

BRUNO BUCHHOLZ

**Denervación renal e insuficiencia cardíaca**

Sharp TE, Polhemus DJ, Li Z, Spaletta P, Jenkins JS, Reilly JP, et al. Renal Denervation Prevents Heart Failure Progression Via Inhibition of the Renin-Angiotensin System. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2609-21. <http://doi.org/gfqxhx>

Un componente clave en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca es la sobreactivación de los sistemas simpático y renina angiotensina aldosterona, lo cual se inicia como un mecanismo compensador ante la caída de la función de bomba, pero que a largo plazo es responsable en gran medida del remodelado ventricular adverso y la evolución desfavorable de estos corazones. Es por ello que el tratamiento con drogas que limitan esta sobreactivación mejora el pronóstico y reduce la mortalidad de los pacientes. Aunque estos beneficios son claros, los tratamientos farmacológicos van acompañados de una considerable cantidad de efectos colaterales y una limitación en la adherencia al tratamiento por parte de los enfermos. Por este motivo se vuelve necesaria la búsqueda de opciones terapéuticas nuevas, que logren contrarrestar los efectos deletéreos del tono simpático elevado y sostenido en el tiempo.

Los filetes nerviosos del plexo que rodea a las arterias renales están compuestos por fibras aferentes y eferentes que no solo regulan la liberación de catecolaminas locales en el tejido renal, sino que también participan en la regulación del tono autonómico sistémico, incluida la regulación nerviosa cardíaca. La denervación renal por cateterismo demostró la capacidad de reducir la respuesta simpática local y sistémica y, a nivel experimental, redujo la incidencia de arritmias y produjo beneficios en el infarto agudo de miocardio.

En este interesante trabajo, Sharp y col. realizaron experimentos en cerdos sometidos a 75 minutos de isquemia seguidos de reperusión y un seguimiento durante 18 semanas con ecocardiografía. Luego de 6 semanas, a un grupo de animales les practicaron una denervación renal a través de un catéter multielectrodo de radiofrecuencia, luego de la extracción de muestras de sangre para estudios bioquímicos. Al final del protocolo les realizaron estudios histológicos y bioquímicos. Observaron una menor actividad simpática, evidenciada por una reducción de las catecolaminas renales. Otro hallazgo interesante es que hubo menores niveles de neprilisina en el tejido renal, lo cual fue acompañado de mayores niveles de péptido natriurético de tipo B (BNP) plasmático. Estos resultados sugieren beneficios adicionales por la mayor biodisponibilidad del BNP.

A pesar del menor tono simpático, los animales no mostraron menores valores de tensión arterial sistólica o diastólica, lo que hace presuponer que los

beneficios de la denervación renal son independientes de efectos hipotensores. Adicionalmente, en el grupo de experimentos con denervación se observaron menores niveles de angiotensina I y II en el plasma y una mejor relajación arterial coronaria en comparación con el grupo control. Por otro lado, los estudios histológicos demostraron una reducción marcada de la fibrosis miocárdica en los cerdos tratados, lo cual fue acompañado de una evolución favorable de la función del ventrículo izquierdo, evidenciada por una mejoría en el *strain* longitudinal y un menor volumen de fin de sístole.

*En diferentes estudios se ha demostrado que el incremento del tono simpático eferente renal cumple un rol importante en la expansión del volumen observado en la insuficiencia cardíaca, al provocar una mayor liberación de renina y el consiguiente aumento de angiotensina II. La insuficiencia cardíaca también conduce a una alteración de las señales simpáticas aferentes, lo que contribuye a la sobreactivación simpática eferente y produce un exceso de catecolaminas cardíacas y sistémicas, cuya concentración es directamente proporcional a la magnitud del fallo de bomba. Así, la ablación nerviosa renal por catéter de radiofrecuencia parece ser una técnica alentadora para reducir el tono simpático, con mínimos efectos colaterales en el contexto de la insuficiencia cardíaca. De hecho, experimentalmente se ha documentado con mucha claridad la disminución significativa del tono simpático ante la sección de los nervios renales. También se demostraron efectos beneficiosos en diferentes patologías cardiovasculares, incluso en el fallo cardíaco. Además, ensayos clínicos iniciales demostraron resultados prometedores en pacientes con hipertensión arterial, y estudios de casos arrojaron resultados positivos en las arritmias ventriculares. Sin embargo, el estudio Symplicity HTN-3 fue incapaz de demostrar una capacidad significativa de reducir la presión arterial en pacientes hipertensos tratados con denervación renal. Esto demuestra que el camino a seguir no es tan sencillo y que se requiere de un análisis más profundo de diferentes variables de estudio. El trabajo de Sharp y col. arroja datos preclínicos muy alentadores. No obstante, es necesario desarrollar ensayos clínicos controlados para volcar estos conocimientos a la clínica y mejorar la evolución de los pacientes, considerando el análisis de diferentes variables que podrían llevar a nuevos fracasos si no se las tiene en cuenta. Por último, una profundización de los conocimientos morfológicos y fisiológicos de la inervación renal puede contribuir a mejorar la extensión de la denervación, reducir las lesiones y conocer las posibilidades de reinervación que conduzcan a una recidiva del cuadro neurohumoral a largo plazo.*