Rev Bras Cardiol Invasiva
2014;22(2):155-60

DOI: 10.1590/0104-1843000000027

Artigo Original

Efectos de la Denervación Simpática Renal en el Diámetro de la Arteria Renal Evaluados por la Angiografía Cuantitativa

Luciana Armaganijan, Rodolfo Staico, Dalmo Moreira, Celso Amodeo, FIávio Borelli, Márcio Sousa, Amanda Sousa, Alexandre Abizaid

RESUMEN

Introducción: La denervación simpática renal percutánea surgió como método adyuvante en el control de condiciones clínicas asociadas a la hiperactividad simpática. La misma resulta en un aumento del flujo sanguíneo renal y en una reducción de la vasoconstricción. Los efectos de la denervación simpática renal percutánea en el diámetro de la arteria renal aun no fueron descritos. Nuestro objetivo fue evaluar tales efectos por medio de la angiografía cuantitativa. **Métodos:** Estudio prospectivo y observacional que incluyó pacientes consecutivos sometidos a denervación simpática renal percutánea. **Resultados:** Seleccionamos 31 pacientes, de los cuales 21 fueron sometidos a denervación simpática renal percutánea para control de hipertensión arterial resistente y 10 para control de arritmias ventriculares refractarias. Diecisiete pacientes no realizaron arteriografía renal en el segmento porque no completaron el período protocolar de 6 meses o por contraindicación clínica. Adicionalmente, en una paciente se realizó denervación simpática renal percutánea unilateral, siendo también excluida de este análisis. De esta manera, 52 angiografías renales (26 pares) de 13 pacientes fueron analizadas. La media del diámetro máximo de la arteria renal derecha, antes del procedimiento, fue de 4,54 ± 0,21 mm y aumentó para 5,2 ± 0,44 mm a los 6 meses (p = 0,01). De igual manera, se observó un aumento significativo del diámetro de la arteria renal izquierda a los 6 meses de seguimiento, aumentando de 4,37 ± 0,42 a 5,23 ± 0,77 mm (p = 0,02). **Conclusiones:** Los resultados de este análisis ilustran el incremento significativo de los diámetros de las arterias renales después de la denervación simpática renal percutánea. Ensayos clínicos randomizados y controlados son necesarios para consolidar nuestras observaciones.

DESCRIPTORES: Hipertensión. Resistencia a medicamentos. Arteria renal. Simpatectomía. Ablación por catéter. Angiografía.

ABSTRACT

Effects of Renal Sympathetic Denervation in Renal Artery Diameter Evaluated By Quantitative Angiography

Background: Percutaneous renal sympathetic denervation was developed as an adjunct method to treat clinical conditions associated to sympathetic hyperactivity. Percutaneous renal sympathetic denervation increases the renal blood flow and reduces vasoconstriction. The effects of percutaneous renal sympathetic denervation in renal artery diameter have not been reported. Our objective was to evaluate such effects by quantitative angiography. **Methods:** Prospective, observational, study including consecutive patients undergoing percutaneous renal sympathetic denervation. **Results:** Thirty-one patients were selected, 21 were submitted to percutaneous renal sympathetic denervation to control resistant arterial hypertension and 10 to control refractory ventricular arrhythmias. Seventeen patients did not perform renal arteriography in the follow-up due to clinical contraindications or because they did not complete the 6-month period established by the protocol. In addition, one patient performed a unilateral percutaneous renal sympathetic denervation and was also excluded from this analysis. Therefore, 52 renal angiographies (26 pairs) of 13 patients were analyzed. Mean maximal diameter of the right renal artery before the procedure was 4.54 ± 0.21 mm and increased to 5.2 ± 0.44 mm at 6 months (p = 0.01). Likewise, there was a significant increase in the diameter of the left renal artery at 6 months of follow-up, increasing from 4.37 ± 0.42 to 5.23 ± 0.77 mm (p = 0.02). **Conclusions:** The results of this analysis illustrate the significant increment in renal artery diameter after percutaneous renal sympathetic denervation. Randomized controlled clinical trials are required to consolidate our observations.

DESCRIPTORS: Hypertension. Drug resistance. Renal artery. Sympathectomy. Catheter ablation. Angiography.

Instituto Dante Pazzanese de Cardiología, San Pablo, SP, Brasil.

Correspondencia: Rodolfo Staico. Avenida Dr. Dante Pazzanese, 500 - Vila Mariana - CEP: 04012-180 - São Paulo, SP, Brasil
E-mail: r_staico@hotmail.com

Recibido el: 6/3/2014 • Aceptado el: 19/5/2014

Rev Bras Cardiol Invasiva.
2014;22(2):155-60

Aproximadamente mil millones de individuos son portadores de hipertensión arterial sistémica (HAS) en todo el mundo.[1] Está bien establecido que el aumento de los valores presóricos se asocia a la elevación del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Por otra parte, pequeñas reducciones de la presión arterial (PA) disminuyen substancialmente las tasas de accidente cerebrovascular, de enfermedad arterial coronaria y de insuficiencia cardíaca, determinando asimismo una reducción en el número de hospitalizaciones, de los costos relacionados al deceso, además de mejorar la calidad de vida de los portadores de HAS.[2,3]

En base al conocimiento de la importancia de la hiperactividad del sistema nervioso autónomo simpático en la fisiopatología de la HAS, la denervación simpática renal (DSR) percutánea surgió como una estrategia terapéutica adyuvante en grupos seleccionados de hipertensos resistentes.[4] Asimismo se está observando beneficios con este método en otros contextos clínicos asociados a la hiperactividad crónica del sistema nervioso simpático (SNS), como arritmias cardíacas,[5] síndrome de la apnea obstructiva del sueño,[6] insuficiencia cardíaca[7] y síndrome metabólico.[8]

A pesar de los resultados iniciales promisorios de la DSR percutánea relacionada a la HAS, observamos discrepancias entre los estudios, lo que refleja, en gran medida, la variación en la técnica utilizada, la curva de aprendizaje, el tipo de dispositivo empleado y, sobre todo, las diferentes poblaciones estudiadas, con amplia variabilidad de la importancia del sistema simpático en la génesis de la HAS.

La actividad simpática, en el contexto de la DSR percutánea, se mide por medio de la microneurografía y del *spillover* de norepinefrina.[9] Aunque están disponibles, estos procedimientos no se adoptan rutinariamente en la práctica clínica, por limitaciones en su ejecución.

La estimulación crónica del SNS cursa con aumento plasmático de neurohormonas, lo que, por su parte, resulta en efectos vasculares (vasoconstricción, aumento del espesor y disminución de la complacencia vascular) y cardíacos (desarrollo de hipertrofia miocárdica, isquemia, arritmias e insuficiencia cardíaca). En los riñones, el aumento de la actividad simpática lleva a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el aumento de la reabsorción de sodio y agua, la disminución del flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular, la isquemia y la insuficiencia renal.[10]

La DSR percutánea tiene por finalidad reducir la actividad simpática. Como consecuencia, se incrementa el flujo sanguíneo renal[9] y se observa vasodilatación arterial.[10] Nuestro objetivo, en este estudio, es evaluar los efectos de la DSR percutánea en el diámetro de las arterias renales por medio de la angiografía cuantitativa.

MÉTODOS

Selección de pacientes

Se seleccionaron 31 pacientes consecutivos sometidos a DSR percutánea en el Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. La indicación del procedimiento fue para control de la hipertensión arterial resistente en 21 de esos pacientes y para control de arritmias ventriculares refractarias en los otros 10 pacientes.

Procedimiento

En 26 pacientes, se utilizó, para la ablación, un catéter de punto irrigada abierta (ThermoCool® o Therapy Cool Path®) y, en 5, el sistema dedicado EnligHTN® (St Jude Medicai Inc®, Westford, Estados Unidos).

Se realizaron de cuatro a seis aplicaciones de radiofrecuencia en cada arteria renal con catéter irrigado, iniciándose en la porción más distal del vaso, próximo a la bifurcación, en dirección a la aorta, respetándose la distancia mínima de 5 mm entre cada aplicación y la disposición helicoidal de las mismas. La técnica detallada para la DSR percutánea con catéter irrigado ya fue descrita previamente por nuestro grupo.[11] La figura 1 evidencia un caso en el cual seis aplicaciones de radiofrecuencia fueron practicadas en la arteria renal derecha.

El EnligHTN® es un sistema específico para la DSR percutánea diseñado con la finalidad de generar lesiones bien distribuidas en la arteria renal, realizando cuatro aplicaciones de radiofrecuencia con mínima manipulación del catéter. El dispositivo esta compuesto por un catéter con un canasto en la extremidad distal, el cual posee cuatro electrodos que liberan, secuencialmente, radiofrecuencia. Inicialmente, este dispositivo fue posicionado distalmente en la arteria renal, en la cual se realizó una primera sección de aplicación. Concluida esa etapa, el dispositivo fue colapsado y retraído por cerca de 1 cm, efectuándose nueva aplicación – se realizaron ocho aplicaciones por arteria renal tratada en total. La técnica delineada para DSR percutánea con el sistema dedicado EnligHTN® ya fue descrita previamente por nuestro grupo.[12]

Angiografía cuantitativa

De los 31 pacientes seleccionados, 17 de ellos no realizaron arteriografía renal protocolar en el seguimiento por no completar el periodo de 6 meses o por contraindicación clínica. Catorce pacientes fueron sometidos a angiografía a los 6 meses luego de la DSR percutánea, lo que permitió comparar este examen con el inicial antes de la ablación. Un caso fue excluido de este análisis por haber realizado ablación de solo una arteria renal. De esa manera, analizamos 52 arteriografías renales (26 pares) de 13 pacientes por la angiografía cuantitativa.

La angiografía renal cuantitativa se interpretó por medio del programa QAngio XA, versión 7.3 (Medis Medicai Imaging Systems BV, Leiden, Holanda). Los diámetros

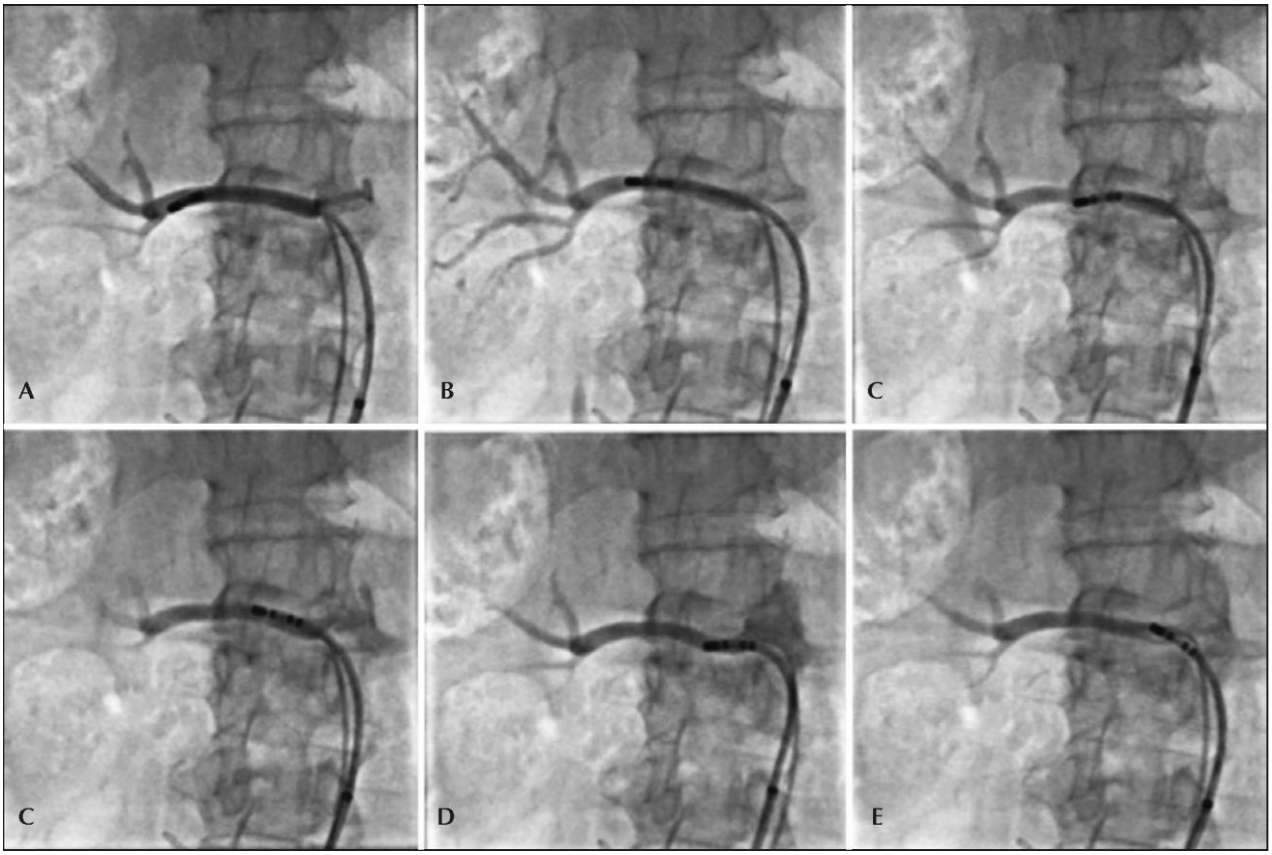

Figura 1. Aplicaciones secuenciales de radiofrecuencia iniciadas en el segmento distal de la arteria renal derecha. El catéter se retrotrae y rota luego de cada aplicación para promover lesiones secuenciales con configuración helicoidal (A a E).

máximos de cada arteria renal se mensuraron en tres puntos: proximal, tercio medio y distal. El promedio de las medidas se calculó automáticamente por el programa (Figura 2).

Análisis estadístico

Variables continuas se expresaron como media y desviación estándar y fueron comparadas con el test t de Student. Variables categóricas se presentaron como frecuencias absolutas y relativas. Para todos los parámetros comparados, valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos. Los datos se analizaron por medio del programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS®), versión 16 para Windows® (SPSS Inc®, Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

Se analizaron 52 angiografías renales. El promedio de edad fue 49 ± 10 años y 11 (84,6%) pacientes eran del sexo femenino. Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio se encuentran en la tabla 1.

Características técnicas del procedimiento

El volumen de contraste utilizado fue de 87,7 ± 29,7 mL y el tiempo de fluoroscopia fue de 21,4 ± 6,6 minutos. En promedio, se realizaron cinco aplicaciones en cada arteria renal.

Angiografía cuantitativa

La figura 3 ejemplifica una angiografía cuantitativa en la arteria renal derecha antes y 6 meses después de la DSR percutánea.

La longitud de las arterias renales izquierda y derecha fue de 26,9 ± 8,9 mm y 36,3 ± 7,4 mm, respectivamente.

El diámetro máximo de la arteria renal derecha antes del procedimiento fue de 4,54 ± 0,21 mm y aumentó para 5,20 ± 0,44 mm a los 6 meses (p = 0,01). De igual manera, se observó un aumento del diámetro de la arteria renal izquierda a los 6 meses del seguimiento, que pasó de 4,37 ± 0,42 mm a 5,23 ± 0,77 mm (p = 0,02) (Figura 4).

DISCUSIÓN

Este fue el primer estudio que evaluó prospectivamente los efectos de la DSR percutánea en el diámetro de las arterias renales. Observamos, por medio de la angiografía cuantitativa, un incremento significativo del diámetro, probablemente ocasionado por dos mecanismos: (1) aumento del flujo

Rev Bras Cardiol Invasiva.
2014;22(2):155-60

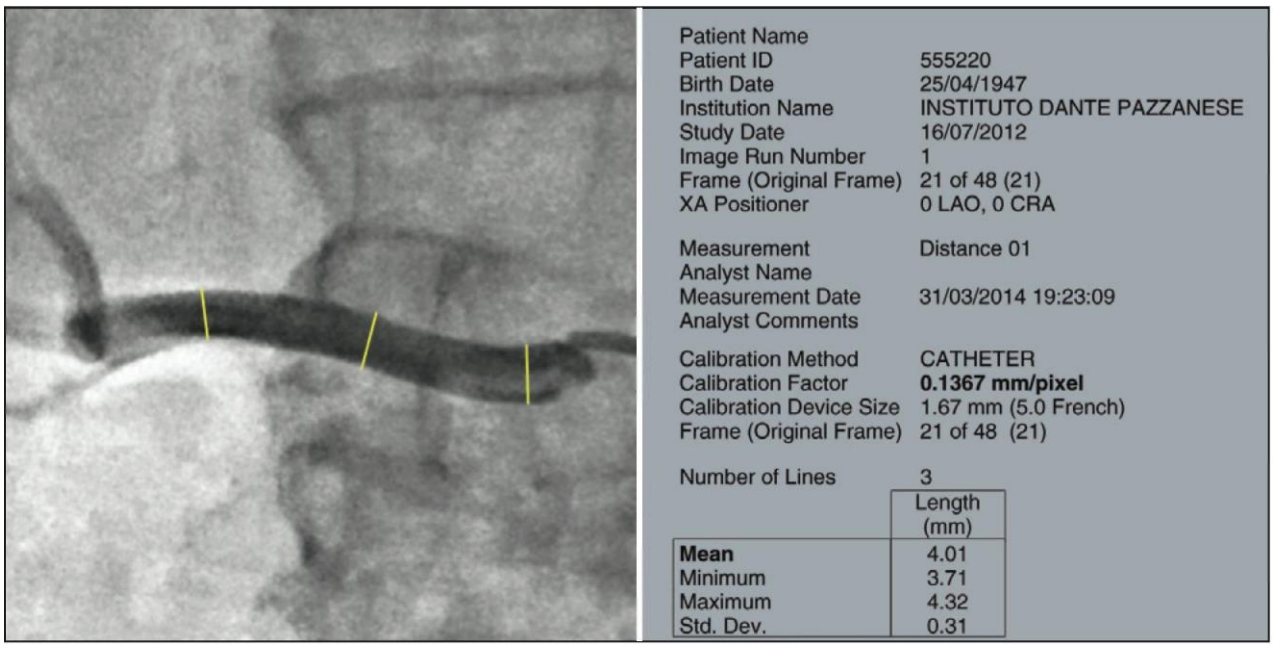

Figura 2. A la izquierda, angiografía cuantitativa contrastada en tres puntos de la arteria renal derecha, generando informe (a la derecha), en el cual el promedio de los diámetros se calculó automáticamente por el programa QAngio XA, versión 7.3.

TABLA 1
Características basales de los pacientes sometidos a la angiografía renal cuantitativa antes y 6 meses después de la denervación simpática renal

Característica	**n** = 13
Edad, años	49 ±10
Sexo femenino, n (%)	11 (84,6)
Diabetes mellitus, n (%)	4 (30,7)
Dislipidemia, n (%)	10 (76,9)
Tabaquismo, n (%)	0
Infarto del miocardio previo, n (%)	1 (7,6)
Accidente cerebrovascular previo, n (%)	0
Enfermedad periférica, n (%)	0
Antecedente familiar de enfermedad cardiovascular, n (%)	4 (30,7)

sanguíneo renal y (2) disminución de la vasoconstricción, ambos en consecuencia del bloqueo o de la reducción de la actividad simpática, ocasionados por la DSR percutánea.

La angiografía coronaria es el estándar de oro de imagen para análisis de la anatomía coronaría y permite definir la extensión y la ubicación precisa de la enfermedad coronaria. Una angiografía coronaria bien conducida requiere conocimiento profundo de la anatomía, incluyendo sus variaciones. Asimismo, requiere un protocolo de adquisición sistemática secuencial de las imágenes que posibilite la visualización de todos los segmentos coronarios, especialmente de áreas con superposición de vasos, bifurcaciones o anatomía tortuosa. La pérdida tardía de la luz, aplicada hace años para la cuantificación de la hiperplasia neointimal, se tornó una de las medidas angiográficas más sensibles e independientes del operador en la evaluación de la eficacia de stents coronarios, ya sean farmacológicos o no. Definida clásicamente como la diferencia entre el diámetro mínimo de la luz (DML) inmediatamente después del procedimiento (DML final) y el DML en el seguimiento, la pérdida tardía de la luz es un medida angiográfica del grado absoluto de reestrechamiento vascular, diferente del cálculo relativo de la reestenosis binaria.[13,14] La angiografía de las arterias renales se emplea de forma semejante a la angiografía coronaria, sirviendo para análisis preciso de la anatomía y también como herramienta adjunta en la evaluación de los resultados de las intervenciones en ese territorio, por medio de la angiografía cuantitativa. Nuestro trabajo ejecutó la angiografía renal de manera precisa, con angulaciones adecuadas para la mejor visualización de las arterias renales. Las proyecciones aplicadas en los exámenes iniciales fueron cuidadosamente repetidas en la evaluación a los 6 meses de seguimiento en todos los pacientes involucrados en el estudio. Los análisis fueron interpretados por el programa QAngio XA, versión 7.3. Utilizamos mensuraciones de los diámetros máximos en los segmentos proximal, medio y distal de cada arteria renal, antes y 6 meses después de la DSR percutánea, lo que permitió evaluar los cambios sucedidos, con la comparación de las medias de esas medidas.

La mensuración de la actividad simpática se puede hacer directamente por medio de la microneurografía, generalmente del nervio peroneo, e indirectamente por medio del *spillover* de norepinefrina.[9] Aunque están disponibles, estos métodos no se adoptan rutinariamente en la práctica clínica debido a limitaciones en su ejecución.

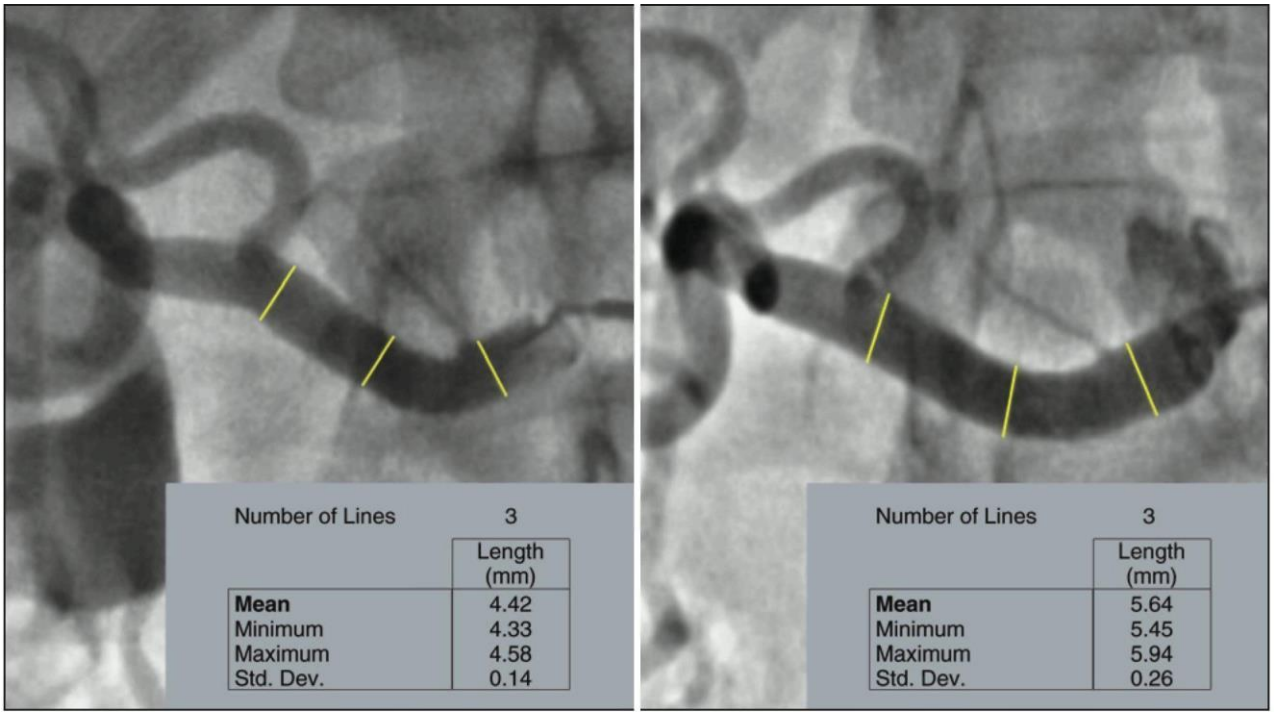

Figura 3. Angiografía cuantitativa en arteria renal derecha. A la izquierda, antes de la denervación simpática renal percutánea, con promedio de los diámetros proximal/tercio medio/distal de 4,42 mm. A la derecha, 6 meses después del procedimiento, mostrando aumento del promedio de los diámetros a 5,64 mm.

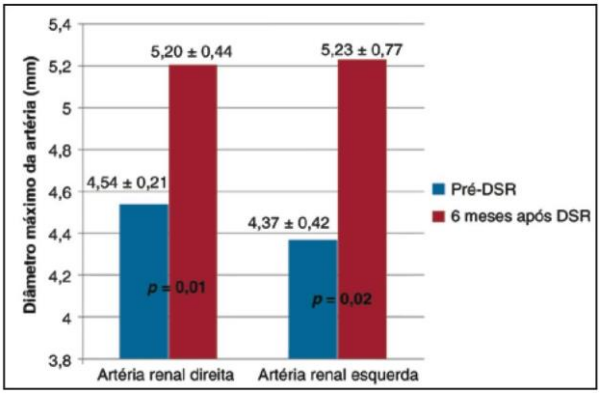

Figura 4. Cambio en los diámetros máximos de las arterias renales a los 6 meses luego de la denervación simpática renal (DSR) percutánea.

El desarrollo de la microneurografía, en la cual la actividad neural puede ser registrada directamente por medio de microelectrodos insertados por vía percutánea en un nevio periférico de seres humanos, aportó valiosas informaciones sobre el control del flujo simpático para el músculo. Este método permite mensurar el tráfico neural simpático eferente pos ganglionar para los músculos esqueléticos, conocido como actividad nerviosa simpática muscular (ANSM). La ANSM, en las distintas patologías, aumentó nuestra comprensión sobre el funcionamiento del SNS. Aunque la cuantificación de la ANSM sigue siendo, en gran medida, limitada a los cambios de frecuencia e incidencia de las ráfagas (ráfagas/minuto y ráfagas/100 latidos cardíacos, respectivamente), el desarrollo de registro unitarios de la ANSM brindó informaciones más detalladas sobre el funcionamiento del SNS.[15] En individuos saludables, la ANSM se activa por reducciones en la presión de llenado cardíaco, ejercicio, hipoxia, hipercapnia y alteraciones en el sueño, y es inhibida por insuflación pulmonar. Entre las principales aplicaciones clínicas de la microneurografía simpática, se destacan la elucidación de los mecanismos neurales del control de la HAS y la termorregulación. A pesar de que obtenemos la medida directa de la actividad simpática y, por ende, la microneurografía simpática se considera como patrón oro, esa técnica presenta limitaciones específicas, como son el entrenamiento/experiencia del investigador para la adquisición de señales con alta calidad; la dependencia que la amplitud de los disparos tienen con relación a la posición en donde se colocan los electrodos; y el hecho de que la medida de la ANSM en la musculatura esquelética puede no reflejar las alteraciones en los sitios renal y cardíaco. Además de eso, se trata de un método doloroso y demorado, y de poca practicidad clínica, lo que lo hace más apropiado para fines de investigación.[16]

Históricamente, los métodos usados para medir alteraciones del SNS en seres humanos han involucrado medidas de norepinefrina, el neurotransmisor primario liberado por las terminaciones nerviosas simpáticas pos ganglionares. La medición de la excreción de este neurotransmisor en la orina es, hoy, un método en desuso como test de actividad simpática, mientras que los ensayos de concentración plasmática, aun ampliamente usados, tienen dos limitaciones

mayores. La primera es el hecho de que no aportan información sobre la función simpática regional, y se sabe que las respuestas simpáticas muestran diferencias regionales que pueden ser detectadas exclusivamente por técnicas que accedan a la función simpática órgano-específica. La segunda limitación es que la concentración plasmática de norepinefrina depende no solo del tono simpático y de la cuantidad liberada, sino también de su extracción del plasma.[17]

La filtración de norepinefrina *(spillover)* para el plasma, basada en la dilución de radiofármacos, es una de las formas más seguras de evaluación de la función simpática regional. El *spillover* de norepinefrina renal consiste en la administración del neurotransmisor marcado por tritio, en concentración conocida, seguida de la recolección de muestras de sangre en las venas renales.[18] Se trata de un método complejo y poco aplicado en la práctica clínica.

De esa forma, creemos que, si es bien ejecutada por operadores expertos, siguiendo todas las recomendaciones ya bien establecidas, la angiografía cuantitativa de las arterias renales puede ser una herramienta práctica, de fácil implementación y de bajo costo, que auxiliará para mejor entender los resultados inherentes a la DSR percutánea.

Limitaciones

Las limitaciones de este estudio incluyen la pequeña muestra de pacientes, además de las limitaciones inherentes a los estudios observacionales, especialmente la no utilización de métodos establecidos de mensuración de la actividad simpática para comparación con la angiografía cuantitativa.

CONCLUSIONES

Los resultados de este análisis ilustran el incremento significativo de los diámetros de las arterias renales luego de la denervación simpática renal, probablemente causada por el aumento del flujo sanguíneo renal y por la disminución de la vasoconstricción, ambos en consecuencia del bloqueo o de la reducción de la actividad simpática. Ensayos clínicos randomizados y controlados son necesarios para consolidar nuestras observaciones.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

No existe.

REFERENCIAS

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005;365(9455):217-23.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. 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(9349):1903-13.
3. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation. 2008;117(25):e510-26.
4. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Bõhm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. Lancet. 2014;383(9917):622-9.
5. Staico R, Armaganijan L, Moreira D, Medeiros P, Melo J, Lopes R, et al. Renal sympathetic denervation and ventricular arrhythmias: a case of electrical storm with multiple renal arteries. EuroIntervention. 2014;10(1):166.
6. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kgdziela J, Sliwiriski P, Bieleri P, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. Hypertension. 2011;58(4):559-65.
7. Bõhm M, Ewen S, Kindermann I, Linz D, Ukena C, Mahfoud F. Renal denervation and heart failure. Eur J Heart Fail. 2014 Mar 18. [Epub ahead of print].
8. Bõhm M, Linz D, Urban D, Mahfoud F, Ukena C. Rena sympathetic denervation: applications in hypertension and beyond. Nat Rev Cardiol. 2013;1 0(8):465-76.
9. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. N Engl J Med. 2009;361 (9):932-4.
10. DiBona GF. Neural control of the kidney: past, present, and future. Hypertension. 2003;41(3 Pt2):621-4.
11. Armaganijan L, Staico R, Moraes A, Abizaid A, Moreira D, Amodeo C, et al. Renal denervation using an irrigated catheter in patients with resistant hypertension: a promising strategy? Arq Bras Cardiol 2014; 102(4):355-63.
12. Staico R, Armaganijan L, Moreira D, Medeiros P, Habib R, Melo Neto J, et al. Denervação simpática renal: um novo cateter em um novo cenário. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2013;21 (4):396-400.
13. Lansky AJ, Popma JJ, Cutlip D, Ho KK, Abizaid AS, Saucedo J, et al. Comparative analysis of early and late angiographic outcomes using two quantitative algorithms in the Balloon versus Optimal Atherectomy Trial (BOAT). Am J Cardiol. 1999; 83(12):1611-6.
14. Mauri L, Orav EJ, Candia SC, Cutlip DE, Kuntz RE. Robustness of late lumen loss in discriminating drug-eluting stents across variable observational and randomized trials. Circulation. 2005; 112(18):2833-9.
15. Macefield VG. Sympathetic microneurography. Handb Clin Neurol. 2013;117:353-64.
16. Freeman R, Chapleau MW. Testing the autonomic nervous system. Handb o Clin Neurol. 2013;115:115-36.
17. Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Home M, Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. Physiol Rev. 1990; 70(4):963-85.
18. Esler M, Kaye D. Sympathetic nervous system activation in essential hypertension, cardiac failure and psychosomatic heart disease. J Cardiovasc Pharmacol. 2000;35(7 Suppl 4):S1-7.