

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN CARDIOLOGÍA
HOSPITAL JOSÉ MARÍA VARGAS DE CARACAS

**INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA: EFICACIA DE LA DENERVACIÓN
RENAL**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Cardiología

Pedro José Aguiar Rodríguez

Tutor: Lempira Guevara

Caracas, octubre 2017



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **AGUIAR RODRIGUEZ PEDRO JOSE**, numero de C.I.V-10.201.389, bajo el título **"INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA: EFICACIA DE LA DENERVACION RENAL"**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA -HVC**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 23 de Marzo de 2018 a las 8:00 AM, para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que éste hizo en el aula docente del servicio de Cardiología / piso 2 / Hospital J.M. Vargas-Caracas, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por el autor, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 23 días del mes de Marzo del año 2018, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como **Coordinador** del jurado Lempira Guevara Matheus.

Dulce Reyes Pérez / C.I. 5403510

Hospital J.M. Vargas-Caracas

Hylse Mardomingo / C.I. 6545653

Hospital Miguel Pérez Carreño

Lempira Guevara / C.I. 4493874
Hospital J.M. Vargas-Caracas
Tutor

**CERTIFICACIÓN DEL TUTOR PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO EN
FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL.**

Yo, Lempira Gurevara , portador de la Cédula de identidad N° 4.493.874 tutor del trabajo: **INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA: EFICACIA DE LA DENERVACIÓN RENAL**, realizado por el estudiante Aguiar Rodríguez, Pedro José. Certifico que este trabajo es la versión definitiva. Se incluyeron las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.



Firma del Profesor

En Caracas, a los 7 días del mes de Mayo de 2018

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
VICERECTORADO ACADÉMICO
SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA (SICHT)
Fecha: 07 de Mayo de 2018

AUTORIZACION PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

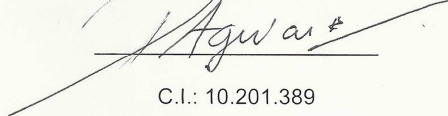
Yo, Aguiar Rodríguez Pedro José, autor del trabajo **INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA: EFICACIA DE LA DENERVACIÓN RENAL.**

Presentado para optar: **TITULO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA.**

Autorizo a la Universidad Central de Venezuela a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, solo con fines académicos y de investigación de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993)

X	Sí autorizo
	Autorizo después de 1 año
	No autorizo
	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo
Indique	

Firma del autor:



C.I.: 10.201.389

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.


La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.



Tutor: Lempira Guevara



Director del Programa: Dr. Lempira Guevara.



Coordinador del Programa Dr. Lempira Guevara.

Asesor estadístico: Lic. Douglas Angulo

INDICE DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA	7
ANTECEDENTES	8
MARCO TEÓRICO	11
MÉTODOS	33
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
ANEXO	44

INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA: EFICACIA DE LA DENERVACIÓN

RENAL.

Pedro José Aguiar Rodríguez. C.I. 10.201.389. Sexo: Masculino. E-mail: cardioaguiar@gmail.com. Telf: 0412-2786911/0212-9761432. Dirección: Hospital José María Vargas de Caracas. Especialización en Cardiología.

Tutor: **Lempira Guevara Matheus,** C.I. 4.493.874. Sexo: Masculino, E-mail: lempiraguevara@yahoo.com. Telf: 0412-3257770. Dirección: Hospital José María Vargas de Caracas. Especialista en Cardiología.

RESUMEN

Objetivo: Este estudio evaluó la utilidad de la denervación renal (DR) en combinación con terapia farmacológica óptima en insuficiencia cardíaca (IC) para mejorar la sintomatología, disminuir las hospitalizaciones y la mortalidad en estos pacientes.

Métodos: Estudio observacional, multicéntrico, prospectivo, longitudinal y comparativo. Se evaluaron pacientes con IC clase funcional II a IV según la NYHA, a quienes se le practicó DR y se comparó con un grupo control tratados médicamente en dos centros hospitalarios, Hospital Vargas de Caracas y Hospital Miguel Pérez Carreño. A los pacientes se les practicó la caminata de 6 minutos y se midió el péptido natriurético auricular (BNP) antes, al mes y al tercer mes de la intervención.

Resultados: Se le practicó DR a 43 pacientes con una edad promedio de 57 ± 10 años el grupo control estuvo conformado por 43 con edad de 64 ± 9 , $p= 0,231$, el 53,5 % del grupo intervención y 48,8% del grupo control fueron de género masculino, $p= 0,66$. El grupo control alcanzó una distancia basal de $302,51 \pm 78$ mt y el grupo de intervención $296,49 \pm 80$ mt, $p= 0,73$. La caminata de 6 minutos en el grupo control, se incrementó 1 metro en el primer mes $p = 0,721$; y disminuyó 6 metros en el tercer mes $p = 0,059$. La distancia en el grupo intervenido aumento 21 metros el primer mes ($p = 0,76$) y 43 metros al tercer mes, $p= 0,001$. Al tercer mes el grupo control caminó $297,58 \pm 78$ mt y el grupo de intervención caminó $339,8 \pm 92$ mt, $p= 0,001$.

En el grupo control el BNP basal fue de $316 \pm 63,52$ pg/ml, en el grupo de intervención fue de $300 \pm 38,81$ pg/ml, $p=0,181$. En el grupo control, el descenso del BNP entre el basal y el primer mes fue $0,06$ pg/ml, $p=0,129$; entre el basal y al tercer mes, la disminución fue $0,001$ pg/ml, con una $p=1,000$. Por último, entre el primer y tercer mes, el BNP disminuyó en promedio $0,06$ pg/ml, $p=0,223$. En el grupo de pacientes intervenidos, el BNP disminuyó $0,30$ pg/ml al primer mes y $0,17$ pg/ml adicionales al tercer mes, $p=0,001$ para ambos casos.

En el grupo control se rehospitalizaron ocho pacientes $18,6\%$ vs dos pacientes del grupo intervenido $p=0,047$, fallecieron dos pacientes en el grupo control vs 0 en el grupo intervenido $p=0,120$. No se observaron complicaciones inherentes al procedimiento realizado.

Conclusión: La DR incrementa la distancia alcanzada en la caminata de 6 minutos y disminuye el BNP y las rehospitalizaciones de manera significativa en los pacientes con IC clase funcional II-IV.

Palabras clave: denervación renal, insuficiencia cardíaca, sistema nervioso simpático, sistema renina angiotensina aldosterona, péptido natriurético, receptores adrenérgicos, hipertensión arterial, norepinefrina.

Abstract

Chronic Heart Failure: Efficacy of Renal Denervation

Objective: The purpose of this study is to assess the effect of renal denervation (RD) in heart failure (HF) patients treated with optimal drug therapy in delaying the time to first occurrence of hospitalization for heart failure, improvement in NYHA functional class, and cardiovascular death.

Methods: Prospective, multicenter, longitudinal and comparative study. Patients diagnosed with NYHA class II-IV heart failure receiving optimal drug treatment were randomly assigned to RD or continued medical treatment in two tertiary care centers in Venezuela. Hospital VARGAS and Hospital MIGUEL PEREZ CARREÑO. The six-minute walk test and BNP values were used to evaluate improvement with either treatment modality and cardiovascular mortality was evaluated at the first and third month after randomization.

Sample size was calculated beforehand with a power of 80%, alpha error of 0.05 to detect a difference of 42 m in the six-minute walk test as significant. Each group had to be composed of at least 42 subjects. Continuous variables are expressed as mean \pm SD and compared using the t-test, categorical variables are expressed as percentages and compared with Pearson's chi-squared and Fisher exact test as indicated. A $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results: Eighty-six patients were included in the study (43 per group). The mean age in the control group was 64 ± 9 years and 57 ± 10 years in the RD group ($p = 0.231$). Fifty-three percent of patients in the RD group and 48.8% in the control group were males ($p = 0.66$). The basal six-minute walk distance in the control group was 302.51 ± 78 m and 296.49 ± 80 m in the intervention group ($p = 0.73$). In the control group the difference in the distance reached during walking at month 1 and 3 compared with basal were +1 m ($p = 0.721$) and -6 m ($p = 0.059$) respectively, while they were +21 m ($p = 0.76$) and +43 m ($p = 0.001$) in the RD group.

The basal BNP value was 300 ± 38.81 pg/ml in the control group and 316 ± 63.52 pg/ml in the interventional group ($p = 0.181$). The decrease in BNP in the control group between basal and the first month was 0.06 pg/ml, ($p = 0.129$) and 0.001 pg/ml at month 3 ($p = 1,000$), while in the interventional group was 0.30 pg/ml at month 1 with an additional decrease of 0.17 pg/ml at month 3 ($p = 0.001$).

There were 8 hospitalizations (18.6%) in the control group and 2 (4.65%) in the RD group ($p = 0.047$). Two deaths were registered in the control group and none in the RD group ($p = 0.120$). No complication was recorded during the procedure.

Conclusions: RD increases the six-minute walk distance and decreases the BNP values and hospitalizations in patients with NYHA II-IV optimally treated.

Keywords: renal denervation, heart failure, the sympathetic nervous system, renin angiotensin aldosterone system, Brain Natriuretic Peptide.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo por disfunción ventricular izquierda la cual desencadena una respuesta destinada a restaurar el gasto cardíaco, con variantes fisiopatológicas caracterizado, con activación severa del sistema neuroendocrino ⁽¹⁾, liberación de Norepinefrina en plasma ⁽²⁾ y aumento del péptido natriurético ⁽³⁾, el aumento de estos factores impactan en el pronóstico de los pacientes con falla cardíaca, esta respuestas, compensatorias al principio, con el tiempo se convierten en parte del proceso de la enfermedad en sí conllevando un deterioro mayor de la función cardíaca. El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) ⁽⁴⁾ se activa en la falla cardíaca para proporcionar vasoconstricción periférica y así mantener la perfusión, con el tiempo se acelera el proceso de la enfermedad afectando la supervivencia.

La activación del SNS se ha atribuido a la retirada de las influencias normales de restricción y a la mejora de las entradas excitadoras que incluyen cambios en:

1. Baro-receptores y reflejos quimio-receptores periféricos.
2. Mediadores químicos que controlan el flujo simpático de salida ⁽²⁾.
3. Sitios del integrador central.

La interfaz entre las fibras simpáticas y el sistema cardiovascular está formada por los receptores adrenérgicos (RA). La desregulación de la señalización cardíaca beta1-RA y la transducción son las claves de la progresión de la insuficiencia cardíaca, el disminuir esta respuesta neuroendocrina evitaría la remodelación o dilatación del ventrículo izquierdo y por ende impactaría en la sobrevida de los pacientes⁽⁵⁾. Por el contrario, el receptor beta cardíaco 2-RA y alfa1-RA pueden funcionar de manera compensatoria para mantener inotropismo cardíaco. Los bloqueadores del tipo beta-RA y los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) ⁽⁶⁾, forman tratamiento médico actual de la insuficiencia cardíaca crónica (ICC). Al contrario, los simpatolíticos centrales han demostrado ser dañinos, mientras que los fármacos inotrópicos simpáticos miméticos todavía se utilizan en pacientes con inestabilidad hemodinámica, el bloqueo a través de la DR a estos receptores podrían brindar una alternativa en la terapia de los pacientes con IC con tratamiento óptimo. La DR mostró controlar el aumento de la FC y la respuesta

neuroendocrina ⁽⁷⁾ en los pacientes con falla cardíaca debido a la conexión la del Sistema Nervioso Central con los ganglios de nervios simpáticos ubicados en las arterias renales ⁽⁸⁾.

Planteamiento del problema.

La IC es la vía final común de las patologías cardiovasculares, principalmente de la HTA y de la cardiopatía isquémica, es causa de discapacidad y acarrea un alto costo en su tratamiento.

El manejo actual de la IC se basa principalmente en la modulación del SNC y RAAS mediante fármacos que deben administrarse por largo tiempo.

Los estudios con (DR) han mostrado no solo un descenso en la presión arterial ⁽⁹⁾, sino también mejoría de la obesidad, de la resistencia a la insulina⁽¹⁰⁾, de la hipertensión pulmonar, y de la apnea obstructiva del sueño ⁽¹¹⁾. En pacientes con IC la DR ha sido eficaz al aumentar la capacidad funcional, disminuir la FC, el remodelado ventricular ⁽⁷⁾, mas allá de lo esperado con tratamiento médico aislado. La DR contribuye a limitar la actividad simpaticomimética de los pacientes con IC y por lo tanto coadyuva en la mejoría clínica.

En el presente estudio nos queda como reto responder a la interrogante, sí practicarle DR a los pacientes con IC, mejoraría la distancia alcanzada en la caminata de los 6 minutos, el descenso de los valores del BNP y por ende mejorar la clase funcional en los pacientes con IC que reciben tratamiento médico optimo.

Justificación e importancia.

En la actualidad la Insuficiencia Cardíaca es el fin común de la mayoría de la patología cardiovascular con alta tasa de reingreso a centros hospitalarios al igual que la mortalidad a nivel mundial, siendo una enfermedad de muchísima incapacidad. El incremento de la actividad simpaticomimética está más que demostrada como la piedra angular en la fisiopatología de esta enfermedad. La Denervación Renal comenzó a aplicarse en Venezuela desde 2012 ⁽⁹⁾, obteniendo excelentes resultados como nueva terapia no farmacológica en pacientes con HTA resistente en donde la actividad adrenérgica está elevada tanto o igual que en los pacientes con Insuficiencia Cardíaca, el presente estudio, esto motivado en la búsqueda de nuevas alternativas cobrando aun más importancia si se demuestra que este tipo de intervención no farmacológica podría dar resultados alentadores que podrían beneficiar a una población en donde pareciera que el tratamiento médico óptimo solo, no ha atenuado de manera significativa hasta los momentos los eventos de la historia natural de esta enfermedad. Por ello el estudio se centraría en la búsqueda de nuevas terapias que puedan brindar sinergismo a los fármacos actuales que reciben estos pacientes para mejorar los síntomas inclusive disminuir la mortalidad en los pacientes con Insuficiencia Cardíaca.

Antecedentes.

La denervación comenzó a aplicarse en el país recientemente pero sus inicios datan desde 1950 ^(12,13), cuando se desarrolló una técnica quirúrgica en la que se realizaban dos incisiones de 10 centímetros en la espalda y se cortaban estos nervios, pero ahí no había selectividad de los mismos, sencillamente se eliminaban las raíces nerviosas. Efectivamente, la presión arterial bajaba de 280 mmHg a 120 mmHg y la diastólica de 190 mmHg a 90 mmHg. Hay estudios que reportan que esa disminución se mantenía 12 años después del procedimiento, es decir, que se conocía que seccionar los nervios de los riñones es efectivo, pero esa cirugía era muy cruenta, requería varios días de hospitalización y cuatro semanas aproximadamente de recuperación.

Este procedimiento se aplicaba en los hospitales, en casos de pacientes con hipertensión maligna, cuya mitad fallecía en el lapso de un año. Aunque se lograba controlar este mal con la intervención quirúrgica, los efectos colaterales eran terribles, los pacientes tenían trastornos digestivos e incontinencia urinaria. Eso quedó allí, en la historia de la Medicina, pero con el advenimiento de la tecnología, se desarrolló la radiofrecuencia para hacer ablaciones de arritmias cardíacas. La unión de la ablación por radiofrecuencia de los nervios y la cirugía que se efectuaba años atrás, llevó al desarrollo de un catéter de denervación renal ⁽⁹⁻¹³⁾.

El estudio Simplicity 1, fue el primero en evaluar el uso de DR en 46 pacientes hipertensos severos, resistentes, con tres, cuatro y hasta cinco medicamentos que manejaban cifras de presión arterial en el orden de 180/100 mmHg cuando ingresaron al estudio. Se hizo la denervación renal y al mes las cifras había descendido a 150/90 mmHg de presión arterial, que se mantenían en el tiempo, y además se observó disminución de la actividad nerviosa simpática ⁽¹⁴⁾.

El incremento de la Norepinefrina (NE) juega un papel angular en la fisiopatología de la IC. El aumento de la señalización en los nervio aferentes, sobre todo a nivel de los plexos sensoriales de las arterias renales y su integración con el hipotálamo anterior, influye directamente en el flujo simpático central. ⁽¹⁵⁾ Las Fibras nerviosas simpática salientes inervan todos los órganos que se encuentran en control directo de la resistencia vascular periférica, manejo de los quimio receptores centrales y periféricos que influyen

directamente en la contractilidad cardiovascular, frecuencia cardíaca, ritmo, homeostasis del sodio, control del volumen intravascular de sangre circulante, tono de los vasos de almacenamiento esplácnico y por supuesto, el propio riñón. Por lo tanto, la reducción de la actividad simpática central después de la eliminación selectiva de las señales de los riñones al hipotálamo, es terapéuticamente atractiva en el tratamiento de trastornos comúnmente vinculados al exceso de actividad simpática. ⁽¹⁶⁾

Consecuencias cardiovasculares de la señalización central simpática elevada crónica.

Consecuencias de aumento de la señalización eferente simpática al riñón.

Los nervios simpáticos que van hacia los riñones se distribuyen por los vasos sanguíneos terminando en el aparato yuxtaglomerular y en los túbulos renales. La estimulación de los nervios simpáticos renales aumentan la renina, ésta a su vez aumenta la reabsorción de sodio, reduciendo el flujo sanguíneo renal. Estos nervios son exclusivamente noradrenérgicos. Se ha discutido que la hipertensión esencial es en gran parte neurogénica, iniciada y sostenida por el sistema nervioso simpático. El exceso de su actividad se ha demostrada en estudios que utilizan radiotrazador de noradrenalina desde el riñón al plasma ⁽¹⁶⁾.

Más allá de la hipertensión esencial, el tráfico simpático eferente está lógicamente relacionado con las tres principales características fisiológicas identificadas como el componente renal del síndrome cardio-renal: el exceso de liberación de renina, giro a la derecha de la relación presión – natriuresis y reducción del flujo sanguíneo renal y tasa de filtración glomerular. Estas tres consecuencias del tono simpático elevado al riñón auguran tasas de morbilidad y mortalidad aumentadas. La actividad nerviosa simpática eferente se aumenta en la IC sistólica, como se demuestra por una excesiva secreción de noradrenalina sináptica al plasma, corazón y riñón. La infusión intravenosa de Clonidina, en dosis moderadas, atenúa significativamente el tono simpático cardíaco y renal en pacientes con IC. ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Adicionalmente de los efectos cardíacos beneficiosos notables de la terapia antiadrenérgica en la IC, tenemos que analizar que el aumento de NE en la IC es un vaticinador de la mortalidad en estos pacientes, es por ello que el uso de betabloqueantes y

drogas que intervienen en el RAAS han reducido la morbilidad y mortalidad debido a sus efectos sobre la activación simpática excesiva sobre el corazón y sistema cardiovascular.

La ICC se caracteriza por una activación sustancial neuro -hormonal en corazón, riñón y músculo esquelético. Estas respuestas neurohumorales aumentan el grado de insuficiencia cardíaca sometiendo al ventrículo izquierdo a un mayor postcarga y precarga; el incremento de biomarcadores, como el BNP, señalan el deterioro de la función del (VI) y sirven para evaluar y seguir las condiciones del paciente. ⁽¹⁷⁾

Los efectos de la activación crónica de la señalización renal eferente en el cuerpo total de sodio y el balance hídrico es probablemente crítico en la formación de edema y congestión. Los péptidos natriuréticos (BPN) se consideran marcadores de la expansión de volumen, sin embargo, también pueden servir como indicadores en un exceso de señales eferentes renales. Las acciones de los BPN se reducen en la IC. Temáticamente la familia de los BPN puede presentar una compensación a las consecuencias de los natriuréticos contra la actividad simpática renal y otros sistemas del tipo vasos constrictores activados. La ligadura experimental de los nervios renales protege contra el desarrollo de la resistencia natriurética postpandrial y de la congestión, elevándose cuando las presiones del llenado ventricular están aumentadas. ⁽¹⁸⁾

El valor terapéutico de la DR en la IC se evaluó como un modelo experimental similar a la ligadura coronaria inducida por IM en ratas, al demostrar disminución de la presión de llenado ventricular y mejoría en la función ventricular en comparación con los controles no denervados. ⁽¹⁷⁾ Más recientemente, la evidencia de un modelo de conejo con la estimulación inducida por la IC demostró como la actividad nerviosa simpática renal, produce un efecto perjudicial sobre el flujo sanguíneo renal. Lo importante de este estudio es la expresión de los receptores de la angiotensina que eran dependientes de la inervación simpática.

Marco Teórico.

Insuficiencia cardíaca

Según la guía de estudio del Instituto Internacional de Cardiología y citando a JJ McMurray *et. al.*, la Insuficiencia Cardíaca (ICC) es la vía final común de muchas enfermedades cardíacas. Es un síndrome clínico caracterizado por la presencia de síntomas como disnea en reposo o en ejercicio, fatiga, ortopnea, cansancio, edema en los miembros inferiores y signos típicos como ingurgitación yugular, estertores pulmonares, edemas periféricos, hepatomegalia, taquicardia, taquipnea y derrame pleural. ⁽¹⁹⁾

Las principales causas de la insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica son la enfermedad coronaria, responsable de aproximadamente las dos terceras partes de los casos, la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus. La cardiomiopatía dilatada también puede tener causas genéticas, infecciones virales previas, abuso de alcohol o toxicidad por fármacos como los usados en quimioterapia.

Para Josep Comin Colet ⁽¹⁹⁾, la insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad crónica de gran interés en salud pública por su creciente prevalencia y morbimortalidad. En los países desarrollados se estima que el 1 a 2 % de la población tiene IC, siendo los más afectados los individuos mayores de 70 años con cerca de un 10% de prevalencia. La media de edad es 75 años. En los grupos más jóvenes, la prevalencia es mayor en hombres pero a medida que aumenta la edad, tiende a ser similar en ambos sexos. Por lo menos la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) deprimida (FEVI<40%). La IC es la causa actual del 5% de los ingresos hospitalarios urgentes, ocupa el 10% de las camas hospitalarias y representa el 2% de los gastos sanitarios de España⁽²⁰⁾.

El pronóstico de los pacientes admitidos en el hospital por primera vez con diagnóstico de IC es muy pobre. La sobrevida media es de aproximadamente 1.5 años. La quinta parte de los pacientes mueren dentro del primer mes después de la admisión, cerca de la mitad hacia el primer año y tres cuartas partes a los 5 años. La IC sintomática confiere un pronóstico tan malo como el de algunos cánceres. ⁽²⁰⁾

Términos descriptivos en la insuficiencia cardiaca

Por lo general, en la descripción de los pacientes con IC se utilizan numerosos términos y expresiones complementarias. En muchas ocasiones, estos términos se superponen o se utilizan para expresar significados ligeramente diferentes. El término «agudo», en el contexto de la IC aguda, se ha vuelto confuso debido a que algunos profesionales lo utilizan para indicar gravedad (un edema de pulmón que pone en peligro la vida y requiere tratamiento urgente), mientras que otros lo utilizan para indicar IC descompensada, un episodio reciente de IC o incluso IC de nueva aparición ⁽²¹⁾.

Por lo tanto, el término en este caso es un indicador de tiempo, más que de gravedad. En el contexto de la IC, los términos «aguda», «avanzada» y «descompensada» no son intercambiables. En la tabla 1 ⁽²¹⁾ se presenta una clasificación de la IC basada en el tipo de presentación clínica, que puede ser de gran utilidad. En ella se distingue de forma clara la IC de nueva aparición, la IC transitoria y la IC crónica. El término «IC de nueva aparición» se explica por sí mismo y se refiere a la primera presentación de IC. El término «IC transitoria» se refiere a la IC sintomática durante un periodo limitado, aunque pueda estar indicado el tratamiento a largo plazo. Ejemplos de este tipo de IC son los pacientes con miocarditis leve de la que están prácticamente recuperados, pacientes con infarto de miocardio tratados con diuréticos en la unidad de cuidados coronarios pero que no necesitan tratamiento a largo plazo o pacientes con IC transitoria secundaria a isquemia que se resuelve mediante revascularización. En el escenario de la IC crónica, el empeoramiento de la IC (descompensación) es, con gran diferencia, la forma más frecuente de IC que requiere hospitalización (el 80% de los casos). El tratamiento se basará en la presentación clínica, para la cual está indicado un tratamiento específico (p. ej., edema pulmonar, crisis hipertensiva, IAM). ⁽²¹⁾

Tabla 1. Clasificación de la IC según tipo presentación clínica

Nueva aparición	Primera presentación
	Episodio agudo o subagudo
Transitoria	Recurrente o episódica
Crónica	Persistente Estable

Insuficiencia cardíaca aguda.

La insuficiencia cardíaca aguda (ICA) se define por un inicio rápido o gradual de signos y síntomas de IC que precisa tratamiento urgente, resultando en hospitalizaciones no planeadas o consultas en los servicios de urgencias. Los síntomas son debido fundamentalmente a la congestión pulmonar secundaria a presiones de llenado de ventrículo izquierdo (VI) elevadas, presentando disnea más del 90% de los pacientes. ⁽²²⁾

Epidemiología y características clínicas de la ICA

La ICA constituye una de las principales causas de hospitalización en pacientes de edad avanzada (>65 años), afectando a más de un millón de pacientes al año en los EEUU, la mitad de los cuales reingresan en los primeros 6 meses⁽²³⁾. La edad media de los pacientes con ICA es similar a la población general con IC ^(7,8) y se sitúa entre 70-75 años ^(9,10,11). La distribución por sexos es similar, aunque en pacientes más jóvenes predominan el sexo masculino y la disfunción sistólica, mientras que en pacientes de edad avanzada, predominan las mujeres y la función sistólica conservada.

El análisis de recientes registros multicéntricos publicados (EURO-HF, ADHERE, OPTIMIZE-HF) que recogen datos de cerca de 170.000 pacientes hospitalizados por ICA en centros de Europa y EEUU, revela que más de dos tercios de los pacientes que ingresan por IC ya tenían antecedentes previos de esta enfermedad, siendo la hipertensión arterial (HTA) (60-70%) y la enfermedad arterial coronaria (EAC) (50-60%), las patologías asociadas más frecuentes. Cerca del 40% de los pacientes tiene diabetes, una tercera parte presenta fibrilación auricular y el 20-30% sufren insuficiencia renal. La proporción de enfermos con ICA ingresados en unidades de críticos es variable oscilando entre el 6,5% 4 y el 18%, aunque en un registro de dos centros terciarios europeos llegó a ser del 39%⁽²⁴⁾. A pesar de que casi todos los pacientes presentan disnea y signos de congestión pulmonar en la RX de tórax al ingreso, en menos de la mitad la disnea es de reposo, requiriendo

ventilación mecánica el 5% de ellos (el 22% de los ingresados en las UCC/UCI). Menos del 5% de los pacientes presentan hipotensión y shock, mientras que al contrario, más de la mitad de los casos muestran cifras de HTA al ingreso. La mortalidad global por ICA es del 4-7% 5, pero en pacientes ingresados en UCI puede llegar a ser del 30%⁽²⁴⁾. El curso después del alta depende de la etiología, la función miocárdica y la edad, pero globalmente un tercio de los pacientes fallecen en el primer año. En esta mala evolución juegan un papel muy importante las re-hospitalizaciones ya que cada descompensación suele conllevar un detrimento de la función miocárdica. La inflamación mediada por citoquinas y la apoptosis que acompañan al cuadro agudo, son determinantes en la fisiopatología de este deterioro.⁽²⁵⁾

Diagnóstico de la insuficiencia cardiaca

En 1933, Sir Thomas Lewis afirmó en su libro de texto sobre enfermedad cardiaca que «la verdadera esencia de la medicina cardiovascular está en la identificación de la insuficiencia cardiaca en su fase inicial.»⁽²⁵⁾

Los síntomas y signos de la IC son la clave para la detección precoz de la enfermedad, ya que son éstos los que impulsan al paciente a buscar atención médica. Realizar una historia médica completa y una exploración física exhaustiva son habilidades imprescindibles que debemos dominar. La falta de aire, el cansancio y la fatiga son síntomas característicos; sin embargo, obtener y evaluar esta información requiere experiencia y habilidad, especialmente cuando se trata del paciente de edad avanzada. Durante el examen clínico deben evaluarse los síntomas clínicos de la IC mediante la observación, la palpación y la auscultación. Al igual que los síntomas, los signos de la IC inicial son difíciles de interpretar tanto en el paciente anciano como en el obeso. Por lo tanto, la sospecha clínica de IC debe confirmarse mediante estudios diagnósticos objetivos, especialmente los que nos permiten evaluar la función cardiaca⁽²¹⁾. (Vea anexo 1)

Clasificación de la IC según la NYHA.

La clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) valora la actividad física del paciente con (IC), definiendo cuatro clases en base a la valoración subjetiva que hace el médico durante la anamnesis sobre la presencia y severidad de la disnea⁽²⁷⁾. La tabla 2⁽²⁷⁾ muestra dicha clasificación:

Tabla 2. Clasificación de la IC según la NYHA

Clase funcional	Características que presenta el paciente
Clase funcional I	Actividad habitual sin síntomas. No hay limitación de la actividad física.
Clase funcional II	El paciente tolera la actividad habitual, pero existe una ligera limitación de la actividad física, apareciendo disnea con esfuerzos intensos.
Clase funcional III	La actividad física que el paciente puede realizar es inferior a la habitual, está notablemente limitado por la disnea.
Clase funcional IV	El paciente tiene disnea al menor esfuerzo o en reposo, y es incapaz de realizar cualquier actividad física.

Revista Española de Cardiología. 2008;61(13):1329.e1-1329.e70

La clasificación funcional tiene un importante valor pronóstico y se utiliza como criterio decisivo en la elección de determinadas intervenciones terapéuticas, tanto médicas como quirúrgicas. La evaluación periódica de la clase funcional permite seguir la evolución y la respuesta al tratamiento.

Tratamientos farmacológicos de la IC

Antes de entrar en el tema del tratamiento farmacológico de la IC es necesario puntualizar que existe un manejo no farmacológico que se aplica al paciente con IC y que tiene que ver con lo que la Sociedad Europea de Cardiología denomina como el autocontrol del paciente: "...se define como las acciones destinadas a mantener la estabilidad

física, evitar comportamientos que pudieran empeorar la enfermedad y detectar de forma precoz cualquier síntoma de deterioro” (21). Dicho manejo es importante y tiene un impacto, generalmente positivo en el paciente que le permite tener un control compartido y responsable de su enfermedad (21).

El objetivo del diagnóstico y el tratamiento de la IC es la reducción de la morbimortalidad. Sobre la data elevada de muertes producto de la IC a nivel mundial, los ensayos clínicos han dedicado un esfuerzo especial a este objetivo. Sin embargo, para muchos pacientes, y en particular para los ancianos, la capacidad de llevar una vida independiente, libre de síntomas excesivamente limitantes, y evitar los ingresos hospitalarios son objetivos que en muchas ocasiones equivalen al deseo de prolongar al máximo los años de vida (21). La prevención de la enfermedad cardíaca o su progresión constituye una parte fundamental del manejo de la enfermedad. La mayoría de los ensayos clínicos sobre IC se ha dedicado al estudio de pacientes con disfunción sistólica y una fracción de eyección < 35-40%. Este punto de corte es relativamente arbitrario y no se dispone de suficiente evidencia en cuanto a poblaciones más grandes con IC sintomática y una fracción de eyección del 40-50%. Es fundamental detectar y considerar el tratamiento de las comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares más frecuentes.

Debido a la diversidad actual de terapias farmacológicas disponibles para los profesionales de la salud, se ha incorporado la tabla 3(21-28-29) en la que se recogen los principales fármacos para el adecuado tratamiento de la IC.

Tabla 3. Terapias farmacológicas

Tratamiento	Evidencia	Indicaciones	Contraindicaciones
Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)	Reduce la mortalidad (una reducción del riesgo relativo [RRR] del 27% en CONSENSUS y del 16% en SOLVD-Treatment) ⁽¹²⁻¹³⁾	Pacientes con una FEVI ≤ 40%, independientemente de los síntomas. ⁽³⁾	Historia de angiedema, estenosis bilateral de las arterias renales, concentración de potasio sérico > 5 mmol/l., creatinina sérica > 220 μmol/l (~2,5 mg/dl), estenosis aórtica grave. ⁽³⁾

Beta bloqueadores	En los ensayos (CIBIS II, COPERNICUS y MERIT-HF) se observó una reducción de la mortalidad (RRR ~34% en cada ensayo) y los ingresos por empeoramiento de la IC (RRR del 28-36%) durante el primer año tras el inicio del tratamiento. ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾	FEVI \leq 40%, clase funcional II-IV de la NYHA, pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática tras infarto de miocardio, dosis óptima de IECA o/y ARA (y antagonistas de la aldosterona, cuando esté indicado). Pacientes clínicamente estables. ⁽³⁾	Asma, bloqueo cardiaco de segundo o tercer grado, síndrome del seno enfermo (en ausencia de un marcapasos permanente), bradicardia sinusal (< 50 lat/min) ⁽³⁾
Antagonistas de la aldosterona	El estudio RALES (tratamiento con espironolactona) demostró una RRR del 30% en muertes y a una RRR del 35% en el número de ingresos por empeoramiento de la IC durante un periodo medio de seguimiento de 2 años desde el inicio del tratamiento. La espironolactona también mejoró la clase funcional (NYHA). ⁽¹⁷⁾	Pacientes con una FEVI \leq 35%, pacientes en clase funcional III o IV de la NYHA, ausencia de hiperpotasemia y disfunción renal significativa. ⁽³⁾	Concentración de potasio sérico > 5 mmol/l. Creatinina sérica > 220 μ mol/l (~2,5 mg/dl). Tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio. Tratamiento combinado de IECA y ARA. ⁽³⁾
Antagonistas de los receptores de la angiotensina	Los ensayos (Val-HeFT y CHARM-Added) demostraron que el tratamiento con ARA reduce el riesgo de hospitalización por empeoramiento de la IC (una RRR del 24% en Val-HeFT y del 17% en CHARM-Added), pero no	FEVI \leq 40%. – Como tratamiento alternativo en pacientes con síntomas leves a graves (clase funcional II-IV de la NYHA) que no toleran tratamiento con IECA o en pacientes con síntomas persistentes (clase funcional IIIIV de	Los ARA sólo se utilizarán en pacientes con una función renal adecuada y concentraciones normales de potasio sérico; la monitorización periódica de la función renal y los electrolitos séricos es obligatoria,

	<p>el de hospitalización. En el estudio CHARMAdded, con candesartán se observó una RRR del 16% en el riesgo de muerte por causas cardiovasculares. Estos beneficios eran adicionales a los obtenidos con el tratamiento convencional que incluía un diurético, digoxina, un IECA y un beta bloqueador.⁽¹⁸⁻¹⁹⁾</p>	<p>la NYHA) a pesar de recibir tratamiento con un IECA y un bloqueador beta⁽³⁾</p>	<p>especialmente con tratamiento combinado de ARA e IECA.⁽³⁾</p>
<p>Hidralazina y dinitrato de isosorbida</p>	<p>El estudio V-HeFT-I, la mortalidad fue similar en el grupo placebo y en el grupo asignado a prazosina. En el grupo de H+DNIS se observó una tendencia a la reducción de la mortalidad por todas las causas durante el periodo total de seguimiento (media, 2,3 años): RRR = 22%, RRA = 5,3%, NNT = 19. El tratamiento con H+DNIS aumentó la capacidad de ejercicio y la FEVI comparado con el grupo placebo.⁽²⁰⁾</p>	<p>Como alternativa al tratamiento con IECA/ARA cuando no se tolera estos fármacos. Como tratamiento adicional a los IECA, si no se tolera los ARA o los antagonistas de la aldosterona.⁽³⁾</p>	<p>Hipotensión sintomática. Síndrome lúpico. Insuficiencia renal grave (podría ser necesario reducir la dosis).⁽³⁾</p>
<p>Digoxina</p>	<p>En el estudio DIG, el tratamiento con digoxina no alteró la mortalidad por todas las causas,</p>	<p>Fibrilación auricular: pacientes con una frecuencia ventricular > 80 lat/min en reposo y ></p>	<p>Bloqueo cardiaco de segundo o tercer grado (sin marcapasos permanente); se tomarán</p>

	<p>pero llevó a una RRR del 28% en los ingresos hospitalarios por empeoramiento de la IC. Estos hallazgos fueron avalados por un metaanálisis¹²¹, pero no por los resultados del estudio DIG¹²², en los que no se observó una mejoría en la calidad de vida ni ventajas para los pacientes con IC y la fracción de eyección conservada (IC-FEC).⁽²¹⁾</p>	<p>110-120 lat/min durante el ejercicio. Ritmo sinusal: Disfunción sistólica ventricular izquierda (FEVI \leq 40%). Clase funcional II-IV de la NYHA. Dosis óptima de IECA o/y un ARA, beta bloqueador o antagonista de la aldosterona, cuando esté indicado.⁽³⁾</p>	<p>precauciones si se sospecha síndrome del seno enfermo. Síndromes de preexcitación. Evidencia previa de intolerancia a la digoxina⁽³⁾</p>
--	---	--	--

Revista Española de Cardiología. 2008;61(14):1329.e1-1329.e70

Sistema renina angiotensina (SRA)

El Sistema Renina Angiotensina aldosterona (SRA) es considerado un sistema endocrino cuyos metabolitos activos tienen una amplia variedad de funciones en diferentes órganos y tejidos. En la circulación, una proteasa altamente específica denominada renina, es capaz de convertir el angiotensinógeno de origen hepático en un decapeptido la angiotensina I (Ang I), el cual a su vez es convertido a angiotensina II (Ang II) por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)¹ Esta enzima se encuentra altamente expresada en las membranas de las células endoteliales de la circulación pulmonar y tiene la capacidad de inactivar también al sistema de las bradicininas.⁽²⁸⁾

“El concepto del SRA ha experimentado cambios sustanciales, uno de ellos es el descubrimiento del SRA tisular o local, el cual se caracteriza por la presencia de los componentes del SRA a nivel de los tejidos. En el año 1971 Ganten y cols demostraron por primera vez que los componentes del SRA podían ser producidos localmente a nivel de varios órganos y tejidos, y este SRA local parece ser regulado independientemente del SRA circulante, pero también puede interactuar con este último. De esta manera, los efectos del SRA local pudieran ocurrir en las mismas células que producen los péptidos (efecto

intracrino y autocrino), en células vecinas (efecto paracrino) o a través de la circulación a órganos o tejidos específicos”⁽²⁸⁾

La sobreactividad de este sistema endocrino incide en una diversidad de patologías y esta comprensión es producto precisamente del nuevo entendimiento que se tiene sobre el SRA.

Hipertensión arterial resistente.

A pesar de que se han propuesto muchas definiciones de la hipertensión arterial (HTA) resistente, la mayoría de las guías y de las autoridades académicas de la materia recientemente han estado de acuerdo en que un paciente con presión arterial fuera del objetivo meta, teniendo al mismo tiempo tres agentes antihipertensivos seleccionados adecuadamente con dosis óptima tolerados, uno de los cuales es un diurético, se le debe considerar como un paciente con hipertensión arterial resistente. En el pasado se aplicó la designación de pacientes con HTA resistente a aquéllos cuyos valores eran $\geq 140/90$ mm Hg (o $\geq 160/90$ mm Hg para ancianos) a pesar de la adecuada farmacoterapia de múltiples fármacos. La definición actual ha evolucionado con una revisión en los objetivos del tratamiento, basado en grandes ensayos clínicos para $< 140/90$ mm Hg para todos los pacientes $< 130/80$ mm Hg, para los pacientes diabéticos y con enfermedad renal o con enfermedad cardíaca establecida.⁽²⁹⁾

Durante la última década, el número de publicaciones sobre HTA resistente se duplicaron en más del doble con al menos ocho revisiones de los trabajos publicados⁽²⁹⁾. Las autoridades de salud pública alrededor del mundo ahora reconocen que los pacientes con HTA resistente tienen altos y absolutos riesgos cardiovasculares y renales (porque su presión arterial no está en los objetivos de control). Asimismo, dichos pacientes representan gastos de atención de salud más grandes, mayor prevalencia de una causa identificable de su hipertensión (hipertensión secundaria) y daño en órganos diana. Estos pacientes también son más difíciles de controlar que los pacientes con hipertensión cuya presión arterial está en controlada con sólo uno, dos o incluso tres medicamentos. Además, debido a la recomendación de lograr menores índices de presión arterial en poblaciones amplias de los adultos mayores en los Estados Unidos y en otros lugares del mundo, que son más

propensos a tener presión arterial sistólica elevada, obesidad y sedentarismo, la hipertensión resistente será cada vez un mayor desafío en el futuro. ⁽²⁹⁾

Estado actual de la hipertensión en Venezuela.

En Venezuela, y en Mérida, la prevalencia de hipertensión arterial es de un 19 a un 20 %. Al aumentar la edad poblacional, la prevalencia de HAS se incrementará en adelante a menos que se implementen medidas preventivas eficaces. Recientes datos de Framingham sugieren que los individuos normotensos mayores de 55 años tienen un 90% de posibilidad de padecer hipertensión arterial. ⁽³⁰⁾

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, en la subregión de Latinoamérica se estimó una mortalidad cardiovascular en 990.000 personas para el año 2010, y correspondió a la primera causa de muerte en la región, en donde un 39% fue debida a cardiopatía isquémica; 28% a enfermedad cardiovascular y un 12% a la cardiopatía hipertensiva como primera causa de muerte. ⁽³⁰⁻³¹⁾

La enfermedad hipertensiva es además el factor de riesgo fundamental que condiciona la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. En Venezuela las enfermedades cardiovasculares representan, en concordancia con Latinoamérica, la primera causa de muerte. Las estadísticas de salud muestran que (según el estudio de la Validación del Infarto de Miocardio como causa de muerte en certificados de defunción) En 1992, las tasas de mortalidad en Venezuela, por códigos 410-414 (CIE Novena edición), fueron para varones de 108, hembras 81 y un total de 95 (tasas por 100.000 habitantes y estandarizadas utilizando la población del nuevo mundo según la OMS). Si se considera el sobre registro del 31,6% y se asume que es posible extrapolarlo a Venezuela, las tasas serían para varones de 76, hembras 54 y un total de 64 por 100.000 habitantes. Lo que representa 3864 muertes menos que las oficialmente reportadas por IM en Venezuela en 1992. ⁽³¹⁾

El ensayo CARMELA, donde se estudió la prevalencia de la hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular, diabetes mellitus, dislipidemias, hábito tabáquico, en 7 ciudades Latinoamericanas, donde se incluyó a Barquisimeto, como ciudad representativa de las comunidades urbanas de Venezuela encontró una prevalencia de hipertensión de un 24,7%, la segunda más alta entre las ciudades estudiadas en

Latinoamérica, después de Buenos Aires con un 29%. La prevalencia general entre los grupos etarios 25 a 64 años, fue mayor en los hombres (27%) que en mujeres (22%), a medida que avanza la edad la prevalencia se incrementa y en el grupo etario de 55 a 64 años, la prevalencia de hipertensión arterial en mujeres (59,9%) supera a la de los hombres (54,7%); además un 9,7% de la población tiene presión normal-alta. ⁽³²⁾

Las principales causas de enfermedad renal crónica, tanto a nivel mundial como en Venezuela, de acuerdo al Registro Venezolano de Diálisis y Trasplantes, son la diabetes mellitus y la HTA. En Venezuela, actualmente hay más de 12 mil pacientes en diálisis, lo que constituye un importante problema de salud pública teniendo en cuenta el alto impacto social y económico que causa, relacionado con la incapacidad en sectores productivos de la población, ya que la edad promedio está entre los 35 a 55 años de edad, y los elevados costos de las terapias de sustitución de la función renal con diálisis o trasplante.

Mejorar la atención y los métodos utilizados para tratar de erradicar la patología, es fundamental para disminuir índices de morbi-letalidad de esta complicación de la hipertensión arterial. Todo este conjunto de factores de riesgo en Venezuela conforman un cuadro donde existe una alta mortalidad cardiovascular, con alta prevalencia de hipertensión arterial, donde el 80% de los hipertensos no están controlados ⁽³⁰⁾, una alta asociación con otros factores de riesgo cardiovascular, una alta prevalencia de riesgo cardiovascular global y especialmente una alta prevalencia de aterosclerosis.

Pronóstico

Existen problemas éticos y logísticos evidentemente inherentes en el estudio de los resultados de los pacientes cuya presión arterial no está controlada, pero siguen siendo los análisis *post hoc* de varios ensayos clínicos los que sugieren que el pronóstico de una posible enfermedad cardiovascular mejora si la tensión arterial es controlada tempranamente. Aunque ni en los estudios VALUE ni Syst-Eur se analizaron específicamente pacientes hipertensos resistentes, ambos mostraron un peor pronóstico entre los sujetos que no alcanzaron las metas de control temprano de presión arterial (6 meses para el VALUE y 2 años en Syst Eur) ⁽³³⁾. Un meta-análisis reciente sugiere que el beneficio del control temprano es independiente de la presión arterial inicial, el diagnóstico

de la hipertensión, el número de agentes antihipertensivos utilizados o la duración del seguimiento. ⁽³³⁾

Por razones éticas, existen pocos estudios controlados con placebo de pronóstico de los pacientes hipertensos resistentes, dicotomizadas por los resultados de la American Board of Preventive Medicine (ABPM) que son más fácilmente justificados y han demostrado, en estudios realizados en Italia y Brasil, significativamente un riesgo de enfermedad cardiovascular a más largo plazo en pacientes con hipertensión resistente verdadera (a diferencia del efecto de la “bata blanca” o *white coat*).

Características de los pacientes con HTA resistente.

Los pacientes con hipertensión resistente son más propensos a tener diabetes mellitus y enfermedad crónica renal. Los pacientes obesos también tienen un riesgo más alto de HTA resistente, tal vez relacionada con la necesidad de utilizar dosis más altas de medicamentos antihipertensivos para muchos de ellos ⁽²⁹⁾. La Universidad de Rush (Universidad privada en Chicago, Illinois) evaluó a 141 pacientes con hipertensión resistente y resultó que el índice medio de masa corporal estaba en el rango de obesidad (media 32 kg / m). Muchos pacientes obesos con hipertensión resistente tienen intolerancia a la glucosa o hiperinsulinemia y requieren un tratamiento más intensivo. De particular preocupación es la evolución potencial de la obesidad con el síndrome metabólico de la diabetes mellitus tipo 2. La microalbuminuria ha sido un verdadero marcador para la hipertensión resistente en varias series. Un tratamiento óptimo para los pacientes obesos con hipertensión resistente no está bien definido y hay pocos ensayos o evidencias que soporten la directriz a seguir en la terapia. La reducción de peso es un valioso complemento a la terapia con medicamentos, al igual que otras modificaciones de estilo de vida. ⁽³⁴⁾

Muchos estudios también informan que los pacientes de mayor edad y las mujeres son quienes tienen mayor riesgo de hipertensión resistente, mientras que sólo unos pocos muestran hipertrofia ventricular izquierda como un predictor significativo de la hipertensión resistente. Dos análisis interesantes han implicado que la reducción de la duración del sueño o la periodontitis están significativamente asociadas con hipertensión resistente. Estudios realizados por décadas en los Estados Unidos han puesto la lupa en el

consumo cada vez mayor de sodio en la dieta diaria de las personas, la herencia africana y la residencia en los estados del sureste de los Estados Unidos (mayor consumo de grasas) como factores de riesgo para la hipertensión resistente. ⁽²⁹⁻³⁴⁾

Programas de múltiples fármacos para la hipertensión resistente.

La evidencia que han arrojado grandes ensayos clínicos indica que la terapia de combinación de múltiples fármacos a menudo es necesaria para alcanzar la meta de control de la presión arterial, sobre todo en pacientes de alto riesgo. En los principales ensayos en pacientes con hipertensión que también tienen diabetes mellitus y o en pacientes con enfermedad renal crónica, han alcanzado los objetivos muy ambiciosos a través de una media de 3,5 fármacos en el tratamiento. Al final de los 5 años del estudio ALLHAT, el programa de tratamiento promedio comprendía dos fármacos antihipertensivos por paciente por día, con un 43% de los sujetos asignados al azar al grupo de tratamiento con lisinopril. ⁽³⁵⁾

En consecuencia, la terapia de combinación puede estar basada en mecanismos fisiológicos de acción, debido a que la presión arterial es proporcional al gasto cardiaco y a la resistencia vascular sistémica. La normalización de la presión arterial está disponible a través del control simultáneo del volumen (diuréticos); la frecuencia cardíaca (betabloqueantes, *verapamil* o *diltiazem*) y de la resistencia vascular (inhibidores del sistema renina-angiotensina, *dihidropiridina*, entre otros).

Nuevas opciones terapéuticas para la hipertensión resistente

Bloqueadores de la aldosterona:

La espironolactona es un fármaco eficaz para muchos pacientes con hipertensión resistente, a menudo independientes de la apnea obstructiva del sueño. La espironolactona tiene el apoyo de los resultados del ASCOT y muchos informes de confirmación en todo el mundo de su eficacia; en dosis bajas, que a menudo son bien toleradas. Por su cuenta, la espironolactona es un diurético débil, por lo que generalmente se usa en combinación con otros diuréticos. Cerca del 1% de los pacientes hipertensos tienen un nivel elevado de

aldosterona, por lo que en estos casos los efectos antihipertensivos de la espironolactona pueden ser superiores a las terapias combinadas de complejos. ⁽³⁶⁾

Antagonista selectivo de los receptores endotelina

Un interesante estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo nos presenta el Dr. Michael Weber y coautores, de la Universidad estatal de New York, publicado en la revista Lancet, en donde estudia la acción del Antagonista Selectivo de los receptores Endotelina “darusentan” para reducir la presión arterial en pacientes con hipertensión resistente a tratamiento farmacológico. ⁽³⁷⁾

Este ensayo aleatorizado, doble ciego, se llevó a cabo en 117 hospitales en Norteamérica, Sudamérica, Europa, Nueva Zelanda y Australia. Un total de 379 pacientes con presión arterial sistólica de 140 mm Hg o más (≥ 130 mm Hg si el paciente tenía diabetes o enfermedad renal crónica) que estaban recibiendo al menos tres Drogas hipotensoras, incluido un diurético, en las dosis máximas toleradas, fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento de 14 semanas con placebo (n = 132) o darusentan 50 mg (n = 81), 100 mg (n = 81), o 300 mg (n = 85) una vez al día.

Todos los participantes asignados al azar fueron analizados. Las reducciones medias de la presión arterial sistólica y diastólica fueron 9/5 mm Hg (SD 14/8) con el placebo, 17/10 mm Hg (15/9) con darusentan 50 mg, 18/10 mm Hg (16/9) darusentan con 100 mg, y 18/11 mm Hg (18/10) con darusentan 300 mg (p <0,0001 para todos los efectos)

Dispositivos

En la actualidad el más reciente y más emocionante desarrollo en la hipertensión resistente es la aparición de los dispositivos de descenso de la presión arterial. En adición al dispositivo guiado, la investigación se ha centrado en la denervación renal con catéter o en la implantación de un estimulador barorreflejo carotideo, que se dirigen a diferentes aspectos del sistema nervioso simpático. ⁽²⁹⁻¹⁴⁾

La hipertensión resistente es ahora mucho mejor entendida que en años anteriores. Ahora existe una estimación más precisa de la prevalencia, el diagnóstico y mejores opciones terapéuticas. La elección de las mejores opciones para un determinado paciente

depende de muchos factores y técnicas que se continúan estudiando y analizando en las investigaciones médicas.

Denervación renal

La contribución de eferente simpática renal y la actividad del nervio sensorial aferente al desarrollo y la progresión de la hipertensión ha sido demostrada de forma convincente en experimentos preclínicos y humanos. Los estudios preclínicos con modelos de hipertensión, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica y la nefropatía diabética han demostrado que la actividad simpática eferente participa en la liberación de renina, la retención de sodio y reducir el flujo sanguíneo renal, que a su vez contribuye al control de la hipertensión.⁽¹⁴⁾

Fibras aferentes sensoriales renales se reconocen como fundamentales en la transmisión del impulso simpático central en pacientes tanto en enfermedad crónica renal como en enfermedad renal en etapa terminal. La reducción de la señalización aferente renal puede, por tanto, disminuir el impulso simpático central, y contribuir significativamente a un beneficio terapéutico en el tratamiento de un sinnúmero de entornos clínicos asociados con un sistema adrenérgico híper-estimulado. Por lo tanto la inhibición de la eferente simpática renal y o nervios aferentes representa un objetivo atractivo para el tratamiento de la hipertensión establecida y los trastornos relacionados entre sí. (Vea anexo 2). La denervación renal en el manejo de la hipertensión ya ha sido explorada en el hombre a través de la nefrectomía quirúrgica y la simpatectomía quirúrgica⁽¹²⁾, incluso radical. La denervación renal quirúrgica ha demostrado ser un medio eficaz de reducción de flujo simpático a los riñones, aumentando la natriuresis y diuresis, y la reducción de la liberación de renina, sin afectar negativamente a otras funciones del riñón, tales como la filtración glomerular y la reducción del flujo sanguíneo renal.

Del mismo modo, restringir los nervios simpáticos renales aferentes puede reducir el impulso simpático central. Sin embargo, estos primeros enfoques quirúrgicos se complicaron por hipotensión grave ortostática, impotencia e incontinencia (tanto urinaria como fecal)⁽¹²⁾ Un enfoque mínimamente invasivo, basado en catéter para apuntar directamente nervios simpáticos adyacentes a la arteria renal se ha desarrollado en un intento de superar los problemas relacionados con la cirugía.

Este prometedor procedimiento (denervación renal) puede ser utilizado no sólo para tratar la hipertensión, sino también varias enfermedades metabólicas y cardiovasculares que se caracterizan por una alta actividad simpática, como la diabetes, la hiperinsulinemia, la apnea del sueño, la **insuficiencia cardíaca**, las arritmias, y la enfermedad renal crónica.^(7,9,10-11)

Procedimiento denervación renal.

Como ya se he mencionado en el presente trabajo de grado, el potencial de la denervación renal es enorme y dado el gran número de pacientes afectados por la hipertensión en todo el mundo, el desarrollo de la tecnología y el interés de la industria de los dispositivos médicos ha aumentado rápidamente. Hasta hoy en día, aproximadamente 10.000 pacientes en todo el mundo han sido sometidos a denervación renal en la práctica clínica, la mayoría de ellos con el dispositivo Symplicity (Medtronic, Mountain View, California)⁽³⁸⁾. La selección de pacientes adecuados es clave para garantizar el éxito del tratamiento, y la predicción de la respuesta al tratamiento se ha mantenido esquivada.

El procedimiento implica la denervación renal a través de la cateterización de la arteria femoral con la punta del catéter colocado en la arteria renal distal. La energía de radiofrecuencia se aplica a continuación al revestimiento endotelial, el catéter se extrae de nuevo 0,5 cm y circunferencial girada y se aplica una energía de radiofrecuencia más. Este procedimiento se repite cuatro a seis veces en la arteria renal individual y luego la misma aplicación de energía de radiofrecuencia se aplica contralateral. (Vea anexo 3)

En una experiencia inicial, se ha evaluado la eficacia y seguridad de este enfoque en pacientes con hipertensión resistente. Los pacientes que fueron reclutados presentaban una presión arterial de >160 mm Hg, a pesar de tomar tres o más fármacos antihipertensivos, incluyendo un diurético. Se llevaron a cabo estudios de imagen renal para excluir la enfermedad aterosclerótica de la arteria renal antes del cateterismo (antes del procedimiento) para asegurar de nuevo que no hubiese enfermedad renovascular importante, así como para excluir arterias renales duales y otras anomalías anatómicas⁽²³⁻³⁵⁾

Resultados del procedimiento de denervación renal.

Se observaron reducciones sustanciales y progresivas en las mediciones de presión arterial en el consultorio, que comienza en el punto inicial de tiempo de 1 mes y que continúa hasta el final (12 meses). Esto fue acompañado de una reducción significativa en las lecturas de monitoreo ambulatorio de la presión arterial y por la reducción de la actividad simpática renal según la evaluación de la tasa de derrame norepinefrina órgano-específica. Además los estudios de la actividad muscular nerviosa simpática sugieren una reducción en la actividad simpática aferente. ⁽³⁸⁾

En estos estudios (de la actividad muscular nerviosa simpática), los pacientes fueron evaluados cuidadosamente para las complicaciones periprocedimiento. El dolor lumbar, relacionado con la propia ablación, fue manejado con sedación intravenosa en un estado consciente. No ha habido eventos de trombosis o embolización renal en las personas interenidas; la mayoría de los pacientes recibían aspirina periprocedimiento para otras indicaciones. La evaluación del catéter de ablación relacionado con complicaciones intravasculares se realizó utilizando diversas técnicas angiográficas, incluyendo la repetición de la angiografía una y dos semanas después de la intervención y seis meses para la tomografía computarizada o angiografía por resonancia magnética. Hubo una complicación periprocedimiento: una disección de la arteria renal tras la colocación del catéter antes de la entrega de energía de radiofrecuencia en esa arteria.

Debe considerarse que el número de denervaciones por cada arteria debe ser mayor de 6, por ello el estudio Symplicity HTN-3⁽³⁹⁾ en donde las efectuadas por cada operador eran de 2 a 3 por paciente, ha sido objeto de discusión puesto que este punto pudo haber impactado en los resultados finales.

A diferencia de los nervios renales eferentes simpáticos, que tienen el potencial para volver a crecer después de la ligadura quirúrgica, las fibras sensoriales aferentes aparentemente tienen poco o nada de esa capacidad. Por lo tanto se espera que los efectos antihipertensivos sean duraderos, por cuanto la eliminación por los riñones contribuye a la unidad simpático central que debe mantener una reducción de la señal eferente renal. Estos hallazgos son sugeridos por los dos años de seguimiento de datos en una cohorte grande de pacientes piloto, en el que las reducciones de la presión arterial tienden a reducirse a los dos años ⁽³⁴⁾.

Más recientemente dos reportes confirmaron la sospecha de relación entre la reducción de la actividad simpática central y resistencia a la insulina. Dos pacientes con síndrome de ovario poliquístico confirmado, complicados con hipertensión resistente y resistencia a la insulina, se sometieron a la denervación renal con medidas simultáneas de estudios de la actividad muscular nerviosa simpática, noradrenalina e insulina que confirmaron que la denervación renal reduce la actividad muscular nerviosa simpática y resistencia a la insulina en paralelo. ⁽¹⁶⁾

En el año 2012 se realizó en Venezuela un estudio prospectivo, multicéntrico, observacional de registro de todos los pacientes consecutivos sometidos a denervación renal en 14 centros en Venezuela entre febrero y septiembre de 2012. Se incluyeron pacientes con hipertensión resistente, con una función renal normal (tasa de filtración glomerular estimada ≥ 45 ml / min / 1,73 mts²). El punto final primario fue la reducción de la presión arterial sistólica a 1 y 6 meses de seguimiento, el punto final secundario fue cualquier evento adverso después del procedimiento. ⁽⁹⁾

Dicho ensayo demostró que la denervación renal bajó la presión arterial sistólica por 32 ± 23 mmHg. Además, la radiofrecuencia de las arterias renales redujo la actividad simpática, masa ventricular izquierda y la resistencia a la insulina. En el mismo se incluyeron 60 pacientes donde la edad media fue $56,1 \pm 10$, 42% mujeres, 38% caucásicos y 32% diabéticos. A los 30 días, se observó una reducción de la presión arterial en consultorio de $-39/18$ mmHg (SD 18/14, $p = 0,002$) y a los 6 meses ($n = 15$) $-34/19$ mmHg (SD 6.11, $p = 0.004$). ⁽³⁷⁾

Sensibilidad barorreflejo y denervación renal

La relación entre la fluctuación espontánea de la presión arterial y la frecuencia cardíaca conocido como barorreflejo cardíaco puede darnos información de la actividad simpática de manera no invasiva. La sensibilidad disminuida a este reflejo está bien relacionada a la hipertensión y a otras patologías con aumento de la actividad simpática. ⁽³⁸⁾ La medición del barorreflejo cardíaco ayuda a identificar a los pacientes que más se benefician de la denervación renal, y de igual importancia a lo anterior, los que no se benefician. La selección de candidatos debería tener en cuenta la medición del barorreflejo previo a la denervación. ⁽¹⁶⁾

Los barorreceptores arteriales se restablecen rápidamente en respuesta a las elevaciones sostenidas de la presión arterial, así como el almacenamiento de fluctuaciones a corto plazo. A medida que aumenta la presión arterial, hay un aumento en la activación de barorreceptores aferentes. Sin embargo, en el entorno de las elevaciones de presión arterial, la respuesta de los barorreceptores disminuye con el tiempo y un nuevo umbral para la activación se establece.⁽⁴⁰⁾ Así los barorreceptores se vuelven menos sensibles a cualquier cambio dado en la presión arterial y en la configuración de la hipertensión crónica. La razón de esta puesta a cero de los barorreceptores es compleja, pero puede incluir tanto las contribuciones de los periféricos y centrales.⁽¹⁶⁻⁹⁾

Con base en las consideraciones que acabamos de mencionar, el concepto de restablecer el barorreflejo mediante simulación exógena, restaurando así la actividad del nervio del seno carotídeo, ha sido un objetivo de la terapéutica de la hipertensión en algunas décadas. Curiosamente, recientemente se ha demostrado que incluso después de la denervación renal, la estimulación barorrefleja mantiene efectos beneficiosos sobre la presión arterial.⁽¹⁶⁾

En última instancia, los beneficios de la reducción de la presión arterial y la inhibición neuro-hormonal tendrá que sopesar el costo y la naturaleza del procedimiento. Sin embargo, para algunos pacientes, la posibilidad de reducir la intensidad de la polifarmacia puede resultar atractiva y este enfoque a la intervención basada en el dispositivo puede tener un papel lógico de tratar la hipertensión.⁽¹⁶⁾

Los resultados iniciales del estudio SYMPPLICITY (estudio clínico no aleatorizado) demostraron una reducción significativa de la presión arterial después de la denervación renal. Estos resultados positivos fueron confirmados luego con el estudio SYMPPLICITY 2 (sin rama control) y con otros estudios llevados a cabo. Recientemente fueron publicados en NEJM, los resultados del estudio SYMPPLICITY HTN-3.⁽³⁹⁾

El SYMPPLICITY HTN-3, es un estudio prospectivo en fase 3, multicéntrico (88 centros) realizado en Estados Unidos. El diseño fue simple ciego, con aleatorización 2:1, donde el grupo de tratamiento (364 pacientes) recibió denervación renal y al grupo control (171 pacientes) se les realizó un procedimiento simulado (arteriografía renal), de forma tal que los pacientes no sabían qué procedimiento se les realizaba. Asimismo, el equipo responsable de realizar las mediciones de la presión arterial y de recabar los datos clínicos,

permaneció ciego en relación al grupo de tratamiento por los seis meses del estudio. El diseño fue más riguroso que en los estudios SIMPLICITY previos, con el fin de evaluar la eficacia del procedimiento. El punto final primario del estudio fue el cambio en la presión arterial sistólica ambulatoria a los seis meses. El objetivo secundario fue la disminución de la presión arterial sistólica medida por un monitoreo ambulatorio de 24 horas a los seis meses. El objetivo primario de seguridad incluyó muerte, insuficiencia renal, eventos embólicos, complicaciones renovasculares, crisis hipertensivas y/o estenosis de la arteria renal >70% a los seis meses.⁽³⁹⁾

Se incluyeron 535 pacientes, con características basales similares. Un hecho destacable era que el índice de masa corporal era cercano a 35 (obesidad mórbida) en ambos grupos. Los pacientes estaban recibiendo una media de cinco fármacos antihipertensivos. Se observó una variación de la presión arterial a los seis meses de -14,13 +/- 23,93 mm Hg en el grupo sometido a denervación renal y de -11,74 +/- 25,94 mm Hg en el grupo control.⁽³⁹⁾

Ciertamente, a medida que pasa el tiempo se ha ido desarrollando y obteniendo datos, sostenibles en el tiempo, para demostrar la seguridad y la durabilidad del procedimiento de denervación renal.⁽¹⁶⁾ En consecuencia, nuevas poblaciones de pacientes con hipertensión entrarán en ensayos clínicos, incluyendo aquellos cuya hipertensión resistente se puede atribuir a la no adherencia, a los cambios en el estilo de vida y a los medicamentos o aquellos pacientes con hipertensión menos severa y más nivel más bajo de riesgo global de enfermedad cardiovascular.

Objetivos del estudio

Objetivo general

Evaluar la eficacia de la denervación renal en combinación con la terapia farmacológica en pacientes con Insuficiencia Cardíaca que asisten al hospital Miguel Pérez Carreño durante diciembre 2014 a diciembre 2016.

Objetivos específicos

1. Evaluar la evolución clínica a través de la caminata de los 6 minutos en los pacientes sometidos a DR tomando en cuenta el lapso de 1 mes y de tres meses después del uso del dispositivo.
2. Medir la eficacia de la DR en IC utilizando biomarcador (BNP) antes de la intervención al mes y al tercer mes después de haber aplicado el procedimiento.

Aspectos éticos

Este trabajo cumple con los cuatro principios éticos de la bioética: autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia. Se le explicará a cada paciente los objetivos del estudio y los procedimientos a realizarse, según la información suministrada decidirán su intención de participar manifestándolo con la firma en el consentimiento informado (anexo 1), de negarse a participar en el proyecto de igual manera se le realizarán los estudios que estén indicados y se les dará tratamiento y seguimiento por la consulta especializada. Los estudios serán realizados por médicos especialistas capacitados para la realización de este tipo de intervención y con personal paramédico, técnico entrenado para cada caso.

MÉTODOS

Tipo de estudio:

Observacional, multicéntrico, prospectivo, longitudinal y comparativo.

Población y muestra:

Pacientes con diagnóstico IC CF II/IV del Hospital Miguel Pérez Carreño en concordancia con los principios éticos y aprobación del Comité de Ética de cada centro de salud participante y de acuerdo a los Requisitos de la República Bolivariana de Venezuela. Dicho protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Miguel Pérez Carreño y Hospital Vargas de Caracas en el período que se llevó a cabo el estudio. El tamaño de la muestra se calculó para detectar una diferencia de 40 metros en la caminata de 6 minutos como estadísticamente significativa, con un nivel de significación de 5% y una potencia de 80%, resultando que cada grupo debía estar constituido por al menos 42 sujetos. ⁽⁴⁴⁾

Se calculó el tamaño de la muestra mediante la fórmula para diferencia de media obteniéndose un resultado de 42 sujetos a incluir en cada grupo con una potencia de 80% y un nivel de significación de 5% para estimar una diferencia 42 metros en el promedio de la caminata de los 6 minutos.

Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes ambulatorios, mayores de 18 años de edad, hombre o mujer.
- 2) Pacientes con diagnóstico de ICC, NYHA CF II-IV:
 - a) FEVI menor de 40% (medición local dentro de los últimos 6 meses, evaluados por ecocardiograma, angiograma sincronizado multinuclear o ventriculografía isotópica (MUGA: Multi Gated Acquisition Scan), tomografía computarizada, resonancia magnética o ventriculografía).
 - b) BNP elevado en la visita 1: BNP mayor de 200 pg/ml (de acuerdo a la medición local)
- 3) Los pacientes deben ser tratados con betabloqueantes a menos que esté contraindicado o no sea tolerado a una dosis estable al menos 4 semanas antes de la primera visita.
- 4) El paciente debe recibir el tratamiento óptimo para la IC de manera permanente.

- 5) Pacientes que deseen participar tienen que firmar un consentimiento de estar informados de los riesgos inherentes al procedimiento con un mínimo de dos testigos.

Criterios de exclusión:

- 1) Antecedentes de hipersensibilidad a los agentes de contraste o intolerancia.
- 2) Insuficiencia renal. TFG menor a 35 ml/min/1.73 m² medida por la fórmula del estudio Modification of Diet Renal Disease (MDRD)
- 3) Síndrome Coronario Agudo, accidente cerebro-vascular, ataque isquémico transitorio, cirugía de carótida o cirugía vascular mayor, intervención percutánea o angioplastia carotídea de los 3 meses
- 4) IC derecha debido a enfermedad pulmonar grave.
- 5) Presencia de enfermedad valvular excepto la insuficiencia mitral secundaria a la dilatación del ventrículo izquierdo (VI)
- 6) La presencia de otras lesiones obstructivas significativas del tracto de salida ventricular, incluyendo la estenosis aórtica y cardiopatía hipertrófica.
- 7) Pacientes que no firmen un consentimiento de estar informados de los riesgos inherentes al procedimiento con un mínimo de dos testigos,
- 8) Incumplimiento de tratamiento para la IC.

Variables:

Las evaluaciones de eficacia:

- Muerte cardiovascular.
- Hospitalización por IC.
- IM no fatal.
- ACV no fatal.
- Resucitación por muerte súbita.
- Muerte por cualquier causa.
- Valoración del paciente con la caminata a los seis minutos antes de la DR.
- Aparición o empeoramiento de la función renal post intervención.
- Nueva aparición de diabetes.

- Nueva aparición de FA.
- Otros biomarcadores predefinidos.

Procedimiento

La denervación renal es un procedimiento invasivo mínimo que modula la salida de los nervios simpáticos situados fuera de las paredes de las arterias renales. El sistema de Symplicity^(16,38-39) consiste en un generador patentado y un catéter flexible. El catéter se introduce a través de la arteria femoral en la parte superior del muslo y se guía hasta la arteria renal cerca de cada riñón. Una vez en su lugar, la punta del catéter proporciona baja potencia de radio-frecuencia (RF) de acuerdo con un algoritmo patentado para modular los nervios simpáticos circundantes. La denervación renal no implica un implante permanente.

El paciente fue plenamente informado del uso fuera sistema de ablación y u consentimiento firmado por cada paciente. El procedimiento se realizó, bajo sedación/analgesia por el anestesiólogo y con el apoyo de la ingeniera biomédica experta en el sistema de ablación. Por acceso femoral derecho se realizó angiografía renal selectiva bilateral con catéter 6F, seguido de la introducción del catéter de ablación a través de un introductor vascular 7F con válvula hemostática. La canulación selectiva de las diferentes ramas de las arterias renales se logró con relativa facilidad; todas las ablaciones fueron determinadas energía de 8 W con un mínimo de 6 por cada arteria renal con un tiempo duración de 2 min; inmediatamente antes y después de terminada la ablación. No hubo complicaciones durante el procedimiento; y se tomaron muestras a los 3 meses de BNP.

Los grupos de pacientes seleccionados en cada centro hospitalario, ya cumpliendo con los criterios de inclusión fueron distribuidos de manera equitativa respetando el orden de llegada.

Características del sistema de ablación empleado

La técnica utiliza un catéter flexible de ablación por radiofrecuencia (Symplicity, Medtronic Inc, 710 Medtronic Parkway 55432, Minneapolis, EE.UU.) de punta suave, introducido a través de una punción de la arteria femoral.

El paciente recibió monitoreo hemodinámico no invasivo durante el procedimiento y en la sala de recuperación.

Équipo de fluoroscopia: Marca PHILIPS ALLURA XPER FD 20 de alta resolución, máquina de anestesia, equipo ultrasonido GE Vivid 7, polígrafo para registro de Presiones.

Tratamiento estadístico

Las variables continuas son expresadas como promedio \pm DS se comparan ambos grupos con la prueba de t de Student para muestras independientes con $p < 0,05$ como estadísticamente significativa. La variación en el tiempo de cada grupo se comparó utilizando la t de Student para muestras pareadas. Las variables nominales se midieron con frecuencias y porcentajes, se aplicó la prueba de chi-cuadrado de Pearson; en el caso de tablas 2x2, se utilizó la prueba exacta de Fischer. Los datos se analizaron con el software SPSS versión 23. Para el cálculo de mortalidad y rehospitalizaciones se practicó la prueba Z.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.

Recursos Humanos: Operador principal: cardiólogo intervencionista entrenado y certificado en el procedimiento, anesthesiólogo, 3 residentes de Hemodinamia, técnico cardiopulmonar, técnico radiólogo y el personal de enfermería.

Presupuesto de gastos: Los gastos de la presente investigación corrieron por cuenta de administración de las instituciones en donde se practicaron las intervenciones.

Cronograma de actividades

Este estudio fue llevado a cabo durante el año 2014 al 2016.

Actividades	Duración								
	Enero	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Agos	Sep
Planificación	x	x							
Revisión de literatura	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Discusión		x	x	x	x	x	x	x	x
Análisis			x	x	x	x	x	x	x
Intervenciones			x	x	x	x	x	x	x

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los datos de este estudio concluyen que los pacientes con insuficiencia cardíaca sometidos a DR obtuvieron un incremento en la distancia alcanzada en la caminata de los 6 minutos, disminución de los valores de BNP, mejorando la clase funcional, la disminución el número de reingresos y menor mortalidad. Esta técnica abre una nueva frontera y ofrece una alternativa terapéutica para el manejo de la IC.

REFERENCIAS

1. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn JN. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann InternMed.* 1984; 101: 370-377.
2. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, FrancisGS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1984 Jul 31; 111: 819-823.
3. Gottlieb SS, Kukin ML, Ahern D, Packer M. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *JAm Coil Cardiol.* 1989 13:1534-1539.
4. The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of Enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1987 316:1429-1435.
5. Pfeffer JM, Pfeffer MA. Angiotensin converting enzyme inhibition and ventricular remodeling in heart failure. *Am J Med* 1988.
6. Riegger G, Liebau G, Holzschuh M, Witkowski D, SteilnerH, Kochsiek K. Role of the renin-angiotensin system in the development of congestive heart failure in the dog assessed by chronic converting-enzyme blockade. *Am. J. Cardiol* 1984.
7. Böhm M, Ewen S, Kindermann I, Linz D, Ukena C, Mahfoud F. *European Journal of Heart Failure* 2014.
8. Esler M. The 2009 Carl Ludwig Lecture. Pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management. *J Appl Physiol*; 2009 November.

9. Casal H, Collett C, Beer N, Aguiar P. et al. For resistant hypertension in the real world clinical. Practice Preliminary Results of (37) Renal Sympathetic Denervation the Symplicity Venezuela Registry. Rev. Bra .Cardiol .Invasiva Vol. 21. Sao Paulo Apr/ June 2013.
10. Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DA. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. Circulation; 2003. p. 3097–3101.
11. Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, Dell’Oro R, Arenare F, Tana F, Bolla G, Monzani A, Robuschi M, Mancia G. Obstructive sleep apnea-dependent and – independent adrenergic activation in obesity. Hypertension; 2005. p. 321–325.
12. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. J Am Med Assoc 1953.
13. Damman K, Mattia AE, Valente A, Voors C, O’Connor D, Van Veldhuisen J, et al. Renal impairment, worsening renal function and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. European Heart Journal 2014.
14. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. J Amm Coll Cardiology 2012: 59:901.
15. Krum H, Schlaich M, and Whithbourn R. Catheter based renal sympathetic denervation for resistant hypertension; a multicenter safety and proof of principle cohort study. 2009; 1275-1281.
16. Esler, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Simplicity HTN-2 investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (The Symplicity HTN 2-trial): a randomized controlled

trial. *Lancet*.2010 Dec 4;376(9756):1903-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
Epub 2010 Nov 17

17. Chow S, Shao J, Wang H. *Sample Size Calculations in Clinical Research 2nd Ed.* Chapman & Hall/crc Biostatistics Series; 2008. p. 61.
18. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology.* Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *EurHeart J*. 2012; 33: 1787-1847.
19. Opie LH. The neuroendocrinology of congestive heart failure. *Cardiovasc J S Afr*. 2002; 13:171-178.
20. Dickstein K. et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Revista Española de Cardiología*. 2008;61(12):1329.e1-1329.e70
21. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29:2388-2442.
22. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després J-P. et al. American Heart Association. Heart Disease and Stroke statistic, Dallas. 2005; 24-32. [published online ahead of print December 17, 2014]. *Circulation*. doi: 10.1161/CIR.000000000000152.
23. Rudiger A, Harjola VP, Muller A, et al. Acute heart failure: clinical presentation, one year mortality and prognostic factors. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7:662-670.
24. Chen D, Assad-Kottner C, et al. Cytokines and acute heart failure. *Crit Care Med* 2008.

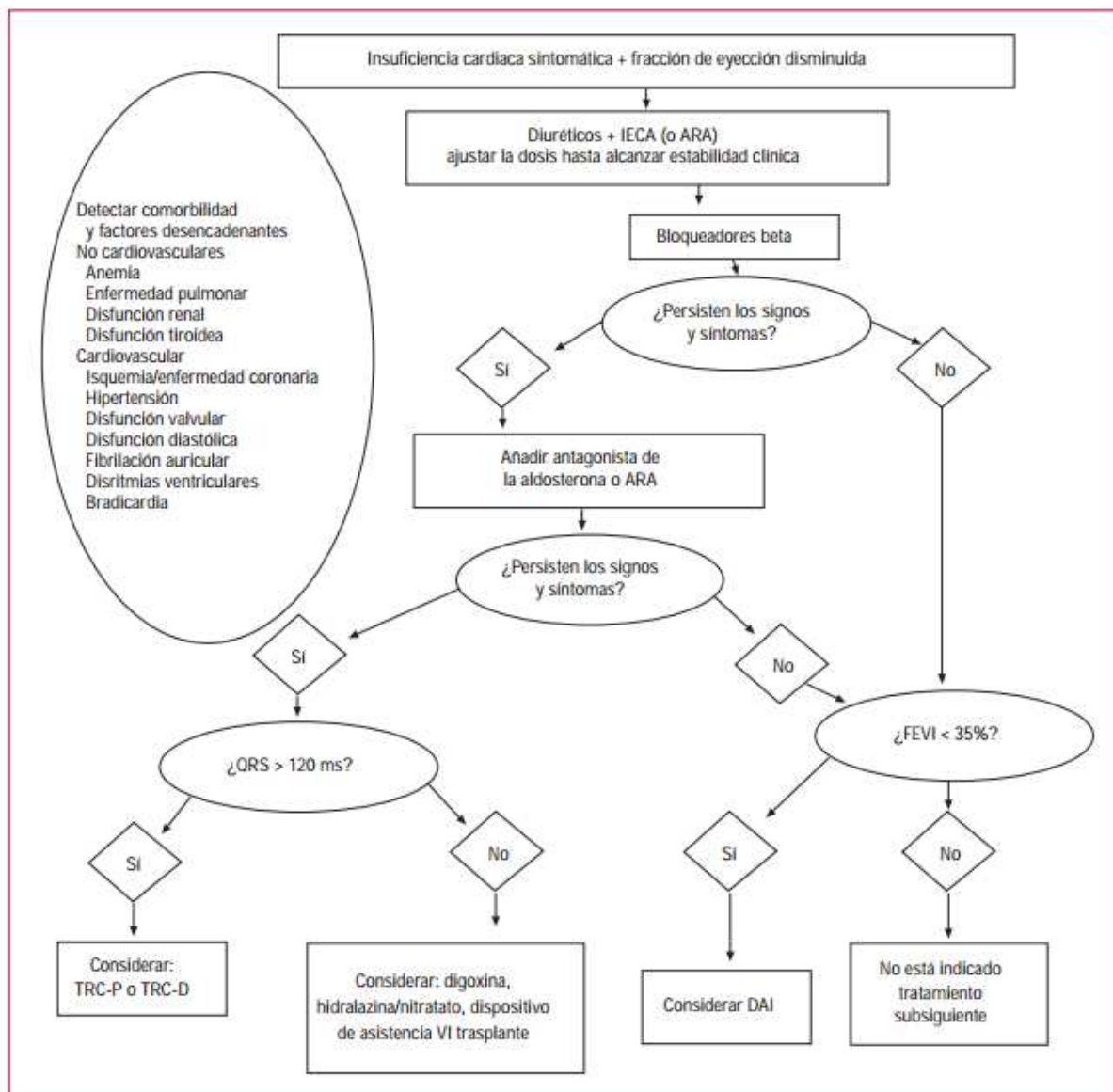
25. Lewis T. Diseases of the heart. Ed. MacMillan. 1933 London.p.34 Chater III.1916.
26. Gonzalez-Bedat MC, Rosa-Diez, G, Ferreiro A. El Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal: la importancia del desarrollo de los registros nacionales en Latinoamérica. Revista Española de Cardiología. Madrid. 2016.
27. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure; 2016.
28. Effect of Enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. N Engl J Med. 1991; 325:293-302.
29. Acelejado, M. Resistant hypertension, secondary hypertension and hypertensive crisis: diagnostic evaluation and treatment. Cardiol Clin. 28: 639-65; 2010
30. Lima M, Nuccio J, Villalobos M, Torres C, Balladares N. Sistema renina angiotensina y riesgo cardiometabólico. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. 2010; Pp: 3-4. Vol 8 num 1
31. Granero R, Ortiz R, Gomez-Marin O, Isaacura C, Goyo A, Rodríguez J. Validation of "myocardial infarction" as cause of death on death certificates in Barquisimeto, Lara state, Venezuela. ASCARDIO. Departments of Epidemiology and Public Health and Pediatrics, University of Miami School of Medicine. 1997.
32. Pramparo P., Boissonnet C., Schargrotsky H., Evaluación del riesgo cardiovascular en siete ciudades de Latinoamérica: las principales conclusiones del estudio

- CARMELA y de los subestudios. *Revista Argentina de Cardiología*. 2011;79:377-382.
33. Stevo Julius, Sverre E. Kjeldsen, Hans Brunner, Lennart Hansson et al. VALUE Trial: Long-Term Blood Pressure Trends in 13,449 Patients with Hypertension and High Cardiovascular Risk. *American Journal of Hypertension* 2003;16: 544–548.
 34. Oliveras A, Armario P, Hernández-Del Ray R. et al. Urinary albumin excretion is associated with true resistant hypertension. *Hypertension*. 2011; 57:556-560. Vol.57.
 35. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-2997 (doi:10.1001/jama.288.23.2981) .
 36. Pitt B, Zannad F, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999; 341:709-17.
 37. Weber M, Black H, Backris G et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. October 2009.Vol 374, No. 9699, p1423–1431, 24.
 38. Krum, H. et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(13)61999-6.
 39. Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., David E. Kandzari, M.D., William W. O'Neill, M.D., Ralph D'Agostino, Ph.D. et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393-401.

40. Morrisey DM, Brookers BS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension: review on 122 case s. *Lancet*. 1953; 403-408.
41. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, Mc Intyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993; 270: 1702-7.
42. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002;105:2392-7.
43. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized contro- lled trial. *JAMA*. 2003;289:730-40.

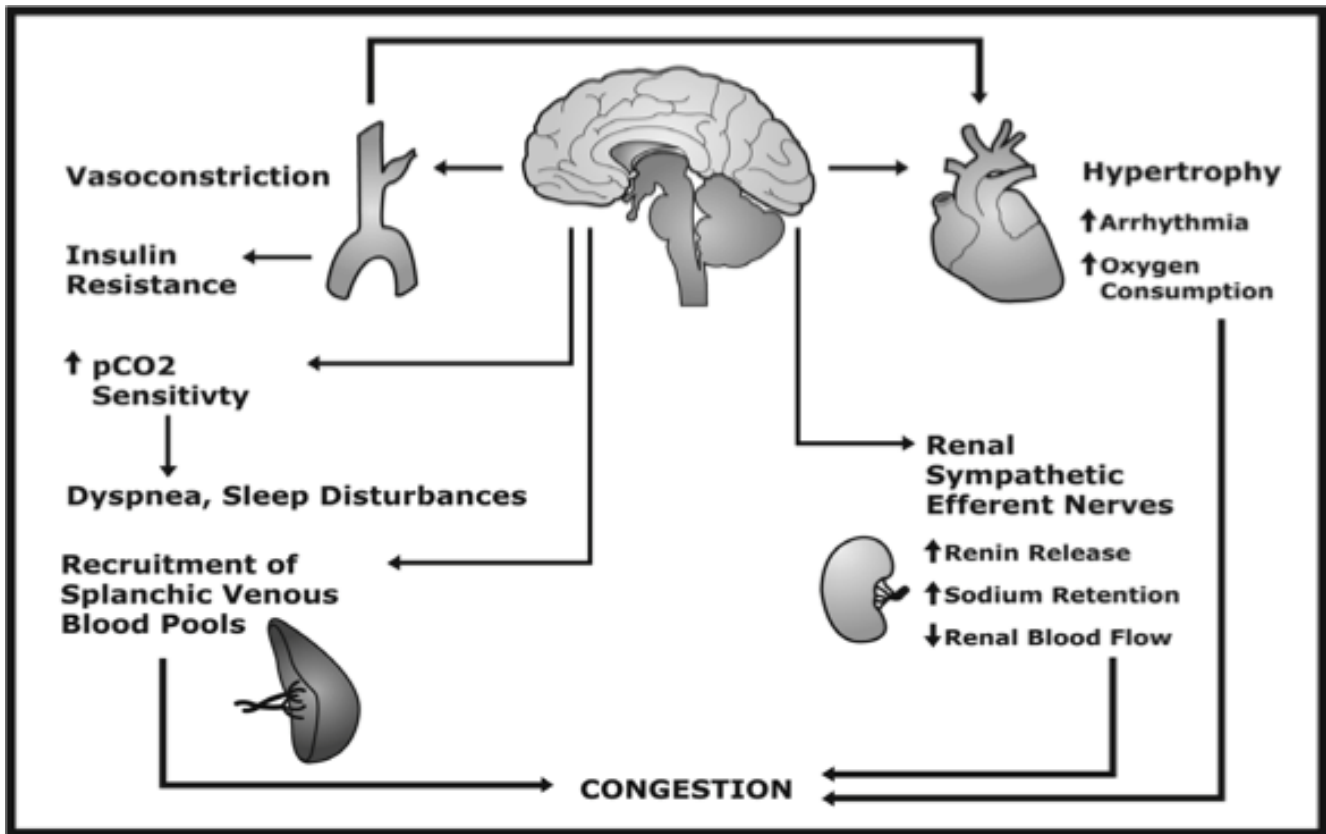
ANEXOS

Anexo 1: Algoritmo de tratamiento para pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática y la fracción de eyección disminuida.



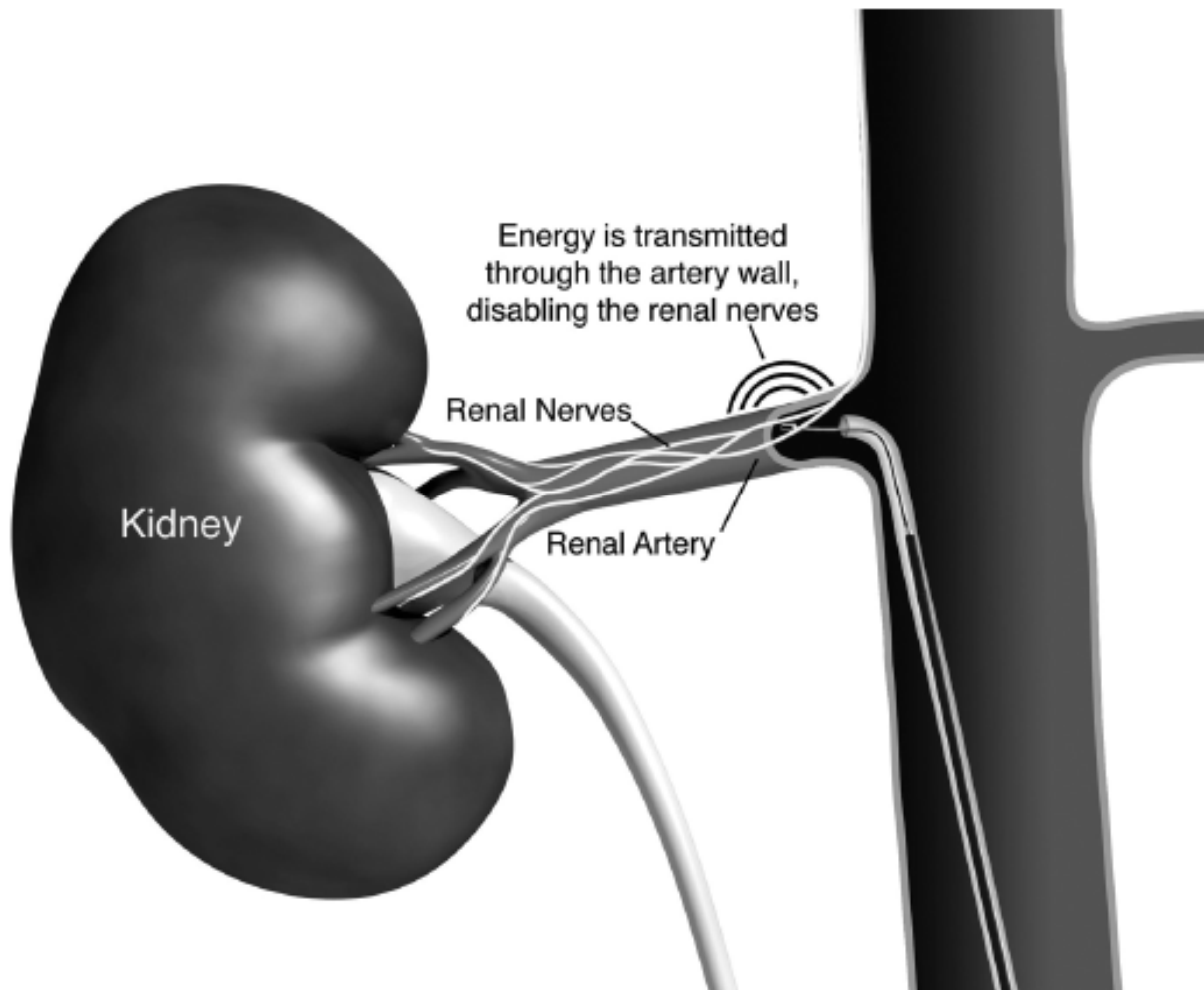
Tomado de la guía de Insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica. Desarrollado para el Máster avanzado de Cardiología del Instituto Internacional de Cardiología, Madrid.

Anexo 2: Consecuencias a largo plazo del aumento de flujo de salida simpático central



Tomado del libro Hypertension.. Philadelphia. 2013; 231.

Anexo 3: Procedimiento de denervación renal percutánea. Gráfico de la punta del catéter en la arteria renal distal.



Tomado del libro: Hypertension. Philadelphia. 2013; 231.

Anexo 4: Tabla 1 Características basales de los pacientes.

Variables	Casos		Controles		p
	N 43	%	N 43	%	
Edad	57 ± 10		64 ± 9		0,231
Género					0,666
Masculino	23	53,5	21	48,8	
Femenino	20	46,5	22	51,2	
Comorbilidades					
HTA	31	72,1	33	76,7	1,000
Diabetes mellitus	21	48,8	17	39,5	0,515
IRCT	2	4,7	3	7,0	1,000
Cardiopatía isquémica FD	30	69,8	29	67,4	1,000
Cardiopatía hipertensiva FD	9	20,9	10	23,3	1,000
Valvulopatía FD	7	16,3	7	16,3	1,000
Tabaquismo	19	44,2	18	41,9	1,000
Clase funcional					0,910
ICCCF II/IV	8	18,6	9	20,9	
ICCCF III/IV	24	55,8	22	51,2	
ICCCF IV/IV	11	25,6	12	27,9	

FD: Fase dilatada HTA; Hipertensión arterial, IRCT: Insuficiencia Renal Crónica Terminal. ICCF: Clase Funcional de la Insuficiencia Cardíaca.

Anexo 5

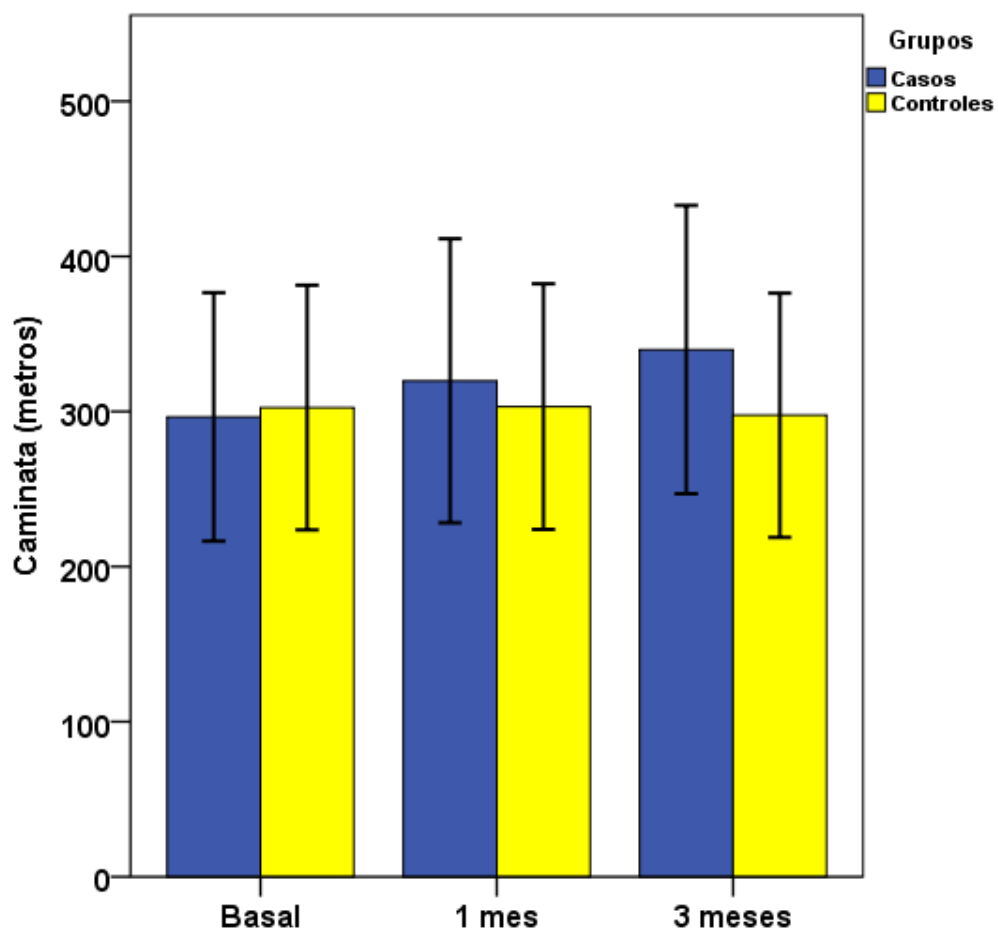
Tabla 2. Caminata de 6 minutos.

Resúmenes de casos

Grupos		Caminata - basal	Caminata - 1 mes	Caminata - 3 meses
Casos	N	43	43	43
	Media	296,49	319,79	339,88
	Desviación estándar	80,118	91,627	92,935
Controles	N	43	43	43
	Media	302,51	303,12	297,58
	Desviación estándar	78,891	79,220	78,787
Total	N	86	86	86
	Media	299,50	311,45	318,73
	Desviación estándar	79,096	85,555	88,247

Anexo 6

Grafico 1. Comparación de la caminata de 6 minutos.



Anexo 7

Gráfico 2. Comparación del BNP entre grupos.

