

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Temas de actualidad en cardiología 2018

Selección de lo mejor del año 2018 en denervación simpática renal en el tratamiento de la hipertensión arterial**Oriol Rodríguez-Leor^{a,b,*}, Ana Belén Cid-Álvarez^c, Raúl Moreno^d y Armando Pérez de Prado^e**^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España^b Institut per la Recerca Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España^c Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España^d Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España^e Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de León, León, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 23 de febrero de 2019

Palabras clave:

Denervación renal percutánea

Hipertensión arterial

Sistema nervioso simpático

Presión arterial

RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo cardiovascular altamente prevalente y de difícil control a pesar de la evolución del tratamiento farmacológico. La denervación renal percutánea (DRP) es una intervención cuyo objetivo es la modulación del sistema nervioso simpático, directamente implicado en la fisiopatología de la HTA. A pesar de los resultados iniciales, el estudio SYMPPLICITY HTN-3 no demostró la eficacia de la DRP en el tratamiento de la HTA resistente al tratamiento farmacológico. Análisis a posteriori de los resultados revelaron potenciales factores de confusión que podrían explicar parte de los inesperados resultados del estudio. Estudios recientes con un número limitado de pacientes han demostrado la eficacia de la DRP en el tratamiento de la HTA moderada y en ausencia de tratamiento farmacológico. Aunque el papel de la DRP en el tratamiento de la HTA está por determinar, los resultados de los últimos estudios abren un campo de aplicaciones que habrá que explorar en los próximos años.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

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

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2019.01.009>

2605-1532/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Selection of the best of 2018 in renal sympathetic denervation for the treatment of hypertension

A B S T R A C T

Keywords:

Percutaneous renal denervation
Hypertension
Sympathetic nervous system
Blood pressure

Hypertension is a highly prevalent cardiovascular risk factor that is difficult to control despite the evolution of pharmacological treatment. Percutaneous renal denervation is a procedure that aims to modulate the sympathetic nervous system directly involved in the pathophysiology of hypertension. Despite promising initial results, the SYMPPLICITY HTN-3 study failed to demonstrate the efficacy of renal denervation in the treatment of hypertension resistant to drug treatment. Subsequent analysis of the study results revealed potential confounding factors that could explain, at least in part, the unexpected results of the study. Recent studies with a limited number of patients have demonstrated the efficacy of renal denervation in the treatment of moderate hypertension and in the absence of pharmacological treatment. Although the role of renal denervation in the treatment of hypertension is still to be determined, the results of recent studies open a field of applications that should be explored in the coming years.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) representa un problema de salud pública a nivel mundial que afecta a más de 1.000 millones de personas en todo el mundo y es responsable de 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 hecho, un incremento de 20 mmHg en la presión arterial sistólica (PAS) y 10 mmHg en la presión arterial diastólica se asocian a una duplicación en el riesgo de muerte por accidente cerebrovascular, enfermedad cardíaca u otra enfermedad vascular³.

A pesar de la concienciación sobre los riesgos de la HTA y el desarrollo de nuevos y mejores fármacos durante los últimos 70 años, datos del año 2010 en países desarrollados mostraron que un tercio de los afectados desconocía tener la enfermedad, poco más de la mitad recibía tratamiento farmacológico y menos de un tercio presentaba un adecuado control tensional⁴. Debido a las limitaciones del tratamiento farmacológico en el adecuado control 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), que tiene como objetivo la modulación del sistema nervioso simpático.

El sistema nervioso simpático juega un papel primordial en la regulación de la PA. 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 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 presencia de un *spillover* de norepinefrina renal elevado en el plasma de pacientes con HTA esencial no tratada proporciona

una evidencia clave del papel central de la activación simpática renal en la patogenia de la HTA⁶.

La DRP es un procedimiento mínimamente invasivo mediante el que, a través de una punción arterial, se introduce un dispositivo (normalmente un catéter) en la arterial renal que mediante la liberación de energía (generalmente en forma de radiofrecuencia) produce una lesión en los nervios del sistema nervioso simpático (aferentes y eferentes) que discurren alrededor de las arterias renales. La interrupción de las vías simpáticas renales aferentes disminuye la presión arterial 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. En la primera mitad del siglo XX la simpatectomía quirúrgica demostró mejoría en las cifras de PA en pacientes seleccionados, pero la aparición de los fármacos antihipertensivos y los efectos colaterales de la intervención llevaron al abandono de la técnica^{7,8}. En los últimos años diversos dispositivos han sido utilizados para realizar la DRP, principalmente basados en aplicación de radiofrecuencia aunque también por ultrasonidos liberados bien a través de un catéter unipolar (Symplicity Flex, Medtronic Inc.; Iberis, Terumo Inc.) o multipolar (Enlightn, Abbott Vascular Inc.; Symplicity Spyral, Medtronic Inc.) o mediante un catéter balón (One Shot, Covidien Inc.; Paradise, ReCor Medical Inc.; Vessix, Boston Scientific Inc.)⁹⁻¹². Su eficacia y seguridad se han valorado en estudios clínicos, pero la mayor experiencia tanto en estudios clínicos aleatorizados como en un gran registro mundial es, como detallaremos a continuación, con los dispositivos Symplicity Flex y Spyral.

Estudios SYMPPLICITY HTN

En 2009 y 2010 se publicaron los primeros estudios sobre DRP para el tratamiento de la HTA en humanos con resultados muy

Tabla 1 – Principales estudios clínicos de denervación renal percutánea con dispositivos Symplicity

Estudio	Diseño del estudio	Criterio HTA	Número de pacientes	Dispositivo	Cambio PA en consulta respecto a basal (mmHg)	Cambio en PAS 24 h
SYMPPLICITY HTN-1 ¹³ Resultados a 12 meses	Cohorte de pacientes tratados con DRP	HTA resistente	45	Catéter monopolar Symplicity Flex	-27/-17 (PAS/PAD)	ND
SYMPPLICITY HTN-1 ¹⁴ Resultados a 24 meses	Cohorte de pacientes tratados con DRP	HTA resistente	153	Catéter monopolar Symplicity Flex	-26/-14 (PAS/PAD)	ND
SYMPPLICITY HTN-1 ¹⁵ Resultados a 36 meses	Cohorte de pacientes tratados con DRP	HTA resistente	153	Catéter monopolar Symplicity Flex	-32/-14 (PAS/PAD)	ND
SYMPPLICITY HTN-2 ¹⁶ Resultados a 6 meses	Aleatorizado con DRP frente a grupo control tratado solo con fármacos Abierto	HTA resistente	106 (52 con DRP y 54 como control)	Catéter monopolar Symplicity Flex	-32/-12 frente a +1/0 (PAS/PAD) p < 0,0001	ND
SYMPPLICITY HTN-3 ¹⁹ Resultados a 6 meses	Aleatorizado con DRP frente a procedimiento simulado Doble ciego	HTA resistente	535 (354 con DRP y 171 como control)	Catéter monopolar Symplicity Flex	-14 ± 24 frente a -2 ± 26 (PAS) p = 0,26	-7 ± 15 frente a -5 ± 17 p = 0,98
DENERHTN ³³	Aleatorizado con DRP y estrategia farmacológica estandarizada por etapas frente a grupo control con estrategia farmacológica estandarizada por etapas Doble ciego	HTA resistente	106 (53 con DRP y 53 como control)	Catéter monopolar Symplicity Flex	-15,8 frente a -9,9 (PAS) p = 0,03	-15,4 frente a -9,5 p = 0,02
SPYRAL HTN OFF-MED ²⁷	Aleatorizado con DRP frente a procedimiento simulado Doble ciego	HTA moderada sin tratamiento farmacológico	80 (38 con DRP y 42 como control)	Catéter tetrapolar Symplicity Spyral	-10,0 frente a -2,5 (PAS) p = 0,01	-5,5 frente a -0,5 p = 0,04
SPYRAL HTN ON-MED ²⁸	Aleatorizado con DRP frente a procedimiento simulado Doble ciego	HTA moderada con tratamiento farmacológico	80 (38 con DRP y 42 como control)	Catéter tetrapolar Symplicity Spyral	-9,4 frente a -2,6 (PAS) p = 0,02	-9,0 frente a -1,6 p = 0,005

DRP: denervación renal percutánea; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

positivos que generaron gran entusiasmo en la comunidad médica. En los estudios que incluyeron un mayor número de pacientes, la intervención se realizó con el catéter Symplicity Flex, desarrollado por Ardian, Inc. (posteriormente adquirida por Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos). El catéter Symplicity Flex es un catéter unipolar que permite realizar aplicaciones de radiofrecuencia en la pared de la arteria renal para generar una lesión por calor a nivel de los nervios simpáticos que discurren alrededor de la arteria renal. En estos estudios se recomendaba realizar entre 4 y 6 aplicaciones por arteria con una separación longitudinal entre aplicaciones de unos 5 mm, rotando el catéter entre aplicación y aplicación

unos 90° para así tratar los 4 cuadrantes de la circunferencia de la arteria renal. En la [tabla 1](#) se resumen los principales estudios clínicos de DRP con los dispositivos Symplicity Flex y Spyral.

El estudio SYMPPLICITY HTN-1¹³ fue el primer estudio, como prueba de concepto, en el que se incluyó una cohorte de 50 pacientes con HTA resistente (PAS igual o superior a 160 mmHg a pesar de tratamiento con por lo menos 3 fármacos, uno de ellos diurético). Cuarenta y cinco de los 50 participantes se sometieron a DRP y se evaluó la PA y la anatomía de la arteria renal antes y después del procedimiento. Hubo una significativa reducción media de la PA en la consulta

de 27/17 mmHg a los 12 meses del procedimiento. Posteriormente se reportaron más resultados del mismo grupo con un seguimiento más largo y en los que se incluyeron participantes adicionales objetivando la persistencia de los buenos resultados a 24 meses ($n=153$, reducción media de la PA de 32/14 mmHg)¹⁴ y 36 meses ($n=88$, reducción media de la PA de 32/14 mmHg)¹⁵. El procedimiento se mostró muy seguro y únicamente se describieron una disección de la arteria renal intraoperatoria antes de la aplicación de radiofrecuencia en la primera cohorte de 45 participantes y una nueva estenosis de la arteria renal (que requirió colocación de stent). Hubo 3 muertes no relacionadas con DRP en la cohorte expandida durante el periodo de seguimiento de 36 meses.

El estudio SYMPLICITY HTN-2¹⁶ fue el primer gran ensayo aleatorizado prospectivo en el que se analizó la eficacia de la DRP en pacientes con HTA resistente utilizando como grupo de control el tratamiento farmacológico habitual¹⁶. A los 6 meses del procedimiento la PA en la consulta disminuyó en 32/12 mmHg en el grupo de DRP ($n=52$) y no cambió en el grupo de control ($n=51$). No hubo complicaciones serias relacionadas con el procedimiento o relacionadas con el dispositivo. En un estudio posterior se objetivó que los participantes del grupo control en los que se realizó DRP una vez finalizado el ensayo ($n=46$) también tuvieron una reducción significativa de 24/8 mmHg en la PA a los 6 meses de la intervención¹⁷. La disminución de la PA tras la DRP se mantuvo en los participantes del estudio durante al menos 36 meses¹⁸.

Ambos estudios se realizaron principalmente en centros europeos y australianos y los resultados positivos llevaron a la rápida aceptación del papel de la DRP en el tratamiento de la HTN resistente fuera de los Estados Unidos.

El estudio fundamental SYMPLICITY HTN-3¹⁹ se diseñó para valorar la eficacia y la seguridad de la DRP y es el estudio que ha incluido un mayor número de pacientes hasta la fecha. Se trata de un estudio multicéntrico aleatorizado con grupo control realizado en centros de Estados Unidos y fue el primero que incluyó un procedimiento simulado como grupo control (*sham control*). Se aleatorizó a 535 participantes con HTA resistente grave (con una PAS basal media de 180 mmHg) en una proporción 2:1 a someterse a DRP con catéter Symplicity Flex o a procedimiento simulado. Aunque la PAS promedio a los 6 meses mejoró significativamente en ambos grupos, denervación y control (14,1 y 11,7 mmHg, respectivamente), la diferencia entre grupos de 2,4 mmHg a favor de la DRP no fue estadísticamente significativa. Se observaron hallazgos similares para el cambio en la PAS promedio ambulatoria de 24 h. Tampoco hubo diferencias significativas en los objetivos de seguridad entre los 2 grupos, con eventos adversos importantes que ocurrieron en el 1,4 y el 0,6% de los participantes del grupo de intervención simulada y denervación, respectivamente. Un análisis *post hoc* a los 12 meses de seguimiento en 319 de 361 participantes que se sometieron al procedimiento de denervación demostró que la disminución en la PAS fue levemente mayor en el grupo de denervación a los 12 meses que a los 6 meses (disminución de 18,9 y 15,5 mmHg, respectivamente)²⁰. El resultado negativo del estudio SYMPLICITY HTN-3 fue una gran sorpresa que atenuó el entusiasmo por la DRP surgido tras la publicación de los estudios SYMPLICITY HTN-1 y 2, aunque ya tras la publicación hubo fundamentadas dudas sobre cómo se había

llevado a cabo el estudio y cómo podría haber afectado a los resultados²¹.

Reflexiones tras el estudio SYMPLICITY HTN-3

Gran parte de la comunidad médica y las empresas de dispositivos de DRP acogieron con sorpresa y desilusión los resultados del estudio SYMPLICITY HTN-3. La inclusión de pacientes en otros estudios cesó y la realización de DRP cayó drásticamente. Se propusieron posibles explicaciones para los resultados contradictorios con estudios previos, que incluyeron diferencias en el diseño del estudio, las características del paciente, el cumplimiento de la medicación o la eficacia del procedimiento de DRP.

Kandzari et al.²² realizaron un análisis *post hoc* de los resultados del estudio SYMPLICITY HTN-3. Destacaba una respuesta menor a lo esperado en el grupo tratado con DRP y una respuesta muy por encima de lo esperado en el grupo control, por lo menos teniendo en cuenta las 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 ablaciones.

A diferencia de los estudios anteriores, hubo un potente efecto placebo o efecto Hawthorne (forma de reactividad psicológica por la que los sujetos de un experimento muestran una modificación en algún aspecto de su conducta como consecuencia del hecho de saber que están siendo estudiados, y no en respuesta a ningún tipo de manipulación contemplada en el estudio experimental) en el grupo control del SYMPLICITY HTN-3. Entre otros factores, este efecto podría haberse visto influenciado por el gran porcentaje de pacientes que tuvieron cambios en el tratamiento farmacológico durante el periodo de seguimiento. Específicamente, hubo un ligero aumento en la dosis o la cantidad de fármacos en el grupo simulado y más disminuciones en la dosis o la cantidad de fármacos en el grupo DRP, cosa que podría haber condicionado las mediciones de PA posteriores²².

A diferencia de los estudios previos, en el SYMPLICITY HTN-3 participó un elevado número de pacientes afroamericanos que representan una proporción significativa de pacientes hipertensos en los Estados Unidos. Los pacientes del grupo control afroamericanos demostraron una disminución inusualmente grande en la PAS en comparación con los controles no afroamericanos. Aunque se ha postulado una base genética para la distinta respuesta a la HTA y las terapias de insuficiencia cardíaca entre los afroamericanos, la marcada reducción en la presión arterial en el grupo simulado podría estar relacionada con un cambio en la adherencia al tratamiento o el tipo de terapia; en particular, a una mayor proporción de afroamericanos se les prescribió tratamiento vasodilatador²².

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 PAS de $19,3 \pm 22,4$ a los 6 meses con un mayor número de ablaciones por paciente ($13,5 \pm 4,1$)²³. La falta de ablaciones en los 4 cuadrantes y el número de aplicaciones de radiofrecuencia se correlacionaron con la reducción de la PA. Además, en el estudio SYMPPLICITY HTN-3 más de la mitad de los operadores realizaron como máximo 2 procedimientos de DRP y el 31% solo realizó un procedimiento, por lo que muchos de los casos pudieron quedar dentro de la curva de aprendizaje²².

La anatomía de la inervación renal podría igualmente haber limitado los resultados de la denervación. Paralelamente al análisis del SYMPPLICITY HTN-3 se han llevado a cabo estudios para conocer mejor la distribución de las fibras nerviosas a lo largo de la arteria renal que objetivaron que la distribución anatómica y la densidad de los nervios simpáticos dentro de la pared de la arteria renal son complejas dado que, si bien hay una mayor concentración de nervios en los segmentos proximal y medio de la arteria, los del segmento distal se encuentran más cerca de la luz y por tanto son más susceptibles a la ablación^{24,25}. Sin embargo, el catéter Symplicity Flex limitaba el acceso a una ablación más completa a los segmentos proximal y medio (arterias con diámetro superior a 4 mm) y tal vez la dificultad para tratar segmentos más distales y las ramas de la arteria renal podrían resultar en una denervación más completa. En este sentido, un estudio en el modelo animal demostró que con el tratamiento de la porción distal de la arteria renal y de sus ramas se conseguía una denervación renal más completa²⁶.

Con el objetivo de simplificar y optimizar el procedimiento y a partir de la experiencia previa, se desarrolló un nuevo dispositivo de denervación, el catéter multielectrodo Symplicity Spyral (Medtronic Inc.). Se trata de un catéter con forma helicoidal que se adapta a la morfología de la arteria renal (para mejorar el contacto del catéter con la pared arterial), tetrapolar (puede realizar hasta 4 aplicaciones de radiofrecuencia simultáneas con una separación longitudinal de 5 mm y distribuidas en los 4 cuadrantes del área transversal) y que además permite tratar arterias de 3 mm de calibre, con lo que facilita el tratamiento de las porciones distales de la arteria renal y de sus ramas.

Estudios SPYRAL HTN

Tras analizar los resultados de los estudios SYMPPLICITY, Medtronic decidió poner en marcha el SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program, en el que se planeó realizar 2 estudios de DRP para el tratamiento de la HTA con un nuevo dispositivo, el catéter multipolar Symplicity Spyral, y en contextos clínicos distintos: pacientes hipertensos sin tratamiento farmacológico y pacientes con HTA moderada en tratamiento farmacológico. La [figura 1](#) esquematiza la disposición del catéter de denervación Symplicity Spyral durante un procedimiento de DRP.

El estudio SPYRAL HTN OFF-MED²⁷ es un ensayo clínico aleatorizado, simulado (con grupo *sham control*) para proporcionar una prueba de concepto sobre la eficacia de la DRP para disminuir la PA en pacientes sin tratamiento farmacológico concomitante. Se incluyó a pacientes con HTA leve a moderada (PAS en la consulta entre 150 y 180 mmHg y PA diastólica

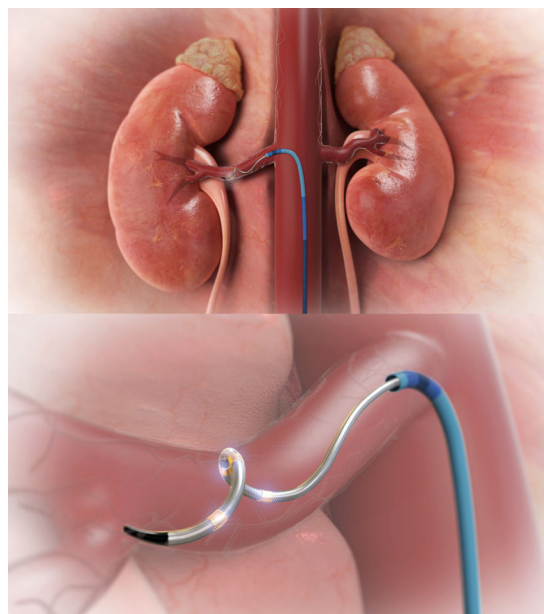


Figura 1 – Representación gráfica del procedimiento de denervación renal percutánea con el dispositivo Symplicity Spyral. En la imagen superior se aprecia la disposición que adopta el dispositivo en la arteria renal. En la imagen inferior se aprecia la distribución espacial de los electrodos de radiofrecuencia que permite la aplicación de la energía siguiendo un patrón de 4 cuadrantes. Imagen cortesía de Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos.

mayor de 90 mmHg, y PAS ambulatoria en 24 h entre 140 y 170 mmHg). Los pacientes no recibieron tratamiento previo o llevaban entre 3 y 4 semanas sin tratamiento farmacológico y el protocolo incluyó un análisis toxicológico en suero y plasma para confirmar la ausencia de fármacos. Se aleatorizó a los pacientes 1:1 a DRP con el catéter de radiofrecuencia multielectrodo Symplicity Spyral ($n = 38$) o control simulado ($n = 42$). En el objetivo primario se incluyó el cambio en la PA ambulatoria de 24 h, mucho más sensible y específico para detectar cambios en la PA que la determinación de PA en la consulta. El análisis de los primeros 80 pacientes mostró una reducción significativa de la PAS ambulatoria de 24 h y la PAS en la consulta a los 3 meses a favor de la DRP. Es importante destacar que en el seguimiento no se documentaron eventos adversos relevantes en ninguno de los grupos de tratamiento. El estudio RANDIANCE-HTN SOLO¹² publicado recientemente, en el que se realizó DRP con un dispositivo de ultrasonidos en lugar de radiofrecuencia a pacientes con HTA moderada sin tratamiento ha mostrado resultados similares en el control de las cifras de PA en el seguimiento, por lo que refuerza el concepto de la DRP para tratar la HTA.

El estudio SPYRAL HTN ON-MED²⁸, presentado recientemente, fue un estudio con el objetivo de valorar la eficacia de la DRP en un contexto distinto dado que la población incluida en el estudio no eran pacientes con HTA resistente o sin tratamiento farmacológico como hasta el momento, sino pacientes hipertensos no graves con tratamiento farmacológico. De igual modo que en el estudio OFF-MED, el objetivo primario del estudio fue el cambio en la presión arterial de 24 h en lugar de la PA

en la consulta. Los pacientes incluidos tenían HTA de leve a moderada (PAS en la consulta igual o superior a 150 mmHg e inferior a 180 mmHg, PA diastólica en la consulta igual o superior a 90 mmHg, y una PAS ambulatoria de 24 h entre 140 mmHg y 170 mmHg). La DRP redujo la PA sistólica ambulatoria de 24 h en 9 mmHg ($p < 0,001$) y la PAS en la consulta en 9,4 mmHg ($p < 0,001$) a los 6 meses de seguimiento.

Futuro

A pesar del largo camino recorrido durante la última década, el papel de la DRP en el tratamiento de la HTA está todavía por determinar. Tras la decepción generada por los resultados del estudio SYMPPLICITY HTN-3, se ha realizado un esfuerzo para perfeccionar la técnica y el futuro de la DRP se muestra ciertamente esperanzador, si bien el número de pacientes incluidos en los estudios es pequeño y el tiempo de seguimiento es corto. La seguridad a más largo plazo es un aspecto importante que debe abordarse para proporcionar una garantía más robusta de que el algoritmo de tratamiento, sustancialmente más agresivo que en los estudios SYMPPLICITY, no ocasiona complicaciones.

El número de pacientes incluidos en los estudios no permite obtener evidencia de que el efecto reductor de la PA observado después de la DRP disminuya los eventos cardiovasculares en el seguimiento. La mejoría de la PA no deja de ser un objetivo primario sustituto aunque se acepta que existe una correlación entre la disminución de PA y la reducción de eventos cardiovasculares²⁹. En un estudio presentado en el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología de 2017 con pacientes incluidos en el estudio HOPE-3 con características similares a los incluidos en el estudio SPYRAL HTN OFF-MED³⁰, el tratamiento con una combinación de candesartán 16 mg e hidroclorotiacida 12,5 mg con una disminución media de 6/3 mmHg en la PA en la consulta (similar a lo observado en el estudio HTN OFF-MED) se asoció a una disminución de los eventos cardiovasculares tras un seguimiento de más de 5 años. La mejoría observada en los estudios SPYRAL HTN, sobre todo si se mantiene en el tiempo, debería también comportar una mejoría en el pronóstico desde el punto de vista cardiovascular.

Los ensayos SPYRAL HTN-OFF MED²⁷ y RADIANCE SOLO¹² han proporcionado una primera evidencia, de forma consistente, sobre la posible utilidad clínica de la DRP en el tratamiento de pacientes hipertensos que no pueden o no desean tomar fármacos antihipertensivos. Estos resultados preliminares deberán ser confirmados en los estudios pivota-les que ya están en marcha y que pretenden incluir un número mayor de pacientes. El tratamiento farmacológico de la HTA es generalmente una opción a largo plazo y en la mayoría de los casos, de por vida. A pesar de que los fármacos suelen tolerarse bien, la falta de adherencia al tratamiento farmacológico es un problema común, de forma que casi un tercio de todos los pacientes hipertensos no inicia una nueva prescripción de fármacos antihipertensivos^{31,32} y alrededor del 50% de ellos se vuelve no adherente en el primer año después del inicio del tratamiento antihipertensivo²⁹. La alta prevalencia de la no adherencia encubierta a los fármacos antihipertensivos se puso de manifiesto en los recientes estudios de DRP en los que

una gran proporción de pacientes no eran adherentes a pesar del conocimiento de la evaluación mediante controles analíticos del cumplimiento terapéutico^{28,32,33}. De confirmarse estos resultados, se deberá tener en cuenta la preferencia individual del paciente sobre si tomar tratamiento farmacológico de por vida o someterse a un procedimiento invasivo basado en catéter con un efecto «siempre activo» con vistas a un enfoque más personalizado. El concepto de toma de decisiones compartida ya está establecido en el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular sintomática³⁴.

Son muchas las áreas de conocimiento por completar en el campo de la DRP. En cuanto a la selección de pacientes, es fundamental identificar qué pacientes pueden responder mejor a la DRP dado que la fisiopatología de la HTA es compleja y no siempre es debida a alteraciones en la regulación del sistema nervioso simpático. Además, debe entenderse y reducirse la variabilidad en la respuesta de la PA después de DRP. Por lo que respecta a la intervención, la ausencia de un marcador que determine el éxito una vez realizada hace necesario esperar a ver la evolución en las cifras de PA para determinar la eficacia. El desarrollo de un test no invasivo que aporte esta información debe ser el objetivo de futuras investigaciones. Por otro lado, la irrupción de nuevas tecnologías para la realización de la DRP hace fundamental evaluar su seguridad y eficacia a largo plazo. Finalmente, y a la vista de resultados preliminares en otras patologías, será importante abordar si existe un beneficio adicional al regular la actividad del sistema nervioso simpático más allá de la reducción de la PA en otras patologías en las que existe un incremento de la activación nerviosa simpática³⁵.

Conflicto de intereses

No se declara ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. World Health Organization; 2013. [consultado 1 Sep 2018]. Disponible en http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/.
2. 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.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. 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.
4. 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.
5. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298:R245-R253.
6. Esler M, Jennings G, Korner P, et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity for measurements Thursday, February 21, 2019 at 2:30 pm of norepinephrine turnover. *Hypertension*. 1988;11:3-20.

7. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1.266 cases. *J Am Med Assoc.* 1953;152:1501-1504.
8. Longland CJ, Gibb WE. Sympathectomy in the treatment of benign and malignant hypertension; a review of 76 patients. *Br J Surg.* 1954;41:382-392.
9. Sievert H, Schofer J, Ormiston J, et al. Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with resistant hypertension: 6-month results from the REDUCE-HTN clinical study. *EuroIntervention.* 2015;10:1213-1220.
10. Verhey S, Ormiston J, Bergmann MW, et al. Twelve-month results of the rapid renal sympathetic denervation for resistant hypertension using the OneShot™ ablation system (RAPID) study. *EuroIntervention.* 2015;10:1221-1229.
11. Honton B, Pathak A, Sauguet A, Fajadet J. First report of transradial renal denervation with the dedicated radiofrequency Iberis™ catheter. *EuroIntervention.* 2014;9:1385-1388.
12. 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.
13. 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.
14. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension.* 2011; 57:911-917.
15. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet.* 2014;383:622-629.
16. 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.
17. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation.* 2012;126:2976-2982.
18. Esler MD, Böhm M, Sievert H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2014;35:1752-1759.
19. 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.
20. Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, et al. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPLICITY HTN-3 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1314-1321.
21. Rodriguez-Leor O, Bonet J, Bayes-Genis A. Renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014;371:182-183.
22. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J.* 2015;36:219-227.
23. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, et al. First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension.* 2015;65:766-774.
24. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:635-643.
25. Mahfoud F, Edelman ER, Böhm M. Catheter-based renal denervation is no simple matter: lessons to be learned from our anatomy? *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:644-646.
26. Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, et al. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1766-1775.
27. 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.
28. 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.
29. Patel RB, Vaduganathan M, Samman-Tahhan A, et al. Trends in utilization of surrogate endpoints in contemporary cardiovascular clinical trials. *Am J Cardiol.* 2016;117:1845-1850.
30. Schlaich MP, Esler MD. Renal Denervation After the SPYRAL HTN-OFF MED Trial Putting a Complex Study Into Context. *Hypertension.* 2017;70:1076-1079.
31. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med.* 2010;25:284-290.
32. Ewen S, Meyer MR, Cremers B, et al. Blood pressure reductions following catheter-based renal denervation are not related to improvements in adherence to antihypertensive drugs measured by urine/plasma toxicological analysis. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:1097-1105.
33. Azizi M, Pereira H, Hamdidouche I, et al. Adherence to antihypertensive treatment and the blood pressure-lowering effects of renal denervation in the renal denervation for hypertension (DENERHTN) Trial. *Circulation.* 2016;134:847-857.
34. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al., 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.* 2016;18:1609-1678.
35. McArdle MJ, deGoma EM, Cohen DL, et al. Beyond blood pressure: percutaneous renal denervation for the management of sympathetic hyperactivity and associated disease states. *J Am Heart Assoc.* 2015;4, e001415.