



A debate: Denervación renal. Perspectiva del clínico

Debate: Renal denervation. The clinician perspective

Josep Redon^{a,b,*}

^a Unidad de Hipertensión, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico de Valencia, Valencia, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Universidad de Valencia, Valencia, España



VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.24875/RECIC.M19000028>

PREGUNTA: Tras los negativos resultados del estudio SYMPLICITY 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: La introducción de la DR como abordaje terapéutico en pacientes con hipertensión arterial resistente (HTAR) fue acogida con gran interés debido a las dificultades para conseguir una reducción adecuada de los valores de presión arterial (PA) y, por ende, del riesgo cardiovascular y renal asociado a la persistencia de unos valores elevados de PA. Además, la técnica estaba avalada por un exhaustivo conocimiento del papel de los nervios simpáticos renales en la regulación de la PA. Algunos estudios no aleatorizados mostraron la bondad de la técnica, con reducciones significativas de la PA. Sin embargo, el primer estudio comparativo a doble ciego, SYMPLICITY HTN-3¹, no demostró que la DR añadiese un mayor grado de control al tratamiento farmacológico en la PA tanto en la clínica como en las medidas domiciliarias. En él se hacía hincapié en que la respuesta a la DR había sido menor en los negros americanos y en los pacientes que habían recibido como tratamiento antihipertensivo antialdosterónicos. El estudio recibió un gran número de críticas en cuanto a los procedimientos empleados, el reducido número de ablaciones, la escasa experiencia de los centros participantes, etc.

Tras este primer fracaso se diseñaron estudios que pudiesen determinar la capacidad de la DR para reducir los valores de PA, que se realizaron tanto en pacientes con HTAR como en pacientes sin HTAR. La razón de este cambio se encuentra en la naturaleza misma de la HTAR, la enorme heterogeneidad de los pacientes y la variabilidad de los valores de PA en sí mismos. Entre los estudios con pacientes con HTAR, en el DENER-HTN (*Renal Denervation in Patients With Resistant Hypertension*)² se demostró que la DR fue mejor que un tratamiento escalonado con fármacos antihipertensivos, aunque la magnitud del descenso podría estar sesgada porque los valores basales eran mucho más altos en el grupo intervención que en el grupo control. Entre los estudios con pacientes sin HTAR, el SPYRAL HTN-OFF MED (*Global Clinical Study of Renal Denervation With the Symplicity Spyral Multi-electrode Renal Denervation System in Patients With Uncontrolled Hypertension in the Absence of Antihypertensive Medications*)³ se centró en pacientes sin tratamiento antihipertensivo previo y en ausencia de tratamiento

durante el estudio. En el estudio SPYRAL HTN-ON MED (*Global Clinical Study of Renal Denervation With the Symplicity Spyral Multi-electrode Renal Denervation System in Patients With Uncontrolled Hypertension on Standard Medical Therapy*)⁴ se incluyeron pacientes en tratamiento antihipertensivo con 1 a 3 fármacos, y en el estudio RADIANCE-HTN SOLO⁵ se incluyeron pacientes con bajo riesgo cardiovascular controlados o no controlados con ninguno o con un máximo de dos fármacos antihipertensivos. Mientras que en el primero se mantuvo el tratamiento antihipertensivo, en el segundo se suprimió. Estos estudios demostraron una reducción de 5-7,4 mmHg en la PA sistólica ambulatoria⁶.

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

R.: Junto con el cambio en el tipo de pacientes susceptibles de recibir la DR se ha seguido investigando en el desarrollo de dispositivos que puedan mejorar la capacidad de ablación del sistema nervioso simpático, y se han seleccionado zonas anatómicas adicionales en las que realizar la ablación. Además, el número de ablaciones que hay que realizar ha sido motivo de controversia y no existe un criterio uniforme en los diferentes protocolos utilizados.

Los nuevos equipos introducen la posibilidad de poder abarcar un mayor territorio con cada una de las ablaciones mediante la situación de los electrodos alrededor del catéter en espiral y otros cambios en su diseño.

Otros elementos de controversia siguen siendo en qué secciones anatómicas de las arterias renales realizar las ablaciones y cuál es el número necesario de estas para conseguir una reducción significativa en la actividad simpática procedente del riñón. Las fibras simpáticas penetran en el riñón a través de las paredes de las arterias renales principales, y era en este sitio donde inicialmente se realizaban las ablaciones. La inclusión de protocolos con ablaciones también en las ramas distales de las arterias renales parece conseguir un mayor bloqueo simpático y, por lo tanto, una mayor eficacia. En la actualidad, los estudios deben incluir los segmentos de las arterias renales en los que se realizan las ablaciones y el número de ellas, aunque no existe una recomendación estándar.

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

* Autor para correspondencia: Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico, Avda. Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia, España.
Correo electrónico: Josep.redon@uv.es (J. Redon).

Online: 02-07-2019.

Full English text available from: www.recintervcardiol.org/en.

<https://doi.org/10.24875/RECIC.M19000028>

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.: Las indicaciones actuales para el uso de la DR son también motivo de controversia. La primera posible indicación sería en pacientes con HATR verdadera en quienes un tratamiento farmacológico adecuado no sea capaz de conseguir el control de los valores de PA en cifras por debajo de 140/90 mmHg.

La resistencia al tratamiento farmacológico se produce por múltiples causas, muchas de las cuales pueden ser detectadas y corregidas. Un protocolo sencillo para ello debe incluir: a) la comprobación de los valores de PA elevada mediante medidas fuera de la consulta, bien automedida domiciliaria o con monitorización ambulatoria de 24 horas; b) una anamnesis dirigida a detectar la adherencia y la persistencia con el tratamiento farmacológico; c) una evaluación de la ingesta excesiva de sal y de alcohol, de la ganancia de peso en caso de obesidad, y de la toma de fármacos o drogas que elevan la PA; d) la exclusión de la presencia de apnea del sueño; e) una evaluación de la necesidad de descartar una hipertensión arterial secundaria que requiera un tratamiento específico; y f) la administración de una combinación de fármacos adecuada con las dosis correctas, en especial en el tratamiento diurético.

Aplicado este protocolo, el porcentaje de pacientes evaluados como HTAR que no se logra controlar no sobrepasa el 10%, y en ellos podría considerarse la DR. Sin embargo, los múltiples aspectos sobre los que actualmente no hay certeza han llevado a la *European Society of Cardiology* y la *European Society of Hypertension* a no recomendar en sus recientes guías su uso fuera de protocolos de investigación⁷.

Su utilización fuera de esta indicación en la HTAR está aún mucho más lejos de ser recomendada. No existe ninguna razón objetiva para realizarla en situaciones en las que con una medicación adecuada se consiguen los objetivos terapéuticos recomendados por las guías.

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

R.: El desarrollo de la técnica de DR tiene un largo recorrido en el futuro inmediato, ya que se desconocen puntos esenciales de su eficacia, de la selección de los pacientes y de la seguridad del procedimiento.

En primer lugar, no es posible conocer durante la ablación cuándo el bloqueo realizado es suficiente o no. Hasta ahora se ha intentado identificar marcadores que puedan definir si las ablaciones realizadas han sido eficaces para suprimir la actividad adrenérgica, porque los cambios de la PA durante el procedimiento no se relacionan con el grado de bloqueo. Por lo tanto, el procedimiento se realiza a ciegas, sin control y sin poder predecir el éxito del intento, y no es posible adecuar el tiempo del procedimiento al mínimo posible con garantías de éxito.

Ligado en parte a la limitación anterior está el número de disparos de ondas de choque que deben realizarse. Puesto que la repetición de choques podría tener repercusiones a largo plazo, el número ideal sería el mínimo necesario para realizar el bloqueo, pero al igual que en el caso previo no es posible durante el proceso conocer su eficacia.

Del mismo modo, en la actualidad se desconoce la duración del efecto antihipertensivo. Es sabido que tras la sección de los nervios simpáticos estos tienen la capacidad de reinervación, como se ha demostrado en pacientes postrasplante. La duración de la respuesta, en caso de que exista, no es bien conocida, y no hay comunicaciones de su eficacia más allá de 2 o 3 años de seguimiento. Aunque es previsible la persistencia del efecto, su comprobación va a ser difícil debido a la naturaleza de la HTAR, como hemos comentado, y a que además esa persistencia del resultado se ve influida por muchos factores asociados al estado hipertensivo.

No menos relevante es el hecho de la gran variabilidad en la respuesta individual a la ablación. Hasta el momento no se han establecido bien las características clínicas de los pacientes que pueden tener una mejor respuesta a la DR; tan solo se tiene evidencia de que los pacientes con hipertensión sistólica aislada o con una gran elevación de la velocidad de onda de pulso tienen una peor respuesta, posiblemente porque son pacientes con un componente importante de alteración de la elasticidad vascular. Del mismo modo, aquellos pacientes con buena respuesta a los antialdosterónicos también serían los que tendrían una respuesta reducida, debido a que en ellos la elevación de la PA es dependiente del volumen. Con excepción de lo referido, no existen marcadores validados de una mejor respuesta antihipertensiva a la DR.

Un elemento clave del cual no tenemos aún evidencia es si la DR es mejor que el tratamiento farmacológico para reducir la incidencia de eventos cardiovasculares y renales. Diversos estudios han analizado la reducción de daño orgánico, en especial de la hipertrofia ventricular izquierda, y la mejoría en la elasticidad vascular tras la DR, pero no hay evidencia de que el impacto en la reducción de la morbimortalidad sea superior que el conseguido cuando el control de los valores de PA se obtiene con fármacos.

Por último, pero no menos importante, es relevante conocer las posibles consecuencias que sobre las arterias renales, y por ende sobre la función renal, podrían producirse a largo plazo tras la ablación. Los datos actuales apuntan a que a corto plazo no existe un riesgo elevado de lesiones en las arterias renales, pero no se dispone de datos a largo plazo respecto a los posibles efectos residuales.

Todas estas cuestiones tienen que deslindarse en el futuro si la técnica de DR quiere tener un lugar relevante en el tratamiento de la HTAR⁸.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:1957-1965.
- 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.; SPYRAL HTN-ON MED Trial Investigators. 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. Six-Month Results of Treatment-Blinded Medication Titration for Hypertension Control Following Randomization to Endovascular Ultrasound Renal Denervation or a Sham Procedure in the RADIANCE-HTN SOLO Trial. *Circulation*. 2019. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040451>.
- 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.
- 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.
- Moss JG, Belli AM, Coca A, et al. Executive summary of the joint position paper on renal denervation of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2016;34:2303-2304.