

Artículo original

Denervación renal para el tratamiento de la hipertensión arterial resistente en España. Registro Flex-Spyral



Oriol Rodríguez-Leor^{a,b,c,*}, Julián Segura^d, José Antonio García Donaire^e, Enrique Gutiérrez-Ibañes^{c,f}, Anna Oliveras^g, Juan Diego Mediavilla^h, Ana Serrador^{c,i}, José Carlos Prado^d, Iván Nuñez-Gil^j, Felipe Díez-Delhoyo^{c,f}, Albert Clarà Velasco^k, Fernando Jaén Águila^h, Ignacio Amat-Santos^{c,i}, Antoni Bayes-Genis^{a,b,c} y María Isabel Troya Saborido^{b,l}

^a Institut del Cor (ICOR), Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^b Institut per la Recerca Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^d Departamento de Nefrología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^e Departamento de Nefrología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^f Departamento de Cardiología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

^g Departamento de Nefrología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^h Departamento de Medicina Interna, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

ⁱ Departamento de Cardiología, Hospital Clínico, Valladolid, España

^j Departamento de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^k Departamento de Cirugía Vascular, Hospital del Mar, Barcelona, España

^l Departamento de Nefrología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 22 de febrero de 2019

Aceptado el 28 de mayo de 2019

On-line el 10 de julio de 2019

Palabras clave:

Denervación renal percutánea

Hipertensión arterial

Sistema nervioso simpático

Presión arterial

RESUMEN

Introducción y objetivos: La denervación renal es una intervención percutánea para el tratamiento de la hipertensión arterial resistente. Estudios aleatorizados han mostrado resultados contradictorios sobre su eficacia. Se presentan los resultados de un registro de denervación en pacientes con hipertensión resistente según práctica clínica en España.

Métodos: Registro multicéntrico de pacientes consecutivos con hipertensión arterial resistente tratados con denervación renal en España en el periodo 2009-2018.

Resultados: Se ha incluido a 125 pacientes (media de edad, 56 ± años; el 41% mujeres; media de 14 ± 9 años de evolución de la hipertensión). La presión arterial sistólica y diastólica en la consulta y ambulatoria de 24 h disminuyeron a los 6 meses de la intervención (de 166 ± 20/95 ± 16 a 149 ± 22/87 ± 16 mmHg y de 151 ± 14/89 ± 12 a 143 ± 15/84 ± 11; ambas, $p < 0,0001$). A los 12 meses se mantenía la reducción en la presión arterial con una disminución en el número de fármacos antihipertensivos de 4,9 ± 1,2 a 4,4 ± 1,5 ($p = 0,0001$). No hubo complicaciones importantes relacionadas con el procedimiento. La tasa de respuesta a la denervación al año fue del 80%, si bien con una amplia variabilidad entre centros.

Conclusiones: La denervación renal en pacientes con hipertensión resistente se relacionó con una disminución de las cifras de presión arterial en la consulta y, lo que es más importante, en la monitorización ambulatoria de presión arterial, con una disminución significativa del tratamiento farmacológico.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

Renal denervation for the treatment of resistant hypertension in Spain. The Flex-Spyral Registry

ABSTRACT

Introduction and objectives: Renal denervation is a percutaneous intervention for the treatment of resistant hypertension. Randomized studies have shown contradictory results on its efficacy. We present the results of a renal denervation registry for the treatment of resistant hypertension in real-life patients in Spain.

Methods: Multicenter registry of consecutive patients with resistant hypertension treated with renal denervation in Spain between 2009 and 2018.

Results: We included 125 patients (mean age, 56 years; 41% female; mean onset of hypertension 14 ± 9 years previously). Office systolic and diastolic blood pressure and ambulatory blood pressure monitoring decreased 6 months after the intervention (166 ± 20/95 ± 16 to 149 ± 22/87 ± 16 mmHg and

Keywords:

Percutaneous renal denervation

Hypertension

Sympathetic nervous system

Blood pressure

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.02.017>

* Autor para correspondencia: Unitat de Cardiologia Intervencionista, Institut del Cor-ICOR, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Ctra. del Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona, España.

Correo electrónico: oriolrodriguez@gmail.com (O. Rodríguez-Leor).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.05.013>

0300-8932/© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

$151 \pm 14/89 \pm 12$ to $143 \pm 15/84 \pm 11$, both $P < .0001$). At 12 months, the blood pressure reduction was maintained and the number of antihypertensive drugs decreased from 4.9 ± 1.2 to 4.4 ± 1.5 ($P = .0001$). There were no significant procedure-related complications. The response rate to denervation at 1 year was 80%, but there were wide differences between centers.

Conclusions: In patients with resistant hypertension, treatment with renal denervation was related to a decrease in office blood pressure and, more importantly, in ambulatory blood pressure monitoring, with a significant reduction in pharmacological treatment.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Cardiología.

Abreviaturas

DRP: denervación renal percutánea

HTA: hipertensión arterial

MAPA: monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 h

PA: presión arterial

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo cardiovascular modificable con mayor prevalencia, afecta a más de mil millones de personas en todo el mundo y causa la muerte de más de 9 millones de personas cada año¹. Estudios observacionales han mostrado una asociación gradual entre una mayor presión arterial (PA) y el desarrollo de enfermedad cardiovascular², de forma que un incremento de 20 mmHg en la PA sistólica y 10 mmHg en la PA diastólica duplican el riesgo de muerte cardiovascular³.

A pesar de los esfuerzos para el control de la HTA, datos del año 2010 mostraron que, en países desarrollados, un tercio de los afectados desconocían tener la enfermedad, poco más de la mitad recibían tratamiento farmacológico y menos de un tercio presentaban un adecuado control tensional⁴. Debido a las limitaciones del tratamiento farmacológico en la normalización de la PA en un número significativo de pacientes, en los últimos años han surgido distintas opciones no farmacológicas para el tratamiento de la HTA, como la denervación renal percutánea (DRP), tratamiento basado en la modulación del sistema nervioso simpático. El sistema nervioso simpático renal está involucrado en el desarrollo y la progresión de la HTA y en el daño orgánico mediado por la HTA. A nivel renal y ante distintos estímulos locales, se genera una activación de las fibras nerviosas simpáticas aferentes hacia el sistema nervioso central; esta activación genera un incremento del tono simpático que produce un incremento en la PA al aumentar de la contractilidad cardíaca, promover la vasoconstricción y estimular el eje renina-angiotensina-aldosterona y la retención renal de sodio, todo ello mediado por las vías simpáticas eferentes⁵.

La DRP es un procedimiento mínimamente invasivo consistente en la introducción de un catéter en la arteria renal que, mediante la liberación de energía (generalmente en forma de radiofrecuencia), produce una lesión en los nervios aferentes y eferentes del sistema nervioso simpático que discurren alrededor de las arterias renales⁶. La interrupción de las vías simpáticas renales aferentes disminuye la PA al disminuir el tono vascular y la contractilidad cardíaca a la vez que incrementa la natriuresis, mientras que la interrupción de las vías simpáticas renales eferentes disminuye la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la retención de sodio⁵.

A pesar de las expectativas iniciales generadas por los primeros estudios publicados, en los que se mostró una mejoría de las cifras de PA tras la DRP mediante radiofrecuencia en pacientes con HTA resistente^{7,8}, la DRP no se mostró eficaz en mejorar la PA en

comparación con un procedimiento simulado en el estudio SYMPLICITY HTN-3⁹. Este resultado inesperado no se correspondía con los resultados en estudios previos^{7,8} ni con los datos reportados en registros de la vida real¹⁰, pero llevó prácticamente a un abandono de la técnica. Sin embargo, varios estudios publicados recientemente han demostrado, con un pequeño número de pacientes con HTA moderada, que la DRP es eficaz para mejorar las cifras de PA en la consulta y, más importante, las cifras de PA en la monitorización ambulatoria de PA de 24 h (MAPA) tanto en pacientes sin tratamiento farmacológico como en pacientes con tratamiento incompleto¹¹⁻¹³.

En España, la DRP se inició en paralelo a otros países europeos o Australia para el tratamiento de la HTA resistente, si bien su penetración fue significativamente menor. En el año 2014 se constituyó un grupo de trabajo en denervación renal con el objetivo de compartir experiencias en esta nueva técnica para el tratamiento de la HTA. Se presentan los datos de un registro multicéntrico retrospectivo sobre la DRP mediante catéter de radiofrecuencia unipolar (SYMPLICITY FLEX, Medtronic Inc.) o tetrapolar (SYMPLICITY SPYRAL, Medtronic Inc.) para el tratamiento de la HTA resistente entre 2009 y 2018.

MÉTODOS

Registro multicéntrico con recogida retrospectiva de datos en el que se ha incluido a pacientes consecutivos con HTA resistente en los que se ha realizado DRP con catéter SYMPLICITY FLEX (2009-2015) o SPYRAL (2015-2018) en 7 centros españoles.

Recogida de datos

Los datos incluidos en el registro se han obtenido de manera retrospectiva a partir del análisis de las bases de datos locales en cada centro o de los historiales clínicos de los pacientes e incluyen datos clínicos basales y cifras de PA en consulta y en la MAPA antes del procedimiento y durante un seguimiento de 12 meses tras la DRP.

Pacientes

Se incluyó a pacientes consecutivos con HTA resistente tratados mediante DRP. La HTA resistente se definió como PA en consulta superior a 140/90 mmHg a pesar de tratamiento farmacológico estable durante un mínimo de 4 semanas con 3 o más fármacos antihipertensivos, uno de los cuales debía ser un diurético¹³.

Todos los centros participantes en el registro tenían unidades especializadas en el tratamiento de la HTA y, por protocolo, se descartó causa secundaria de HTA resistente antes de la indicación de DRP mediante historia clínica, exploración física, test de imagen renal, cribado endocrinológico y polisomnografía. A los pacientes con causa secundaria conocida de HTA resistente se los consideró no candidatos a DRP. La realización de MAPA no se consideró

necesaria para la indicación de DRP, pero se han registrado sus resultados cuando estaban disponibles. No se dispone de información sobre pacientes valorados para DRP en la que esta se desestimó por considerar al paciente no tributario.

Mediciones de la presión arterial

La PA en la consulta se determinó según las recomendaciones de las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Hipertensión¹⁴. La MAPA se realizó siguiendo las recomendaciones actuales y se evaluaron los valores promedio de la PA sistólica y de la PA diastólica durante las 24 h¹⁵.

Procedimiento de denervación renal

El procedimiento de DRP se realizó de acuerdo con las recomendaciones del fabricante de los dispositivos⁶ por cardiólogos intervencionistas, cirujanos vasculares o electrofisiólogos, según la práctica de cada centro. Entre los años 2009 y 2015 se realizó con el dispositivo monopolar SYMPPLICITY FLEX (Medtronic Inc.) y a partir del año 2015 con el dispositivo tetrapolar SYMPPLICITY SPYRAL (Medtronic Inc.). Se consideró que un paciente era respondedor a la intervención cuando la PA sistólica en consulta a 12 meses disminuía un mínimo de 10 mmHg o cuando la PA sistólica de 24 h disminuía un mínimo de 5 mmHg.

Análisis estadístico

La comparación de las cifras de PA a lo largo del seguimiento se ha realizado mediante la prueba de la t de Student para datos apareados. Los valores medios de PA se expresan como intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se han considerado como estadísticamente significativos los valores de $p \leq 0,05$. Los análisis estadísticos se han realizado con Stata 15IC (Stata Corp.; College Station, Texas, Estados Unidos).

Tabla 1

Características clínicas basales de los 125 pacientes con HTA resistente tratados con denervación renal percutánea

Edad (años)	56 ± 13
Mujeres	51 (41)
Tiempo desde el diagnóstico de HTA (años)	14 ± 9
IMC	31 ± 6
Tabaquismo activo	37 (30)
Diabetes mellitus	38 (31)
Dislipemia	79 (64)
Apnea obstructiva del sueño	38 (31)
Insuficiencia cardíaca previa	4 (3)
Cardiopatía isquémica previa	15 (12)
Accidente cerebrovascular previo	11 (9)
Fibrilación auricular previa conocida	6 (5)
Comorbilidad cardiovascular	32 (26)

HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

Se ha considerado comorbilidad cardiovascular cuando el paciente presentaba, por lo menos, una de las siguientes: insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular o fibrilación auricular.

RESULTADOS

Población del estudio

En el periodo del estudio se realizó DRP en 125 pacientes. Las características clínicas de los pacientes incluidos en el registro se resumen en la [tabla 1](#).

Procedimiento de denervación renal percutánea

En los 125 pacientes se consiguió completar el procedimiento de DRP. No se recogieron datos sobre la anatomía de las arterias renales, presencia de arterias polares o número o localización de las aplicaciones de radiofrecuencia. En todos los casos el procedimiento se realizó por acceso femoral. No se registraron complicaciones inmediatas relacionadas con la intervención a nivel renal y únicamente en 2 casos se produjo una complicación relacionada con el punto de punción (2 casos de pseudoaneurisma femoral). No se detectó empeoramiento de la función renal relacionado con el procedimiento. La [figura 1](#) muestra la distribución de los casos a lo largo de los años del registro; cabe destacar que los casos iniciales entre 2009 y 2011 fueron pacientes incluidos en los estudios SYMPPLICITY HTN-1 y SYMPPLICITY HTN-2. En 85 casos (68%) se realizó el procedimiento con el catéter monopolar SYMPPLICITY FLEX, mientras que en los 40 restantes se realizó con el catéter SYMPPLICITY SPYRAL.

La tasa global de respuesta a la DRP fue del 80,6%; la respuesta fue del 79,6% en los pacientes tratados con catéter SYMPPLICITY FLEX y del 80% en los tratados con catéter SYMPPLICITY SPYRAL. Al analizar la tasa de respuesta por centros se observó una gran variabilidad, como se representa en la [figura 2](#).

Cifras de presión arterial en la consulta

Las determinaciones de PA en la consulta a lo largo del estudio se presentan en la [tabla 2](#); la [figura 3](#) representa el cambio en la PA en la consulta a lo largo del seguimiento. La PA sistólica y la PA diastólica disminuyeron a los 6 meses de la DRP (de 166 ± 20 a 149 ± 22 y de 95 ± 16 a 87 ± 16 mmHg respectivamente; ambos, $p < 0,0001$). La [figura 4](#) representa la distribución de la PA sistólica en la consulta antes de la DRP y a los 6 y 12 meses de seguimiento.

Cifras de presión arterial en la monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 h

La determinación de PA en la MAPA a lo largo del estudio se presentan en la [tabla 3](#); la [figura 5](#) representa el cambio en la PA en la MAPA a lo largo del seguimiento. La PA sistólica y la PA diastólica en la MAPA disminuyeron a los 6 meses de la DRP (de 151 ± 14 a 143 ± 15 mmHg y de 89 ± 12 a 84 ± 11 mmHg respectivamente; ambos, $p < 0,0001$).

Medicación antihipertensiva en relación con la respuesta a la denervación

La [tabla 4](#) muestra el tratamiento farmacológico en el momento de la denervación y a los 12 meses de seguimiento. El número de fármacos antihipertensivos disminuyó de $4,9 \pm 1,2$ antes de la DRP a $4,4 \pm 1,5$ a los 12 meses de seguimiento ($p = 0,0001$). La [figura 6](#) muestra la relación entre los cambios en el tratamiento durante el seguimiento (incremento, descenso o sin cambios) y la respuesta a la DRP (respuesta, sin respuesta o imposibilidad de medir la respuesta al no disponer de datos de PA o MAPA). Los únicos fármacos que incrementaron su prescripción en el seguimiento fueron los

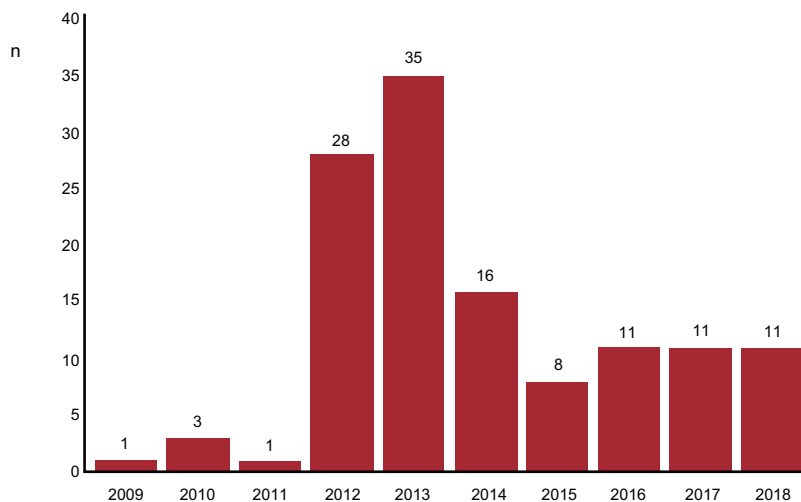


Figura 1. Distribución temporal de los casos a lo largo de los años del registro. Los casos incluidos entre 2009 y 2011 formaron parte de los estudios SYMPPLICITY HTN 1 y 2.

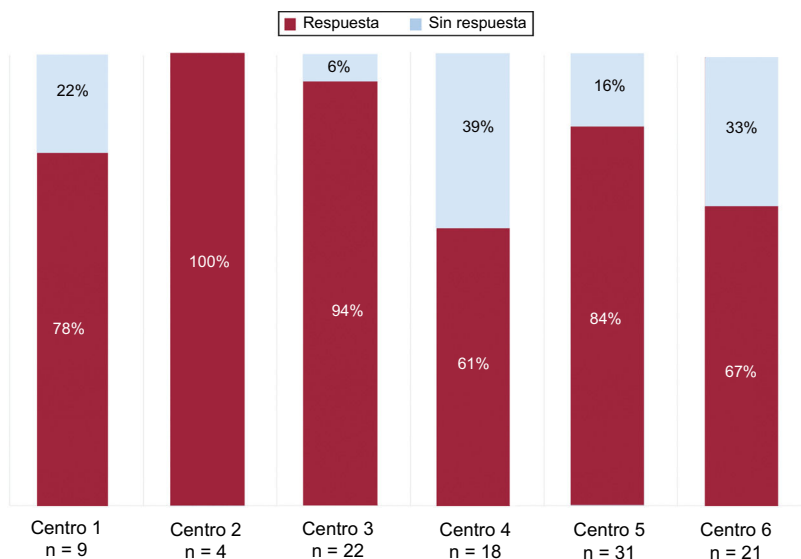


Figura 2. Respuesta a la denervación renal percutánea por centros. Los datos de un centro no se han incluido al no disponer de seguimiento a 12 meses de los pacientes tratados con denervación renal percutánea.

Tabla 2
Evolución de la PA en la consulta

	Basal n = 110	6 meses n = 110	p	Basal n = 92	12 meses n = 92	p
PA sistólica en consulta (mmHg)	166 ± 20 (IC95%, 162-170)	149 ± 22 (IC95%, 145-154)	< 0,0001	165 ± 20 (IC95%, 160-169)	146 ± 22 (IC95%, 141-151)	< 0,0001
PA diastólica en consulta (mmHg)	95 ± 16 (IC95%, 92-98)	87 ± 16 (IC95%, 84-90)	< 0,001	94 ± 16 (IC95%, 91-97)	87 ± 16 (IC95%, 84-90)	< 0,0001

IC95%: intervalo de confianza del 95%; PA: presión arterial. Análisis de la evolución de la PA en consulta en los 110 pacientes con control a 6 meses y en los 92 pacientes con control a 12 meses. La PA se expresa como media ± desviación estándar y con el intervalo de confianza del 95%. Valor de p respecto a las cifras basales.

antagonistas de la aldosterona. El 21% de los 19 pacientes no respondedores estaban en tratamiento con antagonistas de la aldosterona antes de la denervación, frente al 55% de los 76 pacientes respondedores. En el seguimiento, el tratamiento se incrementó hasta el 37% en los no respondedores (retirada en un 1 paciente e inicio en 4) y hasta el 57% en los respondedores (retirada en 6 pacientes e inicio en 7).

DISCUSIÓN

El análisis de los datos de este registro multicéntrico de pacientes con HTA resistente tratados con DRP en un contexto de la vida real ha mostrado que la técnica fue eficaz en conseguir una disminución de las cifras de PA en la consulta y, lo que es más importante, en la MAPA, con una disminución en el número de

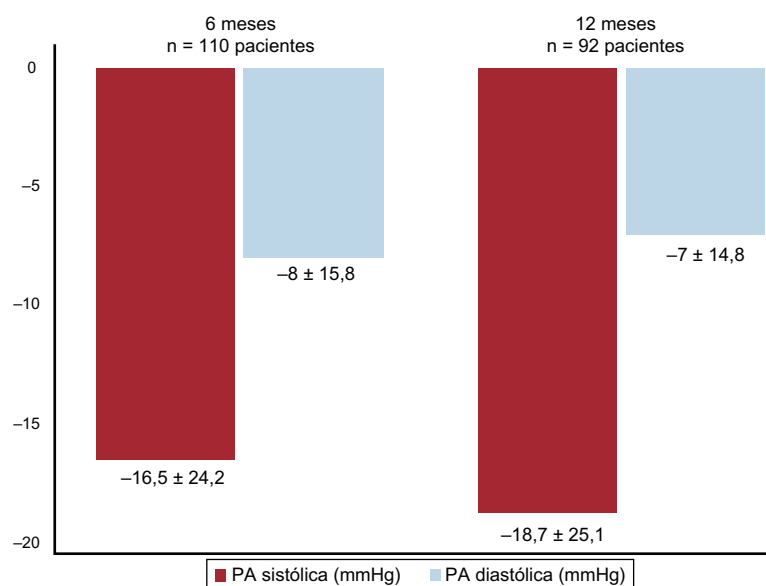


Figura 3. Cambio en la presión arterial (PA) en la consulta a lo largo del seguimiento.

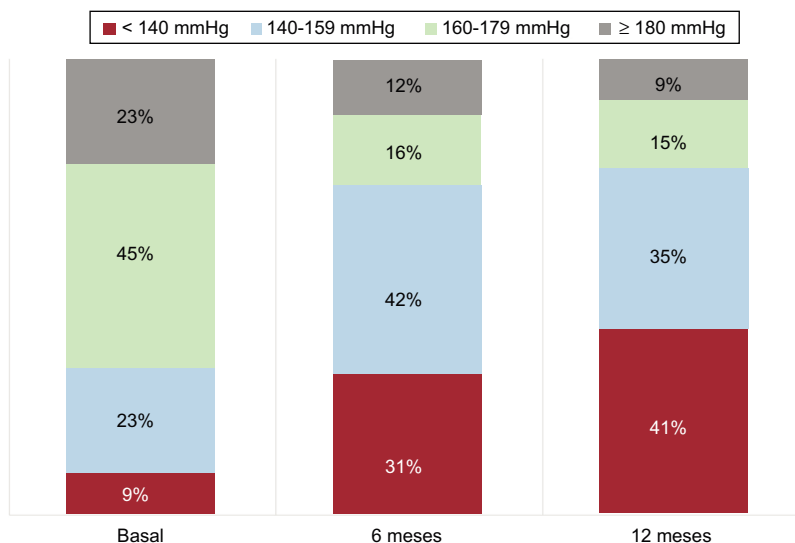


Figura 4. Distribución de la presión arterial sistólica en la consulta antes de la denervación renal percutánea y a los 6 y 12 meses de seguimiento.

Tabla 3

Evolución de la PA de 24 h en la MAPA

	Basal n = 68	6 meses n = 68	p	Basal n = 53	12 meses n = 53	p
PA sistólica 24 h (mmHg)	151 ± 14 (IC95%, 148-154)	143 ± 15 (IC95%, 148-154)	< 0,0001	150 ± 14 (IC95%, 146-154)	136 ± 16 (IC95%, 132-141)	< 0,0001
PA diastólica 24 h (mmHg)	89 ± 12 (IC95%, 86-92)	84 ± 11 (IC95%, 82-87)	< 0,0001	92 ± 12 (IC95%, 89-95)	82 ± 14 (IC95%, 78-86)	< 0,0001

IC95%: intervalo de confianza del 95%, MAPA: monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 h; PA: presión arterial.

Análisis de la evolución de la PA sistólica y diastólica de 24 h en la MAPA en los 68 pacientes con control a los 6 meses y en los 53 pacientes con control a los 12 meses. La PA se expresa como media ± desviación estándar (IC95%). Valor de p respecto a las cifras basales.

fármacos antihipertensivos. El procedimiento se mostró seguro, con una muy baja tasa de complicaciones relacionadas con la intervención. El éxito de la intervención fue independiente del tipo de catéter de radiofrecuencia utilizado, aunque se observó una variabilidad en la respuesta por centro.

La disminución en las cifras de PA que se muestra en nuestro registro está en concordancia con la que se había obtenido en estudios previos con datos de la vida real^{10,16-19}. Además, la mejoría en la PA se refleja también en la MAPA de 24 h, hecho especialmente importante, dado que un estudio reciente ha

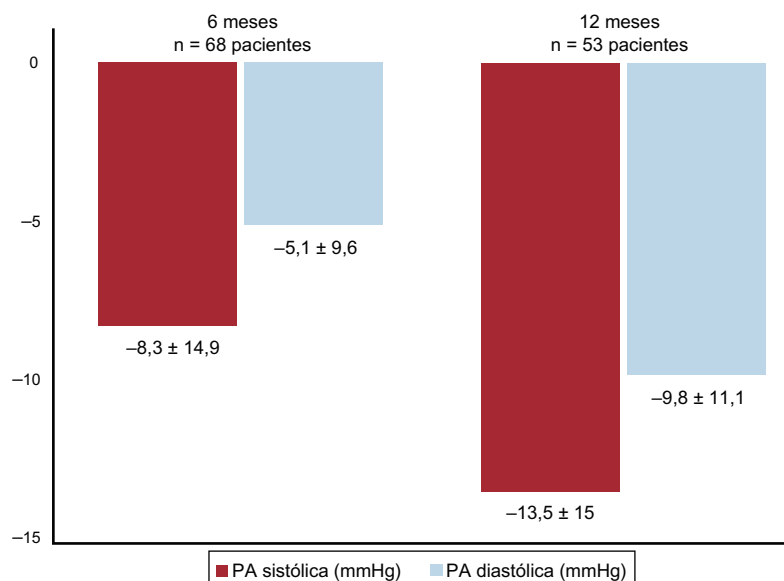


Figura 5. Cambio en la PA en la MAPA a lo largo del seguimiento. MAPA: monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 h; PA: presión arterial.

Tabla 4

Evolución del tratamiento farmacológico a lo largo del estudio

	Basal n = 125	12 meses n = 114
IECA	29 (24%)	24 (21%)
ARA-II	102 (84%)	87 (76%)
Bloqueador beta	82 (67%)	75 (66%)
Antagonista del calcio	94 (76%)	84 (74%)
Diurético del asa	39 (32%)	27 (24%)
Tiacida	84 (68%)	70 (61%)
Antagonista de la aldosterona	63 (51%)	66 (58%)
Bloqueador alfa	56 (46%)	42 (37%)
Otros	37 (30%)	24 (21%)

ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

demostrado que es un factor predictor de mortalidad cardiovascular superior a las cifras de PA en la consulta²⁰. Además, esta mejoría se produjo junto con una disminución en el número de fármacos, a diferencia de lo observado en registros previos en que no hubo disminución significativa del tratamiento farmacológico^{10,16-19}. Los únicos fármacos que incrementaron su prescripción fueron los antagonistas de la aldosterona. Estos fármacos se han erigido como tratamiento de cuarta línea para pacientes con HTA resistente en la última guía europea sobre el tratamiento de la HTA publicada en 2018 con un nivel de recomendación I B¹⁴. En este sentido, destaca que únicamente un 51% de los candidatos a denervación estuvieran en tratamiento con estos fármacos, si bien se debe tener en cuenta que esta recomendación era más controvertida en la guía previa de 2013, en que tenía un nivel IIa B²¹ y nuestra serie incluye a pacientes desde 2009. Además, la respuesta a DRP fue significativamente peor en los pacientes que no tomaban antagonistas de la aldosterona. En la actualidad, los pacientes candidatos a DRP deberían estar en tratamiento previo con antagonistas de la aldosterona.

A pesar de los resultados prometedores de los estudios iniciales sobre DRP, el primer estudio en el que se comparó la DRP frente a un procedimiento de DRP simulado en pacientes con HTA

resistente, el estudio SYMPLICITY HTN-3, no demostró beneficio del tratamiento sobre el control de la PA en la consulta ni en la MAPA⁹. Los resultados de este estudio fueron cuestionados desde su publicación²² y, en un análisis *post hoc*, Kandzari et al.²³ observaron una respuesta menor que lo esperado en el grupo tratado con DRP y una respuesta muy por encima de lo esperado en el grupo de control, en comparación con experiencias previas. Dicho análisis reveló potenciales factores de confusión que podrían explicar, al menos en parte, los inesperados resultados, como la inexperiencia de los operadores, la inclusión de pacientes con HTA sistólica aislada, pobre adherencia al tratamiento farmacológico antes de la selección y durante el estudio, inclusión de un alto porcentaje de pacientes de etnia afroamericana y deficiencias del procedimiento en términos de número y localización de las ablaciones²³. Respecto al procedimiento, surgieron dudas razonables sobre si la DRP se realizó de la misma manera que en los primeros estudios, dado que la experiencia en el Registro GLOBAL SYMPLICITY, con operadores experimentados y en una población similar, demostró una caída media de la PA sistólica de $19,3 \pm 22,4$ mmHg a los 6 meses con un mayor número de ablaciones por paciente ($13,5 \pm 4,1$)¹⁰. La falta de ablaciones en los 4 cuadrantes y el número de aplicaciones de radiofrecuencia se correlacionaron con la reducción de la PA²³. En nuestro registro no se dispone de información del procedimiento, pero sí que llama la atención la heterogeneidad en la respuesta a DRP entre distintos centros. Este hallazgo, congruente con lo observado en el estudio SYMPLICITY HTN-3, refleja muy probablemente la importancia de una buena selección de pacientes, así como de que el procedimiento se realice del modo más exquisito posible. En este sentido, la indicación de DRP debería basarse siempre en los resultados de la MAPA para excluir seudoresistencia o HTA de bata blanca, con exclusión de todas las causas secundarias de HTA resistente, con un ajuste de la medicación de acuerdo con la guía y con una medicación estable durante por lo menos 4 semanas antes de la denervación. Respecto a la intervención, una crítica que se realizó al SYMPLICITY HTN-3 fue que más del 50% de los pacientes incluidos fueron intervenidos por operadores que realizaban su primer o segundo procedimiento, de modo que la curva de aprendizaje podía influir en el resultado de la intervención²³. En nuestro registro los procedimientos fueron realizados por los mismos operadores (1 o 2 por centro), con un volumen igual o superior que en los estudios SYMPLICITY HTN-1 o SYMPLICITY HTN-2 y muy superior

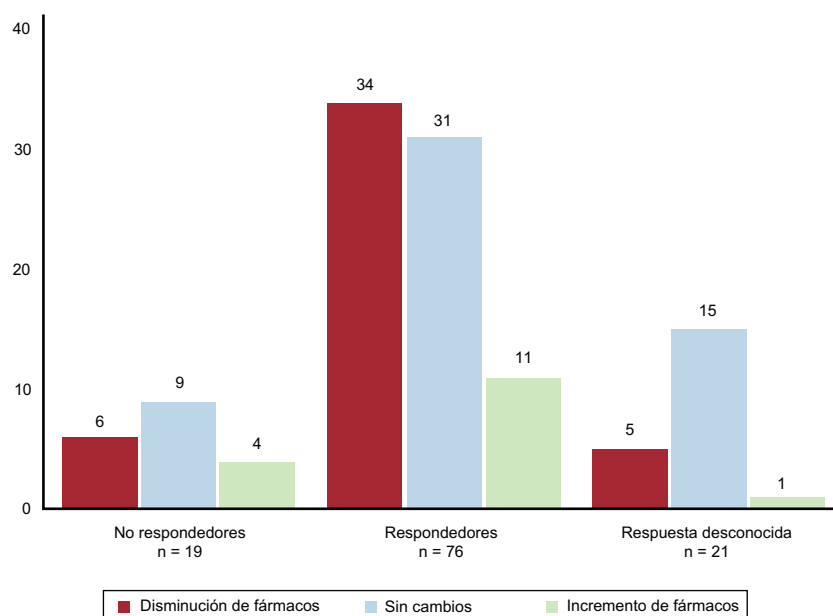


Figura 6. Relación entre los cambios en el tratamiento durante el seguimiento (incremento, descenso o sin cambios) y la respuesta a la DRP (respuesta, sin respuesta o imposibilidad de medir la respuesta al no disponerse de datos de PA o MAPA). DRP: denervación renal percutánea; MAPA: monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 h; PA: presión arterial.

al del SYMPLICITY HTN-3. Actualmente, con lo que se ha aprendido tras el análisis de los estudios previos y teniendo en cuenta la anatomía del plexo simpático a nivel renal²⁴, la intervención debe buscar como objetivos el tratamiento de los 4 cuadrantes de la arteria renal, con el máximo número de aplicaciones de radiofrecuencia posibles (dejando una distancia de seguridad de 5 mm entre aplicaciones) y con el tratamiento del tronco y las ramas de la arteria renal (con un diámetro por encima de 3 mm)⁶. De forma inesperada, no se vio diferencia en la eficacia de la intervención cuando se comparó el catéter SYMPLICITY FLEX con el SYMPLICITY SPYRAL, a pesar de que se trate de un catéter diseñado para mejorar la eficacia del procedimiento⁶.

Los resultados de este registro refuerzan el papel de la DRP en el tratamiento de la HTA y, a pesar de que tras la publicación del SYMPLICITY HTN-3 la indicación de DRP se redujo drásticamente, los estudios SPYRAL HTN ON-MED, SPYRAL HTN OFF-MED y RADIANCE SOLO, publicados recientemente, han proporcionado una primera evidencia consistente sobre la posible utilidad clínica de la DRP en el tratamiento de pacientes que no pueden o no desean tomar fármacos antihipertensivos. Estos estudios incluyeron a pacientes con HTA moderada, con tratamiento farmacológico no optimizado o sin tratamiento, y un grupo de control con simulación de DRP, y se demostró una disminución significativa de la PA en consulta y en la MAPA en los pacientes tratados, si bien el número de pacientes incluidos es pequeño y el seguimiento es corto¹¹⁻¹³. Además, recientemente se ha publicado un metanálisis que ha incluido 977 pacientes de 6 ensayos clínicos en los que se valoró la eficacia de la DRP con un grupo de control con procedimiento simulado e incluyendo el estudio SYMPLICITY HTN-3, que han evidenciado una mejoría en el control de la PA en los pacientes tratados²⁵. Estos resultados deberán confirmarse en estudios que ya están en marcha y probablemente cambien el enfoque del tratamiento de la HTA en los próximos años²⁶. En este sentido, nuestro registro muestra como gran novedad, respecto a los previos, que con la DRP no solo es posible mejorar el control de la PA, sino que se puede hacer disminuyendo además el tratamiento farmacológico.

Limitaciones

Debido a la naturaleza observacional y retrospectiva de este estudio, los resultados que se presentan están sujetos a limitaciones. El criterio a la hora de indicar la intervención no fue estandarizado y podría variar entre los distintos centros. En algunos pacientes no están disponibles los registros de PA o de MAPA en el seguimiento y algunos de los pacientes incluidos aún no han completado 12 meses de seguimiento. La falta de datos del procedimiento como la anatomía de las arterias renales, la presencia de arterias polares no tratadas, el número de aplicaciones de radiofrecuencia, el tratamiento solo de troncos principales o también de ramas de la arteria renal limita el análisis de posibles causas de ausencia de respuesta a la DRP en un 20% de los casos incluidos, así como el análisis de la variabilidad de respuesta entre los distintos centros. La falta de un grupo de control no permite establecer una relación clara y directa entre la DRP y la mejoría de las cifras de PA, que podría deberse a un efecto placebo, un efecto Hawthorne o una regresión a la media, que podrían llevar a una sobrestimación del efecto de la DRP²⁷, si bien los resultados son congruentes con estudios previos posteriores al SYMPLICITY HTN-3.

CONCLUSIONES

En pacientes de la vida real con HTA resistente tratados con DRP por radiofrecuencia se observó una disminución de las cifras de PA en la consulta y, lo que es más importante, por MAPA de 24 h, hasta en un 80% de los casos, con una disminución significativa del tratamiento farmacológico. El procedimiento se mostró seguro, con una muy baja tasa de complicaciones relacionadas con la intervención. La respuesta a la DRP fue independiente del tipo de catéter de radiofrecuencia utilizado, aunque se observó una importante variabilidad en la respuesta por centro.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La denervación renal es una intervención para el tratamiento de la HTA resistente que ha mostrado resultados contradictorios en términos de eficacia.
- Recientemente se han publicado 3 estudios aleatorizados con un número pequeño de pacientes y con seguimiento a corto plazo en el que la denervación se mostró eficaz en el control de la HTA moderada sin tratamiento farmacológico o con tratamiento incompleto.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este trabajo muestra los resultados de la denervación en pacientes de la vida real con HTA resistente en nuestro medio, con una mejoría significativa tanto en la PA en la consulta como en la monitorización ambulatoria.
- La mejoría en las cifras de PA se acompaña además de una disminución del número de fármacos antihipertensivos.
- Se ha detectado una gran variabilidad entre centros en la respuesta a la denervación renal, hecho que pone de manifiesto la importancia de una adecuada selección de los pacientes y que la intervención se realice del modo más exquisito posible.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. World Health Organization. 2013. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf. Consultado 17 May 2019.
- Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383:1899–1911.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903–1913.
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control. A systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134:441–450.
- DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298:R245–R253.
- Rodríguez-Leor O, Cid-Alvarez B, Moreno R, Pérez de Prado A. Selección de lo mejor del año 2018 en denervación simpática renal en el tratamiento de la hipertensión arterial. *REC CardioClinics*. 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccl.2019.01.009>.
- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373:1275–1281.
- Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903–1909.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393–1401.
- Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, et al. First report of the Global SYMPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension*. 2015;65:766–774.
- Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390:2160–2170.
- Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391:2346–2355.
- Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:2335–2345.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:160.
- O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31:1731–1768.
- Sharp AS, Davies JE, Lobo MD, Bent CL, et al. Renal artery sympathetic denervation: observations from the UK experience. *Clin Res Cardiol*. 2016;105:544–552.
- Zweiker D, Lambert T, Steinwender C, Weber T, et al. Effects of renal denervation documented in the Austrian National Multicentre Renal Denervation Registry. *PLoS One*. 2016;11:e0161250.
- Tsioufis C, Ziakas A, Dimitriadis K, Davlouros P, et al. Blood pressure response to catheter-based renal sympathetic denervation in severe resistant hypertension: data from the Greek Renal Denervation Registry. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:322–330.
- Völz S, Spaak J, Elf J, Jägrén C, et al. Renal sympathetic denervation in Sweden: a report from the Swedish registry for renal denervation. *J Hypertens*. 2018;36:151–158.
- Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *H Engl J Med*. 2018;378:1509–1520.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159–2219.
- Rodríguez-Leor O, Bonet J, Bayes-Genis A. Renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;371:182–183.
- Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J*. 2015;36:219–227.
- García-Touchard A, Sañudo JR. Denervación renal. Importancia del conocimiento de la anatomía del sistema simpático renal en el refinamiento de la técnica. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:531–534.
- Sardar P, Bhatt DL, Kirtane AJ, et al. Sham-controlled randomized trials of catheter-based renal denervation in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1633–1642.
- Mahfoud F, Schlaich M, Böhm M, Esler M, Lüscher TF. Catheter-based renal denervation: the next chapter begins. *Eur Heart J*. 2018;39:4144–4149.
- Pocock SJ, Bakris G, Bhatt DL, Brar S, Fahy M, Gersh BJ. Regression to the mean in SYMPLICITY HTN-3: implications for design and reporting of future trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2016–2025.