

Editorial

Hipertensión arterial resistente y denervación renal. Reflexiones tras el estudio Symplicity HTN-3



Resistant Hypertension and Renal Denervation. Considerations on the Results of the Symplicity HTN-3 Trial

Luis M. Ruilope^{a,b,*} y Fernando Arribas^c^aUnidad de Hipertensión, Instituto de Investigación i+12, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España^bDepartamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España^cServicio de Cardiología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

Historia del artículo:

On-line el 18 de septiembre de 2014

No hay duda de que la hipertensión arterial resistente es un verdadero desafío clínico que aumenta los eventos cardiovasculares sin que podamos intervenir eficazmente. En este contexto es fácil entender que la denervación arterial renal (DNAR) haya generado tantas expectativas entre los médicos empeñados en el tratamiento de los pacientes con esta grave enfermedad. Tras el SYMPLICITY HTN-1¹, un estudio de comprobación de aplicación clínica, los resultados del seguimiento del SYMPLICITY HTN-2², un estudio aleatorizado pero sin enmascaramiento en el que se cruzaba a los pacientes del grupo control a la terapia de DNAR con reducciones significativas y duraderas de la presión arterial, consiguió esperanzar a médicos y pacientes. De hecho, la Sociedad Europea de Hipertensión, la Sociedad Europea de Cardiología y un consenso internacional de expertos publicaron documentos de posicionamiento respecto a la DNAR³⁻⁵. Al tiempo se inició un Registro de DNAR en Europa, en el que participan centros debidamente acreditados y que recoge ya datos de más de 1.500 pacientes⁶. La reciente publicación del SYMPLICITY HTN-3⁷, un estudio aleatorizado, enmascarado y controlado con un grupo de intervención simulada, vino a confirmar que la DNAR es segura, pero aparentemente no eficaz. Este estudio es el de referencia en lo que a estudios de denervación se refiere, por lo que los detractores de esta técnica piensan que, con estos datos, se debe reconsiderar la DNAR en cuanto a su eficacia antihipertensiva. Desde nuestro punto de vista, esto es cuestionable y a continuación analizamos por qué.

Es cierto que el estudio SYMPLICITY HTN-3⁷ aporta un excelente diseño de aleatorización, pues compara la terapia de DNAR con un grupo control de intervención simulada (*sham operated*) y realiza el análisis por intención de tratar. Por lo tanto, es un estudio con un brazo control que permite valorar el posible efecto placebo de la DNAR. De hecho, los dos estudios previos fueron acusados de mostrar simplemente las consecuencias en la presión arterial por el efecto placebo de la intervención. Sin embargo, hay datos que

hacen dudar de la conclusión final que generaliza la falta de eficacia de esta terapia cuando se compara con una intervención simulada.

En primer lugar, no hay suficiente evidencia de que la presión arterial estuviese estabilizada en el momento de la denervación, como sucedió en los estudios SYMPLICITY HTN-1 y 2^{1,2}. En ellos se incluyó a pacientes de larga evolución con presiones arteriales elevadas y estables en los meses e incluso años previos. En el estudio SYMPLICITY HTN-3 se incluyó a pacientes a los que se modificó la medicación en las semanas previas a la denervación, y este hecho, junto con un mejor cumplimiento inducido por la participación en el estudio, puede explicar una caída progresiva de la presión arterial en ambos grupos de pacientes por la medicación que tomaban, facilitada además por el alto porcentaje de cambios de medicación (40%) durante el seguimiento, circunstancia esta que el protocolo no había considerado⁸. Abundando en esta posibilidad, está el hecho de que en la monitorización ambulatoria de la presión arterial esta cayó por igual en ambos grupos, y es sabido que la monitorización ambulatoria de la presión arterial no refleja un efecto placebo⁹. Esto explicaría la caída de presión arterial en ambos grupos de pacientes por el tratamiento farmacológico que recibían. Sin embargo, quedaría por explicar por qué no hubo diferencias como consecuencia de la teórica DNAR.

En este sentido, algunos elementos han contribuido a dificultar la adecuada interpretación de los datos. En primer lugar y respecto a los grupos de estudio incluidos, es notable la posible falta de efecto en la población afroamericana, tal como muestra el análisis de subgrupos, que contrasta con los resultados obtenidos en la población caucásica, en la que el resultado de la DNAR alcanzó valores positivos respecto al brazo control⁷. Es relevante también la interpretación que se hace en el editorial que acompaña el artículo¹⁰ de la posible influencia de la espirolactona, usada en diferentes porcentajes en los 2 grupos de pacientes (el 22,5 frente al 28,7%), para explicar en parte los resultados del estudio. Esto resulta poco plausible, ya que los porcentajes de uso eran bajos y los pacientes eran no respondedores a espirolactona, pues mantenían presiones arteriales muy elevadas. De hecho, nuestros datos muestran que, en sujetos no respondedores a espirolactona, la DNAR es positiva¹¹. También de difícil explicación es el

* Autor para correspondencia: Unidad de Hipertensión, Instituto de Investigación i+12, Hospital 12 de Octubre, Avda. de Córdoba s/n, 28041 Madrid, España.

Correo electrónico: ruilope@ad-hocbox.com (L.M. Ruilope).

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

hecho de que el uso de vasodilatadores (minoxidil e hidralazina) se acompañara de peor resultado en la rama de denervación⁷.

Por último, la pregunta más relevante es si la aplicación del tratamiento evaluado fue adecuada. La ausencia de indicadores de denervación adecuada realza la necesidad de una minuciosa realización de la técnica. La técnica analizada para la DNAR en el SYMPLICITY HTN-3 se basa en un catéter deflectable, con un único electrodo monopolar distal que debe ser guiado para realizar aplicaciones monopolares de radiofrecuencia en los 4 cuadrantes de la circunferencia endotelial de la arteria, en retirada, construyendo un trayecto helicoidal. En suma, un procedimiento mucho más parecido a las ablaciones realizadas en las salas de electrofisiología que a la inmensa mayoría de los procedimientos realizados en las salas de radiología o hemodinámica intervencionista. Aunque el sistema que controla la liberación de energía aporta medidas automatizadas de buen contacto, esto no garantiza en absoluto la distribución espacial de las lesiones. Las 364 intervenciones activas realizadas en el estudio se hicieron en 88 centros, con un promedio de 3–4 casos por operador. De entrada, un 31% de los operadores realizaron una única intervención, cifra que rebasó el 50% si incluimos a los que solo hicieron dos⁷. Sin duda, aunque estuvieran asesorados por un experto en DNAR, asumir que en este porcentaje la curva de aprendizaje fue de uno o, como máximo, dos casos pudo haber penalizado al grupo de tratamiento activo.

En este mismo sentido apunta el análisis del número de aplicaciones de radiofrecuencia realizadas por caso y el efecto conseguido en reducción de presión arterial, en el que se aprecia una tendencia progresiva en la caída de presión arterial cuando el número de ablaciones rebasa las 8, si bien este número solo se alcanzó en 163 pacientes, es decir, menos de la mitad de los pacientes denervados (Kandzari D. SYMPLICITY HTN-3 trial: Predictors of BP response subgroup analysis. París: PCR; 2014). Esta tendencia a reducción de la presión arterial con mayor número de aplicaciones fue estadísticamente significativa cuando se midió la presión arterial en la consulta, y mantuvo una clara tendencia en los valores de monitorización ambulatoria de la presión arterial, si bien no alcanzó la significación¹². De hecho, si se compara el número medio de ablaciones por caso en el estudio SYMPLICITY HTN-3 y el Registro Europeo, esta diferencia es clara a favor del registro¹². Otro dato de interés lo mostró el recuento de muescas presentes en la arteriografía de control tras la denervación, que fueron ninguna o una en algo más del 60% de los pacientes⁷. Este dato abundaría en una realización incompleta de la técnica de denervación en un alto porcentaje de casos.

Por último, quedaría por explicar por qué los datos del Registro Europeo¹² que reflejan la DNAR en la práctica diaria son positivos a favor de la denervación. Ello se debe, en nuestra opinión, a dos factores fundamentalmente: en primer lugar, la selección de centros con una curva de aprendizaje en el manejo de la técnica de uso del catéter SYMPLICITY demostrada y, segundo, una adecuada selección de pacientes, como nuestro grupo ha demostrado

realizando la denervación a tan solo un 12% de los pacientes potencialmente candidatos a la terapia¹¹.

En resumen, está claro que necesitamos más y mejores estudios que clarifiquen el papel de la DNAR, pero el estudio SYMPLICITY HTN-3 no constituye, como muchos han repetido, la crónica de una muerte anunciada.

CONFLICTO DE INTERESES

L.M. Ruilope ha sido conferenciante y asesor para Medtronic y St. Jude. F. Arribas ha recibido una beca del Instituto de Investigación i+12, ha realizado ponencias en «Ablación de Fibrilación: *Auricular Phased Array PVAC*», ha recibido remuneración por el desarrollo de una presentación para las «Jornadas de formación en tecnología de la ablación *multisite* de venas pulmonares» y se le han pagado gastos de viaje para el Congreso Europeo de Arritmias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof of principle cohort study. *Lancet*. 2009;373:1275–81.
2. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The SYMPLICITY HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903–9.
3. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, et al. ESH position paper: renal denervation—An interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens*. 2012;30:837–41.
4. Mahfoud F, Lüscher TF, Andersson B, Baumgartner I, Cifkova R, Dimario C, et al. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J*. 2013;34:2149–57.
5. Schlaich MP, Schmieder RE, Bakris G, Blankestijn PJ, Böhm M, Campese VM, et al. International expert consensus statement: percutaneous transluminal renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2031–45.
6. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, Bauer A, Fleck E, Hoppe UC, et al. Rationale and design of a large registry on renal denervation. *EuroIntervention*. 2013;9:484–92.
7. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393–401.
8. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, O'Neill WW, Esler M, Flack JM, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SIMPLICITY HTN-3 Trial. *Clin Cardiol*. 2012;35:528–35.
9. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31:1731–68.
10. Messerli FH, Bangalore S. Renal denervation for resistant hypertension? *N Engl J Med*. 2014;370:1454–7.
11. Fontela A, García-Donaire JA, Hernández F, Segura J, Salgado R, Cerezo C, et al. Manejo de la hipertensión resistente en una unidad multidisciplinaria de denervación renal: protocolo y resultados. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:364–70.
12. Avanzas P, Bayes-Genis A, Pérez de Isla L, Sanchis J, Heras M. Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas Anuales del *American College of Cardiology* (Washington D.C., Estados Unidos, 29–31 de marzo de 2014). *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:479. e1–e7.