

Editorial

Los registros de denervación renal, ¿completan la evidencia?

Registries in renal denervation—completing the picture?

Dominic Millenaar*, Insa Emrich y Felix Mahfoud

Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Alemania



Historia del artículo:

On-line el 10 de mayo de 2020

La prevalencia de hipertensión ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, con una estimación de 874 millones de personas en todo el mundo con valores de presión arterial (PA) sistólica superiores a 140 mmHg en 2015¹. Disminuir la PA de los pacientes hipertensos reduce de manera significativa la morbilidad y la mortalidad, en particular las de personas con antecedentes de enfermedad cardiovascular¹. A pesar de la abundante evidencia sobre la importancia de disminuir la PA y la amplia disponibilidad de fármacos antihipertensivos eficaces y bien tolerados, el control de la PA sigue siendo inadmisiblemente bajo. Esto se debe en parte al cumplimiento deficiente del tratamiento antihipertensivo crónico, pero en una minoría de pacientes, también a la hipertensión resistente, definida como la PA no controlada pese a la toma de 3 clases de fármacos antihipertensivos a dosis apropiadas². La denervación renal por catéter (DRC) es un tratamiento relativamente nuevo mediante dispositivo que actúa sobre la actividad simpática renal de manera mínimamente invasiva y representa una posible opción terapéutica alternativa para los pacientes hipertensos³. Los primeros resultados se obtuvieron a partir de los ensayos SYMPLICITY HTN-1, estudio abierto, y SYMPLICITY HTN-2, junto con varias series de casos y estudios observacionales^{4,5}. El ensayo SYMPLICITY HTN-3⁶ demostró la seguridad, pero no la eficacia, de la DRC con un catéter de radiofrecuencia comparado con un tratamiento placebo en pacientes con hipertensión grave resistente y tratados con múltiples fármacos. No obstante, los análisis *post hoc* revelaron información importante para la selección de pacientes, la dinámica del cumplimiento del tratamiento con antihipertensivos y la relevancia de revisar la tecnología y la técnica de la DRC⁷. En este contexto, se han realizado y en parte se han publicado varios nuevos estudios controlados con placebo. El SPYRAL HTN-OFF MED⁸, el SPYRAL HTN-ON MED⁹ y el RADIANCE-HTN SOLO¹⁰ han mostrado una reducción significativa y consistente de la PA, tanto en la consulta como ambulatoria, de pacientes que tomaban fármacos antihipertensivos y que no los tomaban.

Aunque los ensayos clínicos controlados y aleatorizados siguen siendo el criterio de referencia para evaluar la seguridad y la eficacia de cualquier nuevo enfoque, en condiciones ideales y con una alta validez interna, también son muy importantes los registros bien definidos que recopilan datos reales de múltiples áreas geográficas¹¹. Estos registros son particularmente relevantes para detectar episodios poco frecuentes y recopilar información

sobre el uso de nuevos dispositivos en pacientes reales. Los registros son una fuente irremplazable de datos de estudios clínicos para corroborar las afirmaciones sobre seguridad y eficacia a largo plazo y evaluar la validez externa. En un artículo reciente publicado en *Revista Española de Cardiología*, Rodríguez-Leor et al.¹² presentan el registro Flex-Spyral, un registro multicéntrico de pacientes con hipertensión resistente tratados con DRC entre 2009 y 2018 en España. Se incluyó a un total de 125 pacientes (el 41% mujeres; media de edad, 56 ± 13 años). La PA de los pacientes, tomada en la consulta, era > 140/90 mmHg en el momento de su inclusión en el registro (PA inicial, 160/95 ± 20/16 mmHg) a pesar del tratamiento con 3 o más fármacos antihipertensivos (media, 4,9 ± 1,2 fármacos antihipertensivos) entre los cuales había por lo menos un diurético. Los procedimientos de DRC se realizaron en centros con unidades especializadas para el tratamiento de la hipertensión, donde antes de la inclusión se habían descartado causas secundarias de hipertensión. En los seguimientos a los 6 y a los 12 meses, se informó de una disminución significativa de la PA tomada en la consulta de 16,5/8,0 ± 24,2/15,8 mmHg y 18,7/7,0 ± 25,1/14,8 mmHg respectivamente. La PA ambulatoria y el tratamiento farmacológico también se redujeron de manera significativa. En general, la respuesta definida como una disminución de la PA sistólica (PAS) ≥ 10 mmHg o de la PAS de 24 h ≥ 5 mmHg hasta que la DRC fue del 80,6%. Cabe destacar que entre 2009 y 2015 la DRC se llevó a cabo utilizando el dispositivo monopolar Symplicity Flex (Medtronic Inc., Irlanda) y entre 2015 y 2018, con el catéter tetrapolar Symplicity Spyral (Medtronic Inc., Irlanda). Habría sido interesante que se presentaran datos sobre el número de ablaciones por radiofrecuencia y datos periprocedimentales detallados.

El artículo se añade al conjunto de publicaciones que indican que la DRC, cuando se utiliza en pacientes seleccionados, puede reducir la PA con seguridad y eficacia. Los datos a largo plazo del registro Global SYMPLICITY (GSR), la mayor cohorte disponible de pacientes hipertensos tratados con DRC en un contexto real, demostraron tanto la seguridad como la eficacia del procedimiento, con disminuciones significativas y persistentes de la PA en consulta y ambulatoria hasta 3 años después¹¹. Las características de los pacientes del Registro Flex-Spyral presentados aquí son comparables a los del GSR en cuanto a edad, sexo e índice de masa corporal. Sin embargo, la población del GSR incluye a menos fumadores (el 10 frente al 30%), aunque la tasa total de comorbilidad cardiovascular fue casi el doble (el 48 frente al 26%). Al inicio, en el Registro Flex-Spyral la PAS tomada en la consulta era 166 ± 20 mmHg y la PA diastólica (PAD) tomada en la consulta, 95 ± 16 mmHg, lo cual coincide con los valores de PA en consulta del GSR (166 ± 25 y 90 ± 17 mmHg respectivamente). Curiosamente, hubo algunas diferencias en el tratamiento con

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

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

* Autor para correspondencia: Department of Internal Medicine III, Cardiology, Angiology, Intensive Care Medicine, Saarland University Hospital, Kirrberger Str. 1, IMED, building 41, 66421 Homburg/Saar, Alemania.

Correo electrónico: Dominic.Millenaar@uks.eu (D. Millenaar).

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

0300-8932/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

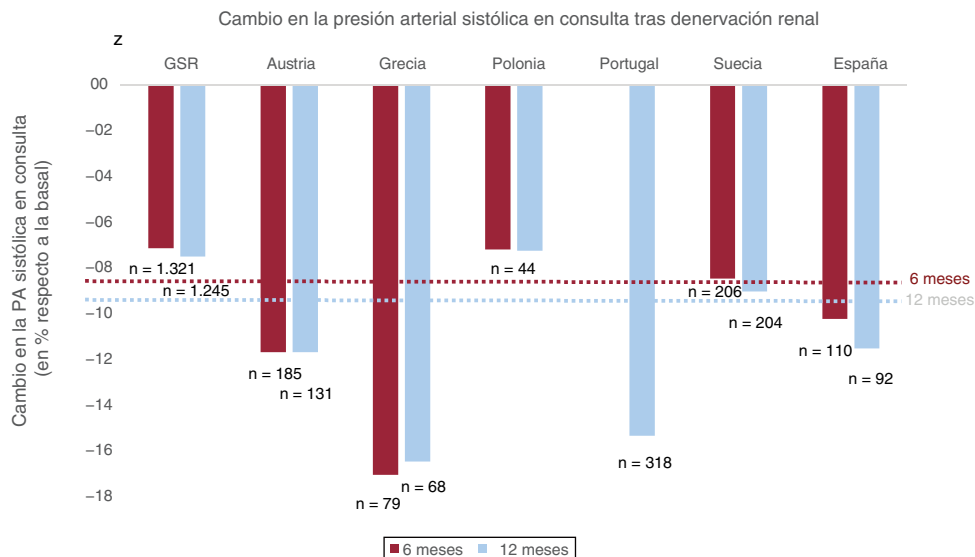


Figura 1. Cambio en la presión arterial (PA) sistólica en consulta a los 6 (rojo) y a los 12 meses (azul) de una denervación renal según grandes registros europeos y según el Registro Global SYMPPLICITY (GSR). PA sistólica en consulta basal: GSR, 166 ± 25 mmHg; Austria, 171 ± 18 mmHg; Grecia, 176 ± 15 mmHg; Polonia, 174 ± 18 mmHg; Portugal, 176 ± 24 mmHg; Suecia, 177 ± 25 mmHg; España, 166 ± 20 mmHg (para un seguimiento de 6 meses) y 165 ± 20 mmHg (para un seguimiento de 12 meses). Las líneas de puntos rojos y azules marcan el cambio promedio de la PA sistólica en consulta de todos los registros analizados al cabo de 6 meses ($-8,3\%$) y 12 meses ($-9,6\%$) respectivamente.

fármacos antihipertensivos respecto al GSR, como el uso de antagonistas de la aldosterona, que fue más del doble en el registro Flex-Spyral que en el GSR (el 51 frente al 25%). Los antagonistas de la aldosterona son el único grupo de fármacos de ambos registros que ha aumentado (el 58 y el 28% al cabo de 12 meses) con el tiempo, mientras que la administración de todas las otras clases de fármacos disminuyó numéricamente al seguimiento. El aumento de los antagonistas de la aldosterona se corrobora por la publicación de datos de ensayos clínicos y guías para el tratamiento de la hipertensión arterial, que han propuesto la espironolactona como fármaco de elección para pacientes con hipertensión grave no controlada, y puede indicar la implicación de centros de excelencia en hipertensión en el tratamiento de los pacientes¹³.

Una vez demostradas la seguridad y la eficacia mediante ensayos clínicos aleatorizados, es necesario someter los tratamientos nuevos a más evaluaciones en condiciones habituales, tal como han hecho Rodríguez-Leor et al.¹² en pacientes de España. Esto es particularmente importante para evaluar la seguridad a largo plazo de la DRC. Estos análisis a largo plazo pueden ser difíciles de llevar a cabo en el contexto de los ensayos clínicos aleatorizados y, por lo tanto, requieren la recopilación de datos reales en registros, que deberían supervisarse periódicamente para comprobar la precisión y la integridad de los datos. Estos análisis preparan el camino a la recopilación de comparaciones entre países durante periodos de tiempo más largos y representan a todos los centros que realizan DRC en contraposición con los centros seleccionados de gran volumen que participan en estudios fundamentales de DRC. La recopilación de datos en registros requiere protocolos estandarizados. Uno de los de este tipo es el GSR, que es el registro multicéntrico de mayor tamaño, con un diseño prospectivo con 2 grupos y seguimiento a 3 años¹¹. Existen otros tantos registros nacionales de pacientes. La figura 1 resume los cambios generales en la PA tras DRC en todos los registros europeos publicados (Suecia¹⁴, Austria¹⁵, Portugal¹⁶, España¹², Polonia¹⁷ y Grecia¹⁸), incluidos los resultados más recientes del registro español Flex-Spyral publicado por Rodríguez-Leor et al.¹².

En conclusión, los registros son una herramienta importante para recopilar datos sobre tratamientos cuya seguridad y eficacia a corto plazo están probadas, como la DRC. Se debe felicitar a

Rodríguez-Leor et al. por completar este registro nacional consistente¹². Una vez completados los estudios fundamentales sobre DRC y demostradas la eficacia y la seguridad del procedimiento, puede utilizarse en pacientes seleccionados en la práctica clínica. Es de suma importancia la integración en registros de todos los pacientes que se someten a DRC. En este sentido, condicionar el reembolso del procedimiento con la participación en el registro podría aumentar la recopilación y la integración de los datos. Siempre que sea factible, estos registros deberían estar conectados con las bases de datos sanitarios de las administraciones nacionales para recuperar automáticamente información sobre el estado vital, las causas de la hospitalización y las causas de la muerte, lo que puede facilitar la detección de la seguridad y la eficacia a largo plazo.

FINANCIACIÓN

F. Mahfoud fue financiado por la Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB TRR 219) y la Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK).

CONFLICTO DE INTERESES

F. Mahfoud ha recibido financiación científica y honorarios de conferenciante de Medtronic y ReCor Medical. Los demás autores no tienen nada que comunicar.

BIBLIOGRAFÍA

- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317:165–182.
- Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014;28:463–468.
- Böhm M, Linz D, Ukena C, Esler M, Mahfoud F. Renal denervation for the treatment of cardiovascular high risk-hypertension or beyond? *Circ Res*. 2014;115:400–409.
- Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplivity HTN-1 study. *Lancet*. 2014;383:622–629.

5. 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;376:1903–1909.
6. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393–1401.
7. Garcia-Touchard A, Sañudo JR. Renal denervation Importance of knowledge of sympathetic nervous system anatomy in refining the technique. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:531–534.
8. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. SPYRAL HTN-OFF MED trial investigators 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.
9. Kandzari DE, Bohm M, Mahfoud F, et al. SPYRAL HTN-ON MED Trial Investigators. *Lancet*. 2018;391:2346–2355.
10. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. RADIANCE-HTN Investigators Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:2335–2345.
11. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2019;40:3474–3482.
12. Rodriguez-Leor O, Segura J, García Donaire JA, et al. Renal denervation for the treatment of resistant hypertension in Spain The Flex-Spyral Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:615–622.
13. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. for The British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386:2059–2068.
14. Volz S, Spaak J, Elf J, et al. Renal sympathetic denervation in Sweden: a report from the Swedish registry for renal denervation. *J Hypertens*. 2018;36:151–158.
15. Zweiker D, Lambert T, Steinwender C, et al. Effects of Renal Denervation Documented in the Austrian National Multicentre Renal Denervation Registry. *PLoS One*. 2016;11:e0161250.
16. Sousa H, Branco P, de Sousa Almeida M, et al. Changes in albumin-to-creatinine ratio at 12-month follow-up in patients undergoing renal denervation. *Rev Port Cardiol*. 2017;36:343–351.
17. Kadziela J, Prejbisz A, Kostka-Jeziorny K, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure and glycaemic control in patients with true resistant hypertension: results of Polish Renal Denervation Registry (RDN-POL Registry). *Kardiol Pol*. 2016;74:961–968.
18. Tsioufis C, Ziakas A, Dimitriadis K, 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.