

Ablación de la Actividad Simpática Renal con Catéter de Punta Irrigada: ¿Una Opción Interesante?

Rodolfo Staico¹, Luciana Armaganijan², Cristiano Dietrich³, Alexandre Abizaid⁴, Dalmo Moreira⁵, Renato Lopes⁶, Joaquim Almeida⁷, Marcello Franco⁸

RESUMEN

Introducción: La denervación simpática renal a través de catéteres surgió como estrategia complementaria para el control de la hipertensión arterial resistente. Ningún estudio hasta el momento ha comparado los efectos tisulares de diferentes catéteres, potencias y tiempos de aplicación de radiofrecuencia, objetivo del presente estudio. **Métodos:** Seis arterias renales de cerdo fueron seccionadas en su eje longitudinal y colocadas en una cámara diseñada para simular las condiciones fisiológicas del flujo renal. Los catéteres se colocaron oblicuamente a la arteria, manteniendo una presión de contacto constante. Las aplicaciones de radiofrecuencia se realizaron con tres dispositivos diferentes: electrodo de punta sólida de 4 mm/5 F, electrodo de punta sólida de 4 mm/7 F, y electrodo de punta abierta irrigada de 4 mm/7 F. Se aplicaron dos energías (8 W y 15 W) durante 30,60 y 120 segundos. **Resultados:** En total, fueron realizadas 18 aplicaciones. La lesión neural renal más significativa se observó usando el catéter de 4 mm/5 F y energía de 8 W sólo cuando la duración de la aplicación se extendió por 120 segundos. Por otra parte, se observó daño neural significativo con el catéter de 4 mm/7 F con todas las potencias (8 W y 15 W) y duraciones probadas (30, 60 y 120 segundos). Se observaron lesiones más profundas cuando se utilizó el catéter irrigado, independientemente de la potencia y de la duración de la aplicación. **Conclusiones:** El catéter con punta abierta irrigada produce lesiones más profundas que los catéteres de punta sólida y su uso puede ser más ventajoso en la denervación simpática renal. Sin embargo, la aplicabilidad clínica de estos resultados, debe ser confirmada. **Palabras Clave:** Hipertensión. Arteria renal. Sympatectomía. Ablación por catéter.

ABSTRACT

Sympathetic Renal Activity Ablation Using an Open Irrigated Tip Catheter: An interesting option?

Background: Catheter-based renal sympathetic denervation has emerged as an adjunct strategy to control refractory hypertension. No studies have yet compared the tissue effects of different catheters, powers and time periods of radiofrequency application, which was the objective of this study. **Methods:** Six porcine renal arteries were sectioned in their longitudinal axis and placed in the flow chamber designed to simulate physiological renal flow conditions. The catheters were placed obliquely to the artery with constant contact pressure. Radiofrequency ablations were performed using three different catheters: 4 mm/5 F solid-tip electrode, 4 mm/7 F solid-tip electrode, and open irrigated-tip 4 mm/7 F electrode. Two different powers were used (8 W and 15 W) for 30, 60 and 120 seconds. **Results:** A total of 18 ablations were performed. More significant nerve damage was observed with the 4 mm/5 F catheter and power of 8 W only when the application duration was extended to 120 seconds. On the other hand, significant nerve damage was observed with the 4 mm/7 F catheter with all power (8 W and 15 W) and duration (30, 60, and 120 seconds) options tested. Deeper lesions were observed with the use of the irrigated catheter, regardless of power and time periods of radiofrequency application. **Conclusions:** The irrigated-tip catheters produce deeper lesions than solid-tip catheters and their use might be more beneficial in treating patients with renal sympathetic denervation. The clinical applicability of these results, however, should be confirmed. **KEYWORDS:** Hypertension. Renal artery. Sympathectomy. Catheter ablation.

¹ Doctor. Cardiólogo intervencionista Servicio de cardiología invasiva del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.

² Cardióloga Médica de la Sección Médica de Electrofisiología y Arritmia cardíaca del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. Fellow del Programa de Maestría de Investigación en Ciencias de la Salud en Investigación Clínica de la Universidad de Duke (Durham, EE.UU.). São Paulo, SP, Brasil.

³ Cardiólogo Médico de la Universidad Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Profesor. Director del Servicio de Cardiología Invasiva del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.

⁵ Doctor. Jefe de la Sección de Medicina de Electrofisiología y Arritmia Cardíaca del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.

⁶ Doctor. Cardiólogo de la Universidad Federal de São Paulo. Director del Instituto Brasileño de Investigación Clínica. São Paulo, SP, Brasil.

⁷ Biólogo. Departamento de Histología, Técnico de Patología de la Universidad Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

⁸ Profesor del Departamento de Patología de la Universidad Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondencia: Rodolfo Staico. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 - Vila Mariana - São Paulo, SP, Brasil - CEP 04012-180

E-mail: r_staico@hotmail.com

Recibido: 1/2/2013 • Aceptado el: 03/08/2013

La ablación por radiofrecuencia se ha usado en el tratamiento percutáneo de las arritmias cardíacas durante varias décadas. Estudios recientes han demostrado beneficios de la denervación simpática renal percutánea como una estrategia alternativa adjunta en el control de la presión arterial en pacientes hipertensos resistentes al tratamiento farmacológico.

La formación de lesiones por la radiofrecuencia depende de varios factores, siendo los más importantes el apropiado contacto electrodo-tejido, la potencia utilizada, la duración de la aplicación y el tipo de catéter utilizado. En situaciones clínicas tales como la taquicardia ventricular, es fundamental que la lesión sea lo suficientemente profunda para penetrar en el tejido miocárdico. Sin embargo, la temperatura excesiva en la punta del catéter puede dar lugar a la formación de trombos, que a su vez limitan la liberación de potencia y reducen la extensión de la lesión. En base a esto, se han hecho esfuerzos con el fin de optimizar la entrega de energía al tejido sin aumento sustancial en la temperatura de la punta del catéter. Actualmente, los catéteres con sistemas de irrigación continua se utilizan a menudo en el tratamiento de las arritmias cardíacas, a fin de aumentar la profundidad de penetración de la RF en el tejido. Teniendo en cuenta la localización de los nervios renales en la adventicia del vaso, en ocasiones a más de 4 mm de la capa íntima, proponemos que los catéteres irrigados podrían ofrecer ventajas en el contexto de la denervación simpática renal. El objetivo de este estudio fue evaluar el desempeño del catéter con punta irrigada al compararlo con el catéter convencional de punta sólida en un experimento *in vitro*.

MÉTODOS

Escenario Experimental

Se utilizó una cámara de acrílico especialmente diseñada para imitar las condiciones del flujo sanguíneo, en la cual se colocaron 7 litros de Ringer lactato a 37°C circulando constantemente a través de una bomba para simular el flujo renal. Se utilizaron seis arterias renales porcinas, cada una de las cuales se seccionó en su eje longitudinal y se sujetó a la cámara, para luego ser sometidas a la aplicación de radiofrecuencia.

Procedimiento

En cada arteria se realizaron tres aplicaciones de radiofrecuencia en diferentes puntos, con una distancia mínima de 10 mm entre ellas, con catéteres, energía y duración de aplicación diferente, resultando en un total de 18 lesiones. En cada aplicación, la punta del catéter fue dispuesta oblicuamente a la superficie luminal de la arteria bajo presión de contacto constante. Fueron utilizados tres tipos de catéter: 4mm/5 F de punta sólida (Marinr®, Medtronic, Minneapolis, Estados Unidos), 4mm/7 F de punta sólida (Marinr®, Medtronic) y de 4mm/7 F de punta abierta irrigada (Sprinklr®, Medtronic) (Figura 1). Se utilizó

solución salina (NaCl 0,9%) a un flujo de 17 ml/hora y a temperatura ambiente en el sistema de irrigación del catéter con punta irrigada. Se aplicaron dos energías (8 W y 15 W) durante 30, 60 y 120 segundos.

Análisis microscópico

Cada uno de los 18 puntos de aplicación de radiofrecuencia fue seccionado en fragmentos de aproximadamente 1 cm² usando una navaja afilada, con el fin de evitar daño tisular y fijado químicamente en solución de formaldehído al 10% en frascos individuales y numerados, con un volumen de la solución no menor de 40 veces el volumen de cada pieza. Seguidamente, cada fragmento se deshidrató en alcohol absoluto, se aclaró en xilol (dimetilbenceno) y se incluyó en un bloque de parafina. A continuación, se realizaron cortes seriados de 4 µm de espesor utilizando un microtomo semiautomático. Así, se confeccionaron 18 láminas para análisis microscópico con varios cortes en serie en cada una y se tiñeron con hematoxilina-eosina. Se preparó una lámina adicional con un fragmento de arteria renal porcina en que no se aplicó radiofrecuencia y se analizó como control. En casos de duda en cuanto a la presencia de vasos/nervios, se procedió con la técnica de inmunohistoquímica, usando la proteína marcadora S-100 con el fin de identificar con precisión la ubicación y distribución de las fibras nerviosas. El análisis mediante microscopía óptica se llevó a cabo por un laboratorio independiente, en forma ciega por un profesional con experiencia del Departamento de Patología de la Universidad Federal de São Paulo (São Paulo, SP, Brasil).

RESULTADOS

En total, se analizaron 19 láminas, 18 de ellas con lesiones causadas por la radiofrecuencia y 1 lámina control (figura 2). La aplicación de radiofrecuencia con catéter 5 F/8 W durante



Figura 1. Los tres tipos de catéter utilizados, de izquierda a derecha: 4 mm/5 F de punta sólida (Marinr®), 4 mm/7 F de punta sólida (Marinr®) y 3,5 mm/7 F de punta abierta irrigada (Sprinklr®).

30 ó 60 segundos resultó en daño neural, sin embargo, se observó, aunque pequeñas, la presencia de múltiples fibras nerviosas (figura 3). Cuando la duración de la aplicación se extendió a 120 segundos, las fibras nerviosas se hicieron raras (figura 4). La potencia de 15 W causó una reducción significativa de nervios, independientemente del catéter o de la duración de la aplicación. Se observaron alteraciones estructurales importantes con los catéteres 7 F de punta sólida y con el catéter irrigado, incluso con menor potencia y menor duración de la aplicación (8 W/30 segundos). Por otra parte, la aplicación de radiofrecuencia usando el catéter irrigado de 8 W por 60 segundos, resultó en una lesión más amplia y más profunda caracterizada por la destrucción completa de los nervios (figura 5). Se observó un efecto predominante sobre la

adventicia de los vasos en todos los casos, a pesar de que también se observó un compromiso en la capa media de las arterias renales porcinas con la aplicación de 15 W usando el catéter irrigado, incluso durante 30 segundos (figura 6). La figura 7 es una lámina preparada con la técnica de inmunohistoquímica con proteína S-100 en la que se aprecia la presencia de pequeñas y raras fibras nerviosas. En la tabla están dispuestos los datos de cada aplicación y sus respectivas lesiones.

DISCUSIÓN

La denervación simpática renal surgió como una estrategia alternativa adjunta para el control de la presión arterial en pacientes con hipertensión resistente al tratamiento farmacológico.^{1,2} El estudio más relevante en

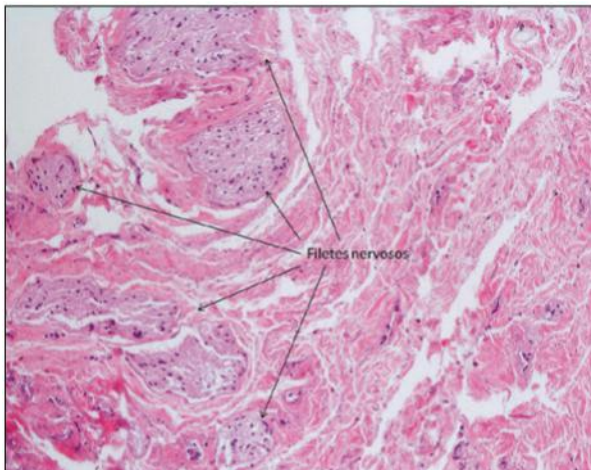


Figura 2. Aspecto microscópico del caso control, demostrando la presencia de grandes fibras nerviosas. (Aumento 200X, coloración con hematoxilina-eosina.)

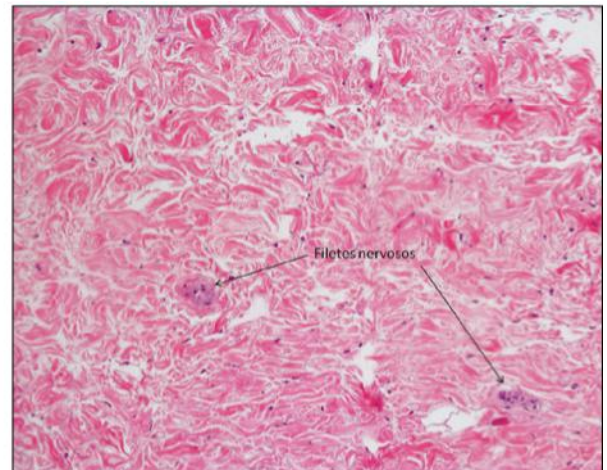


Figura 4. Aspecto microscópico luego de la aplicación de radiofrecuencia con catéter 5 F de punta sólida, 8 W durante 120 segundos, demostrando una lesión neural con nervios raros y pequeños. (Aumento 200X, coloración con hematoxilina-eosina).

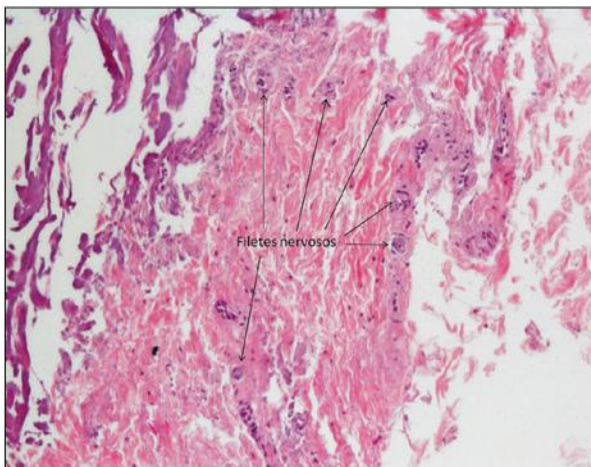


Figura 3. Aspecto microscópico luego de la aplicación de radiofrecuencia con catéter 5 F de punta sólida, 8 W durante 60 segundos, demostrando lesión neural con nervios múltiples y pequeños. (Aumento 200X, coloración con hematoxilina-eosina).

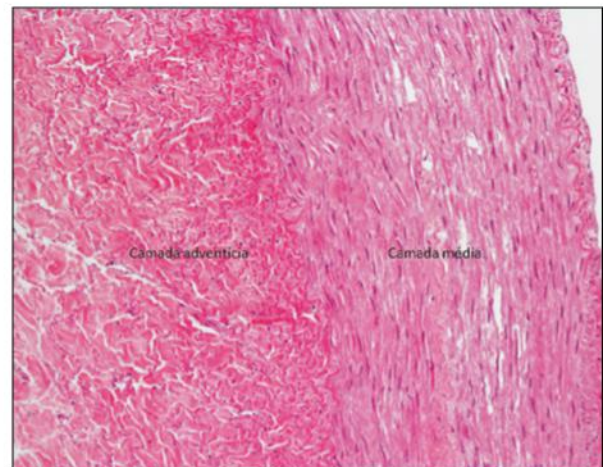


Figura 5. Aspecto microscópico luego de la aplicación de radiofrecuencia con catéter de punta irrigada, 8 W durante 60 segundos, demostrando la capa media preservada. (Aumento 200X, coloración con hematoxilina-eosina).

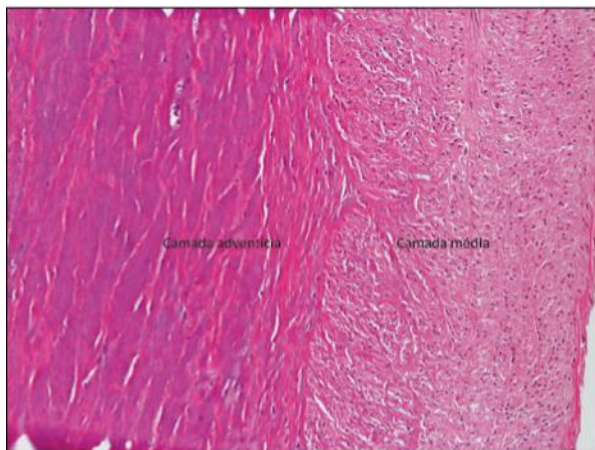


Figura 6. Aspecto microscópico luego de la aplicación de radiofrecuencia con catéter de punta irrigada, 15 W durante 30 segundos, demostrando un deterioro de la capa media. (Aumento 200X, coloración con hematoxilina-eosina).

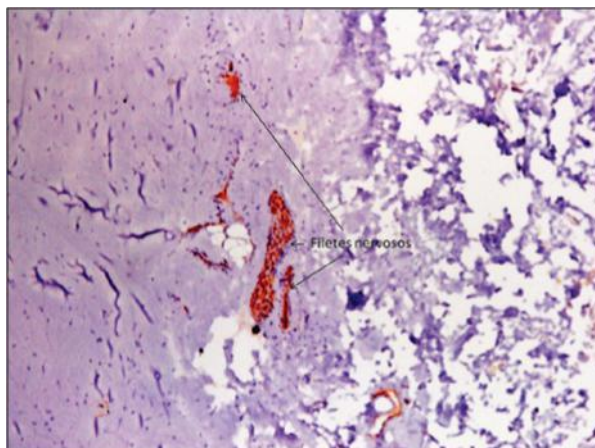


Figura 7. Aspecto microscópico de la técnica de inmunohistoquímica con proteína S-100, en el que se observa la presencia de fibras nerviosas pequeñas y raras.

este tema hasta la fecha es el Simplicity HTN-2.³ En este estudio multicéntrico y aleatorizado, se incluyeron 106 pacientes con hipertensión arterial sistémica resistente asignados al azar para denervación simpática renal por ablación con catéter en conjunto con terapia médica o para tratamiento farmacológico optimizado. Los autores demostraron una reducción de la presión arterial de 32/12 mmHg después de 6 meses en el grupo de intervención (desviación estándar de 23/11, presión arterial basal de 178/96 mmHg, $p < 0,0001$) en comparación con la ausencia de diferencia en el grupo de control [cambio de 1/0 mmHg (desviación estándar 21/10), presión arterial basal de 178/97 mmHg, $p = 0,77$ sistólica y $p = 0,83$ diastólica). No hubo complicaciones mayores relacionadas con el procedimiento. A pesar de estos resultados prometedores, el sistema de ablación renal utilizado en el estudio Simplicity HTN-2 aun no está

disponible para su uso clínico en Brasil. Por lo tanto, los catéteres de ablación que se utilizan habitualmente en electrofisiología, no diseñados inicialmente para ablación renal, se han empleado de manera no estandarizada para la denervación simpática renal en nuestro medio.

Los resultados de este estudio *in vitro* demuestran que el catéter con punta irrigada produce lesiones más profundas en comparación con catéteres de punta sólida en el ámbito de la denervación renal. Cuando se utiliza un catéter de 4 mm/5 F de punta sólida y energía de 8 W (catéter similar y misma energía utilizados en el Simplicity HTN-2), se observaron lesiones neurales renales más significativas cuando la duración de la aplicación se extendió hasta 120 segundos (duración de aplicación también utilizada en el Simplicity HTN-2). En cambio, el catéter 7 F de punta sólida causó lesiones neurales significativas, independientemente de la energía (8 W ó 15 W) y la duración de la aplicación de radiofrecuencia (30, 60 ó 120 segundos). Por otra parte, el catéter 7 F con punta abierta irrigada causó la destrucción completa de los nervios con compromiso de la capa media cuando se aplicaron 15 W de energía a partir de 60 segundos de aplicación de radiofrecuencia. Estas observaciones reflejan la razón por la que catéteres 5 F de punta sólida causa lesiones neurales, pero aplicaciones de radiofrecuencia con catéteres 7 F, principalmente de punta abierta irrigada, resultan en lesiones más profundas e intensas. Con base en estos resultados, creemos que en los casos en que los catéteres de electrofisiología sean utilizados como un instrumento para la denervación simpática renal, las diferencias entre ellos deben ser respetadas así como una aplicación estandarizada de radiofrecuencia para cada tipo de catéter, con el objetivo de una adecuada entrega de energía al tejido en términos de eficacia y seguridad del procedimiento. Poca energía puede ser insuficiente para la ablación apropiada de los nervios, así como demasiada energía puede causar efectos secundarios agudos y/o a medio y largo plazo, como estenosis o aneurisma de la arteria renal.

Los beneficios al utilizar un catéter irrigado fueron demostrados en el estudio de Ahmed et al.⁴, en el cual 10 pacientes con hipertensión arterial sistémica resistente fueron sometidos a ablación de la arteria renal. Los autores demostraron una reducción significativa en la presión arterial a los 6 meses de seguimiento (21 mmHg y 11 mmHg en las presiones sistólica y diastólica, respectivamente), con una reducción de por lo menos 10 mmHg en la presión arterial sistólica (variación de 10 a 40 mmHg) en todos los casos. No hubo reportes de estenosis o aneurismas en la angiografía renal de control a los 6 meses. Una reducción significativa de los niveles de metanefrina [-12 (desvío estándar de 4), $p=0,003$], normetanefrina [-18 (desvío estándar de 4), $p=0,0008$] y aldosterona [-60 (desvío estándar de 33); $p=0,02$] fue descrita a los 3 meses de seguimiento

TABLA
Aplicaciones de RF en vitro utilizando con arterias renales porcinas diferentes catéteres, potencias, duraciones y las lesiones resultantes

Aplicación	Cateter	Potencia (N)	Duración (segundos)	Resultados (nervos)
1	4 mm/5 F	8	30	Múltiplos y pequeños
2	4 mm/5 F	8	60	Múltiplos y pequeños
3	4 mm/5 F	8	120	Raros y pequeños
4	4 mm/5 F	15	30	Raros y pequeños
5	4 mm/5 F	15	60	Raros y pequeños
6	4 mm/5 F	15	120	Raros y pequeños
7	4 mm/7 F	8	30	Raros y pequeños
8	4 mm/7 F	8	60	Raros y pequeños
9	4 mm/7 F	8	120	Raros y pequeños
10	4 mm/7 F	15	30	Raros y pequeños
11	4 mm/7 F	15	60	Raros y pequeños
12	4 mm/7 F	15	120	Raros y pequeños
13	4 mm/7 F irrigado	8	30	Raros y pequeños
14	4 mm/7 F irrigado	8	60	Destrucción completa
15	4 mm/7 F irrigado	8	120	Destrucción completa
16	4 mm/7 F irrigado	15	30	Destrucción completa/ lesión de la capa media
17	4 mm/7 F irrigado	15	60	Destrucción completa/ lesión de la capa media
18	4 mm/7 F irrigado	15	120	Destrucción completa/ lesión de la capa media

sin cambio significativo en la actividad de la renina plasmática (-0,2 mg/l/hod, p=0,4) ni en la creatinina sérica (-1 mmol/l, p=0,4). Los autores concluyeron que la denervación simpática renal puede realizarse de manera eficaz y segura usando un catéter de ablación por radiofrecuencia irrigado.

Limitaciones del estudio

Datos experimentales proporcionan la base para caracterizar los efectos de diferentes catéteres de ablación. Sin embargo, los resultados obtenidos pueden ser diferentes en humanos. La presión de contacto electrodo-tejido, la orientación de la punta del catéter y el enfriamiento por conversión en la arteria renal porcina en un contexto *in vitro*, pueden diferir del entorno clínico en humanos. Con el fin de simular el flujo renal y por ser más práctico, utilizamos solución tibbia de Ringer lactato en lugar de sangre heparinizada, lo que puede dar lugar a diversos grados de enfriamiento por conversión debido a las diferentes propiedades de conducción de calor de estos dos medios líquidos. Considerando estas particularidades del estudio *in vitro*, se utilizó el mismo modelo en todas las aplicaciones, haciendo posible la comparación entre los diferentes tipos de catéter y los resultados observados.

La misma crítica se aplica a la presión ejercida sobre el tejido, que puede ser diferente de la ejercida por la punta del catéter sobre la arteria renal en humanos, sin embargo, la presión fue constante y uniforme en todas las aplicaciones, lo que nos permite comparar los efectos de las diferentes energías y duraciones de las ablaciones con los diferentes catéteres en este experimento.

CONCLUSIONES

Los catéteres con punta sólida y abierta irrigada producen lesión neural renal, dependiendo de la potencia y la duración de la aplicación de radiofrecuencia. El catéter de punta irrigada produce lesiones más profundas y puede tener más ventajas en el tratamiento coadyuvante de la hipertensión arterial resistente, teniendo en cuenta la ubicación de los nervios simpáticos en la capa adventicia de la arteria renal. La selección adecuada de la energía y de la duración de la aplicación es fundamental, a fin de evitar una lesión excesiva con daño vascular consecuente. La aplicabilidad clínica de estos resultados debe ser confirmada.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos al ingeniero Osvaldo Chumar por su apoyo, su dedicación y su presencia en la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con este manuscrito.

REFERENCIAS

1. 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(9671):1275-81.
2. 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.
3. 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(9756): 1903-9.
4. Ahmed H, Neuzil P, Skoda J, Petru J, Sediva L, Schejbalova M, et al. Renal sympathetic denervation using an irrigated radiofrequency ablation catheter for the management of drug-resistant hypertension. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(7):758-65.