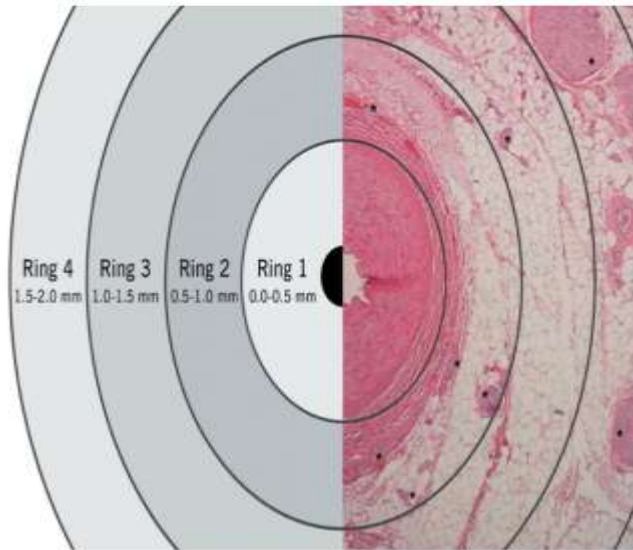


# Denervación de la Arteria Renal en la Hipertensión Arterial Resistente

**Darío Echeverri, M.D., F.A.C.C.**

**Servicio de Hemodinamia e Intervencionismo Cardiovascular**  
**Fundación CardioInfantil – Instituto de Cardiología**  
**Bogotá - Colombia**



Sociedad Puertorriqueña de  
**CARDIOLOGÍA**  
**INTERVENCIONAL**

**XXII Jornadas SOLACI**

**9º Región Centroamérica y Caribe**

**7 y 8 de Agosto de 2014**

**Sheraton Puerto Rico Hotel & Casino**  
**San Juan, Puerto Rico**





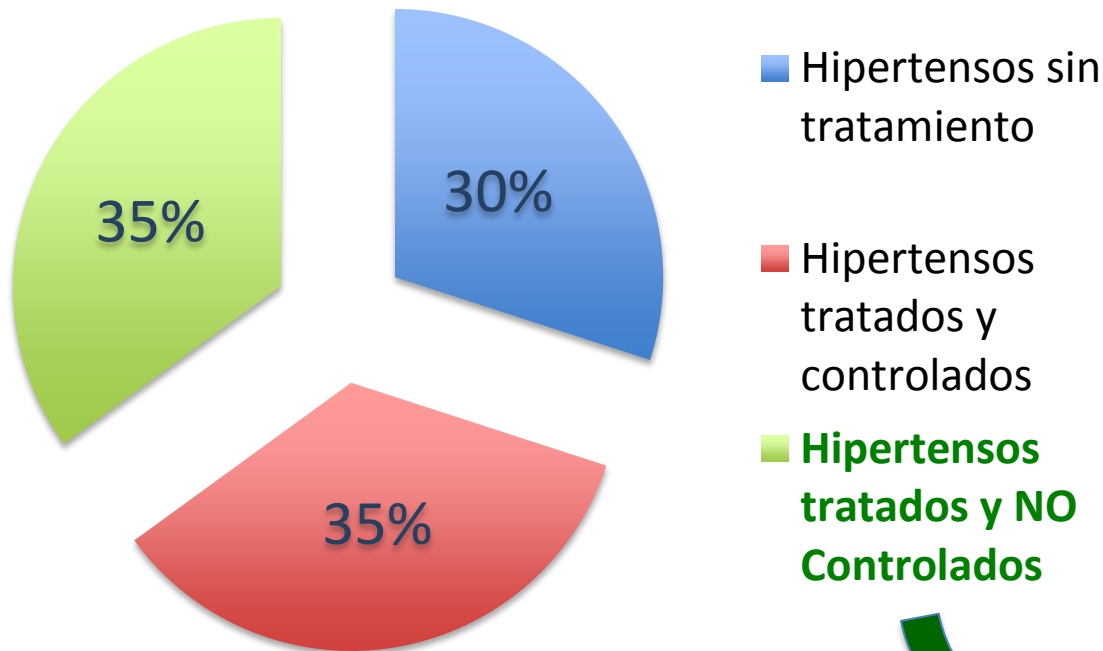
# Hipertensión Arterial: Magnitud del Problema

- Contribuye a:
  - 54 % de ACV
  - 47 % de EC isquémica (1)
- Desafío a sistemas de salud
- Prevalencia aumentará, a medida que:
  - Población envejece
  - Incrementa la obesidad y sedentarismo



# Hipertensión Arterial

En general, los medicamentos funcionan...  
Pero los resultados no son los que esperamos



■ Hipertensos sin tratamiento

■ Hipertensos tratados y controlados

■ Hipertensos tratados y NO Controlados

**HTA -Resistente**

# Hipertensión Arterial Resistente: Diagnóstico

**Presión arterial clínica es persistentemente alta:**

- > 140/90 mmHg
- > 130-139/80-85 mm Hg en diabetes mellitus
- > 130/80 mm Hg en la enfermedad renal crónica

**A pesar de:**

Control adecuado estilo de vida

Dosis óptimas de 3 fármacos antihipertensivos  
recomendados

(por lo general IECA o bloqueador AII + CCB + tiazida)

**Confirmado por el MAPA**



# Hipertensión Arterial Resistente- HTA-R

---

**Grupo de pacientes heterogéneo, Incluye:**

1. Pseudoresistencia:

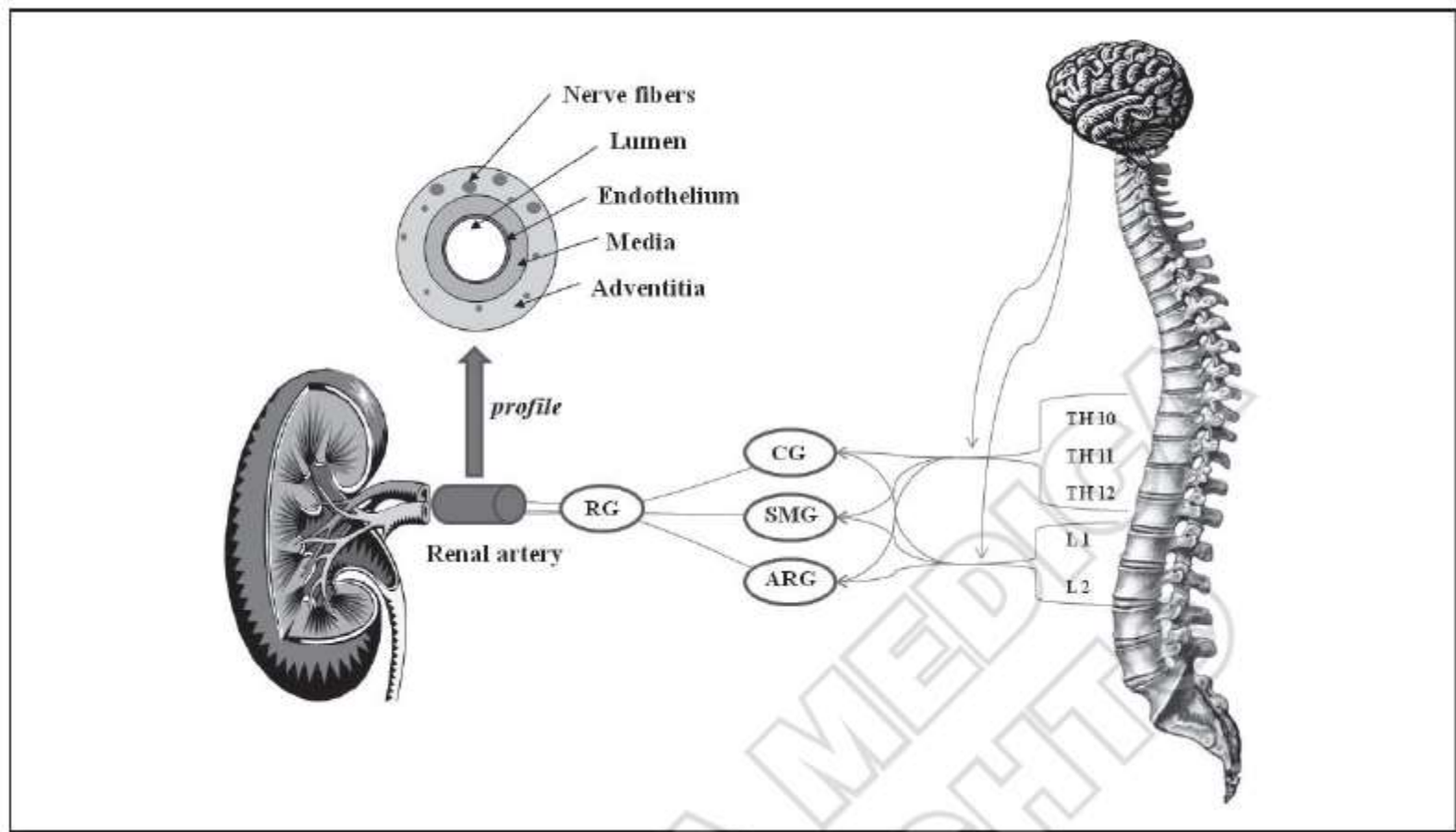
Factores relacionados con el Médico

Factores relacionados con el Paciente

2. Hipertensión secundaria

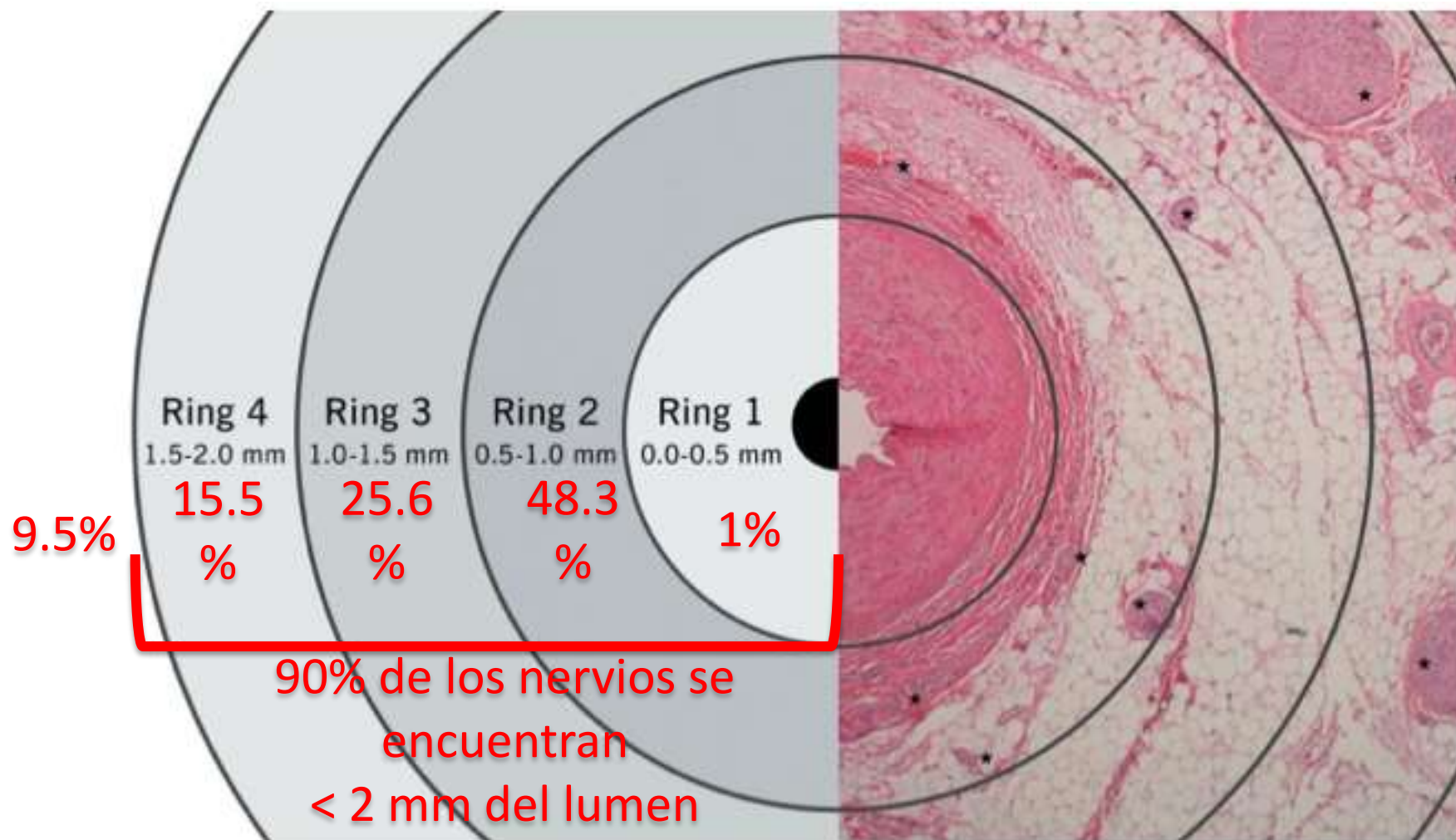
3. HTA- R Verdadera

# Sistema Nervioso Autónomo Renal



**CG: Ganglio celiaco. SMG: Ganglio mesentérico superior.**  
**ARG: Ganglio aorticorenal. RG: Ganglio renal**

# Microanatomía del SNS Renal



# Sistema Nervioso Simpático en HTA

- **Observaciones Experimentales Previas:**

- Estimulación de nervios simpáticos esplácnicos incrementa la PA (1)
- Secreción de renina (2,3) en las células yuxtaglomerulares
- Estimulación de receptores  $\alpha 1A$  adrenérgicos median la VC y Reducen el FSR
- Estimulación de receptores  $\alpha 1B$  conduce a retención  $Na^{++}$

1. Bradford JR. The innervation of the renal blood vessels. J Physiol. 1889;10:358–407

2. Wyss JM, Carlson SH. The role of the central nervous system in hypertension. Curr Hypertens Rep. 1999;1:246–53

3. Hering D, Exler MD, Krum H, Mahfoud F, Böhm M, Sobotka PA, Schlaich MP. Recent advances in the treatment of hypertension. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011;9:729–44

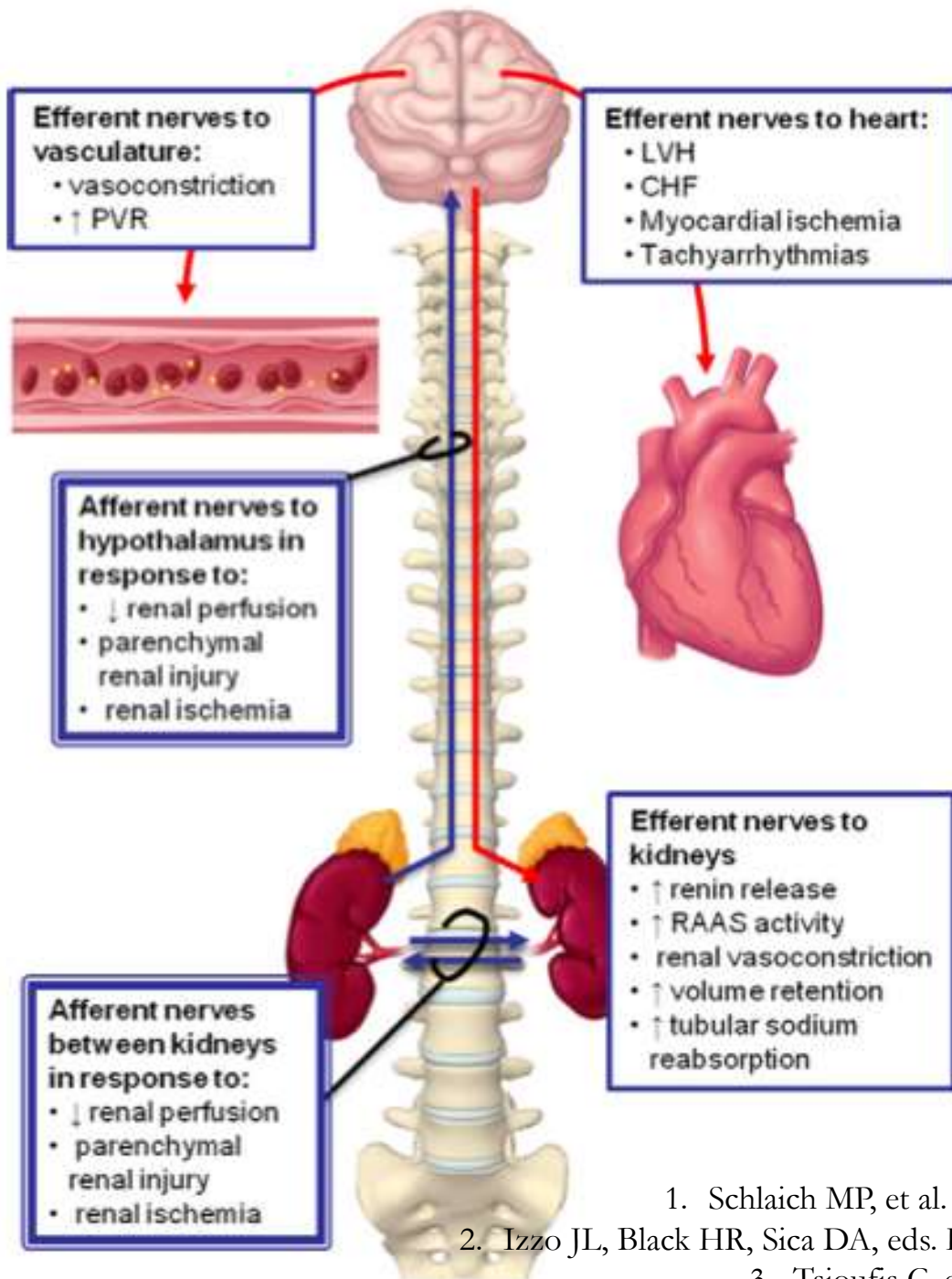
# Sistema Nervioso Simpático en HTA

## Observaciones Clínicas Previas:

- Pacientes con IR, hipoperfusión o hipoxia, la administración de  $O_2$  100%: Reduce actividad simpática
- Actividad simpática aumentada pacientes con IR (1)
- Pacientes transplantados renales, reducen la actividad simpática una vez retirados los riñones enfermos (2)
- Riñón transplantado (denervado) es capaz de mantener la homeostasis de electrolitos y agua

1. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, Victor RG. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. N Engl J Med. 1992;327:1912-8

2. Hausberg M, Kösch M, Harmelink P, Barenbrock M, Hohage H, Kisters K, Dietl KH, Rahn KH. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. Circulation. 2002;106:1974-9



# THE EFFECT OF RENAL DENERVATION ON PATIENTS SUFFERING FROM NEPHRITIS<sup>1</sup>

BY IRVINE H. PAGE AND GEORGE J. HEUER

(From the Hospital of The Rockefeller Institute for Medical Research, and The Surgical Department of the New York Hospital and Cornell Medical College, New York City)

(Received for publication February 27, 1935)

1935

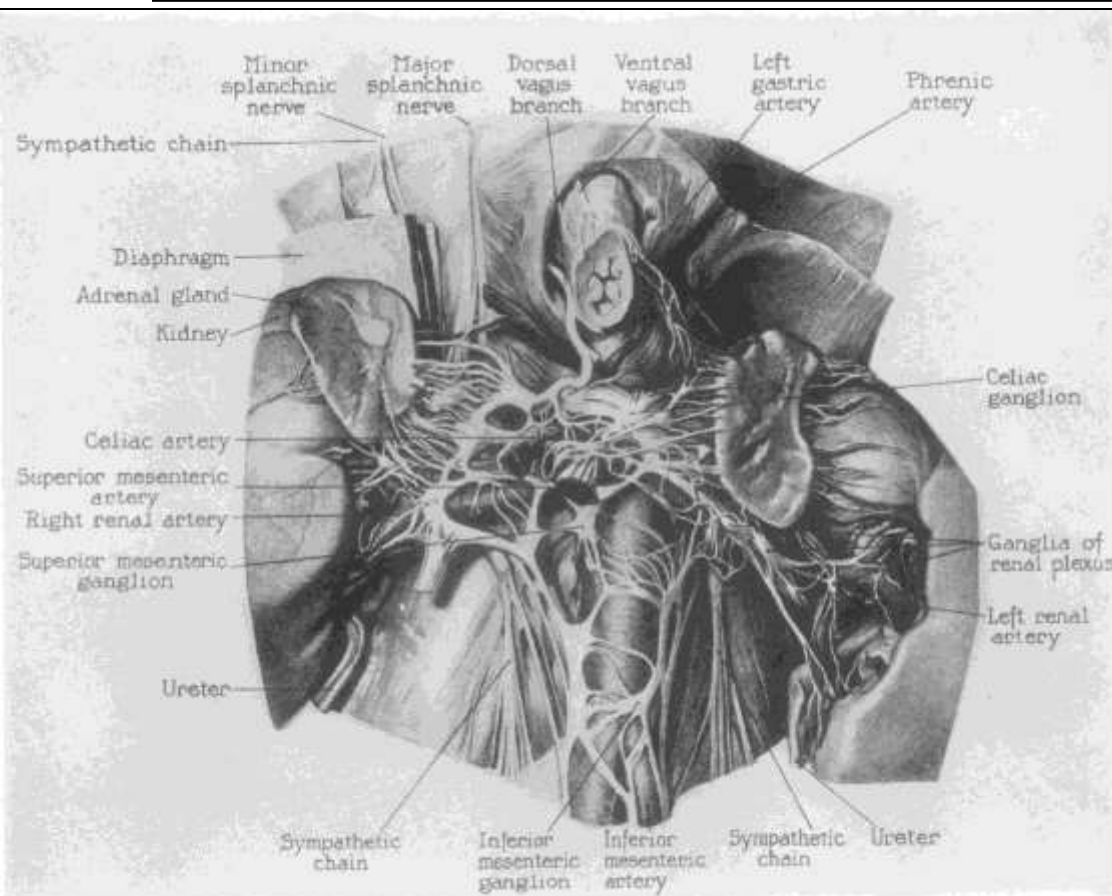


FIG. 1. RENAL NERVES IN MAN.

From A. Hirt, Ztschr. f. Anat. u. Entwicklung Gesch., 1924, 73, 621.

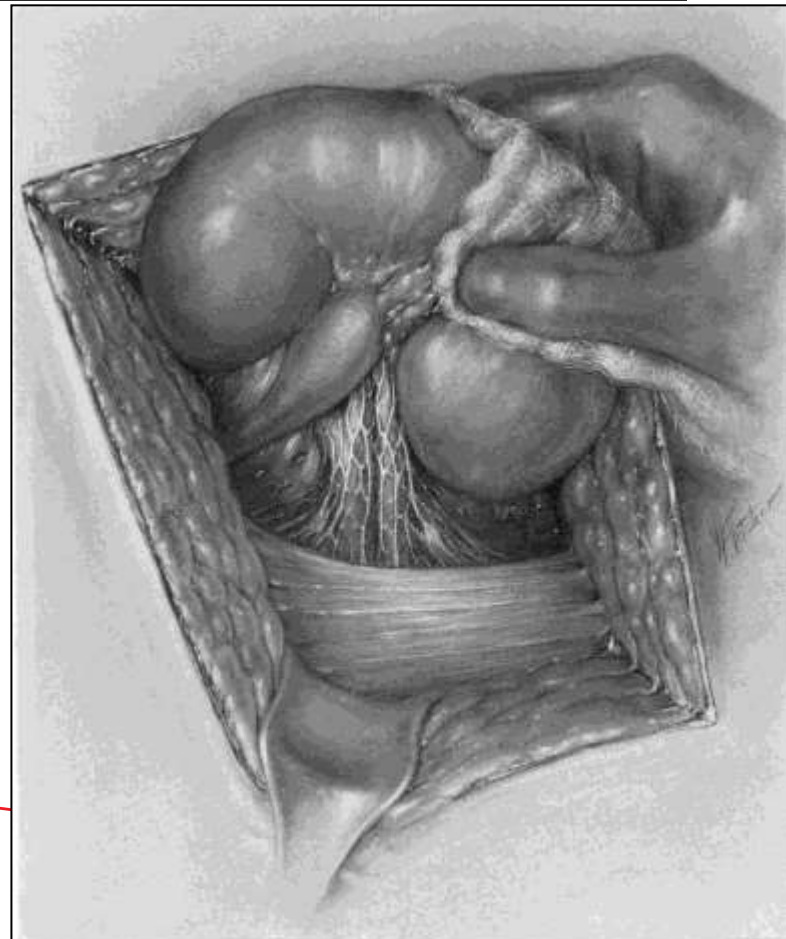


FIG. 2. OPERATIVE EXPOSURE OF THE KIDNEY SHOWING THE NERVES OF THE RENAL PEDICLE.

# Técnicas Quirúrgicas Empleadas de Simpatectomía en Hipertensión Arterial

## Tipo 1. Procedimiento de “Adson”

Sección infradiafragmática de nevios esplácnicos  
Sección del tronco simpático lumbar (T12-L3)

## Tipo 2. Resección transpleural de nervios esplácnicos

Sección del tronco simpático torácico (T6-T12)

## Tipo 3. Simpatectomía toracolumbar

Sección bilateral supra e infradiafragmática de nervios esplácnicos

Sección del tronco simpático (T9-L3)

## Procedimiento Misceláneos:

Simpatectomía torácica bilateral superior (Operación de “Peets”)

Denervación del pedículo renal

Remoción de una glándula suprarrenal



# Intervenciones Quirúrgicas de Denervación Renal

- Alivio del dolor en pacientes con hidronefrosis (1)
- Nefritis e hipertensión Arterial (2,3,4)
- Hipertensión arterial maligna (5)

## Se demostró:

Reducción de PA y proteinuria (6)

Reducción en la mortalidad

Severos efectos adversos

1. Papin E, Ambard L. Resection of the nerves of the kidney for nephralgia and small hydronephroses. J Urol. 1924;11:337.

2. Sen SK. Some observations on decapsulation and denervation of the kidney. Brit J Urol. 1936;8:319–28

3. Page IH, Heuer GJ. The effect of renal denervation on the level of arterial blood pressure and renal function in essential hypertension. J Clin Invest. 1935;14:27–30

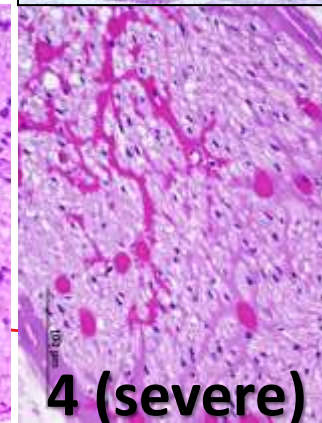
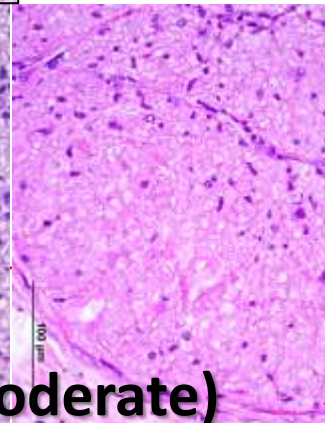
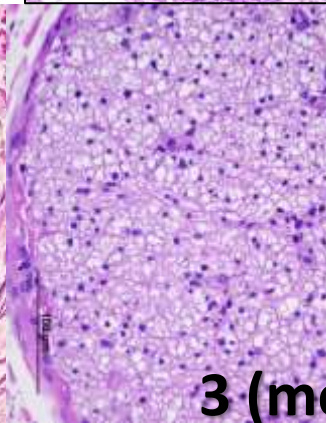
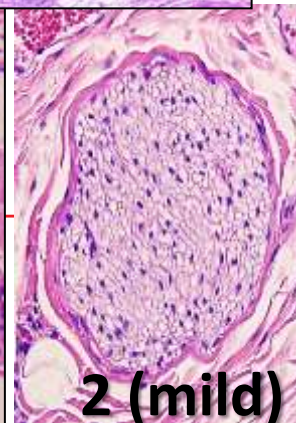
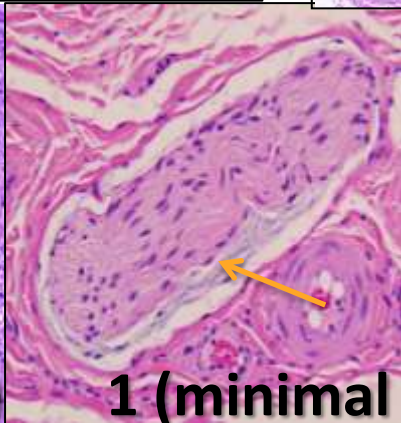
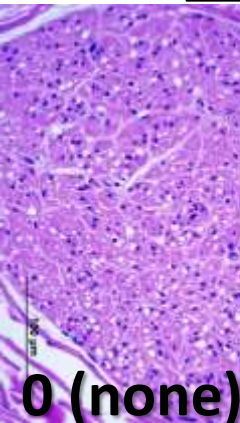
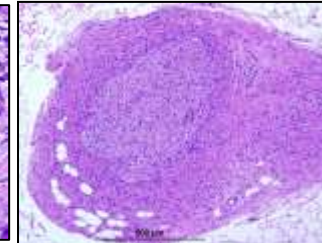
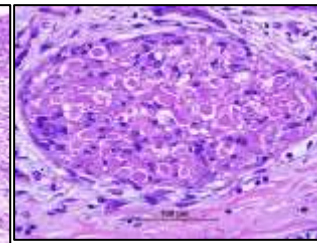
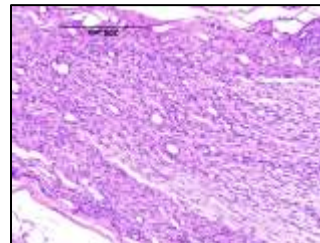
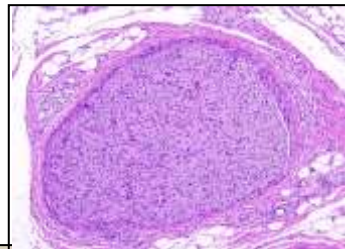
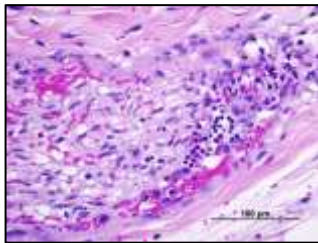
4. Page IH, Heuer GJ. The effect of renal denervation on patients suffering from nephritis. J Clin Invest. 1935;14:443–58

5. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. J Am Med Assoc. 1953;152:1501–4

6. Grimson KS, Orgain ES, Anderson B, D'Angelo GJ. Total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy for hypertension. Ann Surg. 1953;138:532–47

# Score Semicuantitativo de Compromiso de Nervios

0	1	2	3	4
<b>INJURY: ABSENT /RARE SCORE: (0)</b>	<b>INJURY: MINIMAL SCORE: (1)</b> Epi/Perineurium: minimal inflammation and fibrosis.  Endoneurium: minimal digestion chambers.	<b>INJURY: MILD SCORE: (2)</b>  Epi/Perineurium: mild inflammation and fibrosis.  Endoneurium: minimal to mild pyknotic nuclei; focal digestion chambers; vacuolization; mild swelling of endoneural tissue.	<b>INJURY: MODERATE SCORE: (3)</b>  Epi/Perineurium: moderate inflammation and fibrosis.  Endoneurium: moderate pyknotic nuclei; frequent digestion chambers; moderate vacuolization; swelling of endoneural tissue.	<b>INJURY: SEVERE SCORE: (4)</b>  Epi/Perineurium: severe inflammation and/or fibrosis.  Endoneurium: effacement of nerve architecture; necrosis; retraction; fibrosis,
	<i>Inflammation and Perineural fibrosis</i>			



**0 (none)**

**1 (minimal)**

**2 (mild)**

**3 (moderate)**

**4 (severe)**

# Estudios Clínicos de DNR en HTA-R

---

- Symplicity HTN-1
- Symplicity HTN-2
- Symplicity HTN-3
- Oslo RDN – Study
- INSPiRED Trial
- 10-Center Multinational European Study
- EnligHTN-I
- EnligHTN-II
- Global Symplicity Registry
- .....Registros



# Symlicity HTN-1

## THE LANCET

Volume 373 | Number 9573 | Pages 1273-1380 | April 11-17, 2009

www.thelancet.com

### Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study

Henry Krums, Markus Schlaich, Rob Whitbourn, Paul A Sobottka, Jerzy Sadowski, Krzysztof Bartus, Bogusław Kapela, Anthony Walton, Horst Sievert, Suku Thambur, William T Abraham, Murray Esler

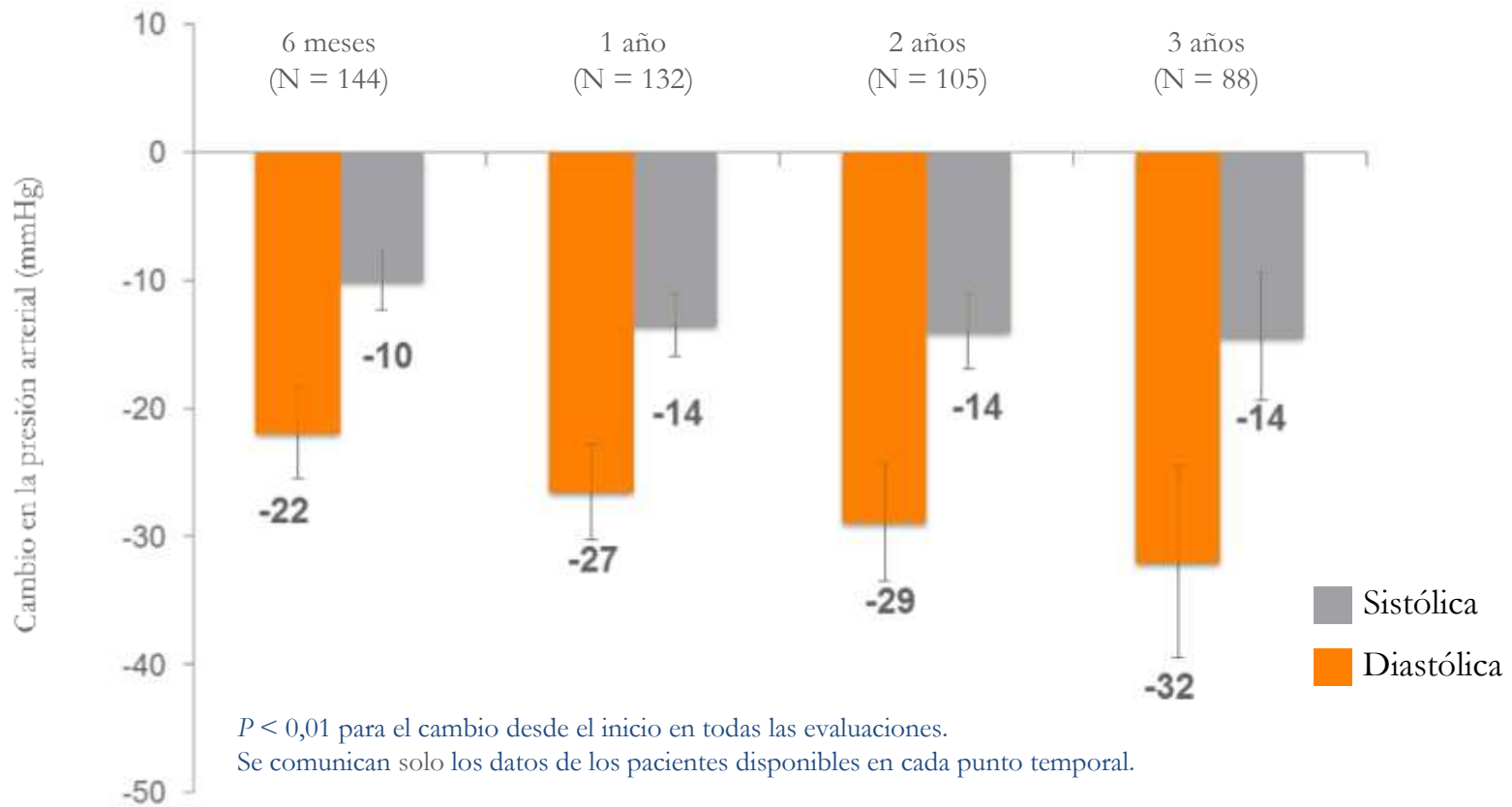
*Lancet.* 2009;373:1275-1281

- Cohorte Inicial
- FIM – no- aleatorizado
- Pacientes con HTA-R
- Seguimiento a 12 - 24 meses



# Symlicity HTN-1

## Reducción significativa y mantenida de la PA a 3 años



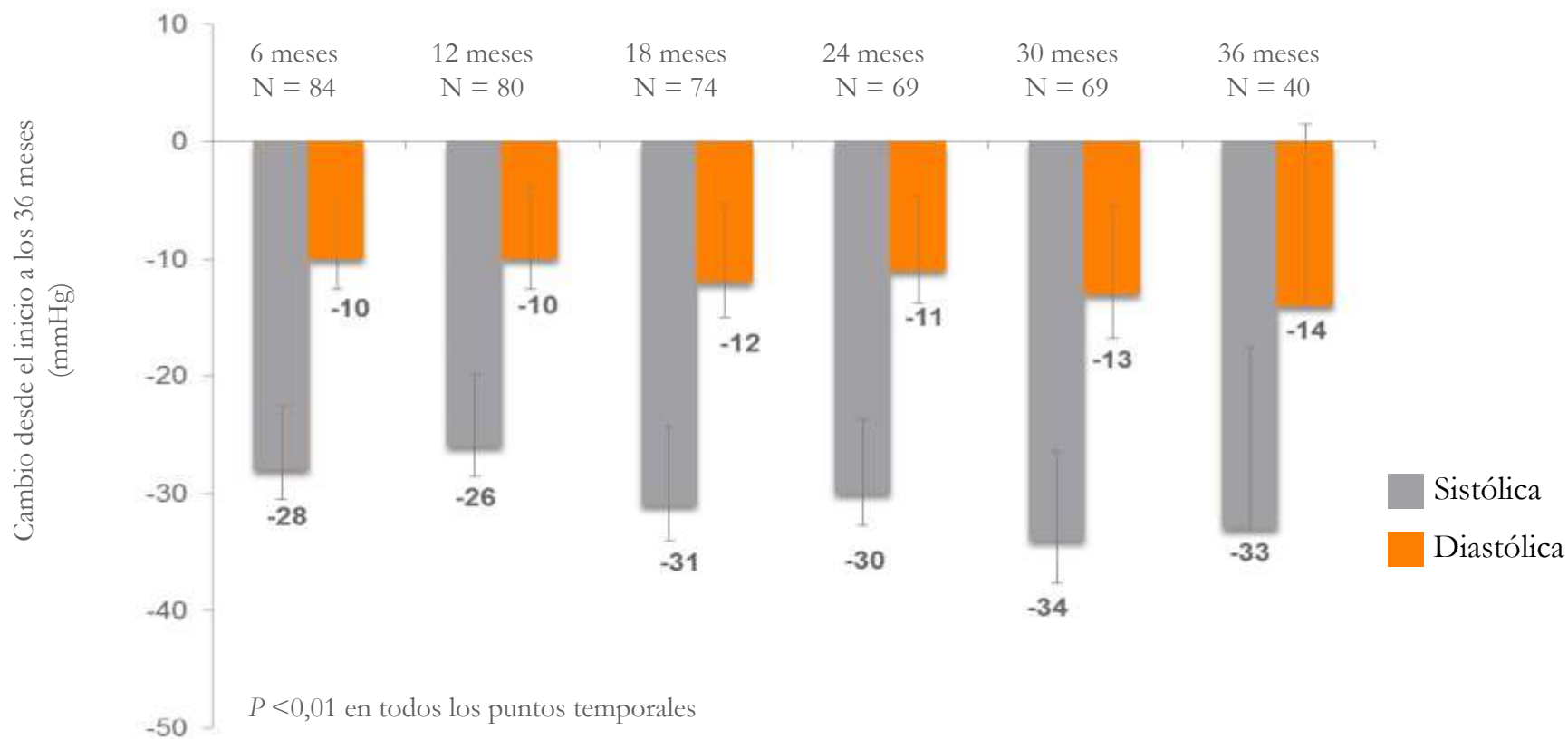
# Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial

*Symplicity HTN-2 Investigators\**

- Primer Estudio controlado de DNR
- 106 pacientes con HTA-R aparente
- Seguimiento a 6 meses
- PA “oficina”: DNR redujo 32/12 mmHg
- Grupo control: Pobre reducción de PA
  - Sugiere HTA de bata blanca
  - Adherencia a medicamentos no investigada
- Grupo con DNR, más vigilado, mejor respuesta

# Symplicity HTN-2

## Reducción significativa y mantenida de la PA a 3 años







ACC.14  
TCT@ACC.14 | innovation in intervention

63<sup>rd</sup> Annual Scientific Session & Expo



[Create An Account](#)

March 29 – 31, 2014 WASHINGTON, DC



# Symlicity HTN-3 Study

- Diseñado para intentar resolver estas limitaciones
- Incluyo un Grupo Simulado del Procedimiento – Placebo
- 535 pacientes – Asignados aleatoriamente proporción 2:1
- 88 Centros de US
- 111 Cardiólogos intervencionistas
- Criterio de Eficacia: NO se cumplió:

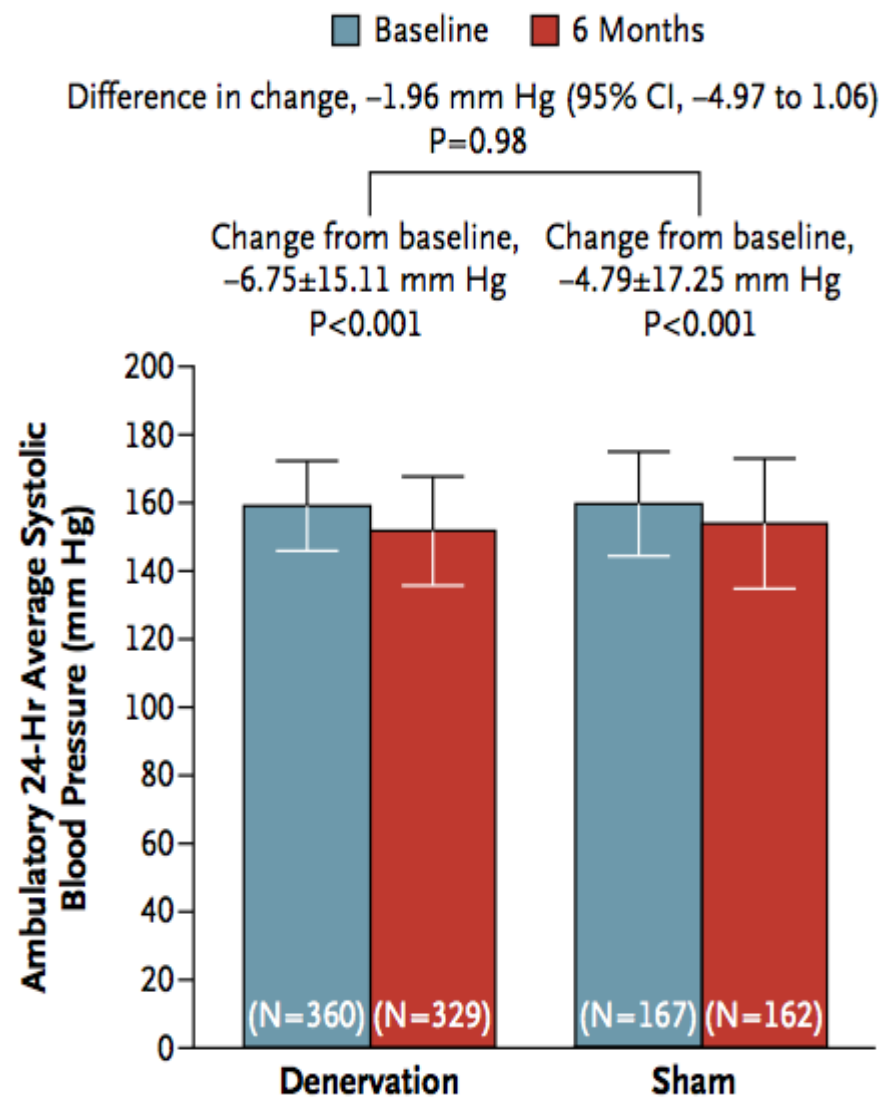
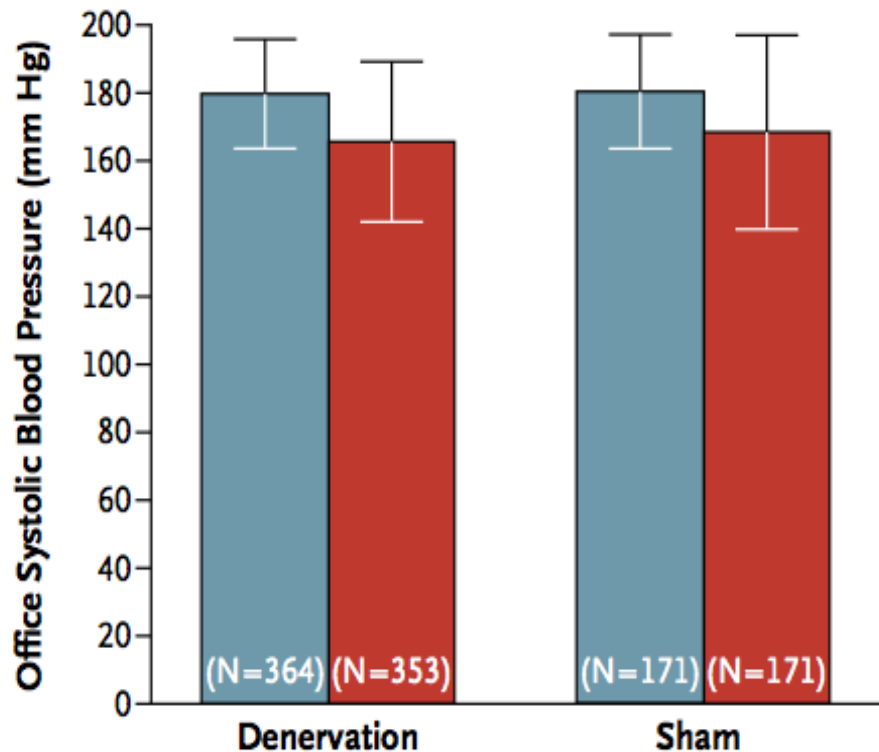
Reducción de PAS:

11,7  $\pm$  26 mmHg (Grupo Control)

Vs. 14.1  $\pm$  24 mmHg (Grupo DNR; p = 0,255)

No Diferencias en MAPA a 6 meses (p=0,979)





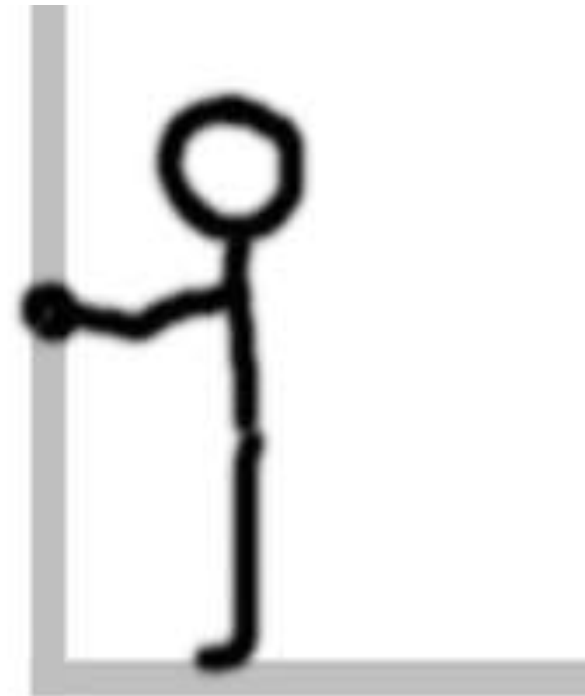
# Symlicity HTN-3 Study – Sub-análisis post-hoc

---

Sub-análisis revelan factores de confusión que pudieron haber influido en los puntos finales:

## **Tres aspectos importantes:**

1. Diseño y ejecución del estudio
2. Cambios de medicamentos y la adherencia
3. Variabilidad de procedimiento



# Cuestionamientos al Symplicity – HTN-3

- 1441 pacientes evaluados, **535 fueron aleatorizados** (37.1%)
- 364 pacientes (de 535). Aleatorización 2:1  
88 centros / 66 ciudades USA / **4 pac./centro** / 5-6 pac. / ciudad
- No **anestesia general**. Solamente Sedación y Analgesia
- No se confirmó la adecuada **adherencia a medicamentos**
- Respuesta mejor en **No- Afro-americanos** – Sesgo de selección (?)
- Además, 1/3 de la población **>75 años**
- Solamente 20% de los pacientes tomaban **espironolactona**
- **Pobre Curva de Aprendizaje:**  
>50% de los intervencionistas desarrollaron <2 casos
- 40% tuvieron **modificaciones en las drogas a 6 meses**
- La FDA, no ha dado comentarios - Comité de 18 personas

# Symplicity HTN-3 Study – Sub-análisis post-hoc

---

## **Población de estudio**

26% de los pacientes: Afro-Americanos

(no presentaron respuesta a DNR;  $p=0.09$ )

Pacientes No- Afroamericanos, respuesta adecuada ,  $p=0.01$

## **Grupo de Afro-Americanos**

Reducciones similares de PA a la DNR

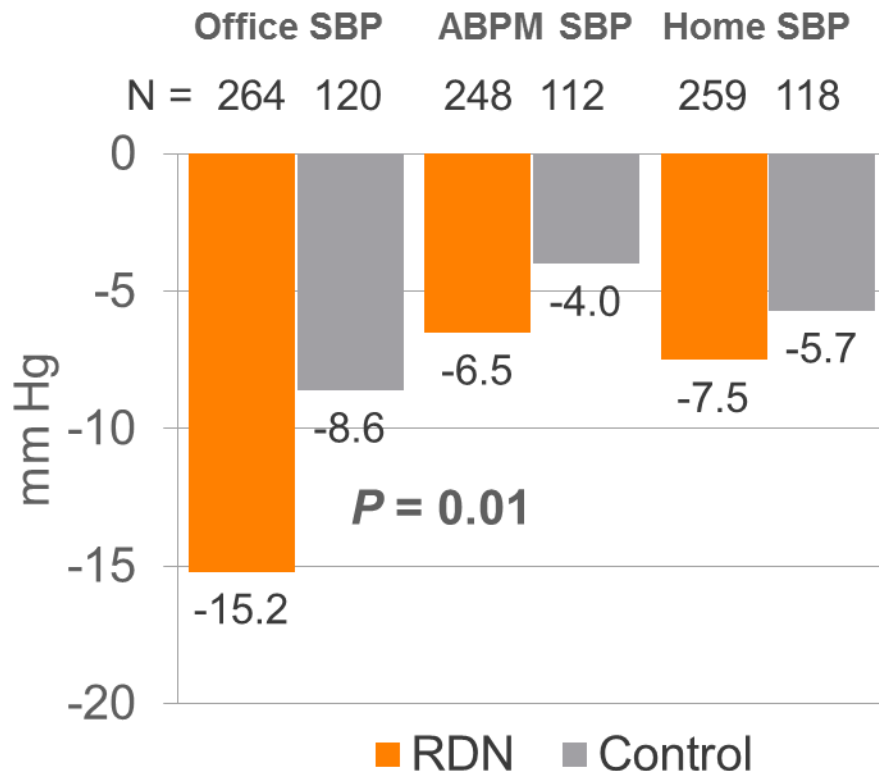
Mayor reducción Grupo Control – Simulado

Recibieron más vasodilatadores

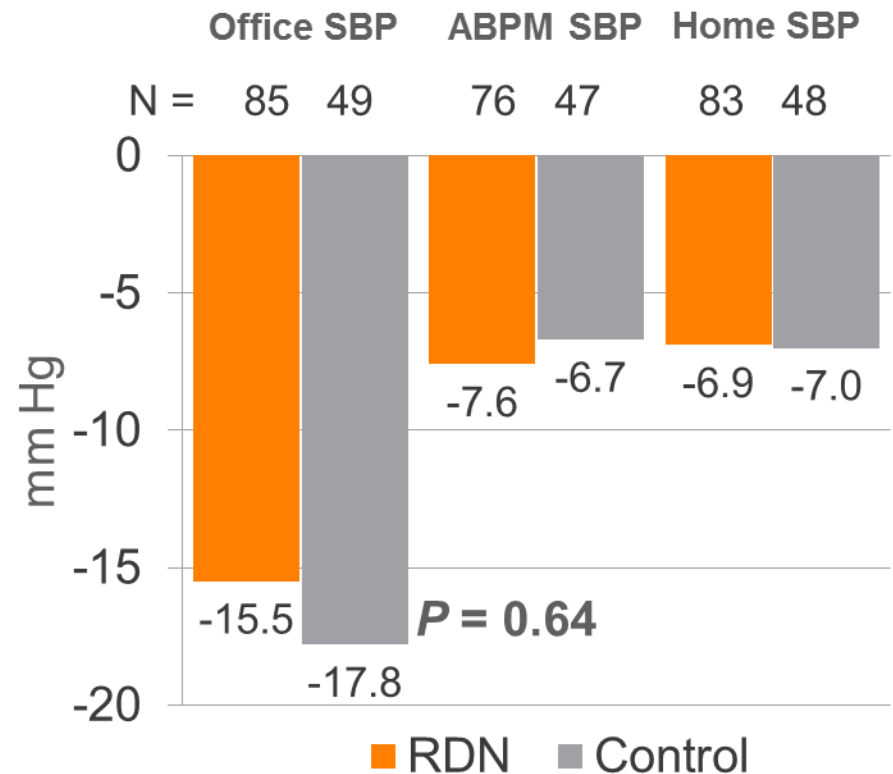
No se puede saber, si esta respuesta se debe a factores genéticos / fisiológicos, psicológicos, socioeconómicos, o combinaciones.

# HTN-3: diferente respuesta del grupo control en la población afroamericana

## Non-African Americans



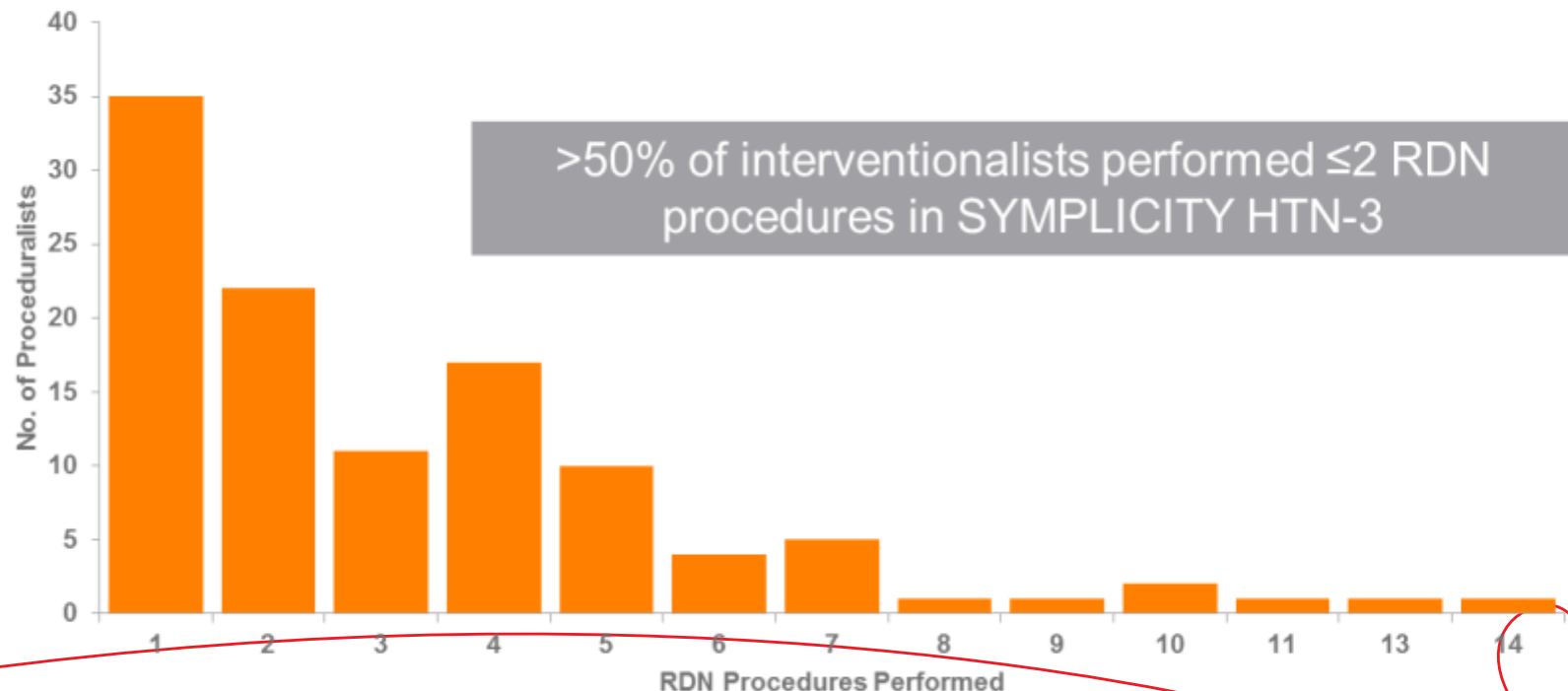
## African Americans



# HTN-3: Experiencia del procedimiento

	HTN-1	HTN-3
N.º de operadores	20	112
N.º de procedimientos por operador	6,0	3,3
N.º de procedimientos por centro	8,6	4,7

- a) 5 veces más operadores que en HTN-1
- b) Mayor heterogeneidad de experiencia de operadores que en HTN-1 y HTN-2
- c) La supervisión de casos fue diferente y no comparable



# The potential benefit of the placebo effect in sham-controlled trials: implications for risk-benefit assessments and informed consent

Remy L Brim, Franklin G Miller

- Debate ético de estudios controlados con procedimientos simulados
- Los críticos sostienen que estas pruebas son poco éticas
- Sin embargo, el efecto placebo benéfico asociado con procedimientos ha sido bien documentado en la literatura científica

Manejo del dolor

Enfermedad de Parkinson

Procedimientos “Sham” distinguen más claramente si un nuevo procedimiento es efectivo, más allá del efecto placebo que se debe a las señales contextuales de un procedimiento invasivo

### **Han sido debatidos éticamente (1-4)**

- Los Pacientes no reciben la posibilidad de beneficios
- Si están expuestos a los riesgos
- Dificultades en el Consentimiento Informado (CI)
- El CI debe informar sobre posibles efectos beneficios del placebo?

1 Miller FG, Kaptchuk TJ. Sham procedures and the ethics of clinical trials. J R Soc Med 2004;97:576–8

2 Miller FG, Wendler D. The ethics of sham invasive intervention trials. Clin Trials 2009;6:401–2

3 London AJ, Kadane JB. Placebos that harm: sham surgery controls in clinical trials. Stat Methods Med Res 2002;11:413–27.

4 Macklin R. The ethical problems with sham surgery in clinical research. N Engl J Med 1999;341:992–96

# Adjusted Drug Treatment Is Superior to Renal Sympathetic Denervation in Patients With

Fad  
Sve

cke,  
grid

Ev  
Cri  
Mé  
De  
Gr

R



## ORIGINAL ARTICLE

# Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers

10-Cen

DNR y  
N=109;  
La PA s  
47 pacie



Persu A, Jin Y, Azizi M, Baelen M, Völz S, Elvan A, et al., on behalf of the European Network Coordinating research on Renal denervation (ENCOREd). Blood Pressure Changes after Renal Denervation at 10 European Expert Centers. J Hum Hypertens. 2014;28:150–156.

# **Catheter-Based Renal Denervation for Resistant Hypertension**

## **12-Month Results of the EnligHTN I First-in-Human Study Using a Multielectrode Ablation System**

Vasilios Papademetriou, Costas P. Tsioufis, Ajay Sinhal, Derek P. Chew, Ian T. Meredith,  
Yuvi Malaiapan, Matthew I. Worthley, Stephen G. Worthley

Informe de resultados de FIM

Usando catéter multielectródo

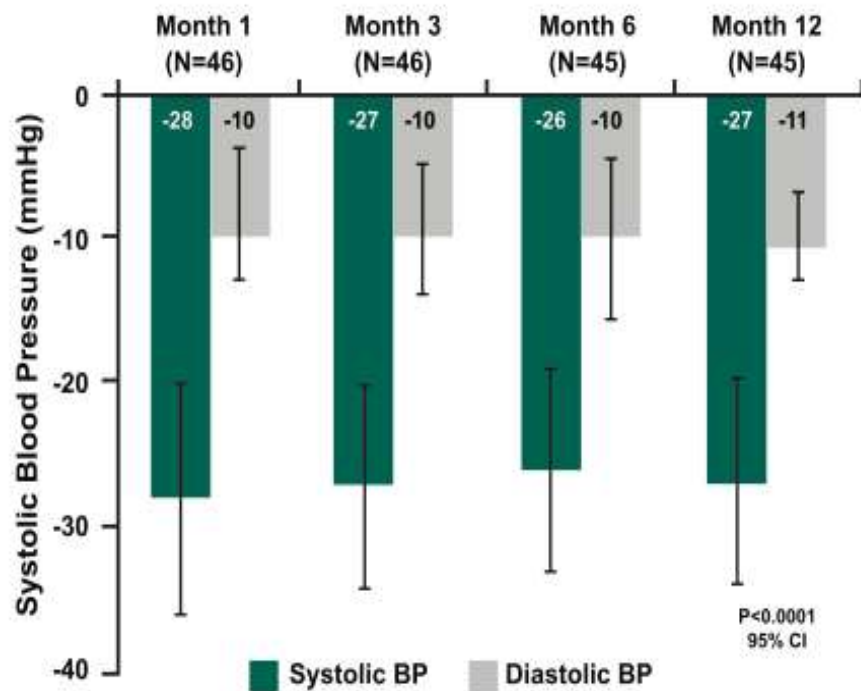
Reclutó 46 pacientes ( $60 \pm 10$  años;  $4.7 \pm 1.0$  medicamentos)

HTA-R

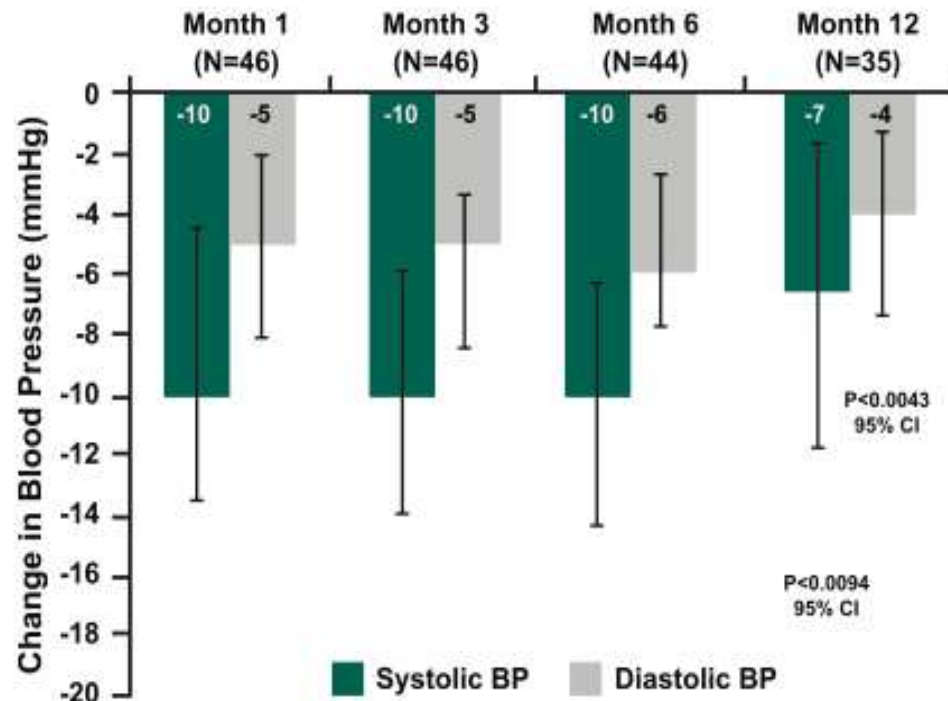
PAS  $\geq 160$  mmHg ( $\geq 150$  mmHg en diabéticos)

Acceso femoral y técnica estandar

## PA en Oficina



## MAPA

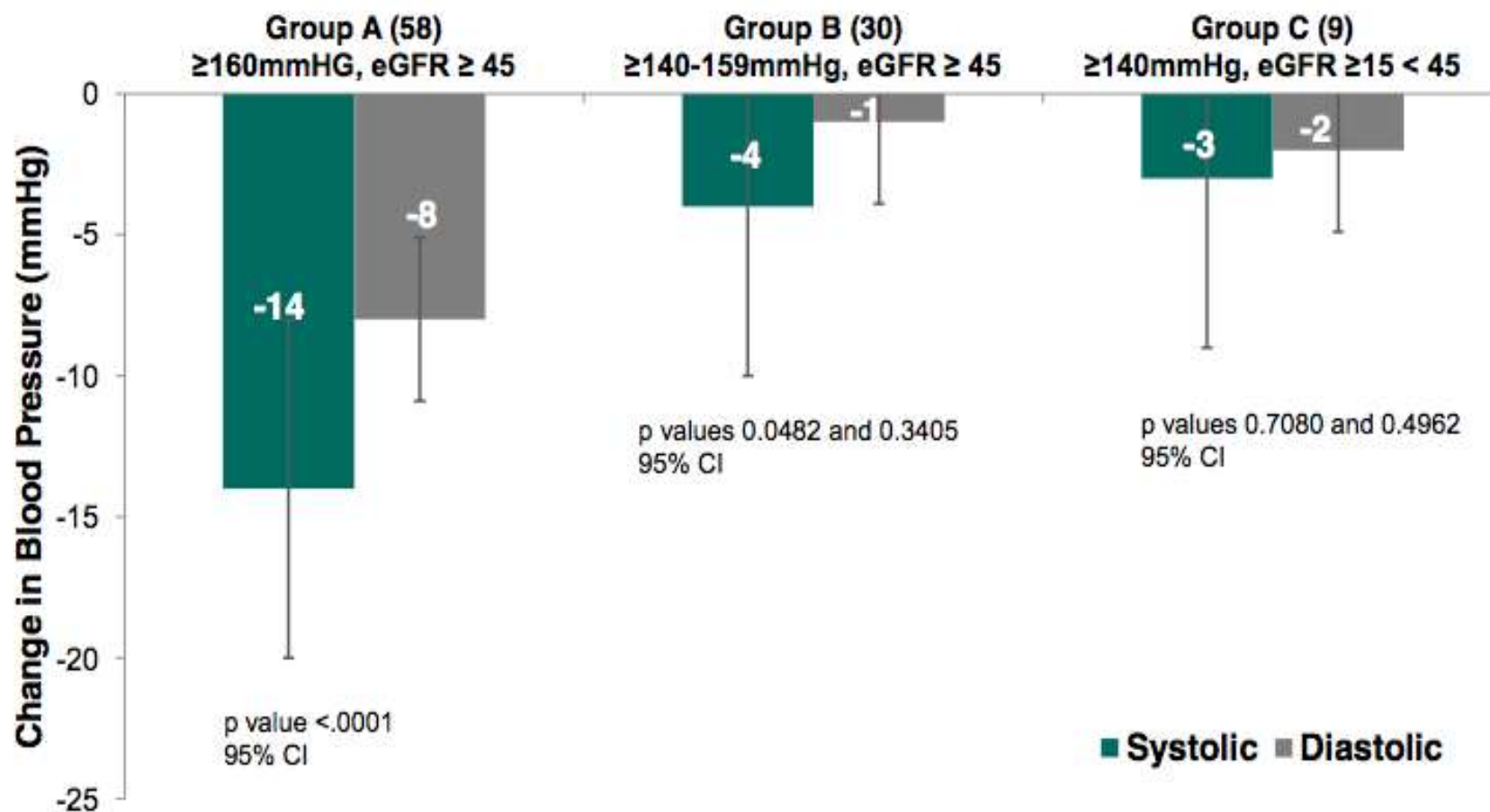


# Efficacy and Safety of the EnligHTN Renal Denervation System: One-Month Results of the First 100 Patients in the EnligHTN II Study

SG Worthley<sup>1</sup>, J Montarello<sup>1</sup>, M Saxena<sup>2,3</sup>, AK Jain<sup>2,4</sup>, D Walters<sup>5</sup>, M Pincus<sup>5</sup>, MD Lobo<sup>2,3</sup>

1. Cardiovascular Research Center, Royal Adelaide Hospital and Department of Medicine, University of Adelaide, Adelaide, Australia
2. William Harvey Heart Centre, NIHR Cardiovascular Biomedical Research Unit, Centre for Clinical Pharmacology, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, UK
3. Barts Hypertension Clinic, Department of Clinical Pharmacology, Barts Health NHS Trust, London, UK
4. Departments of Cardiology, London Chest Hospital, Barts Health NHS Trust, London, UK
5. Prince Charles Hospital, Brisbane, Australia

# One month Office BP Reduction From Baseline by Group

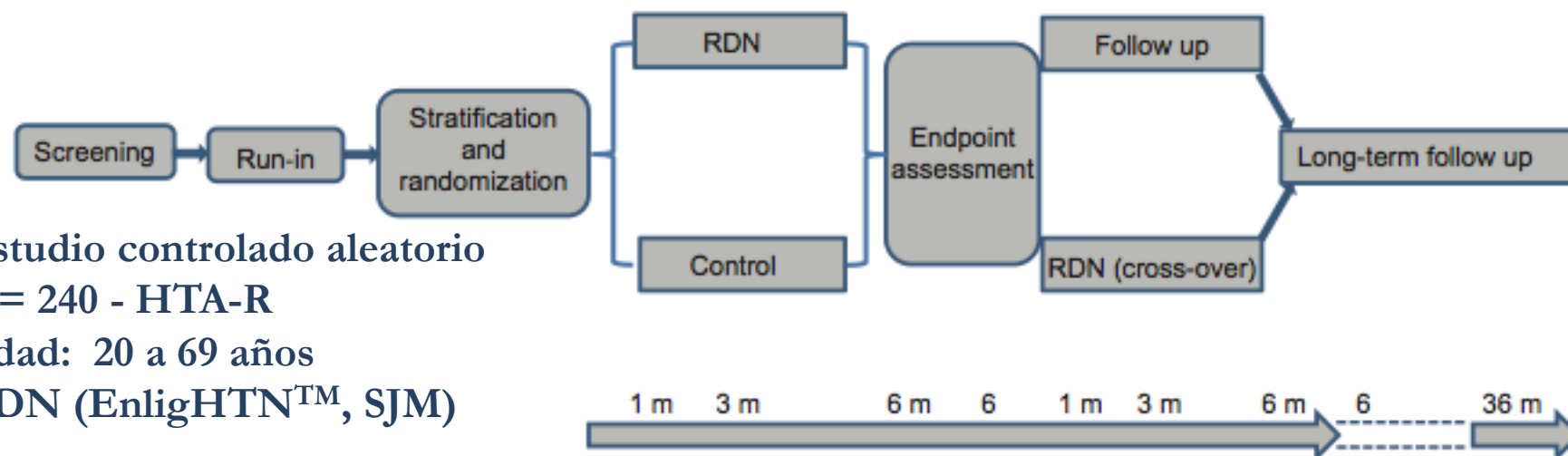


# **Rationale and design of the Investigator-Steered Project on intravascular Renal Denervation for Management of Drug-Resistant Hypertension (INSPIRED) trial**

El fracaso de SYMPPLICITY HTN-3 crea nuevas oportunidades  
Para ensayos mejor diseñados  
Intento de identificar un "nicho" de los pacientes, que se beneficien

240 pacientes HTA-R  
16 centros expertos en Bélgica  
EnligHTN™, SJM  
Seguimiento 36 meses

# Rationale and design of the Investigator-Steered Project on intravascular Renal Denervation for Management of Drug-Resistant Hypertension (INSPIRED) trial



Estudio controlado aleatorio

N= 240 - HTA-R

Edad: 20 a 69 años

RDN (EnligHTN™, SJM)

Measurement	Screening	Run-in	Baseline	Follow-up				Long-term follow-up	
Office visit	VS	VR	V0	V1	V2	V3	V6	SFU	NSFU
Office blood pressure	X	X	X	X	X	X	X	X	
Ambulatory blood pressure	X	X	X		X	X	X	X	
Home blood pressure		X	X	X	X	X	X		
Adherence		X	X	X	X	X	X	X	
Urinary proteomics		X	X	X	X	X	X	X	
Imaging of renal artery			X				X		
Electrocardiogram			X				X	X	
Heart rate variability			X				X		
Echocardiogram			X				X	X	
Quality of life		X	X	X	X	X	X	X	
Follow-up of morbidity and mortality				X	X	X	X	X	X

# Limitaciones en la Técnica Actual

---

- No vemos resultados inmediatos
- No respondedores o Predictores de Respuesta no los podemos identificar tempranamente
- Uso en HTA secundaria no hay Evidencia
- Tiempo de respuesta es variable: requiere un seguimiento
- Se desconoce el efecto a largo plazo del “edema o espasmo refractario”



# Limitaciones en la Evidencia Actual

- Evidencia se basa en ensayos pequeños, no aleatorizados
- Muchos registros con bajo número de pacientes – exploratorios
- Pacientes se encuentran mejor monitorizados - controlados
- Hospitalización *per se* reduce la PA en pacientes con HTA en tratamiento placebo
- **Efecto Hawthorne** describe cambios en el comportamiento de la salud después de cualquier intervención: DNR afecta positivamente la adherencia a medicamentos

**Generado: Especulación en la Técnica**

**La reducción de la PA observada en los ensayos está relacionada con un efecto placebo**

# Sistemas de DNR

- 60 compañías: Nuevas tecnologías
- Dispositivos aprobados fuera de US
  - Ninguno aprobado por FDA



# Sistemas de DNR

---

**Aprobación por la Comunidad Europea (Marca CE) - 2013**

## **Seis sistemas de DNR:**

- |                                  |                 |
|----------------------------------|-----------------|
| • Sistema Symplicity – Medtronic | Radiofrecuencia |
| • Sistema EnligHTN - St. Jude    | Radiofrecuencia |
| • Sistema de V2 – Vessix         | Radiofrecuencia |
| • Sistema de tiro – Covidien     | Radiofrecuencia |
| • Sistema Iberis – Terumo        | Radiofrecuencia |
| • Sistema Paraíso – Recor        | Ultrasonido     |

# Denervación Renal Percutánea

---

## Dispositivos en Desarrollo / Reducir las Limitaciones

- Compatibles 5FR
- Transradial
- Multielectródos
- Sistemas de irrigación
- Asegurar liberación de energía circunferencial
- Reducir tiempo de procedimiento
- Reducir dosis de contraste, analgesia y sedantes
- Reducir exposición a radiación
- Reducir curva de aprendizaje – procedimiento más reproducible
- Tratamiento de múltiples arterias renales

# Desarrollo de Nuevos Dispositivos



# Denervación de Arterias Renales: Presente

---



**Hipertensión Resistente**

# Denervación de Arterias Renales: Futuro

IRC

HVI

Tormenta Arritmica

Apnea del  
Sueño

Síndrome  
Metabólico



Síndrome  
HepatoRenal

ICC

Diabetes  
Mellitus

Hipertensión Resistente

Hipertensión Severa Alto Riesgo

# *Algoritmo Propuesto*

**Hipertensión No Controlada**

**Excluir  
Pseudo-resistencia e  
HTA secundaria**

**Identificar Factores  
Reversibles**

**Descontinuar  
Medicamentos  
Interfieren con PA**

**Hipertensión Resistente Verdadera**

**Optimizar régimen no-farmacológico y farmacológico**

**Denervación de Arterias Renales**

In case of ineffectiveness of drug treatment invasive procedures such as renal denervation and baroreceptor stimulation may be considered.

**IIb**

**C**

Until more evidence is available on the long-term efficacy and safety of renal denervation and baroreceptor stimulation, it is recommended that these procedures remain in the hands of experienced operators and diagnosis and follow-up restricted to hypertension centers.

**I**

**C**

# *Denervación de Arterias Renales.*

## *Preguntas - 2014*

---

1. Cuáles son los valores normales de impedancia en las arterias renales?
2. La impedancia de referencia puede se utilizada para encontrar buenos lugares de ablación ?
3. Una temperatura más alta, tiempo de ablación más largo o mayor caída en la impedancia durante el tratamiento se asocia con un mejor resultado ?
4. La cantidad de ablaciones se correlaciona con respuesta de la presión arterial después del tratamiento?
5. Qué hacer en los pacientes con arterias renales dobles, arterias polares o vasos pequeños (  $< 4 \text{ mm}$  ) ?



# Conclusiones

---

- Fisiopatología de la DNR – No se correlaciona con los resultados clínicos (S-HTN-3)
- Estudios cambiaron la percepción de los posibles beneficios de la DNR / al menos con la tecnología actual
- Es poco probable que los estudios en DNR se detengan instantáneamente / se necesitan investigaciones rigurosas
- Futuro – puede ser prometedor



**Gracias!**