



## A debate: Denervación renal. Perspectiva del intervencionista

### Debate: Renal denervation. The interventional cardiologist perspective

Oriol Rodríguez-Leor<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Institut del Cor, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Institut per la Recerca Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España



#### VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.24875/RECIC.M19000029>

**PREGUNTA:** Tras los negativos resultados del estudio SYMPPLICITY HTN-3 (*Renal Denervation in Patients With Uncontrolled Hypertension*), ¿qué nuevos ensayos permiten pensar de nuevo en la denervación renal (DR) como opción terapéutica?

**RESPUESTA:** Los resultados del estudio SYMPPLICITY HTN-3<sup>1</sup> fueron del todo inesperados, sobre todo porque los que teníamos cierta experiencia con la técnica habíamos vivido una realidad completamente distinta. Las limitaciones del estudio se resumen en una discutible selección de los pacientes (con tratamiento farmacológico no optimizado que se ajustó durante el seguimiento y que generó una respuesta inesperadamente positiva en el grupo control), una falta de experiencia por parte de los operadores (la mayoría de ellos realizaron las primeras intervenciones dentro del estudio) y una falta de conocimiento sobre cómo realizar la intervención para optimizar los resultados.

Tras el análisis detallado de los resultados del SYMPPLICITY HTN-3<sup>1</sup> se diseñaron dos estudios, con un dispositivo mejorado para realizar la intervención, cuyos resultados se han presentado recientemente.

El primer estudio, el SPYRAL HTN-OFF MED<sup>2</sup> fue un ensayo clínico aleatorizado, simulado (con grupo *sham* control) como prueba de concepto sobre la eficacia de la DR para disminuir la presión arterial (PA) en pacientes sin tratamiento farmacológico concomitante. Se incluyeron pacientes con hipertensión arterial (HTA) de leve a moderada (PA sistólica en la consulta 150-180 mmHg y PA diastólica > 90 mmHg, y PA sistólica ambulatoria en 24 horas 140-170 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. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a DR con el catéter de radiofrecuencia multielectrodo Symplicity Spyral (Medtronic Inc., Minneapolis, Estados Unidos) (n = 38) o control simulado (n = 42). En el objetivo primario se

incluyó el cambio en la PA ambulatoria de 24 horas, mucho más sensible y específico para detectar cambios en la PA que la determinación de esta en la consulta. El análisis de los primeros 80 pacientes mostró una reducción significativa de la PA sistólica ambulatoria de 24 horas y la PA sistólica en la consulta a los 3 meses a favor de la DR. Es importante destacar que en el seguimiento no se documentaron eventos adversos relevantes en ninguno de los grupos de tratamiento y que, como ya se sabía por los estudios previos, la intervención fue segura, con una tasa de complicaciones relacionadas con la intervención extremadamente baja<sup>1</sup>.

El segundo estudio, SPYRAL HTN-ON MED<sup>3</sup>, tuvo como objetivo valorar la eficacia de la DR en un contexto distinto. La población incluida en el estudio no fueron pacientes con HTA resistente o sin tratamiento farmacológico, sino pacientes hipertensos no graves con tratamiento farmacológico. De igual modo que en el estudio SPYRAL HTN-OFF MED<sup>2</sup>, el objetivo primario fue el cambio en la PA de 24 horas en lugar del cambio de la PA en la consulta. Los pacientes incluidos tenían HTA de leve a moderada (PA sistólica en la consulta  $\geq 150$  mmHg y < 180 mmHg, PA diastólica en la consulta  $\geq 90$  mmHg, y PA sistólica ambulatoria de 24 horas entre 140 y 170 mmHg). La DR redujo la PA sistólica ambulatoria de 24 horas y la PA sistólica en la consulta a los 6 meses de seguimiento en comparación con el grupo control<sup>2</sup>.

Además, un tercer estudio con un dispositivo completamente diferente, basado en ultrasonido en lugar de en radiofrecuencia, el RADIANCE-HTN SOLO<sup>4</sup>, ha confirmado los buenos resultados del SPYRAL HTN-OFF MED<sup>2</sup> en pacientes con HTA moderada sin tratamiento, con resultados similares en el control de las cifras de PA en el seguimiento, cosa que refuerza el concepto de la DR para tratar la HTA.

**P.:** ¿Qué innovaciones técnicas han dado lugar a estos nuevos resultados positivos y qué limitaciones existen aún para esta terapia?

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

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

Online: 02-07-2019.

Full English text available from: [www.recintervcardiol.org/en](http://www.recintervcardiol.org/en).

<https://doi.org/10.24875/RECIC.M19000029>

2604-7306 / © 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

**R.:** El análisis crítico de los resultados del SYMPLICITY HTN-3<sup>1</sup> permitió aprender cómo mejorar los resultados de la intervención. Se objetivó que la respuesta era significativamente mejor cuando se aseguraba el tratamiento de los cuatro cuadrantes de la arteria renal. Además, estudios posteriores demostraron que la DR era más eficaz cuando no solo se trataba el tronco principal de la arterial renal, sino cuando el tratamiento se expandía a las ramas secundarias. El estudio de la anatomía de la inervación simpática develó que, a pesar de que a un nivel más proximal (donde se recomendaba previamente realizar el tratamiento) había más fibras nerviosas, estas se encontraban a una distancia de la luz vascular que hacía difícil que fueran adecuadamente alcanzadas por la energía de radiofrecuencia liberada en el interior del vaso. En la porción más distal, por el contrario, las fibras nerviosas están más cercanas a la luz y sí resultan afectadas por la lesión de radiofrecuencia. Finalmente, el número de aplicaciones de radiofrecuencia se relacionaba con la eficacia, de forma que en la actualidad se recomienda realizar el máximo de aplicaciones posibles.

Para simplificar la intervención, teniendo en cuenta estas premisas, se desarrolló un nuevo catéter de DR, el Symplicity Spyral, que como principales características respecto al Symplicity Flex (Medtronic Inc., Minneapolis, Estados Unidos), con el que se realizó el estudio SYMPLICITY HTN-3<sup>1</sup>, presenta el ser un catéter tetrapolar (el previo era monopolar), con lo que es posible realizar hasta 4 aplicaciones de radiofrecuencia simultáneas; además, la duración de la aplicación se redujo de 120 a 60 segundos, y la forma del catéter, en espiral, permitía asegurar que la aplicación de radiofrecuencia cubría los 4 cuadrantes de la arteria renal. Por último, el calibre optimizado del nuevo dispositivo permitía tratar arterias de hasta 3 mm de diámetro, frente a los 4 mm del dispositivo previo.

**P.:** ¿Cuáles serían las indicaciones actuales de la técnica, si las tiene?

**R.:** Las guías de práctica clínica de la *European Society of Cardiology* y de la *European Society of Hypertension* recientemente publicadas<sup>5</sup> son anteriores al conocimiento aportado por los últimos estudios que hemos comentado. En estas guías, la recomendación se basó en el estudio SYMPLICITY HTN-3<sup>1</sup> y se recomendaba su uso únicamente dentro de estudios clínicos, fuera de la práctica clínica habitual.

Los resultados de los nuevos estudios demuestran de forma consistente que la DR es eficaz para mejorar el control de la PA. De igual modo, distintos registros observacionales muestran una mejoría muy significativa en un elevado número de pacientes con HTA resistente. En España hemos realizado un registro que ha incluido a 125 de estos pacientes y hemos observado una buena respuesta en más del 80%, no solo en la PA en la consulta, sino también, y más importante, en la monitorización ambulatoria de la PA<sup>6</sup>. Además, la DR ha permitido una disminución significativa del tratamiento farmacológico, hallazgo que abre la puerta a futuras investigaciones. Con la evidencia disponible, en mi opinión, los pacientes con HTA mantenida y no controlada a pesar de recibir tratamiento farmacológico múltiple, incluyendo un antagonista de la aldosterona, pueden beneficiarse de la intervención. Sabemos que una disminución de 20 mmHg en la PA sistólica o de 10 mmHg en la PA diastólica disminuyen a la mitad el riesgo de mortalidad de causa cardiovascular. Esta mejoría no es difícil de obtener en muchos de estos pacientes tras la DR.

Por otro lado, son muchas las áreas de conocimiento por completar en el campo de la DR. Es fundamental identificar qué pacientes pueden responder mejor a este procedimiento, dado que la fisiopatología de la HTA es compleja y no siempre se debe a alteraciones en la regulación del sistema nervioso simpático. 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 debería ser el objetivo de futuras investigaciones. Además, la irrupción de nuevas tecnologías para la realización de la DR hace fundamental evaluar su seguridad y eficacia a largo plazo.

**P.:** ¿Qué estudios hacen falta para que las guías clínicas recomienden la DR como alternativa de tratamiento de la HTA?

**R.:** A pesar de la concienciación sobre los riesgos de la HTA y el desarrollo de nuevos y mejores fármacos a lo largo de los últimos 70 años, datos del año 2010 en países desarrollados mostraron que 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 tensional. El camino por recorrer en este sentido es largo.

Con el nuevo catéter Symplicity Spyral la seguridad a largo plazo es un aspecto que debe abordarse para proporcionar una garantía más robusta de que el algoritmo de tratamiento, sustancialmente más agresivo que en los estudios SYMPLICITY, no ocasiona complicaciones.

El número de pacientes incluidos en los estudios no permite tener evidencia de que el efecto reductor de la PA observado después de la DR 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 la PA y la reducción de los eventos cardiovasculares. Además, disminuciones de PA similares a las obtenidas en estos estudios comportaron una reducción de los eventos en estudios farmacológicos. En este sentido, sería definitivo un estudio que demostrase un beneficio clínico más allá del propio control de la PA. Por desgracia, el elevado número de pacientes que deberían incluirse probablemente haga irrealizable un estudio de este tipo. No debemos olvidar, sin embargo, que los perjuicios de la hiperactividad simpática van más allá de la propia hipertensión, y es causa de un peor metabolismo de la glucosa en los diabéticos, de la propia rigidez arterial en la arteriosclerosis, de un peor pronóstico en la insuficiencia cardíaca y del deterioro de la función renal en la insuficiencia renal, por citar algunos.

Los ensayos SPYRAL HTN-OFF MED<sup>2</sup> y RADIANCE SOLO<sup>4</sup> han proporcionado una primera evidencia, de forma consistente, sobre la posible utilidad clínica de la DR en el tratamiento de pacientes hipertensos que no pueden o no desean tomar fármacos antihipertensivos. Estos resultados preliminares deberán ser confirmados en los estudios fundamentales que ya están en marcha y que pretenden incluir un número mayor de pacientes. El tratamiento farmacológico de la HTA es una opción a largo plazo, y en la mayoría de los casos es de por vida. A pesar de que los fármacos suelen ser bien tolerados, la falta de adherencia al tratamiento farmacológico es un problema común, de modo que casi un tercio de todos los pacientes hipertensos no inician una nueva prescripción de fármacos antihipertensivos y alrededor del 50% de ellos se vuelven no adherentes en el primer año después del inicio del tratamiento antihipertensivo.

En mi opinión, de confirmarse estos resultados, se generará un cambio de paradigma en el tratamiento de la hipertensión y habrá que tener en cuenta la preferencia individual del paciente (toma de decisiones compartida) sobre si tomar tratamiento farmacológico de por vida o someterse a un procedimiento invasivo mediante un catéter, que ha demostrado ser seguro y con un efecto siempre activo, con vistas a un enfoque más personalizado de la terapia.

Finalmente, a la vista de resultados preliminares en otras enfermedades, 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 afecciones en las que existe un incremento de la activación nerviosa simpática, como pueden ser, dentro de la cardiología, la fibrilación auricular y la insuficiencia cardiaca.

## CONFLICTO DE INTERESES

Sin conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of anti-hypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390:2160-2170.
3. 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.
4. 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.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:2284-2309.
6. Rodríguez-Leor O, Segura J, García Donaire JA, et al. Renal denervation for resistant hypertension treatment in Spain. Flex-Spyral registry. *Rev Esp Cardiol*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.05.013>.