-1057.
10. DiBona GF. Neurogenic regulation of renal tubular sodium reabsorption. *Am J Physiol* 233: F73-81.
11. 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; 373:1275-1281.
12. Simplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57:911-917.
13. Simplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:1903-1909.
14. Krum H, Barman N, Schlaich M, Sobotka P, Esler M, Mahfoud F, et al. Long-term follow up of catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension confirms durable blood pressure reduction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (13s1):E1704-E11704; doi:10.1016/S0735-1097(12)61705-7.
15. Bhatt, D. L., Kandzari, D. E., O'Neill, W. W., D'Agostino, R., Flack, J. M., Katzen, B. T., Cohen, S. A. et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014; 370:1393-1401.
16. Mahfoud, F., Böhm, M., Schmieder, R., Narkiewicz, K., Ewen, S., Ruilope, L., Mancia, G. et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *European Heart Journal*. 2019; 40(42):3474-3482.

17. Geisler BP, Egan BM, Cohen JT, Garner AM, Akehurst RL, Esler MD, Pietsch JB. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheterbased renal denervation for resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1271–1277.
18. Sandoya E. 2013. Estado actual del monitoreo ambulatorio de la presión arterial. *Rev Urug Cardiol*. 28:2 273-284
19. Schettini C, Bianchi M, Nieto F, Sandoya E, Senra H. Ambulatory blood pressure: normality and comparison with other measurements. Hypertension Working Group. *Hypertension* 1999;34(Pt 2):818-25
20. Lauder, L., Wolf, M. A., Scholz, S. S., Hohl, M., Mahfoud, F., Böhm, M. Renal denervation: is it ready for prime time?. *Current cardiology reports*. 2019, 21(8): 80.
21. Galván Vargas, C. G., Hernández Jiménez, L., Martín Hernández, P., Silva Rendón, J. A., Mendoza Ramírez, B. J., Romo Cordero, X., et al. Valoración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con hipertensión arterial sistémica tratados mediante ablación renal por radiofrecuencia. Serie de casos. *Revista de sanidad militar*. 2018; 72(5-6), 317-323.