

# Denervación simpática renal mediante ablación endovascular por radiofrecuencia en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente

Renal sympathetic denervation using endovascular radiofrequency ablation for the management of resistant hypertension

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

avalia-t Núm. 2012 / 08

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

# Denervación simpática renal mediante ablación endovascular por radiofrecuencia en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente

Renal sympathetic denervation using endovascular radiofrequency ablation for the management of resistant hypertension

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**avalia-t Núm. 2012 / 08**

Denervación simpática renal mediante ablación endovascular por radiofrecuencia en el tratamiento de la hipertensión arterial. – Gerardo Atienza Merino, M.ª Carmen Maceira Rozas. – Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.

1 archivo pdf. – (Informes, Estudios e Investigación ; avalia-t Nº 2012/08)

NIPO (MINECO): en trámite / NIPO (MSSSI): en trámite

1. Denervación. 2. Hipertensión. 3. Simpatectomía. 4. Procedimientos Endovasculares.  
5. Estudios de Evaluación. 6. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t).

Dirección: M.ª Luisa López García

Autoría: Gerardo Atienza Merino, M.ª Carmen Maceira Rozas

Este documento ha sido financiado mediante el convenio suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe: Atienza Merino G, Maceira Rozas MC. Denervación simpática renal mediante ablación endovascular por radiofrecuencia en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2012. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: avalia-t 2012 / 08.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia agradece a D. Fernando Arribas Ynsaurriaga, Jefe de Sección de Cardiología del Hospital Universitario “Doce de Octubre” de Madrid, a D. Moisés Casal Rivas, Jefe de Sección de Radiología Intervencionista del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Pontevedra), a D. Emilio Casariego Vales, Jefe de Sección de Medicina Interna del Hospital Universitario Lucus Augusti de Lugo, y a D. Ángel Cequier Fillat, vice-presidente de la Sociedad Española de Cardiología y director del Área de Enfermedades del Corazón del Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona), su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t), sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Declaración de intereses: los autores declaran la asistencia, en mayo de 2011, al “Curso sobre técnicas avanzadas en evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias”, organizado por el Instituto Max Weber y financiado por Medtronic España.

El presente informe es propiedad de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia. Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

NIPO (MINECO): en trámite

NIPO (MSSSI): en trámite

Maquetación: Tórculo Artes Gráficas, S. A.

# Denervación simpática renal mediante ablación endovascular por radiofrecuencia en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente

Renal sympathetic denervation using endovascular radiofrequency ablation for the management of resistant hypertension

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**avalia-t Núm. 2012 / 08**

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

# Índice

<b>Lista de abreviaturas</b> . . . . .	9
<b>Lista de tablas, figuras y gráficos</b> . . . . .	11
<b>Resumen</b> . . . . .	13
<b>Summary</b> . . . . .	15
<b>1. Introducción</b> . . . . .	17
1.1 Hipertensión resistente . . . . .	17
1.2. Denervación renal . . . . .	20
<b>2. Objetivos</b> . . . . .	27
<b>3. Métodos</b> . . . . .	29
3.1. Revisión de la literatura . . . . .	29
3.2. Criterios de selección de los artículos . . . . .	30
3.3. Extracción de datos, síntesis de la información y clasificación de los estudios . . . . .	31
<b>4. Resultados</b> . . . . .	33
4.1. Resultados de la búsqueda y selección de estudios . . . . .	33
4.2. Características generales de los estudios . . . . .	34
4.3. Descripción de los estudios del <i>Symplicity Clinical Trial Program</i> . . . . .	35
4.4. Descripción de otros estudios de denervación renal . . . . .	38
4.5. Síntesis de los resultados de eficacia y efectividad de la técnica . . . . .	43
4.6. Seguridad de la denervación renal en los estudios incluidos . . . . .	47
4.7. Estudios de coste-efectividad de la técnica. . . . .	47
4.8. Estudios clínicos en marcha . . . . .	48
<b>5. Discusión</b> . . . . .	49
5.1. Efecto de la denervación renal sobre la presión arterial. Limitaciones metodológicas . . . . .	49
5.2. Seguridad de la técnica . . . . .	54

5.3. Criterios diagnósticos y de selección de pacientes . . . . .	55
5.4. Cuestiones abiertas acerca de la denervación renal . . . . .	57
<b>6. Conclusiones . . . . .</b>	<b>61</b>
<b>7. Recomendaciones . . . . .</b>	<b>63</b>
<b>8. Anexos . . . . .</b>	<b>65</b>
Anexo 1. Estrategias de búsqueda bibliográfica . . . . .	65
Anexo 2. Artículos excluidos . . . . .	69
Anexo 3. Clasificación de la calidad de la evidencia científica . . . . .	71
Anexo 4. Tablas de evidencia . . . . .	73
Anexo 5. Estudios en marcha . . . . .	83
<b>9. Bibliografía . . . . .</b>	<b>111</b>

# Lista de abreviaturas

**ACVA:** accidente cerebrovascular

**AIT:** ataque isquémico transitorio

**AVAC:** años de vida ajustados por calidad

**ECA:** ensayo clínico aleatorizado

**EE.UU.:** Estados Unidos de América

**FDA:** *Food and Drug Administration*

**FGe:** tasa de flujo glomerular estimada

**HTA:** hipertensión arterial

**IAM:** infarto agudo de miocardio

**MAPA:** monitorización ambulatoria de la presión arterial

**mm Hg:** milímetros de mercurio

**PAD:** presión arterial diastólica

**PAS:** presión arterial sistólica

**RF:** radiofrecuencia

**RMN:** Resonancia Magnética Nuclear

**TAC:** Tomografía Axial Computarizada

**US:** ultrasonidos

# Lista de tablas, figuras y gráficos

## Tablas

Tabla 1.	Estimación del número de personas con HTA resistente en España. . .	18
Tabla 2.	Técnicas de denervación renal. . . . .	22
Tabla 3.	Características y componentes del dispositivo <i>Symplicity</i> <sup>®</sup> . . . . .	23
Tabla 4.	Coste de los componentes del sistema <i>Symplicity</i> <sup>®</sup> . . . . .	25
Tabla 5.	Criterios de inclusión y exclusión de estudios . . . . .	30
Tabla 6.	Efecto de la denervación renal sobre la PAS y PAD en estudios sin grupo control. . . . .	44
Tabla 7.	Efecto de la denervación renal sobre la PAS y PAD en estudios con grupo control. . . . .	44
Tabla 8.	Reducción de la PAS y PAD tras denervación renal. . . . .	45
Tabla 9.	Reducción de la PA (mm Hg) a los 6 meses en pacientes sometidos a MAPA. . . . .	46
Tabla 10.	Evaluación crítica de los estudios sobre denervación renal . . . . .	54
Tabla 11.	Criterios de selección de pacientes de la técnica. . . . .	56
Tabla 12.	Criterios diagnósticos y de selección de pacientes de la técnica . . . . .	56
Tabla 13.	Necesidades de la técnica de denervación renal (51). . . . .	58

## Figuras

Figura 1.	Dispositivo <i>Symplicity</i> <sup>®</sup> y utilización . . . . .	24
Figura 2.	Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión. . . . .	33

## Gráficos

Gráfico 1.	Representación gráfica de la disminución de la PAS y PAD . . . . .	46
------------	--	----

# Resumen

**Introducción:** La hipertensión arterial resistente, definida como aquella que persiste a pesar de la administración de tres o más fármacos antihipertensivos (incluido un diurético) en dosis adecuadas, es un importante factor de riesgo cardiovascular y de mortalidad.

**Objetivos:** Evaluar la técnica de denervación simpática renal mediante ablación con el catéter de radiofrecuencia endovascular *Symlicity*<sup>®</sup>, respecto a su seguridad, eficacia y/o efectividad en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente. Se evaluarán principalmente los cambios producidos en la presión arterial sistólica y diastólica a corto y largo plazo y sus efectos sobre la morbimortalidad cardiovascular.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda de la literatura científica hasta julio de 2012 en las siguientes bases de datos: Medline, Embase, HTA, DARE, NHSEED, Cochrane Library Plus, ISI Web of science, IME, Clinical Trials Registry y Central Base de datos Cochrane. De los artículos resultantes se seleccionaron únicamente aquellos que cumplieron los criterios de selección, procediéndose posteriormente a la extracción de datos y a una síntesis de la evidencia.

**Resultados y discusión:** La búsqueda bibliográfica aportó 289 artículos de los que diez cumplieron los criterios de inclusión. La evidencia científica proviene de tres estudios del *Symlicity Clinical Trial Program*, y de otros siete estudios, algunos extensión de los anteriores. Los estudios presentaron diferentes diseños experimentales, cinco de ellos series de casos, observándose importantes limitaciones metodológicas.

**Conclusiones:** La técnica de denervación renal reduce la presión arterial, manteniéndose hasta 2 años después de realizado el procedimiento, aunque con un patrón de presión arterial por monitorización ambulatoria a los 6 meses, similar aunque menos pronunciado. Otros efectos beneficiosos observados fueron una mejora del metabolismo de la glucosa, de la función diastólica y de la gravedad de la apnea obstructiva del sueño. La técnica se mostró segura, con baja incidencia de complicaciones inmediatas y a corto y medio plazo. Sin embargo, la evidencia actual se basa en un pequeño número de estudios, con limitaciones como: reducido tamaño muestral, solapamiento de pacientes, presencia de conflictos de interés, corto seguimiento, posibles sesgos en la evaluación de variables y gran heterogeneidad en la respuesta a la ablación simpática renal.

**Recomendaciones:** Existe incertidumbre sobre la eficacia, eficiencia, efectividad, seguridad y utilidad terapéutica de la ablación simpática renal por radiofrecuencia en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente, por lo que en el momento actual no se recomienda su incorporación como prestación sanitaria a la cartera de servicios. Se recomienda la realización de ensayos clínicos aleatorizados, que evalúen la técnica a largo plazo y su impacto sobre la reducción de la morbimortalidad cardiovascular, que comparen los diferentes métodos de denervación renal existentes, y de estudios de coste-efectividad.

# Summary

**Introduction:** Resistant arterial hypertension, defined as that which persists despite administration of three or more antihypertensive drugs (including a diuretic) in adequate doses, is an important cardiovascular and mortality risk factor.

**Objectives:** To assess the renal sympathetic denervation technique using *Symplcity*<sup>®</sup> catheter-based endovascular radiofrequency renal-nerve ablation, in terms of its safety, efficacy and/or effectiveness for treatment of resistant arterial hypertension. Assessment focused mainly on the changes brought about in short- and long-term systolic and diastolic blood pressure, and their effects on cardiovascular morbidity and mortality.

**Methods:** A search of the scientific literature was made until July 2012, covering the following databases: Medline; Embase; Health Technology Assessment (HTA); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); NHS Economic Evaluation Database (NHSEED); Cochrane Library Plus; ISI Web of Science; Índice Médico Español (IME); Clinical Trials Registry; and Cochrane Central Database. From among the papers yielded by the bibliographic search, only those that met the selection criteria were selected; data were then extracted and the evidence summarised.

**Results and discussion:** The bibliographic search yielded 289 papers. Of these ten met the inclusion criteria, with the scientific evidence being drawn from three studies in the Symplcity Clinical Trial Program and another seven studies, some of which were an extension of the former. The studies had different experimental designs -with five being case series- and displayed important methodological limitations.

**Conclusions:** The renal denervation technique reduces blood pressure, which is maintained up to 2 years after performance of the procedure, though ambulatory monitoring at 6 months shows a blood pressure pattern that is similar albeit less pronounced. Other beneficial effects observed included an improvement in glucose metabolism, diastolic function and severity of obstructive sleep apnoea. The technique showed itself to be safe, with a low incidence of immediate and short- and long-term complications. Current evidence is nevertheless based on a small number of studies, with limitations that include: small sample size; overlapping of patients; presence of conflicts of interest; short follow-up; possible biases in the evaluation of variables; and

a high degree of heterogeneity in the response to renal sympathetic nerve ablation.

**Recommendations:** In view of the uncertainty surrounding the efficacy, efficiency, effectiveness, safety and therapeutic utility of radiofrequency sympathetic renal-nerve ablation in the treatment of resistant arterial hypertension, its incorporation into the health service portfolio is not recommended at the present time. Accordingly, there is a need: firstly, for randomised clinical trials, aimed both at assessing the technique in the long term and its impact on the reduction of cardiovascular morbidity and mortality, and comparing the different existing renal denervation methods; and secondly, for cost-effectiveness studies.

# 1. Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es un importante factor de riesgo de enfermedad coronaria y cerebrovascular y de insuficiencia cardiaca y renal. Se ha estimado que, en el mundo, uno de cada cuatro adultos es hipertenso, lo que equivale a mil millones de personas, cifra que en 2025 se incrementará hasta los mil quinientos millones (1). En España, un análisis agrupado con datos individuales de 28 887 personas de 10 comunidades autónomas mostró una prevalencia de HTA en varones del 47% (35-44 años, 24%; 45-54 años, 42%; 55-64 años, 61%; 65-74 años, 72%) y en mujeres del 39% (35-44 años, 12%; 45-54 años, 31%; 55-64 años, 55%; 65-74 años, 72%) (2). Otros estudios muestran una prevalencia de hipertensión más baja, con cifras del 29,3% (35,1% en hombres y 23,9% en mujeres) en la Comunidad de Madrid (3) o del 38,7% (40,4% en hombres y 37,4% en mujeres) en Castilla y León (4).

A pesar de los avances en el diagnóstico, tratamiento y conocimiento social de la enfermedad, el mal control de la presión arterial (PA) es una de las principales causas de mortalidad, con cerca de 7 millones de muertes al año. Las estrategias de tratamiento actuales se centran en cambios en el estilo de vida y en intervenciones farmacológicas; sin embargo, es prioritario mejorar el control de la hipertensión y hacer un mayor esfuerzo en reducir la progresión del daño orgánico (5).

## 1.1 Hipertensión resistente

### 1.1.1. Definición y prevalencia

La hipertensión arterial resistente o refractaria se define como aquella en la que persisten cifras  $\geq 140$  mm Hg de presión arterial sistólica (PAS) y/o  $\geq 90$  mm Hg de presión arterial diastólica (PAD) a pesar de un plan terapéutico en el que se incluyan hábitos de vida saludables y tres o más medicamentos antihipertensivos (incluido un diurético) administrados en dosis adecuadas (6).

En EE.UU., de 205 750 pacientes con hipertensión incidente, un 1,9% desarrollaron HTA resistente en un periodo de 1,5 años desde el tratamiento inicial (0,7 casos por 100 personas-año de seguimiento) (7).

Respecto a su prevalencia, datos obtenidos de una base de datos poblacional muestran que un 8,9% de los adultos de EE.UU. con hipertensión

y un 12,8 % de los tratados con fármacos antihipertensivos cumplen criterios de HTA resistente (8). Otro estudio observó que la prevalencia de la HTA resistente se ha ido incrementando en las últimas décadas. Así, entre 1988 y 1994, la prevalencia estimada fue del 5,5% para todos los hipertensos norteamericanos, entre 1999 y 2004, del 8,5%, y entre 2005 y 2008, del 11,8%. Con una estimación de 76 millones de adultos norteamericanos hipertensos y una prevalencia cercan al 12% el número de personas con HTA resistente sería de 9 millones (9).

En España, datos provenientes de una base de datos de 68 045 pacientes diagnosticados de hipertensión mostraron una prevalencia de HTA resistente del 12,2%. Sin embargo, tras monitorización ambulatoria se comprobó que únicamente el 62,5% de ellos tenían verdadera HTA resistente, por lo que la prevalencia global sería del 7,6% (10). Otro estudio español, aunque de escaso tamaño muestral, observó que sólo un 4,8% de los pacientes que cumplían criterios de HTA resistente al tratamiento la presentaban verdaderamente (11). Teniendo en cuenta los datos anteriores y los de población según la revisión del Padrón municipal de habitantes de 2011 (12), la cifra de personas con HTA resistente en España sería de 739 136 (tabla 1).

**Tabla 1. Estimación del número de personas con HTA resistente en España**

Grupos edad	Hombres			Mujeres			HTA resistente	
	n	HTA		n	HTA		prevalencia	n
		%	n		%	n		
35-44	4 079 299	24	979 032	3 869 939	12	464 393	7,6%	739 136
45-54	3 389 616	42	1 423 639	3 382 339	31	1 048 525		
55-64	2 512 291	61	1 532 498	2 636 434	55	1 450 039		
65-74	1 831 101	72	1 318 393	2 095 773	72	1 508 957		
<b>Total</b>	<b>11 812 307</b>		<b>5 253 561</b>	<b>11 984 485</b>		<b>4 471 913</b>		

Fuente: elaboración propia. n: número, HTA: hipertensión

Teniendo en cuenta otros estudios con prevalencias de hipertensión más bajas, como el de Madrid (3) con cifras del 29,3%, la población con HTA resistente en España sería de 529 907 personas. Con el estudio realizado en Castilla y León (4), con una prevalencia de HTA del 38,7%, la HTA resistente en España afectaría a 699 911 personas.

A la hora de hacer un cálculo de cuantos pacientes serían subsidiarios de la técnica, y considerando que a todos los anteriores se les ha excluido HTA secundaria y que persiste el diagnóstico tras monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 horas (MAPA), habría que tener en cuenta el porcentaje de excluidos debido a alteraciones anatómicas, que oscilaría entre el 10% (13) y el 16% (14) y el de aquellos que no aceptarían ser sometidos a la técnica, cuyo porcentaje es desconocido. Además, se podría más restrictivo a la hora de seleccionar pacientes e incluir únicamente aquellos con cifras de PAS  $\geq 160$  mm Hg y/o PAD  $\geq 100$  mm Hg, superiores por tanto a las establecidas en la definición. En definitiva, la cifra de pacientes con hipertensión resistente candidatos de la técnica sería muy inferior a las apuntadas anteriormente.

### 1.1.2. Fisiopatología

Aunque la patogénesis de la HTA es multifactorial, hay pruebas inequívocas de la contribución del sistema nervioso simpático en su desarrollo y en la aparición de sus efectos adversos (15). Muchas formas de hipertensión tienen un importante componente neurogénico, incluyendo la HTA esencial (16), la HTA relacionada con la obesidad (17), la hipertensión renal (18), la asociada con apnea obstructiva del sueño (19) y la preeclampsia (20). En estas circunstancias, el incremento de la PA se inicia y se mantiene, al menos en parte, por la activación simpática (21).

#### 1.1.2.1. Actividad simpática renal eferente

La inervación simpática renal se realiza a través de una densa red de neuronas postganglionares. Las fibras simpáticas eferentes renales se originan en las regiones dorsal y lumbar del tronco simpático. Desde allí, alcanzan los ganglios paravertebrales ipsilaterales y contralaterales y los ganglios prevertebrales (mesentérico superior y celíaco). Las fibras postganglionares corren a lo largo de la arteria renal, entran en el hilio renal, se dividen en pequeños haces y penetran en la corteza y el área yuxtaglomerular en paralelo con los vasos sanguíneos. La activación simpática del riñón incrementa la producción y la tasa de excedente de noradrenalina (spillover) (22), mientras que la interrupción de las fibras simpáticas produce una marcada disminución de dicha tasa de excedente (23). En la hipertensión esencial se ha observado una elevada tasa de excedente de noradrenalina (16), estando también relacionada esta elevación con los daños que aparecen en órganos diana, como por ejemplo, la hipertrofia de ventrículo izquierdo (24, 25).

La inervación del riñón por fibras nerviosas simpáticas, exclusivamente noradrenérgicas, produce varios efectos. En primer lugar, la liberación de noradrenalina estimula los  $\alpha_1$ -adrenorreceptores postsinápticos localizados en la membrana de las células epiteliales de los túbulos renales produciendo un incremento de la actividad de la bomba de sodio y con ello del transporte transepitelial de este ión. En segundo lugar, la activación de  $\beta_1$ -adrenorreceptores de las células yuxtaglomerulares libera renina, produciendo un aumento de la reabsorción tubular de sodio. Por último, la activación simpática renal produce contracción del músculo liso de la vasculatura preglomerular, disminuyendo el flujo renal y la tasa de filtración glomerular (26). La liberación de renina contribuye además a la hipertensión mediante la producción de angiotensina II y de aldosterona, con sus múltiples efectos hipertensos.

### **1.1.2.2. Actividad simpática renal aferente**

Los nervios simpáticos renales aferentes se originan fundamentalmente de la pared de la pelvis renal, en donde existen dos tipos de receptores: mecanorreceptores localizados en su pared y que responden a incrementos de presión arteriales, venosos o ureteropelvicos y quimiorreceptores del intersticio renal, sensibles a cambios en la concentración iónica y osmolar y a la isquemia o la oclusión arterial (27). Los riñones se comunican con estructuras del sistema nervioso central a través de nervios aferentes sensoriales, que con origen en la pared de la pelvis renal, corren a lo largo de la arteria renal hasta llegar al ganglio de la raíz dorsal ipsilateral. Patología renal, como la isquemia o la hipoxia, se traduce en un aumento de la actividad renal aferente, la cual contribuye directamente a la hipertensión sistémica mediante la modulación de la actividad simpática del sistema nervioso y favoreciendo la liberación de vasopresina y oxitocina de la neurohipófisis.

## **1.2. Denervación renal**

A pesar de que en los últimos 40 años se han desarrollado múltiples clases de fármacos antihipertensivos, se ha mejorado su eficacia y tolerancia y se ha implantado el tratamiento combinado, muchos pacientes presentan hipertensión resistente al tratamiento farmacológico, incluso en centros o unidades especializadas. En estas situaciones, y teniendo en cuenta la fisiopatología de la hipertensión, la reducción de la actividad simpática eferente renal se muestra como una clara opción terapéutica.

Los primeros casos de denervación simpática quirúrgica se comenzaron a realizar ya a finales de los años 1930, al no existir en aquel momento fármacos efectivos para pacientes con hipertensión grave y complicaciones (28). La intervención consistía en la realización de esplenectomía, bien sola o combinada con simpatectomía toracolumbar y exéresis del ganglio celíaco (29), siendo la disminución de la presión arterial inconsistente y observada solo en el 50% de los casos (30, 31). El procedimiento era particularmente invasivo, realizado habitualmente en dos etapas, con una mortalidad del 5% y frecuentes efectos adversos de carácter incapacitante y prolongados en el tiempo (hipotensión ortostática grave, incontinencia de esfínteres, disfunción sexual e hiperhidrosis paradójica).

Experimentos realizados en roedores hipertensos genéticamente modificados mostraron que la denervación renal experimental produce una reducción de la presión arterial (32) y abrieron la puerta a la posibilidad de que esta técnica juegue un papel en el tratamiento de la hipertensión y de los trastornos congestivos o relacionados con el exceso de angiotensina II y aldosterona en el hombre.

En la actualidad, la denervación renal se puede realizar mediante diferentes técnicas, como la radiofrecuencia, los ultrasonidos o la administración de fármacos (tabla 2). De todas ellas, la que cuenta con más estudios clínicos es la que utiliza la radiofrecuencia mediante el catéter *Symplcity*<sup>®</sup> (Medtronic Inc, Minneapolis, EE.UU.), siendo por tanto el dispositivo sobre el que se centrará este informe de evaluación.

#### 1.2.1. Denervación renal mediante el catéter *Symplcity*<sup>®</sup>

La técnica utiliza un catéter flexible de ablación por radiofrecuencia (*Symplcity*<sup>®</sup>, Medtronic Inc, 710 Medtronic Parkway 55432, Minneapolis, EE.UU.) de punta suave, introducido a través de una punción de la arteria femoral (hasta ahora el sistema no permite un acceso a través de la arteria braquial o radial) Las características y componentes se muestran en la tabla 3.

**Tabla 2. Técnicas de denervación renal**

Nombre	Fabricante	Técnica	Descripción
<i>Symplicity Denervation System</i>	Medtronic, Inc.	RF	Utiliza un catéter flexible de ablación conectado a un generador de radiofrecuencia de baja intensidad. El objetivo de la ablación es interrumpir la transmisión de los nervios renales situados en la adventicia de las arterias.
<i>OneShot Renal Denervation System</i>	Maya Medical, Inc.	RF	El sistema <i>Maya OneShot</i> de denervación renal utiliza una guía con balón en cuyo interior hay un electrodo helicoidal emisor de radiofrecuencia y refrigerado por irrigación. Solamente es necesario un tratamiento de radiofrecuencia por arteria, lo que representa una significativa reducción de tiempo.
<i>V2 Radiofrequency Balloon</i>	Vessix Vascular, Inc.	RF	El sistema de denervación renal V2 consiste en un balón-catéter con electrodos de radiofrecuencia y reostatos colocados en el exterior del balón y un generador bipolar de radiofrecuencia. Una vez insertado en la arteria renal, en 30 segundos se consigue el inflado del balón y el tratamiento de la arteria.
<i>EnligHTN multi-electrode renal denervation system</i>	St. Jude Medical	RF	El sistema <i>EnligHTN</i> consiste en un catéter multielectrodo que realiza la ablación simétrica de cuatro puntos (a intervalos de 90 segundos) mediante energía de baja frecuencia y sin necesidad de manipular el catéter.
<i>Thermocool Irrigated Tip Catheter</i>	Biosense Webster, Inc.	RF	El sistema <i>Thermocool</i> es un dispositivo integrado de ablación por radiofrecuencia que utiliza un catéter con sensor de temperatura y que proporciona irrigación a la zona, mejorando la seguridad de la técnica.
<i>Externally Applied Focused Ultrasound</i>	Kona Medical	US	La técnica no es invasiva y se basa en la utilización de ultrasonidos focalizados de baja intensidad. Debido a que los nervios son particularmente sensibles a la vibración mecánica y al calor, más que las estructuras circundantes, es posible tratar los nervios sin dañar a los vasos sanguíneos.
<i>The TIVUS System</i>	CardioSonic Ltd.	US	El sistema TIVUS utiliza ultrasonidos no focalizados de alta intensidad que son administrados a través de la luz de las arterias renales. Los componentes son: guía-catéter TIVUS equipada con el transductor CardioSonic, consola de control TIVUS y vaina introductoria flexible (6-F).
<i>PARADISE Technology</i>	ReCor Medical, Inc.	US	El sistema PARADISE es un sistema de ultrasonidos no focalizados con un catéter (6-F) que en su extremo lleva incorporado un balón de baja presión y en su interior, un transductor cilíndrico que emite ultrasonidos de forma circunferencial, lo que permite un procedimiento de denervación renal rápido, denervando de manera uniforme toda la pared arterial, a la vez que enfría el endotelio.
<i>Bullfrog Microinfusion Catheter</i>	Mercator MedSystems, Inc.	Fármaco	El sistema de microinfusión Bullfrog consiste en una guía-catéter diseñada para administrar agentes terapéuticos (guanetidina) directamente en la adventicia de los vasos sanguíneos. El catéter tiene en su punta un balón que enfunda una microaguja y es guiado e inflado de la misma forma que un catéter de angioplastia. Cuando se alcanza el lugar deseado, la microaguja se desliza a través de la pared del vaso y se inyecta guanetidina en la adventicia, produciéndose la denervación simpática.

Fuente: elaboración propia. RF: radiofrecuencia; US: ultrasonidos.

**Tabla 3. Características y componentes del dispositivo Symplicity®**

Características
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fabricante: Medtronic Inc 710 Medtronic Parkway 55432 Minneapolis, EE.UU.</li><li>• Marcado CE: 526122 (07.05.2009)</li><li>• N° de identificación en el registro de productos sanitarios: PS/2011/3322</li><li>• Clase de producto: IIb</li><li>• Categoría producto: 4 - productos</li><li>• Genérico producto: catéteres para electrofisiología</li><li>• Fecha de comercialización y/o puesta de servicio en España: 19.10.2011</li></ul>
Componentes
<ul style="list-style-type: none"><li>• Catéter <i>Symplicity</i>® para denervación renal de un solo uso: deflectable y con capacidad de rotación (5F y 108 cm de longitud).</li><li>• Cable de alimentación de corriente alterna alternativo (Europa)</li><li>• Generador de radiofrecuencia Symplicity</li><li>• Interruptor del pedal del generador de radiofrecuencia Symplicity</li></ul>
Fuente: elaboración propia

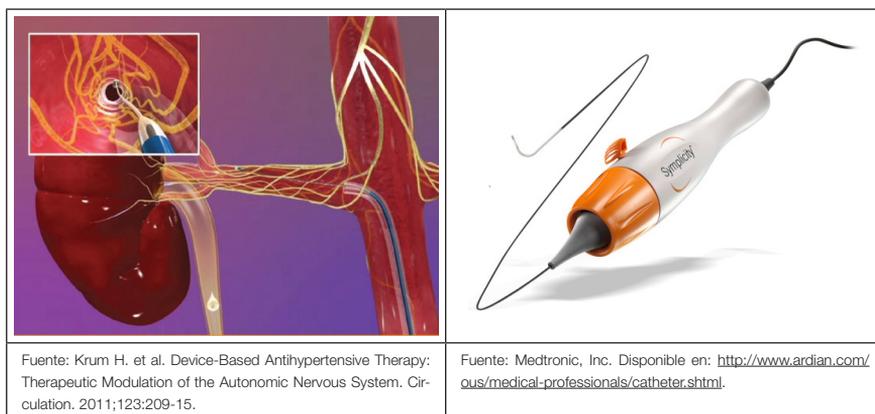
A continuación se realiza el cateterismo selectivo de la arteria renal y, para evitar daños en el parénquima renal, se debe tener precaución de no entrar distalmente en la red arterial renal. El catéter está conectado a un generador de radiofrecuencia de baja intensidad (5-8 vatios) y una vez transcurridos dos minutos desde la ablación, se debe retirar el catéter por lo menos 5 mm y girar 45° antes de volver a aplicar la energía. Esto se repite 4-6 veces en cada arteria renal completando toda la circunferencia. El mismo proceso se lleva a cabo en la arteria renal contralateral. El objetivo de la ablación es interrumpir la transmisión de los nervios renales situados en la adventicia de las arterias, lo que ha demostrado que reduce eficazmente la tasa de excedente de noradrenalina. El lugar óptimo para la ablación se determina por impedancia de contacto entre la punta del catéter y la pared vascular. Durante la ablación, la temperatura de la punta y la impedancia son supervisadas por el sistema de control del catéter, alterando la energía de la radiofrecuencia en respuesta a un algoritmo predeterminado. Una ablación es adecuada si existe una caída significativa en la impedancia de contacto tras la ablación.

Antes de la denervación renal es importante haber realizado una evaluación de la anatomía vascular renal del paciente con el objetivo de descartar una estenosis arterial grave, presencia de stents, lesiones ateromatosas aórticas graves y aneurismas de aorta abdominal. Aunque

estas circunstancias no imposibilitan totalmente la intervención, requieren un mayor cuidado y una evaluación del previsible riesgo/beneficio. Además es preciso tener en cuenta que aunque las arterias renales puedan ser aparentemente sanas, podrían ser frágiles debido a los largos periodos de presiones elevadas a los que han estado sometidas. Los riesgos teóricos de la técnica incluyen infarto renal debido a embolismo o disección, perforación de la arteria renal y disección de la misma.

Técnicamente, el procedimiento es más sencillo que la colocación de un stent en la arteria renal, si bien deberá realizarse siempre en centros especializados. La duración del procedimiento es de unos 38 minutos, con una media de cuatro ablaciones en cada arteria renal (33). El profesional deberá tener suficiente experiencia en la cateterización selectiva y angioplastia de la arteria renal y los recursos necesarios para resolver cualquier complicación inmediata.

**Figura 1. Dispositivo Symplicity® y utilización**



La denervación renal es un procedimiento doloroso, por lo que existe la necesidad de sedación y analgesia. Su origen radica en el calentamiento de la adventicia arterial y coincide exactamente con la aplicación de la radiofrecuencia. Los pacientes describen un dolor lumbar profundo muy similar (o más pronunciado) al que experimentan aquellos que sufren una disección de la arteria renal. Habitualmente se precisan dosis relativamente altas de analgésicos para controlar el dolor, y la mejor estrategia consiste en proporcionar una analgesia sistemática antes del inicio del procedimiento (en general, dos minutos antes de comenzar la radiofrecuencia). También se recomienda una sedación leve, útil para mejorar la confianza del paciente y facilitar la realización de la intervención. En algunos centros, se prefiere la anestesia

general. Otro efecto adverso frecuente es la aparición de bradicardia, como resultado de la estimulación vagal debido a estímulos nociceptivos o de la administración de opiáceos que puede requerir el uso de atropina (34).

Respecto a los costes de los distintos componentes del dispositivo *Symplicity*<sup>®</sup>, la empresa fabricante facilita los siguientes (tabla 4):

**Tabla 4. Coste de los componentes del sistema *Symplicity*<sup>®</sup>**

	sin IVA	con IVA (10%)
Catéter	3 980 €	4 378 €
Sistema generador	18 000 €	19 800 €
Electrodos dispersivos	0 €	0 €
<b>Total</b>	<b>21 980 €</b>	<b>24 178 €</b>
Fuente: empresa fabricante		

La empresa oferta el generador en cesión siempre que se realice la compra de 15 catéteres y se consuman en el espacio de un año. Además, y específicamente para España, por cada cuatro catéteres consumidos ofrecerían un quinto sin cargo.

## 2. Objetivos

### Objetivo general

- Evaluar la técnica de denervación simpática renal mediante ablación con catéter de radiofrecuencia endovascular *Symlicity*<sup>®</sup> en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente.

### Objetivos específicos

- Evaluar la seguridad de la técnica por la incidencia de efectos adversos graves perioperatorios y a largo plazo.
- Evaluar la eficacia y/o efectividad de la técnica de denervación simpática renal mediante los cambios producidos en la presión arterial sistólica y diastólica a corto y largo plazo y por sus efectos a largo plazo sobre la morbimortalidad cardiovascular.

# 3. Métodos

## 3.1. Revisión de la literatura

Se realizó una búsqueda de la literatura científica sin límite temporal y hasta julio de 2012, en las siguientes bases de datos:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas:
  - » *Cochrane Library Plus*
  - » Base de datos del *National Health Service Centre for Reviews and Dissemination*:
  - » HTA (*Health Technology Assessment*)
    - › DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*)
    - › NHSEED (*NHS Economic Evaluation Database*)
- Bases de datos generales:
  - » MEDLINE (Pubmed)
  - » EMBASE (Ovid)
  - » *ISI Web of science (Web of Knowledge)*
  - » IME (Índice Médico Español)
- Bases de datos y repositorios de proyectos de investigación en curso:
  - » *Clinical Trials Registry (US National Institutes of Health)*
  - » *CENTRAL Base de datos Cochrane*

Las estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos se muestran en el anexo 2. De modo adicional se recogió información general localizada a través del buscador Google Académico hasta marzo de 2012.

El resultado de estas búsquedas fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.4), con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes, se realizó una selección de estudios mediante una serie de criterios que se detallan en el siguiente apartado y, posteriormente, una revisión manual de la bibliografía referida en los mismos.

### 3.2. Criterios de selección de los artículos

La selección de los artículos se realizó conforme a los siguientes criterios previamente establecidos (tabla 5):

**Tabla 5. Criterios de inclusión y exclusión de estudios**

Aspecto	Criterio de inclusión	Criterio de exclusión
Diseño del estudio	Revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasi-experimentales, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, series de casos.	Estudios de un solo caso, revisiones narrativas.
Tipo de publicación	Artículos originales de investigación, informes de evaluación de tecnologías sanitarias.	Cartas al director, artículos de opinión, editoriales, comunicaciones a congresos.
Población de estudio	Pacientes adultos con hipertensión arterial resistente al tratamiento farmacológico.	Población infantil.
Tamaño muestral	Estudios con inclusión de $\geq 10$ pacientes.	Estudios con inclusión de $< 10$ pacientes.
Intervención	Denervación simpática renal mediante ablación por catéter de radiofrecuencia endovascular <i>Symlicity</i> <sup>®</sup> .	
Comparación	Tratamiento farmacológico habitual o sin grupo de comparación.	
Medidas de resultado	Presión arterial sistólica y/o diastólica, efectos cardiovasculares, mortalidad por estas causas, seguridad de la técnica.	
Idioma	Castellano, inglés, francés, portugués, italiano	Otros idiomas

Fuente: elaboración propia.

### 3.3. Extracción de datos, síntesis de la información y clasificación de los estudios

La extracción de datos se realizó siguiendo una metodología sistemática, en hojas de extracción diseñadas específicamente. Los estudios se clasificaron según la calidad metodológica de los mismos y siguiendo una jerarquía de mayor a menor importancia, de acuerdo con la escala de Jovell y Navarro-Rubio (35) (anexo 3).

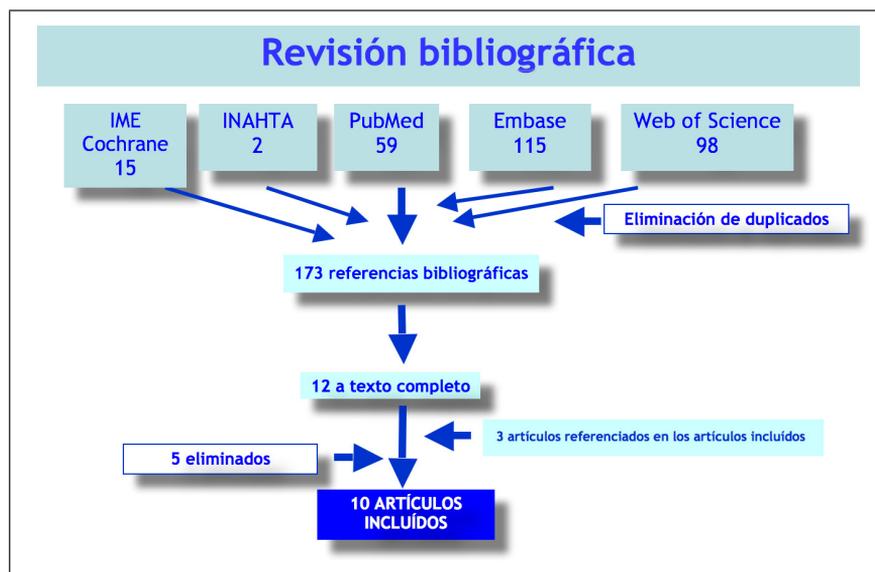
# 4. Resultados

## 4.1. Resultados de la búsqueda y selección de estudios

La búsqueda bibliográfica aportó 289 referencias de las que 116 estaban duplicadas. Tras realizar una lectura de los 173 resúmenes restantes, se seleccionaron 12 estudios para su lectura a texto completo a los que se añadieron otros tres, obtenidos de la revisión manual de bibliografía referenciada en los artículos. Diez estudios cumplieron los criterios de inclusión establecidos previamente y fueron incluidos en la revisión (gráfico 1), figurando en el anexo 2 los estudios excluidos y sus causas.

Se procedió a la lectura crítica de los estudios, a la extracción y síntesis de los resultados y a su posterior evaluación de forma independiente por los dos investigadores, sin producirse discrepancias. En las tablas de evidencia del anexo 4 se muestran los resultados más relevantes.

**Figura 2. Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión**



## 4.2. Características generales de los estudios

La evidencia sobre la efectividad clínica de este procedimiento en pacientes hipertensos proviene del *Symplicity Clinical Trial Program*, un grupo de estudios centrados en los efectos de la denervación renal en la HTA resistente. Estos estudios incluyen el Symplicity HTN-1 y el Symplicity HTN-2, ambos ya publicados (13, 14, 33). En estrecha relación con los anteriores, existen otros estudios que obtienen resultados del efecto de la denervación renal sobre la presión arterial, aunque investigando también su efecto sobre la respuesta cardiopulmonar al ejercicio (36), el metabolismo glucídico (37), la función sistólica y diastólica y la hipertrofia de ventrículo izquierdo (38), la evolución de la apnea obstructiva del sueño (39), la variabilidad de la presión arterial (40), la insuficiencia renal crónica moderada-grave (41) o sobre la hemodinámica y la función renales (42).

### **Diseño experimental**

Los estudios incluidos son de diferentes diseños experimentales: ensayo clínico aleatorizado (14, 36), diseño cuasiexperimental (37, 38, 42) y serie de casos prospectiva (13, 33, 39-41).

### **Realización de los estudios**

Dos estudios fueron realizados en Alemania (38, 40), uno en Polonia (39), uno en Australia (13) y seis de forma conjunta por investigadores alemanes y australianos (14, 33, 36, 37, 41, 42). Excepto en un estudio (40), en el resto participaron investigadores pertenecientes a la empresa fabricante del dispositivo o directamente relacionadas con la misma.

### **Solapamiento de participantes en los estudios**

El hecho de que un reducido grupo de autores haya participado en muchos de los estudios incluidos y de que exista coincidencias en las fechas de realización de varios de ellos, hace que exista la posibilidad de que se hayan utilizado los resultados de pacientes para más de un estudio. Así, parece que los pacientes del estudio de Krum et al (13) fueron incluidos en el Symplicity HTN-1 (33). Por otra parte, 26 pacientes del estudio de Mahfoud et al. (37) y 28 del de Ukena et al. (36) fueron incluidos en el ensayo Symplicity HTN-2 (14) y 19 del de Mahfoud et al. (42) en los estudios Symplicity HTN-1 o Symplicity HTN-2. Cabe también la posibilidad de que los pacientes de esos dos estudios fuesen los mismos debido a la coincidencia de fechas de inclusión y de tamaño de los grupos muestrales. El estudio de Brandt et al. (38) es

definido como parte o extensión del ensayo Symplicity HTN-2 (14) por lo que podrían haberse solapado los pacientes. Por último, pacientes del grupo tratamiento del Symplicity HTN-2 pudieron haberse incluido en el estudio Symplicity HTN-1 (33).

### **Conflicto de intereses**

Excepto en el estudio de Zuern et al. (40), existen importantes conflictos de intereses debido a la participación del fabricante del dispositivo a través de financiación y/o de investigadores de la propia empresa (ver tablas de evidencia en anexo 4).

## **4.3. Descripción de los estudios del *Symplicity Clinical Trial Program***

### 4.3.1. Estudio Symplicity HTN-1 (13, 33)

#### **Efectividad**

El primer estudio de denervación renal realizado en humanos fue una serie de casos prospectiva realizada por Krum et al (13) en la que incluyeron 45 pacientes (edad media  $58 \pm 9$  años) con hipertensión resistente grave ( $PAS \geq 160$  mm Hg a pesar de tres o más medicamentos antihipertensivos, incluido un diurético). El valor basal de la PAS/PAD fue de 177/101 mm Hg con 5,1 fármacos antihipertensivos de promedio. La denervación renal se realizó mediante un catéter de ablación por radiofrecuencia insertado a través de la arteria femoral (*Symplicity*<sup>®</sup>, Ardian Inc, Palo Alto, California, EE.UU.). Después de realizar la técnica bilateralmente, la PAS/PAD se redujo en -14/-10, -21/-10, -22/-11, -24/-11 y -27/-17 mm Hg a 1, 3, 6, 9 y 12 meses, respectivamente. La medicación se aumentó en nueve pacientes y se disminuyó en cuatro. Los resultados no variaron después de censurar los datos de aquellos pacientes en los que se incrementó la medicación. Se determinó la tasa de excedente de noradrenalina en un pequeño subgrupo de pacientes, y se observó una reducción del 47% lo que demuestra la efectividad de la ablación simpática renal.

El segundo estudio (33) es un seguimiento a largo plazo de un grupo de 153 pacientes, compuesto por los 45 del estudio anterior y por pacientes de similares características (edad media de 57 años, media de PAS/PAD de 176/98 mm Hg, a pesar de una media de 5,1 fármacos antihipertensivos). Los valores de PAS/PAD se redujeron significativamente en 20/10, 24/11, 25/11,

23/11, 26/14, y 32/14 mm Hg a 1, 3, 6, 12, 18 y 24 meses, respectivamente. Estos hallazgos sugieren que la reducción de la presión arterial se mantiene por lo menos hasta 2 años después de realizado el procedimiento.

## **Seguridad**

La seguridad a largo plazo de la denervación renal con catéter se investigó en el estudio Symplicity HTN-1 ampliado (33) en el que el 97% de los participantes (149 de 153) no tuvieron complicaciones. Las cuatro complicaciones incluyeron tres pseudoaneurismas en la ingle y una disección de la arteria renal, todos ellos sin secuelas posteriores. En un paciente, la angioTC realizada a los 6 meses del procedimiento reveló la progresión de una estenosis existente en el ostium de una arteria renal que fue tratado con éxito mediante la colocación de un stent (sin embargo, el lugar de la estenosis no estaba en el área de ablación). En relación con la función renal, la tasa de filtración glomerular se mantuvo estable durante el primer año de seguimiento, y a los 2 años no hubo casos de duplicación del valor de la creatinina sérica o de desarrollo de insuficiencia renal crónica de estadios 4 o 5.

### 4.3.2. Ensayo clínico aleatorizado Symplicity HTN-2 (14)

#### **Criterios de calidad del ECA**

- Aleatorización en proporción 1:1 con sobres cerrados en cada centro clínico, no estratificada. Los pacientes del grupo denervación presentaron una menor función renal basal que el grupo control, con una tasa de flujo glomerular estimada (FGe) de 77 mL/min vs 86 mL/min ( $p=0,013$ ) (riesgo de sesgo de selección indeterminado)
- No hubo cegamiento de médicos ni de pacientes (alto riesgo de sesgo de realización)
- No hubo cegamiento de evaluadores (alto riesgo de sesgo de detección)
- El análisis no se realizó por intención de tratar. No hubo pérdidas significativas de pacientes a lo largo del tratamiento: 3 pacientes en el grupo denervación y 3 pacientes en grupo control (bajo riesgo de sesgo de desgaste).

## Eficacia

Este ensayo clínico aleatorizado (ECA), multicéntrico y prospectivo, incluyó pacientes con HTA resistente ( $PAS \geq 160$  mm Hg o  $\geq 150$  mm Hg si diabetes tipo 2) (14). Los participantes fueron asignados aleatoriamente para realizar la denervación renal inmediatamente o a los seis meses, sin cambios en la medicación antihipertensiva previa. La primera variable clínica considerada fue el cambio en la PAS a los seis meses. De 190 pacientes iniciales, se aleatorizaron finalmente 106. Debido a la pérdida en el seguimiento de tres pacientes en cada grupo, el grupo de denervación renal inmediata estuvo formado por 49 pacientes y el de denervación diferida (grupo control), por 51 pacientes. Ambos grupos tenían las mismas características basales y tratamiento farmacológico, excepto la tasa de filtración glomerular estimada. En el grupo de denervación renal los valores de PAS/PAD a los seis meses disminuyeron 32/12 mm Hg (PA basal, 178/96 mm Hg,  $P < 0,0001$ ), mientras que no hubo cambios en el grupo control. La monitorización ambulatoria de la PA durante 24 horas se realizó sólo en un pequeño grupo de pacientes ( $n=20$ ), mostrando un patrón de cambio similar aunque menos pronunciado en la PA a los 6 meses tras la denervación ( $-11/-7 \pm$  mm Hg; PAS:  $p=0,006$ , PAD:  $P=0,014$ ), en comparación con el grupo control ( $-3/-1$  mm Hg). Las diferencias en la PA tomada en el domicilio fueron 22/12 mm Hg (control vs denervación;  $P < 0,0001$ ). La denervación renal fue satisfactoria para controlar la PA en el 39% o en el 82% de los pacientes, según se definiese este control como una PAS menor de 140 mm Hg o menor de 160 mm Hg, respectivamente (3 y 24%, respectivamente en el grupo control). Diez de 49 pacientes (20%) del grupo de denervación renal habían reducido su tratamiento farmacológico antes de los 6 meses de seguimiento por sólo tres de 51 en el grupo control (6%,  $P=0,04$ ). En un subanálisis tras censurar aquellos pacientes con incremento del tratamiento farmacológico, la reducción de la PA en el grupo de denervación renal fue de 31/12 mm Hg ( $P < 0,0001$ ).

## Seguridad

Los efectos adversos de la técnica fueron raros y consistieron en un aneurisma de la arteria femoral, una hipotensión sintomática posprocedimiento que precisó reducción de fármacos antihipertensivos, una infección urinaria no complicada, un ingreso prolongado para estudio de parestesias y un dolor lumbar que se resolvió con tratamiento analgésico al cabo de un mes. Siete (13%) de los pacientes sometidos a denervación renal presentaron bradicardia durante el procedimiento que precisó la administración puntual de atropina, sin secuelas posteriores. No se detectaron cambios en el cociente albúmina/creatinina, ni en la función renal estimada por creatinina sérica, FGe

y cistatina C entre el valor basal y a los seis meses en ninguno de los grupos, aunque dos pacientes del grupo de denervación y tres controles tuvieron un descenso >25% del FGe (ninguno >50%). En los controles de imagen realizados a los seis meses a los pacientes sometidos a denervación renal (43/49), sólo un paciente presentó progresión de una lesión aterosclerótica que no se encontraba en donde se administraron las descargas de radiofrecuencia, ni precisó revascularización. Durante el seguimiento hubo 5 admisiones por urgencias hipertensivas (3 en el grupo denervación y dos en el control). Se observaron además 3 accidentes isquémicos transitorios (AIT) (uno en el grupo denervación y dos en el control), necesidad de stent coronario por angina (uno en cada grupo), una crisis hipertensiva por cese de la medicación y un cuadro de hipotensión en el grupo de denervación.

## 4.4. Descripción de otros estudios de denervación renal

Como ya se ha comentado anteriormente, existen una serie de estudios que aunque evalúan el efecto de la denervación renal sobre la presión arterial, tienen como principal objetivo investigar su efecto sobre funciones cardiopulmonares, renales o metabólicas.

### 4.4.1. Ensayos clínicos aleatorizados

#### 4.4.1.1. Estudio de Ukena et al., 2011 (36)

##### *Criterios de calidad del ECA*

- Aleatorización en proporción 1:3 (37 pacientes en el grupo denervación y 9 en el control). No se especifica el método de aleatorización. Iguales características iniciales de ambos grupos (riesgo de sesgo de selección indeterminado)
- No hubo cegamiento de médicos ni de pacientes (alto riesgo de sesgo de realización)
- El médico que supervisó el test cardiopulmonar estaba cegado a la aleatorización (bajo riesgo de sesgo de detección)
- No se especifica si el análisis se realizó por intención de tratar ni si hubo pérdidas significativas de pacientes a lo largo del tratamiento (riesgo indeterminado de sesgo de desgaste).

## *Eficacia*

El objetivo de este ensayo clínico aleatorizado fue investigar el efecto de la denervación renal en la respuesta cardiopulmonar durante el ejercicio en pacientes con HTA resistente (PAS  $\geq$  160 mm Hg, o de 150 mm Hg en presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), a tratamiento con  $\geq$  3 fármacos antihipertensivos, uno de ellos diurético, y sin cambios en la medicación en las 2 semanas previas al tratamiento). En el estudio se incluyeron 46 pacientes entre 18 y 85 años con HTA resistente, de los que 28 lo fueron también en el Symplicity HTN-2.

El test de ejercicio cardiopulmonar se realizó después de la aleatorización y a los 3 meses. A los efectos de esta revisión, únicamente se han tenido en cuenta las medidas de resultado directamente relacionadas con el objetivo de la misma. Ambos grupos tenían las mismas características basales y similar tratamiento farmacológico. En el grupo de denervación renal los valores de PAS/PAD en descanso disminuyeron 31/9 mm Hg a los 3 meses de tratamiento (PA basal, 172/94 mm Hg,  $P < 0,0001$ ), mientras que no hubo cambios en el grupo control. Tras recuperación de dos minutos, las cifras de PAS/PAD disminuyeron a los 3 meses -29/-8 mm Hg en el grupo denervación ( $P < 0,0001$  y  $P = 0,002$ , respectivamente), mientras que en el grupo control la PAS se incrementó 6 mm Hg ( $P < 0,0001$ ) y la PAD descendió 1 mm Hg ( $p = 0,144$ ).

## *Seguridad*

No se observaron complicaciones graves en ninguno de los pacientes.

### 4.4.2. Estudios de diseño cuasi-experimental

#### **4.4.2.1. Estudio de Mahfoud et al., 2011 (37)**

## *Efectividad*

El objetivo de este estudio fue evaluar la relación existente entre la actividad simpática y el metabolismo de la glucosa y el papel de la denervación renal terapéutica en pacientes con hipertensión resistente. El diseño del estudio fue cuasiexperimental y se incluyeron 50 pacientes con HTA resistente (con los mismos criterios que en los estudios anteriores), de los que 26 se incluyeron en el Symplicity HTN-2. Treinta y siete pacientes fueron asignados al grupo denervación y 13 al control. Ambos grupos tenían las mismas características basales y similar tratamiento farmacológico. Los autores evaluaron, al

inicio y a los 3 meses, la PAS, PAD, PA media, glucosa en ayunas, péptido C, insulina, hemoglobina glicosilada y niveles de glucosa durante el test de tolerancia a la glucosa.

Al mes de efectuada la denervación renal, los valores de PAS/PAD disminuyeron -28/-10 mm Hg (PAS basal, 177/96 mm Hg;  $P < 0,001$ ), mientras que no hubo cambios significativos en el grupo control. A los tres meses, las cifras de PAS/PAD disminuyeron -32/-12 mm Hg ( $P < 0,001$ ) en el grupo denervación, sin producirse variaciones significativas en el grupo control. Tres pacientes (9%) fueron no respondedores (reducción de PAS  $< 10$  mm Hg).

### *Seguridad*

Se observó un pseudoaneurisma en el acceso femoral que fue tratado sin complicaciones. La ecografía dúplex renal a los 3 meses del tratamiento no mostró anomalías renales.

#### **4.4.2.2. Estudio de Brandt et al., 2012 (38)**

### *Efectividad*

El objetivo del estudio fue investigar el efecto de la denervación simpática renal sobre la hipertrofia del ventrículo izquierdo y sobre la función sistólica y diastólica en pacientes con hipertensión resistente. El diseño del estudio fue cuasiexperimental y se incluyeron 64 pacientes con HTA resistente, que formaron parte del estudio Symplicity HTN-2 o fueron extensión del mismo. Ambos grupos tenían las mismas características basales y similar tratamiento farmacológico.

En relación a las medidas de resultado directamente relacionadas con el objetivo de esta revisión, la denervación renal redujo significativamente la PAS/PAD al mes de tratamiento (-23/-9 mm Hg;  $P < 0,001/0,001$ ) y a los 6 meses (-28/-9 mm Hg;  $P < 0,001/0,014$ ), sin observarse cambios en el grupo control. Tras la denervación, el número de fármacos se redujo en 7 pacientes (15%), resultando en una media de  $4,5 \pm 1,6$  a los 6 meses versus  $4,7 \pm 1,5$  al inicio ( $P = 0,402$ ). En otros 8 pacientes (17%) se redujo la dosis de al menos un fármaco. En el grupo control, el número y dosis de fármacos permaneció inalterable.

### *Seguridad*

No se aportaron datos sobre complicaciones de la técnica.

#### **4.4.2.3. Estudio de Mahfoud et al., 2012 (42)**

##### *Efectividad*

El estudio tuvo por objetivo evaluar la influencia de la denervación renal sobre la hemodinámica y la función renal y sobre la excreción urinaria de albúmina. El diseño del estudio fue cuasiexperimental y se incluyeron 100 pacientes con HTA resistente (con los mismos criterios que en los estudios anteriores), de los que 19 se incluyeron en los estudios Symplicity HTN-1 o Symplicity HTN-2. Ochenta y ocho pacientes fueron asignados al grupo denervación y 12 al control. Ambos grupos tenían las mismas características basales y similar tratamiento farmacológico. Los autores evaluaron, al inicio y a los 3 y 6 meses, la PAS, PAD, frecuencia cardiaca, cistatina C, flujo glomerular, índice de resistividad renal.

A los 3 meses de efectuada la denervación renal, los valores de PAS/PAD disminuyeron -23/-8 mm Hg (PA basal, 175/96 mm Hg;  $P < 0,001$ ), mientras que no hubo cambios significativos en el grupo control. A los 6 meses, las cifras de PAS/PAD disminuyeron -27/-10 mm Hg ( $P < 0,001$ ) en el grupo denervación, sin producirse tampoco variaciones significativas en el grupo control. En los 3 primeros meses, el tratamiento antihipertensivo se redujo en 18 pacientes y se incrementó en siete.

##### *Seguridad*

No hubo complicaciones en el 97% de los pacientes. Dos pacientes desarrollaron un pseudoaneurisma en el acceso femoral tratado solo con compresión. La ecografía dúplex renal a los 3 meses del tratamiento sin anomalías renales. En un paciente se produjo una reacción alérgica al contraste. La ecografía dúplex renal post-procedimiento no mostró anomalías en ninguno de los pacientes.

#### 4.4.3. Series de casos prospectivas

##### **4.4.3.1. Estudio de Witkowski et al., 2011 (39)**

##### *Efectividad*

En el estudio se evalúa el efecto de la denervación renal sobre la presión arterial y sobre la evolución de la apnea de sueño en pacientes con hipertensión resistente y apnea obstructiva del sueño comórbida. Es un estudio abierto de fase IV no aleatorizado, en el que se incluyeron 10

pacientes con HTA resistente y diagnosticados de apnea del sueño. A los 3 meses de la denervación renal, los valores de PAS disminuyeron -22 mm Hg (PA basal 178 mm Hg,  $P < 0,01$ ) y los de la PAD -6 mm Hg. A los 6 meses del tratamiento, la disminución fue de -32 mm Hg en la PAS ( $P < 0,01$ ) y de -16 mm Hg en la PAD ( $P < 0,01$ ). La monitorización ambulatoria de la PA durante 24 horas (MAPA) a los 6 meses mostró una mediana de reducción de -6 mm Hg (-4,5, -16,5), siendo la MAPA de día de -7 mm Hg (-4,5, -13,5) y la MAPA de noche de -8 mm Hg (-4, -23,5).

#### *Seguridad*

No se describieron complicaciones ni efectos adversos.

#### **4.4.3.2. Hering et al., 2012 (41)**

#### *Efectividad*

El objetivo del estudio fue evaluar la efectividad y seguridad a corto plazo de la denervación renal en pacientes con hipertensión resistente y moderada-grave insuficiencia renal crónica. El diseño fue el de una serie de casos prospectiva y se incluyeron 15 pacientes con HTA resistente y enfermedad renal crónica (estadio 3-4). Los autores estudiaron la bioquímica en suero y orina, creatinina, cistatina C, flujo plasmático renal, flujo glomerular, PAS, PAD, frecuencia cardíaca y la monitorización ambulatoria de la PA durante 24 horas. El cambio en la media de la PAS y PAD a 3 y 6 meses fue de -27/-6 y -29/-5 mm Hg, respectivamente. La PAS y PAD ambulatoria nocturna descendió significativamente ( $p < 0,03$  y  $p < 0,02$ , respectivamente), restaurándose un patrón de descenso nocturno de la PA más fisiológico. Los autores consideran que a pesar del escaso tamaño muestral, el estudio muestra la seguridad y eficacia de la ablación renal en pacientes con enfermedad renal crónica.

#### *Seguridad*

No se describieron complicaciones peri o post-procedimiento.

#### 4.4.3.3. Zuern et al., 2012 (40)

##### *Efectividad*

Serie de casos prospectiva en la que se incluyeron 11 pacientes con HTA resistente y cuyo objetivo fue evaluar el efecto de la denervación simpática renal sobre la variabilidad e inestabilidad de la presión arterial. Los autores estudiaron la PA ambulatoria, MAPA 24 horas (antes y a los 6 meses) y la variabilidad de la PA, definida como desviación típica sistólica y diastólica, PA sistólica y diastólica máximas, máxima diferencia de la PA sistólica y diastólica observada entre dos mediciones consecutivas, media y desviación típica de la PA sistólica y diastólica de día (10 AM–8 PM) y de noche (12 AM–6 AM), coeficiente de variación de la PA sistólica y diastólica y HTA matutina (máximo incremento de la PA sistólica y diastólica entre las 4 AM y las 10 AM).

A los 6 meses tras la denervación renal, la desviación estándar de la PAS, la PAS máxima y la máxima diferencia entre la PAS y la PAD se redujeron de  $16,9\pm 4,6$  a  $13,5\pm 2,5$  mm Hg ( $P=0,003$ ), de  $190\pm 22$  a  $172\pm 20$  mm Hg ( $P<0,001$ ), y de  $40\pm 15$  a  $28\pm 7$  mm Hg ( $P=0,006$ ), respectivamente. La reducción de la desviación estándar de la PAS, la PAS máxima y la máxima diferencia entre la PAS y PAD fueron observadas en 10/11 (90,9%), 11/11 (100%) y 9/11 (81,8%) pacientes, respectivamente. Aunque se observó una reducción significativa de la PAS de  $30,4\pm 27,7$  mm Hg ( $P=0,007$ ), en la MAPA solo se observó una tendencia de reducción ( $149\pm 19$  a  $142\pm 18$  mm Hg;  $P=0,086$ ).

##### *Seguridad*

No se describieron complicaciones ni efectos adversos.

## 4.5. Síntesis de los resultados de eficacia y efectividad de la técnica

En las tablas 6 y 7 se muestra un resumen de la reducción de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, obtenida en los estudios incluidos en esta revisión. También se ha realizado el cálculo de la media de medias obtenidas en los resultados (tabla 8) y una representación gráfica de la reducción de la presión arterial (gráfico 1).

**Tabla 6. Efecto de la denervación renal sobre la PAS y PAD en estudios sin grupo control**

Estudio	n	Inicial	n	Δ 1 mes	n	Δ 3 meses	n	Δ 6 meses	n	Δ 9 meses	n	Δ 12 meses	
Krum, 2009	45	PAS	177 ± 20	41	-14±4 <sup>†</sup>	39	-21±7 <sup>†</sup>	26	-22±10 <sup>†</sup>	20	-24±9 <sup>†</sup>	9	-27±16 <sup>°°</sup>
		PAD	101 ± 15		-10±3 <sup>†</sup>		-10±4 <sup>†</sup>		-11±5 <sup>†</sup>		-11±5 <sup>†</sup>		-17±11 <sup>°°</sup>
Symplicity HTN-1	153	PAS	176 ± 17	138	-20 <sup>*</sup>	135	-24 <sup>*</sup>	86	-25 <sup>*</sup>		-	64	-23 <sup>*</sup>
		PAD	98 ± 15		-10 <sup>*</sup>		-11 <sup>*</sup>		-11 <sup>*</sup>		-		-11 <sup>*</sup>
Witkowski, 2011	10	PAS	173 (167-180)	-	-	10	-22 <sup>‡</sup>	10	-34 <sup>‡</sup>	-	-	-	-
		PAD	106 (91-114)		-		-6 <sup>¥</sup>		-13 <sup>‡</sup>		-		-
Hering, 2012	15	PAS	174 ± 22	-	-	15	-27 <sup>†</sup>	15	-29 <sup>†</sup>	-	-	-	-
		PAD	91 ± 16		-		-14 <sup>°</sup>		-14 <sup>°</sup>		-		-
Zuern, 2012	11	PAS	189 ± 23	-	-	-	-	11	-30 ± 28 <sup>‡</sup>	-	-	-	-
		PAD	92 ± 15		-		-		-		-2,9 ± 16 <sup>¥</sup>		-

Fuente: elaboración propia. Por motivos de espacio se han omitido los resultados a 18 y 24 meses del estudio Symplicity HTN-1, que se describen en el texto y en las tablas de evidencia. PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica  
<sup>\*</sup>p<0,0001; <sup>†</sup>p<0,001; <sup>‡</sup>p<0,01; <sup>°</sup>p=0,002; <sup>°°</sup>p=0,02; <sup>¥</sup>N.S.

Los valores iniciales de la presión arterial fueron similares en todos los estudios, siendo la media de 177 mm Hg para la PAS y de 97 mm Hg para la PAD. La reducción de la PAS/PAD a 1, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses fue respectivamente de -21/-10, -25/-10, -27/-10, -24/-11, -24/-12, -26/-14 y -32/-4 mm Hg, si bien, en los dos últimos puntos, el número de pacientes incluidos fue muy pequeño. Los porcentajes de reducción fueron mayores para la PAS que para la PAD. La reducción de la PAS/PAD a 1, 3 y 6 meses en aquellos estudios en los que había grupo control fue respectivamente de -5/-3 (n=31), -3/-2 (n=34) y -2/0 (n=81).

**Tabla 7. Efecto de la denervación renal sobre la PAS y PAD en estudios con grupo control**

Estudio	Grupo	n		Inicial	Δ 1 mes	Δ 3 meses	Δ 6 meses
Symplicity HTN-2	Tratamiento	49	PAS	178 ± 18	-	-	-32 ± 23*
			PAD	97 ± 16	-	-	-12 ± 11*
	Control	51	PAS	178 ± 16	-	-	-1 ± 21 <sup>Y</sup>
			PAD	98 ± 17	-	-	0 ± 10 <sup>Y</sup>
Ukena, 2011	Tratamiento	37	PAS	172 ± 24	-	-31±19*	-
			PAD	94 ± 19	-	-9±13*	-
	Control	9	PAS	166 ± 23	-	0±17 <sup>Y</sup>	-
			PAD	90 ± 7	-	-1±5 <sup>Y</sup>	-
Mahfoud, 2011	Tratamiento	37	PAS	177 ± 3	-28±2 <sup>†</sup>	-32±4 <sup>†</sup>	-
			PAD	96 ± 6	-10±2 <sup>†</sup>	-12±2 <sup>†</sup>	-
	Control	13	PAS	184 ± 6	-8±6 <sup>Y</sup>	-5±5 <sup>Y</sup>	-
			PAD	94 ± 4	-4±4 <sup>Y</sup>	-3±3 <sup>Y</sup>	-
Brandt, 2012	Tratamiento	46	PAS	181 ± 18	-23 (158 ± 18) <sup>†</sup>	-	-28 (153 ± 22) <sup>†</sup>
			PAD	96 ± 10	-9 (87 ± 11) <sup>†</sup>	-	-9 (87 ± 13) <sup>†</sup>
	Control	18	PAS	185 ± 22	-3 (182 ± 26) <sup>Y</sup>	-	-2 (183 ± 25) <sup>Y</sup>
			PAD	98 ± 14	0 (98 ± 13) <sup>Y</sup>	-	+2 (100 ± 16) <sup>Y</sup>
Mahfoud, 2012	Tratamiento	88	PAS	174 ± 2		-22,7 ± 2,3 <sup>†</sup>	-26,6 ± 2,5 <sup>†</sup>
			PAD	95 ± 2		-7,7 ± 1,3 <sup>†</sup>	-9,7 ± 1,5 <sup>†</sup>
	Control	12	PAS	184 ± 7		-7,2 ± 7,6 <sup>Y</sup>	-4,4 ± 6,2 <sup>Y</sup>
			PAD	97 ± 5		-4,1 ± 4,7 <sup>Y</sup>	-3,0 ± 4,3 <sup>Y</sup>

Fuente: elaboración propia. PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica

\*p<0,0001; †p<0,001; ‡p<0,01; °p=0,02; YNS.

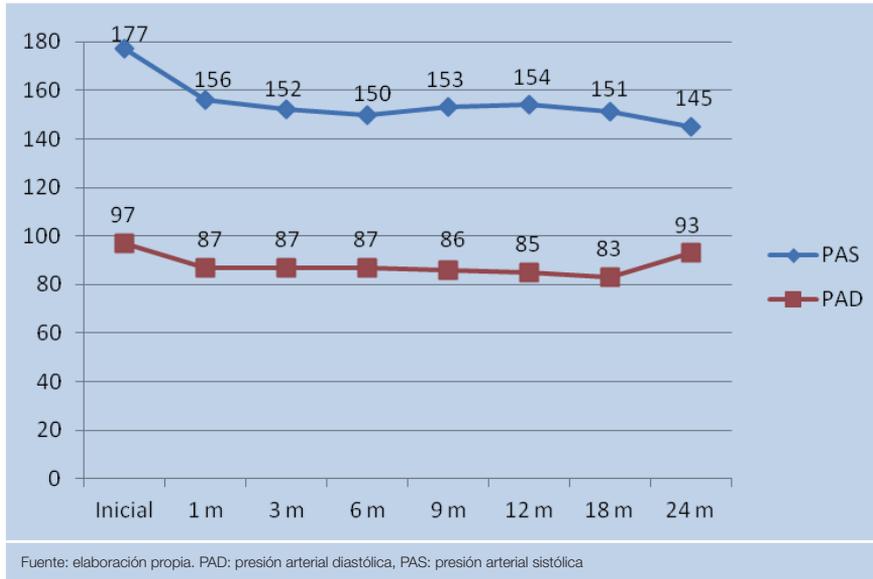
**Tabla 8. Reducción de la PAS y PAD tras denervación renal**

	n	PAS (mm Hg)	Δ reducción PAS (mm Hg)	% Δ	PAD (mm Hg)	Δ reducción PAD (mm Hg)	% Δ
Inicial	491	177	-	-	97	-	-
1 mes	262	156	-21	12	87	-10	10
3 meses	361	152	-25	14	87	-10	10
6 meses	331	150	-27	15	87	-10	11
9 meses	20	153	-24	14	86	-11	11
12 meses	73	154	-23	13	85	-12	12
18 meses	36	151	-26	15	83	-14	14
24 meses	18	145	-32	18	93	-4	4

Fuente: elaboración propia. Los datos son la media de las medias obtenidas por los estudios incluidos.

PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica

**Gráfico 1. Representación gráfica de la disminución de la PAS y PAD**



Por último, en la tabla 10 se muestran los valores de la monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas, de aquellos estudios en los que se evaluó esta variable. La reducción obtenida fue menor que para la medición estándar de la PA, siendo a los 6 meses de -8,10 mm Hg para la PAS y de -5,67 mm Hg para la PAD.

**Tabla 9. Reducción de la PA (mm Hg) a los 6 meses en pacientes sometidos a MAPA**

Estudio	n	PAS 24 h	PAD 24 h	PAS día	PAD día	PAS noche	PAD noche
Symlicity HTN-2	20	-11	-7	-	-	-	-
Witkowski, 2011	10	-6	-	-7	-	-8	-
Hering, 2012	8	-5	-6	0	0	-10	-3
Zuern, 2012	11	-7	-3	-10	-4	-1	0
Media $\Delta$ reducción		-8,1	-5,7	-6,2	-2,3	-5,9	-1,3

Fuente: elaboración propia. PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica

## 4.6. Seguridad de la denervación renal en los estudios incluidos

Resultados acerca de la seguridad del procedimiento se ofrecen fundamentalmente en los estudios Symplicity HTN-1 y HTN-2 (14, 33). Los efectos adversos más frecuentemente observados fueron:

- Dolor abdominal difuso durante el procedimiento que requirió la administración de narcóticos y sedantes (100% de los casos)
- Bradicardia durante el procedimiento (controlada con atropina) (10%)
- Mareo transitorio (4%)
- Pseudoaneurisma/hematoma en el lugar de acceso femoral (2%)
- Disección de la arteria renal (0,65% de los casos).

Además, hubo 5 admisiones por urgencias hipertensivas (3 en el grupo denervación y dos en el control), 3 cuadros de AIT (uno en el grupo denervación y dos en el control) y se necesitó la colocación de un stent coronario por angina (uno en cada grupo). Dos pacientes murieron durante el período de seguimiento, pero sin relación con el dispositivo o el procedimiento: un paciente con enfermedad coronaria conocida murió de un infarto agudo de miocardio (IAM) y otro por enfermedad gastrointestinal y *bypass* coronario presentó muerte súbita.

## 4.7. Estudios de coste-efectividad de la técnica

En la búsqueda bibliográfica no se ha localizado ningún estudio publicado que aborde el coste-efectividad de la técnica de denervación renal. Sin embargo, recientemente se ha presentado una comunicación en el Congreso anual del *American College of Cardiology* que aborda dicho coste-efectividad (43). A pesar de que los criterios adoptados para la elaboración de este informe excluyen las comunicaciones a congresos, realizamos una breve reseña del mismo, al no existir otra información al respecto. El estudio se basó en el ensayo Symplicity HTN-2 (14) y el mayor coste inicial del procedimiento se compensó posteriormente con la reducción en la incidencia de diferentes complicaciones cardiovasculares, como accidente cerebrovascular (ACVA), insuficiencia cardíaca, insuficiencia coronaria o IAM, en las hospitalizaciones

asociadas o en su mortalidad. Los autores consideran que la técnica es coste-efectiva a largo plazo, con un ratio coste-efectividad por debajo de 10 000 \$ por año de vida ajustado por calidad (AVAC).

## 4.8. Estudios clínicos en marcha

Se han encontrado 29 estudios en marcha (anexo 5), de los que 24 corresponden a dispositivos de radiofrecuencia, 2 a ultrasonidos y 3 no especificados. El 71% de estos estudios utilizan el sistema de radiofrecuencia *Symlicity*<sup>®</sup>, correspondiendo el resto a los sistemas *Thermocool Irrigated Tip Catheter* (3), *OneShot Renal Denervation System* (1), *V2 Radiofrequency Balloon* (1), y *EnligHTN multi-electrode renal denervation system* (1).

Destacan, por su tamaño muestral, un estudio abierto que incluirá 500 pacientes y que utilizará el dispositivo *Thermocool*<sup>®</sup> (o el *Chilli II Cooled Ablation Catheter*<sup>®</sup>, a elección del profesional) y el ensayo clínico aleatorizado *Symlicity HTN-3*, que comenzó en septiembre del pasado año y que pretende incluir 530 pacientes.

Por último, Medtronic Inc promueve un registro internacional que recogerá prospectivamente datos de pacientes sometidos a denervación renal mediante el sistema *Symlicity*<sup>®</sup> y permitirá conocer mejor la efectividad y seguridad de este dispositivo. La previsión inicial es la de recoger resultados de 5000 pacientes, comenzando en febrero de 2012 y finalizando en julio de 2021, aunque en agosto de 2016 se prevé terminar la recogida de datos de la variable primaria.

# 5. Discusión

## 5.1. Efecto de la denervación renal sobre la presión arterial. Limitaciones metodológicas

Como ya se ha comentado anteriormente, la evidencia sobre la efectividad clínica de la denervación renal en pacientes con hipertensión resistente se basa en el *Symplicity Clinical Trial Program*, que incluye los estudios Symplicity HTN-1 y HTN-2 (13, 14, 33) y en otros siete estudios, algunos extensión de los anteriores, que obtienen resultados del efecto de la denervación renal sobre la presión arterial, aunque su principal objetivo es evaluar su impacto sobre otros sistemas, funciones o patologías (36-42). Es preciso destacar que seis de los estudios fueron realizados por un reducido grupo de investigadores alemanes y australianos, de la posibilidad de que se hayan utilizado los resultados de pacientes para más de un estudio y de que existen importantes conflictos de intereses nueve de ellos debido a la participación del fabricante del dispositivo a través de financiación y/o de investigadores de la propia empresa.

El Symplicity HTN-1 (13, 33), con un diseño de serie de casos, nos muestra que la denervación renal reduce la presión arterial de forma significativa, manteniéndose dicha reducción hasta 2 años después de realizado el procedimiento. Los resultados del Symplicity HTN-2 (14), ensayo aleatorizado y controlado, aunque de carácter abierto, nos muestran que, a los 6 meses, la denervación renal produce una disminución de la PAS/PAD de 32/12 mm Hg, sin obtenerse cambios en el grupo control. En este estudio, la MAPA de 24 horas mostró un patrón de cambio de la PA a los 6 meses similar aunque menos pronunciado, en comparación con el grupo control (-3/-1 mm Hg).

En el resto de estudios incluidos también se observó una reducción significativa de la PA al mes (37, 38), 3 meses (36, 37, 42) y 6 meses del tratamiento, (38, 42) sin cambios en el grupo control, al igual que en las tres series de casos incluidas (39-41). Otras conclusiones de estos estudios fueron que en pacientes con hipertensión resistente, la denervación renal:

- Reduce la presión arterial durante el ejercicio, sin compromiso de la competencia cronotrópica (36)

- Mejora el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina (37)
- Reduce la masa del ventrículo izquierdo y mejora la función diastólica (38)
- Reduce el índice de resistividad renal y la incidencia de albuminuria sin afectar la tasa de filtración glomerular (42)
- Mejora la gravedad de la apnea obstructiva del sueño (39)
- Ha mostrado su seguridad a corto plazo en pacientes con insuficiencia renal crónica (41)
- Reduce la variabilidad e inestabilidad de la presión arterial (40).

En resumen, un análisis conjunto de todos los resultados obtenidos nos muestra que los pacientes sometidos a la técnica de denervación renal presentan una importante reducción de la presión arterial que se prolonga hasta los 24 meses. Sin embargo, a pesar del aparente efecto beneficioso de la técnica, es necesario resaltar que la evidencia procede de estudios con importantes limitaciones metodológicas.

En primer lugar, el número de pacientes incluidos en los estudios es pequeño, teniendo en cuenta, además, el solapamiento de pacientes existente entre ellos.

Otra cuestión es el corto seguimiento de los estudios que hace que exista un desconocimiento sobre la eficacia antihipertensiva de la denervación renal y sobre la posible aparición de efectos adversos raros a largo plazo. La experiencia con la denervación renal quirúrgica muestra que la reducción de la PA se mantiene en el tiempo (30, 31), aunque es difícil extrapolar esta conclusión a la denervación renal por radiofrecuencia, ya que al ser más selectiva es, por definición, más incompleta. Datos obtenidos de trasplantes renales sugieren que los nervios simpáticos eferentes son capaces de regenerarse aunque el alcance de ello sobre la presión arterial es incierto (44). Sin embargo, aunque está reconocida la regeneración de fibras nerviosas eferentes, hay poca evidencia de la regeneración de fibras aferentes renales, lo que podría explicar el mantenimiento de la reducción de la PA a largo plazo observado en un pequeño subgrupo de pacientes, tanto a los 12 como a los 24 meses y que hace pensar en la inexistencia de reinervación funcional en este espacio de tiempo (33).

Respecto al diseño metodológico, el estudio Symplicity HTN-1 (13,33), con un diseño observacional, no tiene la posibilidad de explicar relaciones causa/efecto, ni evaluar la presencia de una asociación estadística, que si se observa, puede ser un mero hecho fortuito. Su gran limitación es la ausencia de un grupo control y, además, en el estudio se permitió modificar el régimen farmacológico previo y la evaluación del efecto de la denervación renal se basó en la medición de la PA en consulta, la cual puede estar sujeta a sesgo del observador. En el estudio Symplicity HTN-2 (14) tampoco pueden excluirse otros sesgos, ya que:

- No se requirió la MAPA para la confirmación de HTA resistente
- Su definición no siguió las directrices de las guías internacionales a la hora del objetivo de PAS
- No fueron solicitadas pruebas para excluir hipertensión secundaria
- El tratamiento antihipertensivo no fue estandarizado
- El cumplimiento del mismo no se comprobó durante el estudio
- El análisis no se realizó por intención de tratar sino incluyendo a aquellos pacientes que completaron el estudio
- No se tuvieron en cuenta las pérdidas de seguimiento
- La principal variable de resultado (medición en la consulta de la PA) no fue evaluada de forma ciega al tratamiento asignado
- No se evaluó el efecto de la denervación renal sobre variables cardiovasculares ni sobre la mortalidad.

La falta de cegamiento puede favorecer un sesgo de observación en la medición de la PA, si un investigador que contase con la efectividad de la denervación renal midiese la PA de forma distinta en los dos grupos, por ejemplo, con diferentes tiempos de descanso antes de la medición o del número de mediciones realizadas. También se pudieron haber producido cointervenciones activas (intencionadas o no) en los pacientes sometidos a denervación renal, como por ejemplo, revisiones ambulatorias más frecuentes o el favorecer un mejor cumplimiento del tratamiento o de la dieta, por estímulo de los profesionales, de los familiares o, incluso, por automotivación de los propios pacientes. Al contrario, los pacientes asignados al grupo de control pudieron haberse sentido decepcionados con la continua

falta de mejoría en el control de su PA y por no haber sido asignados al grupo de tratamiento. Además, como estos pacientes eran conscientes de que recibirían la denervación renal si su PA se mantenía elevada a los 6 meses, podrían haberse mostrado renuentes a cumplir correctamente el tratamiento antihipertensivo a fin de garantizar el recibir la denervación renal. Tampoco aquellas personas que participaron en el análisis de los resultados estuvieron cegadas a la asignación del tratamiento.

En el Symplicity HTN-2 (14), la definición de hipertensión resistente no siguió las directrices de las guías internacionales en cuanto a criterios de inclusión (PA >160 mm Hg a pesar de triple terapia antihipertensiva vs >140 y/o 90 mm Hg a pesar de triple terapia, incluyendo un diurético). Además, no todos los pacientes se beneficiaron de un tratamiento óptimo, ya que alrededor del 10% de los pacientes no recibieron diuréticos y menos del 20% fueron tratados con antagonistas de la aldosterona, actualmente recomendados para el tratamiento de la hipertensión resistente (45, 46). Durante el seguimiento, la medicación antihipertensiva se incrementó en 4 pacientes (8%) del grupo de denervación renal y en 6 (12%) del grupo control y disminuyó en 10 (20%) del primer grupo y sólo en 3 (6%) del segundo. Globalmente, el porcentaje de respuestas favorables a la denervación renal fue del 50%, una cifra cercana al porcentaje de respondedores a la denervación renal quirúrgica (47).

La validez externa de este ensayo puede estar también limitada debido a que los pacientes fueron altamente seleccionados. Así, alrededor del 45% de los pacientes que aceptaron participar fueron excluidos antes de la aleatorización debido a hipertensión de bata blanca o inadecuada anatomía de la arteria renal. Además, las características de los pacientes (obesos, caucásicos, con hipertensión resistente al tratamiento a pesar de unos 5 fármacos antihipertensivos, con una tasa de filtración glomerular >45 ml/min y una adecuada anatomía de la arteria renal) hacen difícil extrapolar los resultados al conjunto de la población con hipertensión resistente. Así, los pacientes obesos podrían ser más sensibles a la denervación renal que los delgados, ya que la fisiopatología de la hipertensión asociada a la obesidad involucra una hiperactividad del sistema nervioso simpático, especialmente en aquellos con síndrome de apnea obstructiva del sueño (48).

Todos estos factores pueden explicar en parte la gran diferencia observada en la PA entre el grupo intervención y el control y la gran heterogeneidad en las respuestas individuales a la ablación simpática renal, como puede observarse por las desviaciones estándar obtenidas tanto en la PA obtenida en consulta como tras monitorización de 24 horas. Esta variabilidad también

puede observarse ya que sólo el 39% de los pacientes alcanzaron el objetivo de PA sistólica y a que hubo una ausencia total de respuesta en el 10% de los pacientes. Esta falta de respuesta podría ser debida a un fallo primario de la denervación renal (actualmente no existe un marcador funcional o de imagen de éxito de la intervención) y/o al origen multifactorial de la hipertensión y la resistencia al tratamiento.

Otro punto es que muchos pacientes incluidos en el Symplicity HTN-2 (14) no fueron sometidos a un registro ambulatorio de la PA, la cual carece del efecto de “bata blanca”, el sesgo del observador y el efecto placebo, y proporciona mediciones más reproducibles que las obtenidas en consulta. Por este motivo, autoridades sanitarias internacionales (*Food and Drug Administration* de EE. UU. y la Agencia Europea del Medicamento) recomiendan la utilización de MAPA en la evaluación de la eficacia antihipertensiva de nuevos fármacos (47). La gran discrepancia observada entre la PA obtenida en consulta y la monitorizada ambulatoriamente concuerda con el hecho de que más de un tercio de los pacientes diagnosticados de HTA resistente tienen un “efecto de bata blanca”(49). Además, el efecto reductor de la PA producido por la denervación renal fue menor cuando se midió por monitorización ambulatoria que cuando la PA se midió en consulta (11 mm Hg frente a 32 mm Hg) y la diferencia de la PAS por MAPA entre el grupo control y el sometido a denervación renal fue de sólo 8 mm Hg.

Al evaluar el resto de estudios incluidos en esta revisión vemos que el ensayo realizado por Ukena et al.(36) presenta también algunos sesgos, como por ejemplo, no especificar el método de aleatorización, no haber cegamiento de médicos ni de pacientes (alto riesgo de sesgo de realización) y no especificar si el análisis se realizó por intención de tratar ni si hubo pérdidas significativas de pacientes a lo largo del tratamiento (riesgo indeterminado de sesgo de desgaste). En los estudios de diseño cuasiexperimental incluidos (37, 38, 42), al no existir aleatorización de los pacientes a los grupos de tratamiento y control no se puede asegurar que éstos sean comparables, por lo que es difícil diferenciar los efectos específicos de la intervención de aquellos que se derivan de la falta de comparabilidad de los grupos. Por último, las tres series de casos (39-41), además de tener un muy pequeño tamaño muestral, comparten las limitaciones de los estudios observacionales de no tener la posibilidad de explicar relaciones causa/efecto, ni de evaluar la presencia de una asociación estadística.

Por último, una importante limitación de la denervación renal es la falta factores predictivos específicos, como edad, sexo, diabetes o dislipidemia, que puedan identificar previamente al procedimiento, aquellos pacientes

potencialmente respondedores a la técnica, si bien, en el estudio Symplicity HTN-1 (33), un análisis multivariante mostró como factores predictores independientes de la respuesta de la PAS, valores basales elevados y el uso de agentes simpaticolíticos. Tampoco hay ningún marcador actualmente disponible que indique el éxito de la ablación simpática renal durante el procedimiento, a pesar de los logros metodológicos obtenidos en la evaluación de la función adrenérgica, como la realización de microneurografías o la determinación de la tasa de excedente de noradrenalina en órganos específicos. En la tabla 10 se resumen las principales críticas a los estudios incluidos.

**Tabla 10. Evaluación crítica de los estudios sobre denervación renal**

Presencia de limitaciones metodológicas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inclusión de un pequeño número de pacientes, altamente seleccionados</li> <li>• Corto seguimiento de los estudios</li> <li>• No evaluación de variables cardiovasculares ni de mortalidad</li> <li>• No utilización del tratamiento antihipertensivo óptimo</li> <li>• No se requirió la MAPA para la confirmación de HTA resistente</li> <li>• Heterogeneidad en las respuestas individuales a la ablación simpática renal</li> <li>• Ausencia de factores predictivos específicos de respuesta a la técnica</li> <li>• Falta de marcadores que indiquen el éxito de la ablación simpática.</li> </ul>
Fuente: elaboración propia.

## 5.2. Seguridad de la técnica

Los estudios incluidos en esta revisión informan de una baja incidencia de complicaciones inmediatas relacionadas con el procedimiento y de complicaciones renales y vasculares a corto y medio plazo (6-12 meses). Cuatro de los 153 pacientes del estudio ampliado del Symplicity HTN-1 (33) presentaron complicaciones periprocedimiento: un caso de disección de la arteria renal y tres pseudoaneurismas en el lugar de acceso a la arteria femoral. Los dos fallecimientos ocurridos durante el período de seguimiento no se relacionaron con el procedimiento. En el ensayo Symplicity HTN-2, los efectos adversos importantes fueron un caso de pseudoaneurisma en el lugar de acceso a la arteria femoral y otro de hipotensión post-procedimiento (14). A los 6 meses de seguimiento no se observaron diferencias en los eventos cardiovasculares: en el grupo denervación se observaron 3 admisiones por urgencias hipertensivas (por dos en el control), un cuadro de AIT (por dos en el control) y necesidad de stent coronario por angina (uno en cada grupo).

La ablación por radiofrecuencia se asocia también con un teórico riesgo de cicatrices fibróticas que podrían favorecer el desarrollo de estenosis focales o aneurismas de la arteria renal. En el estudio Symplicity HTN-1 (33) se observaron pequeñas irregularidades renales focales en pacientes sometidos a denervación renal que no limitaron el flujo y fueron atribuidas a espasmo o edema. En la angiografía realizada a los 14-30 días del procedimiento (n=20), no se observó estenosis de la arteria renal u otras anomalías, ni tampoco a los 6 meses (n=81) mediante angiografía por Resonancia Magnética Nuclear (RMN), angioTAC (TAC: tomografía axial computarizada) o ecografía doppler. Asimismo, en los controles de imagen realizados a los seis meses a los pacientes sometidos a denervación renal (43/49) en el estudio Symplicity HTN-2 (14), no se observaron alteraciones en las arterias renales. Sólo un paciente presentó progresión de una lesión aterosclerótica, aunque no se encontraba en el lugar donde se administraron las descargas de radiofrecuencia, ni fue precisa la revascularización. Por último, la función renal se mantuvo estable, sin observarse ningún cambio significativo en la tasa de filtración glomerular.

En el resto de estudios incluidos también se observó una baja incidencia de efectos adversos y así, en el estudio de Mahfoud et al.(42), con 100 pacientes incluidos, no se observaron complicaciones en el 97% de los casos.

En resumen, aunque los datos muestran que la técnica de denervación renal es segura, hay que tener en cuenta que se han generado a partir de un pequeño número de procedimientos realizados por profesionales expertos, en pacientes muy seleccionados y en centros especializados, desconociéndose la curva de aprendizaje de la técnica. Por ello, no debería excluirse la posibilidad de aparición de efectos adversos graves, en particular, si la técnica se realiza de forma rutinaria en la práctica clínica. Es por ello de gran trascendencia el registro internacional promovido por la empresa fabricante y que pretende recoger prospectivamente los datos de efectividad y seguridad de unos 5000 pacientes sometidos a denervación renal mediante el sistema *Symplicity*<sup>®</sup>, estando previsto terminar la recogida de datos de la variable primaria en agosto de 2016.

### 5.3. Criterios diagnósticos y de selección de pacientes

Recientemente, varios grupos de expertos (50-52) han consensuado los criterios de selección de pacientes susceptibles de recibir la técnica de denervación renal (tabla 11), así como los criterios diagnósticos (tabla 12) y

una serie de recomendaciones relativas al proceso, en base a la información obtenida por los estudios del *Symplicity Clinical Trial Program* (13, 14, 33).

**Tabla 11. Criterios de selección de pacientes de la técnica**

<b>Criterios de selección de pacientes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad entre 18–85 años</li> <li>• Tasa de filtración glomerular estimada &gt;45 ml/min/ 1.73 m<sup>2</sup></li> <li>• Anatomía arterial renal compatible con el procedimiento</li> <li>• Presencia de dos riñones funcionantes con un tamaño ≥ 9 cm</li> </ul>
<b>Criterios de exclusión</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Embarazo</li> <li>• Infarto de miocardio reciente, cardiopatía isquémica inestable, o accidente cerebrovascular en los últimos 3–6 meses</li> <li>• Intervenciones previas sobre las arterias renales (angioplastia con balón o inserción de stent)</li> <li>• Evidencia de arteriosclerosis de la arteria renal (estenosis &gt; 50%)</li> <li>• Presencia de múltiples arterias renales principales en cualquier riñón, arterias renales principales &lt; 4 mm de diámetro o &lt; 20 mm de longitud o tasa de filtración glomerular estimada &lt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul>
Fuente: elaboración propia en base a varios grupos de expertos (50-52)

**Tabla 12. Criterios diagnósticos y de selección de pacientes de la técnica**

<b>Criterios diagnósticos</b>
<p>La hipertensión arterial resistente al tratamiento se define como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PAS en consulta (media de tres visitas) ≥ 160 mm Hg (≥150mm Hg en pacientes con diabetes tipo 2) (51) y/o PAD &gt; 100 mm Hg (50), o con una PAS media ≥ 140 mm Hg con MAPA de 24 horas (52)</li> <li>• tratamiento con ≥ tres (51) o ≥ cuatro (50) fármacos antihipertensivos de diferentes clases farmacológicas (entre ellas un diurético) y en dosis adecuadas</li> <li>• los pacientes deberán haber recibido espironolactona a dosis de 25 mg, sin lograr el control tensional (50)</li> </ul>
Fuente: elaboración propia en base a varios grupos de expertos (50-52)

#### Recomendaciones relativas al proceso diagnóstico (50-52):

- Los pacientes deberán haber sido evaluados en varias ocasiones por un especialista en hipertensión (nefrólogo, cardiólogo o internista) en los seis meses previos al procedimiento, en un centro con acreditada experiencia

- Deberán haber efectuado un examen clínico que confirme la resistencia al tratamiento y que la hipertensión arterial secundaria. Este examen incluirá la obtención de imágenes de las arterias renales (por ejemplo, angiografía mediante Tomografía computarizada o Resonancia magnética nuclear) que evalúe correctamente la anatomía arterial renal antes de ser realizada la denervación renal
- La medición de la PA en consulta deberá realizarse tres veces y únicamente considerar la media de las dos últimas determinaciones
- La hipertensión resistente deberá confirmarse con mediciones domiciliarias de la PA y con monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 horas (49)
- Después de confirmar una hipertensión resistente, se deberán identificar y evitar situaciones clínicas que incrementen los niveles de presión arterial (como la obesidad o la apnea obstructiva del sueño) y suspender o minimizar la administración de sustancias (como la sal o ciertos fármacos) que puedan también incrementarla (6, 53)
- El médico deberá descartar la no adherencia al tratamiento, muy frecuente y no siempre reconocida por el paciente si no se investiga de forma rigurosa (6).

Si el paciente cumple todos los criterios de elegibilidad, el procedimiento deberá ser realizado por profesionales adecuadamente cualificados, entrenados y acreditados, y capaces de gestionar cualquier potencial complicación durante su desarrollo.

## 5.4. Cuestiones abiertas acerca de la denervación renal

Es bien conocido el ciclo de vida de las tecnologías sanitarias, en el que existen diferentes etapas, habitualmente consecutivas: investigación experimental y clínica, introducción en la práctica clínica, difusión y generalización de la técnica y declive. Se podría considerar que la denervación simpática renal se encuentra aún en la primera fase ya que existe incertidumbre sobre su eficacia, eficiencia, efectividad y seguridad.

Así, a pesar de que la técnica ha mostrado ser una opción terapéutica prometedora en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente al

tratamiento farmacológico, se desconoce si mediante la denervación podrían verse afectados negativamente otros mecanismos reguladores distintos del de la presión arterial, dado el importante papel del sistema simpático renal como regulador fisiológico. Así, se ha visto que la activación simpática está implicada en múltiples condiciones clínicas, y los datos actuales sugieren que la denervación renal podría tener efectos beneficiosos en situaciones distintas de la hipertensión arterial, como el síndrome metabólico, la insuficiencia cardiaca congestiva, el síndrome de apnea del sueño, la insuficiencia renal y la nefropatía diabética (54, 55), existiendo ya resultados preliminares que sugieren un efecto beneficioso sobre la resistencia a la insulina (37) y en el síndrome de apnea del sueño (39). Por otra parte, están surgiendo nuevos sistemas de denervación renal con resultados alentadores, como el empleo local de fármacos neurotóxicos, la crioblación, la denervación mediante ultrasonidos, además de otros tipos de catéteres de radiofrecuencia. Todo ello hace que la denervación simpática renal sea un importante campo de investigación que en los próximos años ampliará su conocimiento de forma notable.

Las limitaciones enumeradas en apartados previos y el hecho de que los mecanismos que actúan en la hipertensión son complejos y multifactoriales, hace que sea necesario realizar estudios confirmatorios de estos resultados preliminares antes de que la denervación renal pueda ser integrada en la práctica clínica habitual. En este sentido, la Sociedad Europea de Hipertensión (51) ha enumerado recientemente una serie de puntos que es necesario evaluar adecuadamente (tabla 13).

**Tabla 13. Necesidades de la técnica de denervación renal (51)**

- Realización de ensayos clínicos aleatorizados, controlados y enmascarados
- Utilización de la MAPA de 24 horas para incluir a los pacientes y para evaluar la reducción de PA
- Evaluación a largo plazo de la eficacia y seguridad
- Evaluación del impacto sobre la reducción de morbimortalidad
- Comparación de la eficacia y seguridad de la denervación renal utilizando diferentes métodos
- Realización de estudios de coste-efectividad
- Estandarización de la certificación de los centros que realizan la técnica

Fuente: elaboración propia

Como primer paso para paliar estas carencias en la correcta evaluación de la técnica de denervación renal, se ha puesto recientemente en marcha el Symplicity HTN-3 (56), ensayo clínico aleatorizado, enmascarado y simple ciego. El estudio pretende cumplir así con los requisitos exigidos por la FDA

(*Food and Drug Administration*) para poder comercializar el dispositivo de denervación simpática *Symplicity*® en los EE.UU. y, al igual que en los estudios previos del *Symplicity Clinical Trial Program*, el ensayo es promovido por la empresa fabricante del dispositivo y en él participarán varios investigadores de la empresa. El ensayo pretende reclutar 1060 pacientes procedentes de 90 centros de EE.UU. para poder conseguir 530 pacientes que serán aleatorizados en una proporción 2:1. En todos ellos se confirmará la HTA resistente mediante MAPA de 24 horas y la ausencia de anomalías arteriales mediante angiografía renal. La variable de resultado primaria es el cambio producido en la PAS medida en consulta, y la secundaria, el cambio producido en la PAS de 24 horas mediante monitorización ambulatoria. Estas variables serán evaluadas a los 6 meses de la aleatorización, si bien todos los pacientes serán seguidos hasta los 3 años. La seguridad será evaluada por la incidencia de efectos adversos graves o por la aparición de una estenosis renal >70% confirmada por angiografía en los 6 meses posteriores a la aleatorización. Los pacientes desconocerán su asignación al grupo control o al de denervación debido a que durante la realización de la angiografía renal serán sometidos a sedación consciente y aislamiento sensorial y a la falta de familiaridad con los detalles del procedimiento y su duración. Los pacientes del grupo control se someterán únicamente a la angiografía, aunque todos los pacientes aleatorizados serán hospitalizados después del procedimiento y recibirán el mismo nivel de atención en el seguimiento.

Por último, es también de gran interés el registro internacional que se ha puesto en marcha y que recogerá prospectivamente datos de unos 5000 pacientes sometidos a denervación renal mediante el sistema *Symplicity*®, ya que permitirá conocer mejor la efectividad y seguridad de este dispositivo a largo plazo.

## 6. Conclusiones

- La evidencia científica disponible sobre la eficacia, efectividad y seguridad de la ablación simpática renal mediante radiofrecuencia en pacientes con hipertensión arterial resistente se basa en un pequeño número de estudios de diferente diseño experimental.
- Resultados de estudios no controlados muestran que la técnica de denervación renal reduce la presión arterial, manteniéndose dicha disminución hasta 2 años después de realizado el procedimiento. Un ensayo aleatorizado y controlado demuestra una disminución de la presión arterial a los 6 meses, sin obtenerse cambios en el grupo control. Sin embargo, la MAPA de 24 horas mostró un patrón de cambio similar aunque menos pronunciado.
- Otros efectos observados son que la técnica reduce la presión arterial sin compromiso de la competencia cronotrópica, mejora el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, reduce la masa del ventrículo izquierdo y mejora la función diastólica, disminuye el índice de resistividad renal sin afectar la tasa de filtración glomerular, mejora la gravedad de la apnea obstructiva del sueño, es segura en pacientes con insuficiencia renal crónica y reduce la variabilidad e inestabilidad de la presión arterial.
- Respecto a su seguridad, se ha observado una baja incidencia tanto de complicaciones inmediatas relacionadas con el procedimiento, como de complicaciones renales y vasculares a corto y medio plazo (6-12 meses).
- Sin embargo, dicha evidencia se basa en un pequeño número de estudios, en los que, además de una serie de limitaciones inherentes a su diseño, se han observado otras como:
  - » Realización de los estudios por un pequeño grupo de investigadores, fundamentalmente alemanes y australianos y presencia de importantes conflictos de interés.
  - » Reducido tamaño muestral, teniendo en cuenta, además, el solapamiento de pacientes existente entre ellos.

- » Importante selección de los pacientes y realización de la técnica por un pequeño grupo de profesionales expertos, lo que no excluye la posibilidad de aparición de efectos adversos graves, en particular, si la técnica se realiza de forma rutinaria en la práctica clínica.
- » No utilización, en muchos casos, del tratamiento antihipertensivo óptimo ni de la MAPA para confirmación diagnóstica.
- » Evaluación únicamente de variables intermedias, con posibilidad de sesgos debido a la falta de cegamiento.
- » Gran heterogeneidad en las respuestas individuales a la ablación simpática renal.
- » Corto seguimiento, que hace que exista un desconocimiento a largo plazo de la posible regeneración de fibras nerviosas y de la aparición de efectos adversos.

## 7. Recomendaciones

Existe incertidumbre sobre la eficacia, eficiencia, efectividad, seguridad y utilidad terapéutica de la ablación simpática renal por radiofrecuencia en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente, por lo que en el momento actual no se recomienda su incorporación como prestación sanitaria a la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud.

Se recomienda la realización de ensayos clínicos aleatorizados, controlados y enmascarados que evalúen la eficacia y seguridad de la denervación renal a largo plazo, así como su impacto sobre la reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

Se recomienda también la realización de estudios que comparen los diferentes métodos de denervación renal existentes, y de estudios de coste-efectividad.

En los futuros estudios se recomienda utilizar la MAPA de 24 horas, tanto para el diagnóstico clínico de los pacientes como para evaluar la reducción de la presión arterial.

Teniendo en cuenta los estudios clínicos en marcha, se recomienda la actualización de este informe en el plazo de 2 años, excepto que la publicación de estudios relevantes requiera realizarla antes de esa fecha.

# 8. Anexos

## Anexo 1. Estrategias de búsqueda bibliográfica

### 1. BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS EN REVISIONES SISTEMÁTICAS

**Cochrane Library Plus + Central** (15 ref, 3 duplicados en Clinicaltrials.gov )

- #1. (RENAL) or (KYDNEY)
- #2. DENERVATION
- #3. #1 AND #2

### 2. BASES DE DATOS GENERALES

**MEDLINE (Pubmed)** (59 ref)

- #1. Renal” [TW] OR “Kidney” [TW]
- #2. Denervation” [TW]
- #3. “Renal Denervation” [TW]
- #4. #1 AND #2
- #5. #3 OR #4
- #6. Hypertension [Text Word]
- #7. “Systemic” [TW] OR “Resistant” [TW] OR “Uncontrolled” [TW] OR “Severe” [TW] OR “Persistent” [TW]
- #8. #6 AND #7
- #9. #5 AND #8
- #10. Filters: Humans
- #11. #9 AND #10
- #12. (Letter\* OR Editorial\* OR Conference\* OR Meeting\* OR Congres\* OR Proceedings[Publication Type]) OR Letter\* OR Editorial\* OR Conference\* OR Meeting\* OR Congres\* OR Proceedings[Title/Abstract]
- #13. #11 NOT #12

**EMBASE (ovid)** (115 ref)

- #1. (renal or kidney).ti,sh,hw,ab,kw,tw.
- #2. denervation.ti,sh,hw,ab,kw,tw.

- #3. “renal denervation”.ti,sh,hw,ab,kw,tw.
- #4. (Systemic or Resistant or Incontrolled or Persistent or Severe).  
ti,sh,hw,ab,kw,tw.
- #5. hypertension.ti,sh,hw,ab,kw,tw.
- #6. 1 and 2
- #7. 3 or 6
- #8. 4 and 5
- #9. 7 and 8
- #10. (Congress or letter or Editorial or Proceedings or Meeting).  
ti,sh,hw,ab,kw,tw.
- #11. 9 not 10
- #12. 11
- #13 Limit 12 to human.

**Web of science (Web of Knowledge) (98 ref.)**

- #1. TS=(Renal or kidney)
- #2. TS=Denervation
- #3. TS=”Renal denervation”
- #4. TS=(Systemic OR Resistant OR Incontrolled OR Persistent OR Severe)
- #5. TS=Hypertension
- #6. #1 and #2
- #7. #3 or #6
- #8. #4 and #5
- #9. #7 and #8
- #10 #9 not #10
- #11 TS=Animal\*
- #12 #11 not #12
- #13 [excluding] document Types=(LETTER OR MEETINGABSTRACT OR NEWSITEM OR EDITORIAL MATERIAL OR PROCEEDINGS PAPER)

**IME Índice Médico Español (0 ref)**

- #1. Renal OR Riñon
- #2. Denervación
- #3. 1 AND 2
- #4. Hipertensión
- #5. Resistente OR Descontrolada OR Systemica OR Persistente OR Severa
- #6. 4 AND 5

### 3. BASES DE DATOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

**Clinicaltrials.gov** (35 ref.):

#1. (Renal OR Kidney) AND Denervation

### 4. INFORMES DE EVALUACIÓN DE LAS AGENCIAS DE TECNOLOGIAS SANITARIAS

**INAHTA** (2 ref)

(Renal OR Kidney) AND Denervation

## Anexo 2. Artículos excluidos

Cita	Causa de exclusión
Prochnau D, Lucas N, Kuehnert H, Figulla HR, Surber R. Catheter-based renal denervation for drug-resistant hypertension by using a standard electrophysiology catheter. <i>EuroIntervention</i> . 2012;7(9):1077-80.	El método de denervación utilizado fue el Marinr(R); Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA y no el Symplicity® Catheter System™ que es el seleccionado en este trabajo.
Mabin T, Sapoval M, Cabane V, Stemmett J, Iyer M. First experience with endovascular ultrasound renal denervation for the treatment of resistant hypertension. <i>EuroIntervention</i> . 2012;8(1):57-61.	El método de denervación utilizado fue el PARADISE TM y no el Symplicity® Catheter System™ que es el seleccionado en este trabajo.
Ertem AG, Ayturk M, Yeter E. Percutaneous renal denervation in patients with resistant hypertension-first experiences in Turkey. <i>Anadolu Kardiyol Derg</i> . 2012 May 23.	En turco.
Voskuil M, Verloop WL, Blankestijn PJ, Agostoni P, Stella PR, Doevendans PA. Percutaneous renal denervation for the treatment of resistant essential hypertension; the first Dutch experience. <i>Neth Heart J</i> . 2011;19(7-8):319-23.	No utiliza el sistema Symplicity® Catheter System™ que es el seleccionado en este trabajo.
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 SYMPPLICITY HTN-3 Trial. <i>Clin Cardiol</i> . 2012 May 9.	Descripción del ensayo Symplicity HTN-3, sin que proporcione resultados clínicos.

## Anexo 3. Clasificación de la calidad de la evidencia científica

Calidad	Nivel	Tipo de diseño	Condiciones de rigurosidad	Magnitud de la recomendación
Buena	I	Metanálisis de ensayos controlados y aleatorizados	No heterogeneidad, calidad de los estudios	Existe adecuada evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología
	II	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra grande	Evaluación del poder estadístico, multicéntrico, calidad del estudio	
Buena-Regular	III	Ensayo controlado, aleatorizado de muestra pequeña	Evaluación del poder estadístico, calidad del estudio	Existe cierta evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología
	IV	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles coincidentes en el tiempo, multicéntrico, calidad del estudio	
Regular	V	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles históricos, calidad del estudio	
	VI	Estudios de cohorte	Multicéntrico, apareamiento, calidad del estudio	
	VII	Estudios de casos y controles	Multicéntrico, calidad del estudio	
Mala	VIII	Serie clínicas no controladas Estudios descriptivos Comités de expertos	Multicéntrico	Existe insuficiente evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología
	IX	Anécdotas o casos únicos		

Fuente: Jovell y Navarro-Rubio, 1995 (35).

# Anexo 4. Tablas de evidencia

Estudio	Resultados	Seguimiento y efectos adversos																											
<p><b>Cita:</b> Krum et al. (2009).</p> <p><b>Diseño:</b> Serie de casos prospectiva. Estudio preliminar (<i>proof-of-principle trial</i>).</p> <p><b>Declaración de intereses:</b> Financiado por Ardian. Un autor trabaja en la compañía que financió el ensayo y otro recibió honorarios como consultor.</p> <p><b>Lugar y periodo de realización:</b> Cinco centros de Australia y Europa. Entre Junio 2007 a Noviembre 2008.</p> <p><b>Participantes:</b> Pacientes con HTA resistente. n = 50; Edad: 58 años; Sexo: 58% hombres; 32% (16/50) tenían DM 2, 22% (11/50) enfermedad coronaria, número medio de fármacos, 4,7; 94% (47/50) tomaban IECA o bloqueadores de la angiotensina II, 78% (39/50) betabloqueantes, 72% (36/50) calcioantagonistas, 16% (8/50) vasodilatadores y el 92% (46/50) diuréticos.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> Pacientes con HTA resistente definida como PAS <math>\geq</math> 160 a pesar de tratamiento con al menos tres fármacos antihipertensivos (uno de ellos, diurético) o intolerancia a la medicación. Mayores de 18 años, no embarazo, no HTA secundaria conocida, tasa de filtración glomerular estimada <math>\geq</math> 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> DM tipo 1, enfermedad valvular cardíaca importante, portador de marcapasos o desfibrilador implantable, en tratamiento con clonidina, moxonidina, rilmenidina o warfarina, anomalías renovasculares (incluyendo estenosis renal grave, stent renal previo o angioplastia o arterias renales dobles conocidas).</p> <p><b>Técnica:</b> Denervación simpática renal mediante radiofrecuencia percutánea por catéter. Mediana tiempo: técnica: 38 min (IQ 34-48).</p>	<p>Número de pacientes analizados: 45 (5 fueron excluidos por razones anatómicas, pero fueron seguidos hasta el final de estudio).</p> <table border="1" data-bbox="299 484 640 1212"> <thead> <tr> <th colspan="3">Reducción de PA ambulatoria (IC 95% )</th> </tr> <tr> <th>Inicial</th> <th>Sin censurar</th> <th>Censurados*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>177<math>\pm</math>20/101<math>\pm</math>15 (n=45)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Reducción media de la PA</th> </tr> <tr> <td><b>1 mes</b></td> <td>-14<math>\pm</math>4/-10<math>\pm</math>3 (n=41)</td> <td>-14<math>\pm</math>4/-10<math>\pm</math>3</td> </tr> <tr> <td><b>3 meses</b></td> <td>-21<math>\pm</math>7/-10<math>\pm</math>4 (n=39)</td> <td>-22<math>\pm</math>7/-11<math>\pm</math>4</td> </tr> <tr> <td><b>6 meses</b></td> <td>-22<math>\pm</math>10/-11<math>\pm</math>5 (n=26)</td> <td>-22<math>\pm</math>7/-10<math>\pm</math>4</td> </tr> <tr> <td><b>9 meses</b></td> <td>-24<math>\pm</math>9/-11<math>\pm</math>5 (n=20)</td> <td>-26<math>\pm</math>7/-11<math>\pm</math>5</td> </tr> <tr> <td><b>12 meses</b></td> <td>-27<math>\pm</math>16/-17<math>\pm</math>11 (n=9)</td> <td>-28<math>\pm</math>22/-17<math>\pm</math>18</td> </tr> </tbody> </table> <p>*aquellos en los que se incrementó la medicación</p> <p>Repeticidas ANOVA mostraron una reducción significativa tras el procedimiento, tanto de la PA sistólica como diastólica (p = 0.026 sistólica y p = 0.027, diastólica). En cada punto de seguimiento, tanto la PAS como la PAD fueron menores significativamente con p &lt; 0.001, excepto a los 12 meses con una p = 0.02 para la PAD.</p> <p>Los 5 pacientes no elegibles para el procedimiento tuvieron un incremento medio de +3/-2, +2/+3, +14/+9, y +26/+17 mm Hg a 1, 3, 6, y 9 meses de seguimiento.</p> <p><b>Monitoreización ambulatoria de la PA durante 24 horas (en 12 pacientes de 1 centro)</b></p> <p><b>Cambio desde situación basal hasta los 30 días:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respondedores (n=9): -11 mm Hg (IC 95%, 7) (las medidas de PA ambulatorias en estos pacientes fue -27 mm Hg).</li> <li>• No respondedores (n=3): 10 mm Hg (IC 95%, 16) (las medidas de PA ambulatorias en estos pacientes fue 3 mm Hg).</li> </ul> <p>Correlación entre PA ambulatoria y MAPA: r<sup>2</sup> = 0.62 (p = 0.002)</p> <p><b>Tasa de excedente de noradrenalina (n=10):</b> Reducción media del 47% (IC 95%: 28-65%) desde el inicio del procedimiento hasta 15-30 días posteriores. La tasa de excedente de noradrenalina se determinó debido a que el drenaje venoso de noradrenalina de un órgano es proporcional a la actividad simpática, proveyendo una medida de la actividad simpática cuando no es posible o es difícil realizar una microneurografía.</p> <p><b>Función renal (25 pacientes)</b> FG (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): inicial: 79 <math>\pm</math> 21; 6 meses: 83 <math>\pm</math> 25. El FG se incrementó <math>\geq</math> 20% en 6 pacientes, mientras que en uno se redujo más de un 20% (asociado a una caída significativa de la PAS, por debajo de 70 mm Hg).</p>	Reducción de PA ambulatoria (IC 95% )			Inicial	Sin censurar	Censurados*		177 $\pm$ 20/101 $\pm$ 15 (n=45)	-	Reducción media de la PA			<b>1 mes</b>	-14 $\pm$ 4/-10 $\pm$ 3 (n=41)	-14 $\pm$ 4/-10 $\pm$ 3	<b>3 meses</b>	-21 $\pm$ 7/-10 $\pm$ 4 (n=39)	-22 $\pm$ 7/-11 $\pm$ 4	<b>6 meses</b>	-22 $\pm$ 10/-11 $\pm$ 5 (n=26)	-22 $\pm$ 7/-10 $\pm$ 4	<b>9 meses</b>	-24 $\pm$ 9/-11 $\pm$ 5 (n=20)	-26 $\pm$ 7/-11 $\pm$ 5	<b>12 meses</b>	-27 $\pm$ 16/-17 $\pm$ 11 (n=9)	-28 $\pm$ 22/-17 $\pm$ 18	<p><b>Porcentaje de pacientes no respondedores</b> Se consideró respondedor a aquel paciente con una reducción <math>\geq</math> 10 mm Hg en su PAS. Un 13% (6/45) de pacientes tuvieron reducciones de la PAS menores de 10 mm Hg y fueron considerados como no respondedores. De aquellos que respondieron, un análisis univariante no mostró asociación entre una reducción <math>\geq</math> 10 mm Hg en la PA y diferentes características de los pacientes o número de ablaciones.</p> <p><b>Seguimiento:</b> Se realizó al mes, 3, 6, 9, y 12 meses. Dos pacientes se perdieron entre los 3 y 6 meses. A los 10 primeros pacientes se les realizó la denervación de la segunda arteria renal al mes de la primera. La angiografía renal se utilizó antes e inmediatamente después del procedimiento. A los 10 primeros pacientes se les realizó una tercera angiografía a las 2 semanas y a los 8 siguientes a 1 mes. A los últimos 27 pacientes no se les realizó la angiografía hasta los 6 meses de seguimiento, momento en que se les realizó a todos. A pesar de las instrucciones, 9 pacientes incrementaron el tratamiento farmacológico durante el seguimiento (5 de ellos con una reducción <math>\geq</math> 10 mm Hg en la PAS antes del cambio de medicación) y a 4 pacientes se les redujo de 4 a 3 fármacos (1 de ellos era un no-responder mientras que los otros tenían un óptimo control de la PA).</p> <p><b>Complicaciones:</b> Todos los pacientes refirieron dolor abdominal difuso, no irradiado, durante el procedimiento que requirió la administración de narcóticos y sedantes, no persistiendo tras finalizar la radiofrecuencia. No complicaciones en 43 de 45 pacientes. Se observó: Un caso de disección de la arteria renal tras la inserción del catéter y antes de administrar la radiofrecuencia. Requirió colocación de stent renal y excluir el tratamiento, no observándose secuelas posteriores. • Un caso de pseudoaneurisma en el lugar de acceso femoral tratado con éxito con antibióticos y analgésicos. • No se observó estenosis de la arteria renal u otras anomalías en el seguimiento con angiografía (14-30 días, n = 18) o en angiografía por RMN a los 6 meses del procedimiento (n = 14).</p>
Reducción de PA ambulatoria (IC 95% )																													
Inicial	Sin censurar	Censurados*																											
	177 $\pm$ 20/101 $\pm$ 15 (n=45)	-																											
Reducción media de la PA																													
<b>1 mes</b>	-14 $\pm$ 4/-10 $\pm$ 3 (n=41)	-14 $\pm$ 4/-10 $\pm$ 3																											
<b>3 meses</b>	-21 $\pm$ 7/-10 $\pm$ 4 (n=39)	-22 $\pm$ 7/-11 $\pm$ 4																											
<b>6 meses</b>	-22 $\pm$ 10/-11 $\pm$ 5 (n=26)	-22 $\pm$ 7/-10 $\pm$ 4																											
<b>9 meses</b>	-24 $\pm$ 9/-11 $\pm$ 5 (n=20)	-26 $\pm$ 7/-11 $\pm$ 5																											
<b>12 meses</b>	-27 $\pm$ 16/-17 $\pm$ 11 (n=9)	-28 $\pm$ 22/-17 $\pm$ 18																											

Estudio	Resultados	Seguimiento y efectos adversos																											
<p><b>Cita:</b> Symplcity HTN-1 Investigators (2011)</p> <p><b>Diseño:</b> Serie de casos prospectiva. Estudio preliminar (<i>proof-of-principle trial</i>).</p> <p><b>Ámbito:</b> 19 centros de Europa, Australia y USA.</p> <p><b>Declaración de intereses:</b> Financiado por Ardian, responsable del diseño y fabricación del catéter. Tres autores trabajaban en Ardian. El resto de autores recibieron honorarios por incluir pacientes en el estudio.</p> <p><b>Período de realización:</b> Junio de 2007 a mayo de 2010.</p> <p><b>Participantes:</b> N=153. Edad media: 57 ± 11 años, 39% mujeres, DM2: 31%, 22% enfermedad coronaria, FG: 83 ± 20, PAS: 176/98 ± 17/15; n° fármacos: 5.1 ± 1.4; 91% IECA o bloqueadores de angiotensina II, 82% de betabloqueadores, 75% de calcioantagonistas, 19% de vasodilatadores y 95% de diuréticos.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> Pacientes entre 18 y 85 años con HTA resistente al tratamiento (PAS ≥ 160 mm Hg con tratamiento con ≥ 3 fármacos antihipertensivos (uno de ellos un diurético). No embarazo ni causa secundaria de la HTA.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Pacientes con FGe &lt;45 ml/miniv/1,73 m<sup>2</sup>, DM1 tipo 1, causa secundaria de HTA, apnea de sueño, enfermedad renal crónica, anomalía renovascular significativa (como estenosis renal importante, poca longitud de la arteria renal principal o varias arterias renales principales).</p>	<p><b>Intervención:</b> Se introdujo el catéter Symplcity por vía endovascular estándar hasta la arteria renal y se conectó a un generador de radiofrecuencia, administrando de cuatro a seis descargas de baja intensidad de radiofrecuencia en cada arteria renal principal. A los 10 primeros pacientes se les realizó la denervación de la segunda arteria renal al mes de la primera. Los siguientes recibieron la denervación bilateral en una sola sesión. Se realizó una angiografía renal antes e inmediatamente después del procedimiento.</p> <p><b>Cambios en el diseño:</b> A pesar de las instrucciones, 27 pacientes redujeron el número de fármacos y 18 lo incrementaron (10 de ellos con reducciones de la PA), aunque el número total de fármacos no cambió significativamente (de 5,1 a 5,0, p=0,11).</p> <p><b>Reducción de PA ambulatoria</b> El 92% de los pacientes redujeron la PA ≥ 10 mm Hg.</p> <table border="1" data-bbox="444 633 614 1348"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sin censurar</th> <th>Censurados*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Inicial</b></td> <td>176±17 98±15 (n=153)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align:center"><b>Reducción media de la PA</b></td> </tr> <tr> <td><b>1 mes</b></td> <td>20/10 (n=138)</td> <td>20/10 (n=134)</td> </tr> <tr> <td><b>3 meses</b></td> <td>24/11 (n=135)</td> <td>24/11 (n=127)</td> </tr> <tr> <td><b>6 meses</b></td> <td>25/11 (n=86)</td> <td>25/11 (n=75)</td> </tr> <tr> <td><b>12 meses</b></td> <td>23/11 (n=64)</td> <td>23/11 (n=52)</td> </tr> <tr> <td><b>18 meses</b></td> <td>26/14 (n=36)</td> <td>26/14 (n=29)</td> </tr> <tr> <td><b>24 meses</b></td> <td>32/14 (n=18)</td> <td>30/14 (n=13)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*aquellos en los que se incrementó la medicación.</p> <p>En cada punto de seguimiento, tanto la PAS como la PAD fueron menores significativamente con p &lt; 0,0001, excepto a los 24 meses con una p = 0,002 (utilizando ANOVA y comparación por pares).</p> <p><b>Predictores de la respuesta de la PA</b> Un análisis multivariante mostró como factores predictores independientes de la respuesta de la PAS, elevados valores basales de la PAS (p &lt; 0,0001) y uso de agentes simpaticolíticos (p = 0,018).</p>		Sin censurar	Censurados*	<b>Inicial</b>	176±17 98±15 (n=153)	-	<b>Reducción media de la PA</b>			<b>1 mes</b>	20/10 (n=138)	20/10 (n=134)	<b>3 meses</b>	24/11 (n=135)	24/11 (n=127)	<b>6 meses</b>	25/11 (n=86)	25/11 (n=75)	<b>12 meses</b>	23/11 (n=64)	23/11 (n=52)	<b>18 meses</b>	26/14 (n=36)	26/14 (n=29)	<b>24 meses</b>	32/14 (n=18)	30/14 (n=13)	<p><b>Seguimiento:</b> A 1, 3, 6, 12, 18 y 24 meses. Nueva angiografía renal a los 14-30 días tras el procedimiento. Dos pacientes se retiraron del seguimiento entre los 3 y 6 meses.</p> <p><b>Complicaciones del procedimiento</b> 10% de los pacientes (15/153) presentaron bradicardia durante el procedimiento (controlada con atropina).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 caso de disección de la arteria renal antes de administrar la radiofrecuencia, necesitó un stent y suspender el procedimiento. Sin secuelas posteriores.</li> <li>3 casos de pseudoaneurisma/hematoma en el lugar de acceso femoral en pacientes tratados con una guía 8F. Fueron tratados con éxito sin posteriores secuelas.</li> <li><b>Seguridad de la vasculatura renal</b> Tras la denervación se observaron pequeñas irregularidades renales focales atribuidas a espasmo o edema, aunque no limitaron el flujo. No se observó estenosis de la arteria renal u otras anomalías en el seguimiento con angiografía (14-30 días, n = 20) o en angiografía por RMN, angioTAC o ecografía dúplex a los 6 meses del procedimiento (n = 81).</li> </ul> <p>En los 10 pacientes con seguimiento a 2 años, 5 habían añadido espiromolactona u otro diurético tras el primer año de seguimiento. En ellos, el FGe varió -7,8 ml/miniv/1,73m<sup>2</sup>.</p> <p><b>Hipertensión postural y edema</b> Ninguno de ellos tuvo hipertensión ortostática sintomática, 6 presentaron mareos transitorios a lo largo del estudio (aunque ninguno perdió el conocimiento). Tres presentaron edema con fovea relacionado con ajuste de la medicación.</p> <p><b>Dolor</b> Un paciente presentó dolor en el flanco, bilateral sin ser identificado el origen. Tres pacientes presentaron dolor en el flanco o en tosa renal intermitente o transitorio que se resolvió en algunos casos sin analgésicos.</p> <p><b>Muerte</b> Dos pacientes murieron durante el período de seguimiento, pero sin relación con el procedimiento: 1 paciente con enfermedad coronaria conocida murió de un IAM (se suspendió el clopidogrel tras un episodio de AIT, que se creyó secundario a FA con respuesta ventricular rápida). 1 paciente con enfermedad gastrointestinal y bypass coronario presentó muerte súbita.</p> <p><b>Solapamiento de pacientes:</b> Debido a la coincidencia de las fechas de realización de los estudios, es probable que los pacientes del estudio de Krum et al (2009) hayan sido incluidos en este estudio. No está claro si los pacientes del grupo tratamiento del Symplcity HTN-2 fueron incluidos aquí.</p>
	Sin censurar	Censurados*																											
<b>Inicial</b>	176±17 98±15 (n=153)	-																											
<b>Reducción media de la PA</b>																													
<b>1 mes</b>	20/10 (n=138)	20/10 (n=134)																											
<b>3 meses</b>	24/11 (n=135)	24/11 (n=127)																											
<b>6 meses</b>	25/11 (n=86)	25/11 (n=75)																											
<b>12 meses</b>	23/11 (n=64)	23/11 (n=52)																											
<b>18 meses</b>	26/14 (n=36)	26/14 (n=29)																											
<b>24 meses</b>	32/14 (n=18)	30/14 (n=13)																											
	<table border="1" data-bbox="1043 633 1169 1348"> <thead> <tr> <th colspan="3"><b>Cambio de la función renal</b></th> </tr> <tr> <th></th> <th>Inicial</th> <th>6 meses (n=102)</th> <th>12 meses (n=64)</th> <th>24 meses (n=10)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FG (ml/miniv 1,73 m<sup>2</sup>)</td> <td>83 (SD 20)</td> <td>-0,1 (IC 95% -4,3 a 1,1)</td> <td>-2,9 (IC 95% -6,2 a 0,3)</td> <td>-16</td> </tr> </tbody> </table>	<b>Cambio de la función renal</b>				Inicial	6 meses (n=102)	12 meses (n=64)	24 meses (n=10)	FG (ml/miniv 1,73 m <sup>2</sup> )	83 (SD 20)	-0,1 (IC 95% -4,3 a 1,1)	-2,9 (IC 95% -6,2 a 0,3)	-16															
<b>Cambio de la función renal</b>																													
	Inicial	6 meses (n=102)	12 meses (n=64)	24 meses (n=10)																									
FG (ml/miniv 1,73 m <sup>2</sup> )	83 (SD 20)	-0,1 (IC 95% -4,3 a 1,1)	-2,9 (IC 95% -6,2 a 0,3)	-16																									

Estudio	Resultados	Seguimiento y efectos adversos																																																		
<p><b>Cita:</b> Symplivity HTN-2 Investigators (2010)</p> <p><b>Diseño:</b> Ensayo clínico aleatorizado y controlado.</p> <p><b>Asignación:</b> Aleatorización en proporción 1:1 con sobres cerrados en cada centro clínico, no estratificada.</p> <p><b>Enmascaramiento:</b> No enmascaramado.</p> <p><b>Ámbito:</b> 24 centros de Europa, Australia y Nueva Zelanda.</p> <p><b>Declaración de intereses:</b> Diseñado y financiado por Ardian (adquirido por Medtronic), responsable del diseño y fabricación del catéter. Cuatro de los autores recibieron honorarios como consultores o becarios de investigación de Ardian y de otras compañías. Otro autor trabaja en la compañía que financió el ensayo.</p> <p><b>Período de realización:</b> Junio de 2009 a enero de 2010.</p> <p><b>Participantes:</b> 106 de 190 pacientes iniciales (56%) fueron aleatorizados al grupo de denervación renal (n = 52) o al grupo control (n = 54).</p> <p>Características basales similares entre grupos: edad media: 58 ± 12 años, 42% mujeres, IMC: 31 ± 5, FG: 81 ± 20, PAS: 178 ± 17, PAD: 97 ± 16, fármacos antihipertensivos: 5,2 ± 1,6.</p> <p><b>Pérdidas:</b> Tres pacientes en cada grupo se retiraron del seguimiento antes de los 6 meses, por lo que solo se analizaron 49 pacientes en el grupo de denervación renal y 51 en el control.</p>	<p><b>Criterios de inclusión:</b> Pacientes entre 18 y 85 años con HTA resistente al tratamiento (PAS ≥ 160 mm Hg (o a 150 mm Hg en presencia de DM2), a tratamiento con ≥ 3 fármacos antihipertensivos y sin cambios en la medicación en las 2 semanas previas al tratamiento.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Pacientes con FGe &lt;45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, DM tipo 1, contraindicación para la realización de RMN, enfermedad valvular cardíaca importante, embarazo o planificación de embarazo durante el estudio, antecedentes de evento coronario o ictus en los seis meses previos.</p> <p><b>Intervención:</b></p> <table border="1" data-bbox="400 533 929 1352"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación renal (n = 49)</th> <th>p</th> <th>Control (n = 51)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pa. inicial</td> <td>PAS 178 ± 18 PAD 97 ± 16</td> <td></td> <td>PAS 178 ± 16 PAD 98 ± 17</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cambio inicio-6<sup>o</sup> mes en PAS/PAD mm Hg (DE) en consulta</td> <td>-32±23 -12±11</td> <td>0,0001 0,0001</td> <td>+1±21 0±10</td> <td>0,77 0,83</td> </tr> <tr> <td>Variabes secundarias</td> <td>Denervación renal (n = 32)</td> <td></td> <td>Control (n = 40)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cambio inicio-6<sup>o</sup> mes en PA mm Hg (DE) por AMPA</td> <td>-20±17 -12±11</td> <td>+2±13 0±7</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cambio inicio-6<sup>o</sup> mes en PA mm Hg (DE) por MAPA</td> <td>-11±15 -7±11</td> <td>0,006 0,014</td> <td>Control (n = 25) -3±19 -1±12</td> <td>p 0,51 0,75</td> </tr> <tr> <td>Descenso &gt; 10 mm Hg en PAS a 6 meses (%)</td> <td>Denervación renal (n = 49)</td> <td></td> <td>Control (n = 51)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>RR (IC 95%)</td> <td>41±84</td> <td>18±35</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>NNT</td> <td>0,42 (0,29 a 0,62)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>3 (2 a 4)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Antes de la aleatorización, se comprobó normalidad de la anatomía de la arteria renal con Doppler renal, angio-TC, angio-RM o angiografía renal. Fueron excluidos aquellos pacientes con estenosis de arteria renal hemodinámicamente significativa, procedimientos de revascularización renal previa o anatomía de la arteria renal que comprometiera el tratamiento (diámetro &lt;4 mm, longitud &gt;20 mm o más de una arteria principal). Se introdujo el catéter Symplicity por vía endovascular estándar hasta la arteria renal y se conectó a un generador de radiofrecuencia, administrando de cuatro a seis descargas de baja intensidad de radiofrecuencia en cada arteria renal principal. Se administró heparina, así como ansiolíticos y narcóticos intravenosos para el control del dolor difuso visceral asociado con el procedimiento.</p> <p><b>Variables de resultado:</b> Principal: cambios en la PAS ambulatoria desde la visita basal al 6<sup>o</sup> mes. Secundarias: seguridad del procedimiento a corto y medio plazo, (este último definido como descenso del FGe &gt;25% o una nueva estenosis &gt;60% confirmada por angiografía), evento cardiovascular o renal, reducción en &gt;10 mm Hg de PAS, y cambios en PA medidas por MAPA o por AMPA.</p>		Denervación renal (n = 49)	p	Control (n = 51)	p	Pa. inicial	PAS 178 ± 18 PAD 97 ± 16		PAS 178 ± 16 PAD 98 ± 17		Cambio inicio-6 <sup>o</sup> mes en PAS/PAD mm Hg (DE) en consulta	-32±23 -12±11	0,0001 0,0001	+1±21 0±10	0,77 0,83	Variabes secundarias	Denervación renal (n = 32)		Control (n = 40)		Cambio inicio-6 <sup>o</sup> mes en PA mm Hg (DE) por AMPA	-20±17 -12±11	+2±13 0±7			Cambio inicio-6 <sup>o</sup> mes en PA mm Hg (DE) por MAPA	-11±15 -7±11	0,006 0,014	Control (n = 25) -3±19 -1±12	p 0,51 0,75	Descenso > 10 mm Hg en PAS a 6 meses (%)	Denervación renal (n = 49)		Control (n = 51)		RR (IC 95%)	41±84	18±35			NNT	0,42 (0,29 a 0,62)					3 (2 a 4)				<p><b>Seguimiento:</b> A 1, 3 y 6 meses de la aleatorización. Incluyó registro de efectos adversos y de medicación. De forma basal y a los seis meses se determinó la creatinina, cistatina C, cociente albúmina / creatinina en micción espontánea y se monitorizó la MAPA durante 24 horas. A los 6 meses, el objetivo de una PAS &lt;140 mm Hg se obtuvo en el 39% de los pacientes sometidos a denervación renal y solamente en el 6% del grupo control (p &lt;0,001). No se permitió modificar el tratamiento antihipertensivo basal, excepto bajo indicación médica por cambios en las cifras de PA asociados con signos y/o síntomas. Los fármacos retirados o añadidos lo fueron a discreción de cada investigador responsable. Dos semanas antes de la visita final a los seis meses, los pacientes completaron un AMPA (media de tres registros, dos veces al día) y un diario del cumplimiento del tratamiento. A los seis meses se repitieron el Doppler renal y la angio-TC o la angio-RM sólo si el Doppler era anormal.</p> <p><b>Medicación:</b> Diez (20%) de los 49 paciente sometidos a denervación renal precisaron reducción de fármacos antes de alcanzar el 6<sup>o</sup> mes frente a tres (6%) de los 51 controles (p = 0,04). Cuatro (8%) precisaron un aumento frente a seis (12%) del grupo control (p = 0,74).</p> <p><b>Efectos adversos:</b> No se registraron complicaciones importantes relacionadas con el procedimiento, excepto: un pseudoaneurisma de la arteria femoral tras su cateaterización, resuelto con compresión manual, una hipotensión sintomática posprocedimiento que precisó reducción de fármacos antihipertensivos, una infección urinaria no complicada, un ingreso prolongado para estudio de parésias y un dolor lumbar que se resolvió con tratamiento analgésico. Siete (13%) de los pacientes sometidos a denervación renal presentaron bradicardia durante el procedimiento que precisó la administración puntual de atropina, sin secuelas posteriores. No se detectaron cambios en el cociente albúmina/creatinina, ni en la función renal estimada por creatinina sérica. FGe y cistatina C entre el valor basal y a los seis meses en ninguno de los grupos, aunque dos pacientes del grupo de denervación y tres controles tuvieron un descenso &gt;25% del FGe (ninguno &gt;50%). En los controles de imagen realizados a los seis meses a los pacientes sometidos a denervación renal (43/49), sólo un paciente presentó progresión de una lesión aterosclerótica que no se encontró en donde se administraron las descargas de radiofrecuencia, ni precisó revascularización. No se observaron diferencias en los eventos cardiovasculares en los seis meses de seguimiento. Hubo 5 admisiones por urgencias hipertensivas (3 en el grupo de denervación y dos en el control). Se observaron además 3 cuadros de AIT (uno en el grupo de denervación y dos en el control), necesidad de stent coronario por angina (uno en cada grupo), una crisis hipertensiva por cese de la medicación y un cuadro de hipotensión en el grupo de denervación.</p>
	Denervación renal (n = 49)	p	Control (n = 51)	p																																																
Pa. inicial	PAS 178 ± 18 PAD 97 ± 16		PAS 178 ± 16 PAD 98 ± 17																																																	
Cambio inicio-6 <sup>o</sup> mes en PAS/PAD mm Hg (DE) en consulta	-32±23 -12±11	0,0001 0,0001	+1±21 0±10	0,77 0,83																																																
Variabes secundarias	Denervación renal (n = 32)		Control (n = 40)																																																	
Cambio inicio-6 <sup>o</sup> mes en PA mm Hg (DE) por AMPA	-20±17 -12±11	+2±13 0±7																																																		
Cambio inicio-6 <sup>o</sup> mes en PA mm Hg (DE) por MAPA	-11±15 -7±11	0,006 0,014	Control (n = 25) -3±19 -1±12	p 0,51 0,75																																																
Descenso > 10 mm Hg en PAS a 6 meses (%)	Denervación renal (n = 49)		Control (n = 51)																																																	
RR (IC 95%)	41±84	18±35																																																		
NNT	0,42 (0,29 a 0,62)																																																			
	3 (2 a 4)																																																			

Estudio	Resultados	Seguimiento y efectos adversos																																																												
<p><b>Cita:</b> Mahfoud et al. (2011).</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio cuasixperimental.</p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar la relación existente entre la actividad simpática y el metabolismo de la glucosa y el papel de la denervación renal terapéutica en pacientes con hipertensión resistente.</p> <p><b>Declaración de intereses:</b> Un autor representa a la empresa fabricante (Ardian/Medtronic) y participó en el diseño, interpretación de los datos y redacción del manuscrito. Cinco autores recibieron financiación gubernamental para la realización del estudio. Todos los autores recibieron honorarios por inclusión de pacientes en el Symplicity HTN-1 o HTN-2.</p> <p><b>Lugar y periodo de realización:</b> Alemania y Australia.</p> <p><b>Entre:</b> marzo de 2009 y mayo de 2010.</p> <p><b>Participantes:</b> Pacientes con HTA resistente. n = 50 (26 incluidos en el Symplicity HTN-2). 37 pacientes fueron asignados al grupo denervación y 13 al control. Edad: 60 años; Sexo: 74% hombres; 40% tenían DM2, número medio de fármacos, 5,6; 94% tomaban IECA o bloqueadores de la angiotensina II, 88% betabloqueantes, 72% calcioantagonistas, 68% simpaticolíticos y el 100% diuréticos.</p>	<p><b>Resultados</b></p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> Pacientes &gt; 18 años con HTA resistente al tratamiento (PAS <math>\geq</math> 160 mm Hg (o a 150 mm Hg en presencia de DM 2), a tratamiento con <math>\geq</math> 3 fármacos antihipertensivos (uno de ellos, diurético) y sin cambios en la medicación en las 2 semanas previas al tratamiento.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Pacientes con FGe <math>&lt;</math>45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, DM tipo 1, enfermedad valvular cardíaca importante, embarazo, antecedentes de evento coronario o ictus en los seis meses previos.</p> <p><b>Técnica:</b> Denervación simpática renal mediante radiofrecuencia percutánea por catéter. Se realizó angiografía renal para confirmar la elegibilidad anatómica.</p> <p>Test de tolerancia a la glucosa: Al inicio y a los 3 meses.</p> <p><b>Medidas de resultado:</b> PAS, PAD, PA media, glucosa en ayunas, péptido C, insulina, hemoglobina glicosilada y niveles de glucosa durante el test de tolerancia a la glucosa.</p> <table border="1" data-bbox="608 475 904 1197"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Grupo denervación (n=37)</th> <th colspan="3">Grupo control (n=13)</th> </tr> <tr> <th>Inicial</th> <th>1 mes</th> <th>3 meses</th> <th>p</th> <th>Inicial</th> <th>1 mes</th> <th>3 meses</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PA sistólica</td> <td>177 <math>\pm</math> 3</td> <td>-28 <math>\pm</math> 2</td> <td>-32 <math>\pm</math> 4</td> <td>&lt;0,001</td> <td>184 <math>\pm</math> 6</td> <td>-8</td> <td>-5</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>PA diastólica</td> <td>96 <math>\pm</math> 6</td> <td>-10 <math>\pm</math> 2</td> <td>-12 <math>\pm</math> 2</td> <td>&lt;0,001</td> <td>94 <math>\pm</math> 4</td> <td>-4</td> <td>-3</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Glucosa ayunas</td> <td>118 <math>\pm</math> 3</td> <td>-</td> <td>-9,4</td> <td>=0,039</td> <td>129 <math>\pm</math> 12</td> <td>-</td> <td>+0,9</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Insulina ayunas</td> <td>21 <math>\pm</math> 3</td> <td>-</td> <td>-11,6</td> <td>=0,006</td> <td>15 <math>\pm</math> 4</td> <td>-</td> <td>+0,5</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Péptido C</td> <td>5,3 <math>\pm</math> 0,6</td> <td>-</td> <td>-2,3</td> <td>=0,002</td> <td>3,9 <math>\pm</math> 0,4</td> <td>-</td> <td>+0,2</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tres pacientes (9%) fueron no respondedores (reducción de PAS &lt; 10 mm Hg).</p>		Grupo denervación (n=37)			Grupo control (n=13)			Inicial	1 mes	3 meses	p	Inicial	1 mes	3 meses	p	PA sistólica	177 $\pm$ 3	-28 $\pm$ 2	-32 $\pm$ 4	<0,001	184 $\pm$ 6	-8	-5	NS	PA diastólica	96 $\pm$ 6	-10 $\pm$ 2	-12 $\pm$ 2	<0,001	94 $\pm$ 4	-4	-3	NS	Glucosa ayunas	118 $\pm$ 3	-	-9,4	=0,039	129 $\pm$ 12	-	+0,9	NS	Insulina ayunas	21 $\pm$ 3	-	-11,6	=0,006	15 $\pm$ 4	-	+0,5	NS	Péptido C	5,3 $\pm$ 0,6	-	-2,3	=0,002	3,9 $\pm$ 0,4	-	+0,2	NS	<p><b>Seguimiento:</b> A 3 meses.</p> <p><b>Complicaciones:</b> Un pseudoaneurisma en el acceso femoral tratado sin complicaciones.</p> <p><b>Conclusiones:</b> Ecografía dúplex renal a los 3 meses del tratamiento sin anomalías renales.</p> <p>Este estudio demuestra por primera vez que la denervación renal controla la presión arterial y mejora el metabolismo de la glucosa de forma concurrente en pacientes con HTA resistente.</p>
	Grupo denervación (n=37)			Grupo control (n=13)																																																										
	Inicial	1 mes	3 meses	p	Inicial	1 mes	3 meses	p																																																						
PA sistólica	177 $\pm$ 3	-28 $\pm$ 2	-32 $\pm$ 4	<0,001	184 $\pm$ 6	-8	-5	NS																																																						
PA diastólica	96 $\pm$ 6	-10 $\pm$ 2	-12 $\pm$ 2	<0,001	94 $\pm$ 4	-4	-3	NS																																																						
Glucosa ayunas	118 $\pm$ 3	-	-9,4	=0,039	129 $\pm$ 12	-	+0,9	NS																																																						
Insulina ayunas	21 $\pm$ 3	-	-11,6	=0,006	15 $\pm$ 4	-	+0,5	NS																																																						
Péptido C	5,3 $\pm$ 0,6	-	-2,3	=0,002	3,9 $\pm$ 0,4	-	+0,2	NS																																																						

Estudio	Resultados	Seguimiento y efectos adversos																																																																												
<p><b>Cita:</b> Ukena et al. (2011).</p> <p><b>Diseño:</b> Ensayo clínico aleatorizado.</p> <p><b>Objetivo:</b> Investigar el efecto de la denervación renal en la respuesta cardiopulmonar durante el ejercicio en pacientes con HTA resistente.</p> <p><b>Declaración de intereses:</b> Un autor es empleado de Ardian/Medtronic y ha recibido financiación de la empresa y de estamentos gubernamentales. Tres autores han recibido financiación estatal. Dos autores han recibido financiación de Medtronic/Ardian Inc. Un autor es el investigador jefe del ensayo Symplicity HTN-2 y ha recibido financiación para viajes y reuniones. Todos los autores han recibido honorarios por inclusión de pacientes en el Symplicity HTN-1 o HTN-2.</p> <p><b>Lugar y periodo de realización:</b> Alemania y Australia. Entre marzo de 2009 y octubre de 2010.</p> <p><b>Participantes:</b> Pacientes con HTA resistente. n = 46 (28 incluidos en el Symplicity HTN-2 y 18 con los mismos criterios de inclusión y exclusión;</p> <p><b>Asignación:</b> Aleatorización en proporción 1:3. (37 pac. al grupo denervación y 9 al control) No se especifica el método.</p> <p><b>Enmascaramiento:</b> El médico que supervisó el test cardiopulmonar estaba cegado a la aleatorización. Edad: 60 años; Sexo: 70% hombres; 39% tenían DM2, 15% enfermedad coronaria, número medio de fármacos, 5,7; 91% tomaban IECA o bloqueadores de la angiotensina II, 91% betabloqueantes, 80% calcioantagonistas y el 87% diuréticos.</p>	<p><b>Criterios de inclusión:</b> Pacientes entre 18 y 85 años con HTA resistente al tratamiento (PAS <math>\geq</math> 160 mm Hg (o a 150 mm Hg en presencia de DM 2), a tratamiento con <math>\geq</math> 3 fármacos antihipertensivos (uno de ellos, diurético) y sin cambios en las 2 semanas previas al tratamiento.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Pacientes con FGe <math>&lt;45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, DM tipo 1, contraindicación para la realización de RMN, enfermedad valvular cardíaca importante, embarazo o planificación de embarazo durante el estudio, antecedentes de evento coronario o ictus en los seis meses previos.</p> <p><b>Técnica:</b> Denervación simpática renal mediante radiofrecuencia percutánea por catéter. Se realizó Doppler renal, angio-TC, angio-RM o angiografía renal para confirmar la elegibilidad anatómica.</p> <p><b>Test de ejercicio cardiopulmonar:</b> Después de la aleatorización y a los 3 meses.</p> <p><b>Medidas de resultado:</b> Solo se han tenido en cuenta las directamente relacionadas con el objetivo de la revisión.</p> <table border="1" data-bbox="627 296 1072 1215"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Grupo denervación (n=37)</th> <th colspan="3">Grupo control (n=9)</th> </tr> <tr> <th>Inicial</th> <th>3 meses</th> <th><math>\Delta</math></th> <th>p</th> <th>Inicial</th> <th>3 meses</th> <th><math>\Delta</math></th> <th>p</th> <th>P*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS en descanso</td> <td>172 <math>\pm</math> 24</td> <td>141 <math>\pm</math> 21</td> <td>-31 <math>\pm</math> 19</td> <td>&lt;0,0001</td> <td>166 <math>\pm</math> 23</td> <td>166 <math>\pm</math> 25</td> <td>0 <math>\pm</math> 17</td> <td>0,954</td> <td>&lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td>PAD en descanso</td> <td>94 <math>\pm</math> 19</td> <td>85 <math>\pm</math> 16</td> <td>-9 <math>\pm</math> 13</td> <td>&lt;0,0001</td> <td>90 <math>\pm</math> 7</td> <td>89 <math>\pm</math> 9</td> <td>-1 <math>\pm</math> 5</td> <td>0,455</td> <td>&lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td>FC en descanso</td> <td>73 <math>\pm</math> 14</td> <td>69 <math>\pm</math> 11</td> <td>-4 <math>\pm</math> 11</td> <td>0,028</td> <td>74 <math>\pm</math> 9</td> <td>73 <math>\pm</math> 9</td> <td>-1 <math>\pm</math> 8</td> <td>0,782</td> <td>0,360</td> </tr> <tr> <td>PAS tras recuperación 2 min.</td> <td>203 <math>\pm</math> 24</td> <td>174 <math>\pm</math> 20</td> <td>-29 <math>\pm</math> 17</td> <td>&lt;0,0001</td> <td>196 <math>\pm</math> 17</td> <td>201 <math>\pm</math> 14</td> <td>6 <math>\pm</math> 17</td> <td>0,339</td> <td>&lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td>PAD tras recuperación 2 min.</td> <td>99 <math>\pm</math> 16</td> <td>91 <math>\pm</math> 15</td> <td>-8 <math>\pm</math> 15</td> <td>0,002</td> <td>92 <math>\pm</math> 10</td> <td>92 <math>\pm</math> 8</td> <td>-1 <math>\pm</math> 9</td> <td>0,476</td> <td>0,144</td> </tr> <tr> <td>Reducción de FC tras recuperación 1 min.</td> <td>16 <math>\pm</math> 9</td> <td>20 <math>\pm</math> 10</td> <td>4 <math>\pm</math> 7</td> <td>0,009</td> <td>22 <math>\pm</math> 9</td> <td>20 <math>\pm</math> 8</td> <td>-2 <math>\pm</math> 6</td> <td>0,928</td> <td>0,048</td> </tr> </tbody> </table>		Grupo denervación (n=37)			Grupo control (n=9)			Inicial	3 meses	$\Delta$	p	Inicial	3 meses	$\Delta$	p	P*	PAS en descanso	172 $\pm$ 24	141 $\pm$ 21	-31 $\pm$ 19	<0,0001	166 $\pm$ 23	166 $\pm$ 25	0 $\pm$ 17	0,954	<0,0001	PAD en descanso	94 $\pm$ 19	85 $\pm$ 16	-9 $\pm$ 13	<0,0001	90 $\pm$ 7	89 $\pm$ 9	-1 $\pm$ 5	0,455	<0,0001	FC en descanso	73 $\pm$ 14	69 $\pm$ 11	-4 $\pm$ 11	0,028	74 $\pm$ 9	73 $\pm$ 9	-1 $\pm$ 8	0,782	0,360	PAS tras recuperación 2 min.	203 $\pm$ 24	174 $\pm$ 20	-29 $\pm$ 17	<0,0001	196 $\pm$ 17	201 $\pm$ 14	6 $\pm$ 17	0,339	<0,0001	PAD tras recuperación 2 min.	99 $\pm$ 16	91 $\pm$ 15	-8 $\pm$ 15	0,002	92 $\pm$ 10	92 $\pm$ 8	-1 $\pm$ 9	0,476	0,144	Reducción de FC tras recuperación 1 min.	16 $\pm$ 9	20 $\pm$ 10	4 $\pm$ 7	0,009	22 $\pm$ 9	20 $\pm$ 8	-2 $\pm$ 6	0,928	0,048	<p><b>Seguimiento:</b> A 3 meses.</p> <p><b>Complicaciones:</b> No se observaron complicaciones graves en ninguno de los pacientes.</p> <p><b>Conclusiones:</b> Este estudio muestra que la denervación renal reduce la PA en descanso, durante el ejercicio físico y tras recuperación, sin afectar la respuesta cardiopulmonar al ejercicio. Mientras que se mantuvo el incremento de FC durante el ejercicio, las FC en descanso y tras recuperación fueron significativamente menores en el grupo de denervación renal.</p>
	Grupo denervación (n=37)			Grupo control (n=9)																																																																										
	Inicial	3 meses	$\Delta$	p	Inicial	3 meses	$\Delta$	p	P*																																																																					
PAS en descanso	172 $\pm$ 24	141 $\pm$ 21	-31 $\pm$ 19	<0,0001	166 $\pm$ 23	166 $\pm$ 25	0 $\pm$ 17	0,954	<0,0001																																																																					
PAD en descanso	94 $\pm$ 19	85 $\pm$ 16	-9 $\pm$ 13	<0,0001	90 $\pm$ 7	89 $\pm$ 9	-1 $\pm$ 5	0,455	<0,0001																																																																					
FC en descanso	73 $\pm$ 14	69 $\pm$ 11	-4 $\pm$ 11	0,028	74 $\pm$ 9	73 $\pm$ 9	-1 $\pm$ 8	0,782	0,360																																																																					
PAS tras recuperación 2 min.	203 $\pm$ 24	174 $\pm$ 20	-29 $\pm$ 17	<0,0001	196 $\pm$ 17	201 $\pm$ 14	6 $\pm$ 17	0,339	<0,0001																																																																					
PAD tras recuperación 2 min.	99 $\pm$ 16	91 $\pm$ 15	-8 $\pm$ 15	0,002	92 $\pm$ 10	92 $\pm$ 8	-1 $\pm$ 9	0,476	0,144																																																																					
Reducción de FC tras recuperación 1 min.	16 $\pm$ 9	20 $\pm$ 10	4 $\pm$ 7	0,009	22 $\pm$ 9	20 $\pm$ 8	-2 $\pm$ 6	0,928	0,048																																																																					

\*Probabilidad grupo denervación vs grupo control.

Estudio	Resultados	Seguimiento y efectos adversos																								
<p><b>Cita:</b> Witkowski et al. (2011).</p> <p><b>Objetivo:</b> En el estudio se evalúa el efecto de la denervación renal sobre la presión arterial y sobre la evolución de la apnea de sueño en pacientes con hipertensión resistente y apnea obstructiva del sueño comórbida.</p> <p><b>Diseño:</b> Serie de casos (estudio abierto de fase IV no aleatorizado).</p> <p><b>Declaración de intereses:</b> Financiado por Ardian, quien participó en el diseño del estudio, análisis de los datos y revisión final del artículo. Un autor es trabajador de Ardian. Un autor ha sido consultor de empresas de tecnologías sanitarias. Ocho autores han recibido honorarios por inclusión de pacientes en el Symplivity HTN-1.</p> <p><b>Técnica:</b> Denervación simpática renal mediante radiofrecuencia percutánea por catéter.</p> <p><b>Lugar y período de realización:</b> Polonia. No aporta datos de fechas de inclusión.</p> <p><b>Participantes:</b> 13 pacientes con HTA resistente de los que 10 estaban diagnosticados de apnea del sueño (8 con apnea obstructiva y 2 con síndrome mixto de apnea). Sólo se aportan datos de estos 10 pacientes.</p> <p><b>Edad:</b> 49,5 años; <b>Sexo:</b> 70% hombres; <b>IMC:</b> 30,9; <b>nº medio de fármacos:</b> 5,0; 100% (47/50) tomaban IECA o bloqueadores de la angiotensina II, 100% betabloqueantes; 100% diuréticos; 80% calcioantagonistas, 20% vasodilatadores y el 20% fármacos de acción central.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> Pacientes mayores de 18 años con HTA resistente definida como PAS <math>\geq</math> 160 a pesar de tratamiento con al menos tres fármacos antihipertensivos (uno de ellos, diurético) durante al menos 2 semanas antes de la intervención y una titración glomerular estimada <math>\geq</math> 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Fracción de eyección normal y sin signos o síntomas de fallo cardíaco.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> HTA secundaria conocida.</p>	<p><b>Evaluación inicial:</b> Signos vitales, examen físico, analítica sanguínea, medida ambulatoria de la PA (AMPA), ecografía dúplex renal y polisomnografía. Estas pruebas se repitieron a los 3 y 6 meses.</p> <p><b>Reducción de PA ambulatoria</b></p> <table border="1" data-bbox="375 666 514 1197"> <thead> <tr> <th></th> <th>PAS</th> <th>PAD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PA Inicial (media <math>\pm</math> EE)</b></td> <td>174<math>\pm</math>10</td> <td>103<math>\pm</math>13</td> </tr> <tr> <td><b>3 meses (mediana)</b></td> <td>-22 (p&lt;0,01)</td> <td>-6 (p=NS)</td> </tr> <tr> <td><b>6 meses (media <math>\pm</math> EE)</b></td> <td>-32<math>\pm</math>10 (p&lt;0,01)</td> <td>-16<math>\pm</math>12 (p&lt;0,01)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Reducción de Monitorización ambulatoria de la PA (MAPA)</b></p> <table border="1" data-bbox="589 516 719 1197"> <thead> <tr> <th></th> <th>MAPA 24 h</th> <th>MAPA día</th> <th>MAPA noche</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PA Inicial (mediana)</b></td> <td>140 (131-144) 82(79-91)</td> <td>147 (131-151) 87(82-96)</td> <td>128(114-132) 76(69-85)</td> </tr> <tr> <td><b>6 meses (mediana)</b></td> <td>-6 (-4,5,-16,5)</td> <td>-7 (-4,5,-13,5)</td> <td>-8 (-4,-23,5)</td> </tr> </tbody> </table>		PAS	PAD	<b>PA Inicial (media <math>\pm</math> EE)</b>	174 $\pm$ 10	103 $\pm$ 13	<b>3 meses (mediana)</b>	-22 (p<0,01)	-6 (p=NS)	<b>6 meses (media <math>\pm</math> EE)</b>	-32 $\pm$ 10 (p<0,01)	-16 $\pm$ 12 (p<0,01)		MAPA 24 h	MAPA día	MAPA noche	<b>PA Inicial (mediana)</b>	140 (131-144) 82(79-91)	147 (131-151) 87(82-96)	128(114-132) 76(69-85)	<b>6 meses (mediana)</b>	-6 (-4,5,-16,5)	-7 (-4,5,-13,5)	-8 (-4,-23,5)	<p><b>Seguimiento:</b> Se realizó a los 3 y 6 meses. El tratamiento farmacológico no se modificó durante los 6 meses de seguimiento.</p> <p><b>Complicaciones:</b> No se aportan datos sobre complicaciones de la técnica.</p> <p><b>Conclusiones:</b> Nuestros datos muestran que en pacientes con HTA resistente y apnea obstructiva del sueño, la denervación renal causa una reducción sistólica y diastólica de la PA. También se demuestra que durante el período de seguimiento no se produjo una atenuación de la reducción de PA, lo que sugiere que no se ha producido una regeneración nerviosa o el desarrollo de mecanismos contrarreguladores de elevación de la PA.</p>
	PAS	PAD																								
<b>PA Inicial (media <math>\pm</math> EE)</b>	174 $\pm$ 10	103 $\pm$ 13																								
<b>3 meses (mediana)</b>	-22 (p<0,01)	-6 (p=NS)																								
<b>6 meses (media <math>\pm</math> EE)</b>	-32 $\pm$ 10 (p<0,01)	-16 $\pm$ 12 (p<0,01)																								
	MAPA 24 h	MAPA día	MAPA noche																							
<b>PA Inicial (mediana)</b>	140 (131-144) 82(79-91)	147 (131-151) 87(82-96)	128(114-132) 76(69-85)																							
<b>6 meses (mediana)</b>	-6 (-4,5,-16,5)	-7 (-4,5,-13,5)	-8 (-4,-23,5)																							

Estudio	Resultados	Seguimiento y efectos adversos																																										
<p><b>Cita:</b> Brandt et al. (2012).</p> <p><b>Objetivo:</b> Investigar el efecto de la denervación simpática renal sobre la hipertrofia del ventrículo izquierdo y sobre la función sistólica y diastólica en pacientes con hipertensión resistente.</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio cuasixperimental.</p> <p><b>Ámbito:</b> 2 centros de Alemania y Austria.</p> <p><b>Declaración de intereses:</b> Un autor está relacionado con Medtronic (el dispositivo es de Ardian, adquirido por Medtronic), otro autor es consejero de Medtronic y el resto de autores recibieron apoyo científico de Ardian.</p> <p><b>Periodo de realización:</b> Octubre de 2009 a enero de 2011.</p> <p><b>Participantes:</b> 64 pacientes con HTA refractaria, de los que 46 fueron tratados con denervación renal y 18 sirvieron como controles.</p> <p>Los pacientes forman parte o son extensión del Symplivity HTN-2.</p> <p>Características: edad media: 63 ± 10 años. 67% hombres, IMC: 29 ± 3. fármacos antihipertensivos: 4,7 ± 0,5 (98% IECA o bloqueadores de angiotensina II, 98% de betabloqueadores, 87% de calcioantagonistas. Todos los pacientes recibían diuréticos.</p> <p>Pérdidas: No se aportan datos.</p>	<p><b>Criterios de inclusión:</b> Pacientes entre 18 y 85 años con HTA resistente al tratamiento (PAS ≥ 160 mm Hg o a 150 mm Hg en presencia de DM 2), bajo tratamiento con ≥ 3 fármacos antihipertensivos (de los que uno tenía que ser un diurético), sin cambios en la medicación en los 3 meses previos al estudio.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Presentar una causa secundaria de HTA, pacientes con FGe &lt;45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, DM tipo 1, contraindicación para la realización de RMN, enfermedad valvular cardiaca importante, embarazo o planificación de embarazo durante el estudio, antecedentes de evento coronario o ictus en los seis meses previos.</p> <p><b>Intervención:</b> Se comprobó normalidad de la anatomía de la arteria renal con angiografía renal. En la misma sesión se realizó el procedimiento: se introdujo el catéter Symplivity por vía endovascular estándar hasta la arteria renal y se conectó a un generador de radiofrecuencia, administrando de cuatro a seis descargas de baja intensidad de radiofrecuencia en cada arteria renal principal. Se administró heparina, así como ansiolíticos y narcóticos intravenosos para el control del dolor difuso visceral asociado con el procedimiento.</p> <p>A todos los pacientes se les realizó una ecocardiografía transtorácica al inicio, al mes y a los 6 meses del tratamiento.</p> <p><b>Variables de resultado:</b> <b>Cambio en PAS y PAD</b></p> <table border="1" data-bbox="592 706 730 1274"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación renal (n=46)</th> <th>Controles (n=18)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Inicial</b></td> <td>181 ± 18/96 ± 10</td> <td>185 ± 22/98 ± 14</td> </tr> <tr> <td><b>1 mes</b></td> <td>158 ± 18/87 ± 11</td> <td>182 ± 26/98 ± 13</td> </tr> <tr> <td><b>6 meses</b></td> <td>153 ± 22/87 ± 13</td> <td>183 ± 25/100 ± 16</td> </tr> </tbody> </table> <p>La denervación redujo significativamente la PA a uno (p&lt;0,001/0,001) y 6 meses (p&lt;0,001/0,014), mientras que no cambió en el grupo control.</p> <p>Tras la denervación, el número de fármacos se redujo en 7 pacientes (15%), resultando en una media de 4,5±1,6 a los 6 meses versus 4,7±1,5 al inicio (p=0,402). En otros 8 pacientes (17%) se redujo la dosis de al menos un fármaco. En el grupo control, el número y dosis de fármacos permaneció inalterable.</p> <p><b>Espesor medio del tabique interventricular</b></p> <table border="1" data-bbox="882 873 1071 1274"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación renal (n=46)</th> <th>Controles (n=18)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Inicial</b></td> <td>14,1±1,9 mm</td> <td>14,2±1,9 mm</td> </tr> <tr> <td><b>1 mes</b></td> <td>13,4±2,1 mm</td> <td>14,2±1,6 mm</td> </tr> <tr> <td><b>6 meses</b></td> <td>12,5±1,4 mm</td> <td>14,2±1,9 mm</td> </tr> <tr> <td><b>p</b></td> <td>0,007</td> <td>0,815</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Índice de masa del ventrículo izquierdo:</b></p> <table border="1" data-bbox="882 409 1071 819"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación renal (n=46)</th> <th>Controles (n=18)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Inicial</b></td> <td>112,4±33,9 g/m<sup>2</sup></td> <td>114,8±41,6 g/m<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td><b>1 mes</b></td> <td>103,6±30,5 g/m<sup>2</sup></td> <td>115,3±23,3 g/m<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td><b>6 meses</b></td> <td>94,9±29,8 g/m<sup>2</sup></td> <td>118,7±30,1 g/m<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td><b>p</b></td> <td>&lt;0,001</td> <td>0,634</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Cociente E/E' del doppler tisular sobre el anillo mitral lateral:</b> disminuyó de 9,9±4,0 a 7,9±2,2 a 1 mes y 7,4±2,7 a los 6 meses (p&lt;0,001) (indica la reducción de las presiones de llenado del VI).</p> <p><b>Tiempo de relajación isovolumétrica:</b> se acortó de 109,1±21,7 ms a 85,6±24,4 ms a los 6 meses, p&lt;0,002.</p> <p><b>Fracción de eyección:</b> aumentó de 63,1±8,1% a 70,1±11,5% a los 6 meses (p&lt;0,001). No se obtuvieron cambios significativos en los pacientes control.</p>		Denervación renal (n=46)	Controles (n=18)	<b>Inicial</b>	181 ± 18/96 ± 10	185 ± 22/98 ± 14	<b>1 mes</b>	158 ± 18/87 ± 11	182 ± 26/98 ± 13	<b>6 meses</b>	153 ± 22/87 ± 13	183 ± 25/100 ± 16		Denervación renal (n=46)	Controles (n=18)	<b>Inicial</b>	14,1±1,9 mm	14,2±1,9 mm	<b>1 mes</b>	13,4±2,1 mm	14,2±1,6 mm	<b>6 meses</b>	12,5±1,4 mm	14,2±1,9 mm	<b>p</b>	0,007	0,815		Denervación renal (n=46)	Controles (n=18)	<b>Inicial</b>	112,4±33,9 g/m <sup>2</sup>	114,8±41,6 g/m <sup>2</sup>	<b>1 mes</b>	103,6±30,5 g/m <sup>2</sup>	115,3±23,3 g/m <sup>2</sup>	<b>6 meses</b>	94,9±29,8 g/m <sup>2</sup>	118,7±30,1 g/m <sup>2</sup>	<b>p</b>	<0,001	0,634	<p><b>Seguimiento:</b> 6 meses.</p> <p><b>Efectos adversos:</b> No se aportan datos sobre complicaciones de la técnica.</p> <p><b>Limitaciones:</b> Debido a la ausencia de otras opciones terapéuticas de la HTA resistente, no se ha podido realizar una comparación de la denervación renal. El grupo de estudio de este trabajo es relativamente pequeño y con un seguimiento de 6 meses, no permitiendo un análisis de resultados clínicos.</p> <p><b>Conclusiones:</b> A los 6 meses de la denervación renal, los parámetros ecocardiográficos de función diastólica y la masa del VI mejoran a la par que las cifras de PA. Los resultados ecocardiográficos son ya significativos al primer mes y muy buenos a los 6 meses. Ello hace pensar que la alteración orgánica cardiaca no sea solo debida a la fuerza que tiene que ejercer para vencer la postcarga, sino que el estímulo simpático por efectos distintos al aumento de la presión arterial también provoca consecuencias negativas en el corazón.</p>
	Denervación renal (n=46)	Controles (n=18)																																										
<b>Inicial</b>	181 ± 18/96 ± 10	185 ± 22/98 ± 14																																										
<b>1 mes</b>	158 ± 18/87 ± 11	182 ± 26/98 ± 13																																										
<b>6 meses</b>	153 ± 22/87 ± 13	183 ± 25/100 ± 16																																										
	Denervación renal (n=46)	Controles (n=18)																																										
<b>Inicial</b>	14,1±1,9 mm	14,2±1,9 mm																																										
<b>1 mes</b>	13,4±2,1 mm	14,2±1,6 mm																																										
<b>6 meses</b>	12,5±1,4 mm	14,2±1,9 mm																																										
<b>p</b>	0,007	0,815																																										
	Denervación renal (n=46)	Controles (n=18)																																										
<b>Inicial</b>	112,4±33,9 g/m <sup>2</sup>	114,8±41,6 g/m <sup>2</sup>																																										
<b>1 mes</b>	103,6±30,5 g/m <sup>2</sup>	115,3±23,3 g/m <sup>2</sup>																																										
<b>6 meses</b>	94,9±29,8 g/m <sup>2</sup>	118,7±30,1 g/m <sup>2</sup>																																										
<b>p</b>	<0,001	0,634																																										

Estudio	Resultados	Seguimiento y efectos adversos																																																																	
<p><b>Cita:</b> Hering et al. (2012).</p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar la efectividad y seguridad a corto plazo de la denervación renal en pacientes con hipertensión resistente y moderada-grave insuficiencia renal crónica.</p> <p><b>Diseño:</b> Serie de casos prospectiva.</p> <p><b>Declaración de intereses:</b> Un autor pertenece a la empresa fabricante (Ardian/Medtronic). Varios autores han sido investigadores de estudios financiados por la empresa fabricante y han recibido honorarios como conferenciantes. El Neurovascular Hypertension &amp; Kidney Disease laboratory recibe fondos de investigación de Medtronic Inc. (anteriormente de Ardian Inc.).</p> <p><b>Lugar y periodo de realización:</b> Alemania y Australia. Período no especificado. Los pacientes reclutados en Australia participaron en otro estudio sobre enfermedad renal crónica.</p> <p><b>Participantes:</b> Pacientes con HTA resistente y enfermedad renal crónica (estadio 3-4), n = 15. Edad: 61 años; Sexo: 60% hombres; 73% tenían DM2, número medio de fármacos, 5,6; 47% tomaban IECA, 77% bloqueadores de la angiotensina II, 73% betabloqueantes, 80% calcioantagonistas, 47% simpaticolíticos y el 100% diuréticos.</p>	<p><b>Criterios de inclusión/exclusión:</b> Pacientes con HTA resistente y enfermedad renal crónica (estadio 3-4). No otras especificaciones.</p> <p><b>Técnica:</b> Denervación simpática renal mediante radiofrecuencia percutánea por catéter. Se realizó angiografía renal para confirmar la elegibilidad anatómica.</p> <p><b>Medidas de resultado:</b> Bioquímica en suero y orina, creatinina, cistatina C, flujo plasmático renal, flujo glomerular, PAS, PAD, frecuencia cardíaca y monitorización 24 horas de PA.</p> <table border="1" data-bbox="446 484 912 1197"> <thead> <tr> <th></th> <th>Inicial (n=15)</th> <th>3 meses (n=15)</th> <th>6 meses (n=8)</th> <th>P (inicial vs 3 m)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PA sistólica</td> <td>174 ± 22</td> <td>147 ± 29</td> <td>145 ± 18</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>PAS 24 h media</td> <td>159 ± 14</td> <td>153 ± 16</td> <td>154 ± 21</td> <td>0,24</td> </tr> <tr> <td>PAS 24 h día</td> <td>160 ± 14</td> <td>156 ± 19</td> <td>160 ± 14</td> <td>0,53</td> </tr> <tr> <td>PAS 24 h noche</td> <td>154 ± 16</td> <td>140 ± 22</td> <td>144 ± 22</td> <td>0,03</td> </tr> <tr> <td>PAS máxima noche</td> <td>185 ± 19</td> <td>171 ± 22</td> <td>166 ± 33</td> <td>0,04</td> </tr> <tr> <td>% djp nocturno</td> <td>4 ± 6</td> <td>11 ± 9</td> <td>10 ± 9</td> <td>0,01</td> </tr> <tr> <td>PA diastólica</td> <td>91 ± 16</td> <td>77 ± 19</td> <td>77 ± 19</td> <td>0,002</td> </tr> <tr> <td>PAD 24 h media</td> <td>85 ± 12</td> <td>78 ± 6</td> <td>79 ± 11</td> <td>0,08</td> </tr> <tr> <td>PAD 24 h día</td> <td>83 ± 13</td> <td>80 ± 10</td> <td>83 ± 13</td> <td>0,21</td> </tr> <tr> <td>PAD 24 h noche</td> <td>78 ± 11</td> <td>70 ± 8</td> <td>75 ± 14</td> <td>0,02</td> </tr> <tr> <td>PAD máxima noche</td> <td>93 ± 15</td> <td>84 ± 14</td> <td>94 ± 19</td> <td>0,17</td> </tr> <tr> <td>% djp nocturno</td> <td>6 ± 7</td> <td>12 ± 10</td> <td>10 ± 7</td> <td>0,01</td> </tr> </tbody> </table>		Inicial (n=15)	3 meses (n=15)	6 meses (n=8)	P (inicial vs 3 m)	PA sistólica	174 ± 22	147 ± 29	145 ± 18	<0,001	PAS 24 h media	159 ± 14	153 ± 16	154 ± 21	0,24	PAS 24 h día	160 ± 14	156 ± 19	160 ± 14	0,53	PAS 24 h noche	154 ± 16	140 ± 22	144 ± 22	0,03	PAS máxima noche	185 ± 19	171 ± 22	166 ± 33	0,04	% djp nocturno	4 ± 6	11 ± 9	10 ± 9	0,01	PA diastólica	91 ± 16	77 ± 19	77 ± 19	0,002	PAD 24 h media	85 ± 12	78 ± 6	79 ± 11	0,08	PAD 24 h día	83 ± 13	80 ± 10	83 ± 13	0,21	PAD 24 h noche	78 ± 11	70 ± 8	75 ± 14	0,02	PAD máxima noche	93 ± 15	84 ± 14	94 ± 19	0,17	% djp nocturno	6 ± 7	12 ± 10	10 ± 7	0,01	<p><b>Seguimiento:</b> 6 meses.</p> <p><b>Complicaciones:</b> No complicaciones peri o post-procedimiento.</p> <p><b>Conclusiones:</b> A pesar del escaso tamaño muestral, el estudio muestra la seguridad y eficacia de la ablación renal en pacientes con enfermedad renal crónica.</p>
	Inicial (n=15)	3 meses (n=15)	6 meses (n=8)	P (inicial vs 3 m)																																																															
PA sistólica	174 ± 22	147 ± 29	145 ± 18	<0,001																																																															
PAS 24 h media	159 ± 14	153 ± 16	154 ± 21	0,24																																																															
PAS 24 h día	160 ± 14	156 ± 19	160 ± 14	0,53																																																															
PAS 24 h noche	154 ± 16	140 ± 22	144 ± 22	0,03																																																															
PAS máxima noche	185 ± 19	171 ± 22	166 ± 33	0,04																																																															
% djp nocturno	4 ± 6	11 ± 9	10 ± 9	0,01																																																															
PA diastólica	91 ± 16	77 ± 19	77 ± 19	0,002																																																															
PAD 24 h media	85 ± 12	78 ± 6	79 ± 11	0,08																																																															
PAD 24 h día	83 ± 13	80 ± 10	83 ± 13	0,21																																																															
PAD 24 h noche	78 ± 11	70 ± 8	75 ± 14	0,02																																																															
PAD máxima noche	93 ± 15	84 ± 14	94 ± 19	0,17																																																															
% djp nocturno	6 ± 7	12 ± 10	10 ± 7	0,01																																																															

Estudio	Resultados	Seguimiento y efectos adversos																																
<p><b>Cita:</b> Maitoud et al. (2012).</p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar la influencia de la denervación renal sobre la hemodinámica y la función renal y sobre la excreción urinaria de albúmina.</p> <p><b>Diseño:</b> Estudio cuasiexperimental.</p> <p><b>Declaración de intereses:</b> Un autor pertenece a la empresa fabricante (Ardian/Medtronic). Todos los autores recibieron financiación de la empresa fabricante. Diez autores recibieron honorarios de la empresa fabricante como conferenciantes. Varios autores recibieron financiación gubernamental para la realización del estudio.</p> <p><b>Lugar y periodo de realización:</b> Alemania y Australia. Entre enero de 2010 y febrero de 2011.</p> <p><b>Participantes:</b> Pacientes con HTA resistente. n = 100 (19 fueron incluidos en el Symplicity HTN-1 o HTN-2). 88 pacientes fueron asignados al grupo denervación y 12 al control. Edad: 62 años; Sexo: 61% hombres; 35% tenían DM2, número medio de fármacos, 5,7; 97% tomaban IECA o bloqueadores de la angiotensina II, 77% betabloqueantes, 68% calcioantagonistas, 48% simpaticolíticos y el 100% diuréticos.</p>	<p><b>Resultados:</b> Pacientes &gt; 18 años con HTA resistente al tratamiento (PAS <math>\geq</math> 160 mm Hg o a 150 mm Hg en presencia de DM 2), a tratamiento con <math>\geq</math> 3 fármacos antihipertensivos (uno de ellos, diurético) y sin cambios en las 2 semanas previas al tratamiento.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Pacientes con FGe &lt;45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, DM tipo 1, enfermedad valvular cardíaca importante, embarazo, antecedentes de evento coronario o ictus en los seis meses previos.</p> <p><b>Técnica:</b> Denervación simpática renal mediante radiofrecuencia percutánea por catéter. Se realizó angiografía renal para confirmar la elegibilidad anatómica.</p> <p><b>Medidas de resultado:</b> PAS, PAD, frecuencia cardíaca, cistatina C, flujo glomerular, índice de resistividad renal.</p> <table border="1" data-bbox="517 371 694 1312"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="3">Grupo denervación (n=88)</th> <th colspan="3">Grupo control (n=12)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Inicial</th> <th>3 meses</th> <th>6 meses</th> <th>p</th> <th>Inicial</th> <th>3 meses</th> <th>6 meses</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PA sistólica</b></td> <td>175 <math>\pm</math> 2</td> <td>-22,7 <math>\pm</math> 2,3</td> <td>-26,6 <math>\pm</math> 2,5</td> <td>&lt;0,001</td> <td>184 <math>\pm</math> 7</td> <td>-7,2 <math>\pm</math> 7,6</td> <td>-4,4 <math>\pm</math> 6,2</td> </tr> <tr> <td><b>PA diastólica</b></td> <td>96 <math>\pm</math> 2</td> <td>-7,7 <math>\pm</math> 1,3</td> <td>-9,7 <math>\pm</math> 1,5</td> <td>&lt;0,001</td> <td>97 <math>\pm</math> 5</td> <td>-4,1 <math>\pm</math> 4,7</td> <td>-3,0 <math>\pm</math> 4,3</td> </tr> </tbody> </table> <p>En los 3 primeros meses, el tratamiento antihipertensivo se redujo en 18 pacientes y se incrementó en siete.</p>			Grupo denervación (n=88)			Grupo control (n=12)				Inicial	3 meses	6 meses	p	Inicial	3 meses	6 meses	<b>PA sistólica</b>	175 $\pm$ 2	-22,7 $\pm$ 2,3	-26,6 $\pm$ 2,5	<0,001	184 $\pm$ 7	-7,2 $\pm$ 7,6	-4,4 $\pm$ 6,2	<b>PA diastólica</b>	96 $\pm$ 2	-7,7 $\pm$ 1,3	-9,7 $\pm$ 1,5	<0,001	97 $\pm$ 5	-4,1 $\pm$ 4,7	-3,0 $\pm$ 4,3	<p><b>Seguimiento:</b> 6 meses.</p> <p><b>Complicaciones:</b> No hubo complicaciones en el 97% de los pacientes. Dos pacientes desarrollaron un pseudoaneurisma en el acceso femoral tratado solo con compresión. La ecografía dúplex renal a los 3 meses del tratamiento sin anomalías renales. En un paciente se produjo una reacción alérgica al contraste. La ecografía dúplex renal post-procedimiento no mostró anomalías en ninguno de los pacientes.</p> <p><b>Conclusiones:</b> La denervación renal reduce la presión arterial, el índice de resistividad renal y la incidencia de albuminuria sin afectar la tasa de filtración glomerular o la estructura de la arteria renal.</p>
		Grupo denervación (n=88)			Grupo control (n=12)																													
	Inicial	3 meses	6 meses	p	Inicial	3 meses	6 meses																											
<b>PA sistólica</b>	175 $\pm$ 2	-22,7 $\pm$ 2,3	-26,6 $\pm$ 2,5	<0,001	184 $\pm$ 7	-7,2 $\pm$ 7,6	-4,4 $\pm$ 6,2																											
<b>PA diastólica</b>	96 $\pm$ 2	-7,7 $\pm$ 1,3	-9,7 $\pm$ 1,5	<0,001	97 $\pm$ 5	-4,1 $\pm$ 4,7	-3,0 $\pm$ 4,3																											

Estudio	Resultados	Seguimiento y efectos adversos																																																																																																				
<p><b>Cita:</b> Zuern et al. (2012).</p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar el efecto de la denervación simpática renal sobre la variabilidad e inestabilidad de la presión arterial en pacientes con hipertensión resistente.</p> <p><b>Diseño:</b> Serie de casos prospectiva.</p> <p><b>Declaración de intereses:</b> Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de posibles conflictos de interés.</p> <p><b>Lugar y periodo de realización:</b> Alemania. Entre octubre de 2010 y marzo de 2011.</p> <p><b>Participantes:</b> Pacientes con HTA resistente. n = 11; Edad: 69 años; Sexo: 73% (8/11) hombres; 36% (4/11) tenían DM, 36% (4/11) enfermedad coronaria, número medio de fármacos, 5,6; 100% tomaban IECA o bloqueadores de la angiotensina II, 73% (8/11) betabloqueantes; 82% (9/11) calcioantagonistas, 18% (2/11) vasodilatadores y el 100% diuréticos.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> Pacientes con HTA resistente definida como PAS <math>\geq</math> 160 (PAS <math>\geq</math> 150 si DM 2) a pesar de tratamiento con al menos tres fármacos antihipertensivos (uno de ellos, diurético) o intolerancia a la medicación. Mayores de 18 años, no embarazo, no HTA secundaria conocida, tasa de filtración glomerular estimada <math>\geq</math> 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. No cambios en la medicación, al menos en las 2 semanas previas al estudio.</p> <p><b>Técnica:</b> Denervación simpática renal mediante radiofrecuencia percutánea por catéter. Se realizó angiografía renal previa para confirmar la elegibilidad anatómica.</p>	<p><b>Evaluación inicial:</b> Signos vitales, examen físico y analítica sanguínea al inicio y a los 6 meses.</p> <p><b>Medidas de resultado:</b> PA ambulatoria, MAPA 24 horas (antes y a los 6 meses) y variabilidad de la PA: Desviación típica sistólica y diastólica PA sistólica máxima y PA diastólica máxima Máxima diferencia de la PA sistólica y diastólica observada entre dos mediciones consecutivas Media y desviación típica de la PA sistólica y diastólica de día (10AM-8PM) y de noche (12AM-6AM). Coeficiente de variación de la PA sistólica y diastólica. HTA matutina (máximo incremento de la PA sistólica y diastólica entre las 4 AM y las 10AM).</p> <p><b>Número de fármacos</b> Antes del tratamiento: 5,6 <math>\pm</math> 2,1; A los 6 meses: 5,4 <math>\pm</math> 2,0 (p=NS). <i>Variabilidad de la PA</i></p> <table border="1" data-bbox="480 484 927 1212"> <thead> <tr> <th></th> <th>Inicial</th> <th>6 meses</th> <th><math>\Delta</math></th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PA sistólica</td> <td>189 <math>\pm</math> 23</td> <td>158 <math>\pm</math> 24</td> <td>-30,4 <math>\pm</math> 28</td> <td>0,007</td> </tr> <tr> <td>PA diastólica</td> <td>92 <math>\pm</math> 15</td> <td>88 <math>\pm</math> 17</td> <td>-2,9 <math>\pm</math> 16</td> <td>0,648</td> </tr> <tr> <td>SD sistólica</td> <td>16,9 <math>\pm</math> 4,6</td> <td>13,5 <math>\pm</math> 2,5</td> <td>-20,1%</td> <td>0,003</td> </tr> <tr> <td>SD diastólica</td> <td>11,2 <math>\pm</math> 2,9</td> <td>8,6 <math>\pm</math> 1,9</td> <td>-23,2%</td> <td>0,007</td> </tr> <tr> <td>PAS máxima</td> <td>190 <math>\pm</math> 22</td> <td>172 <math>\pm</math> 20</td> <td>-18</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>PAD máxima</td> <td>112 <math>\pm</math> 25</td> <td>98 <math>\pm</math> 18</td> <td>-14</td> <td>0,043</td> </tr> <tr> <td>Max differ. PAS</td> <td>40 <math>\pm</math> 15</td> <td>28 <math>\pm</math> 7</td> <td>-30%</td> <td>0,006</td> </tr> <tr> <td>Max differ. PAD</td> <td>37 <math>\pm</math> 11</td> <td>20 <math>\pm</math> 5</td> <td>-54%</td> <td>0,011</td> </tr> <tr> <td>Coef. Var. PAS</td> <td>0,11 <math>\pm</math> 0,03</td> <td>0,09 <math>\pm</math> 0,02</td> <td>-0,02</td> <td>0,041</td> </tr> <tr> <td>Coef. Var. PAD</td> <td>0,14 <math>\pm</math> 0,03</td> <td>0,11 <math>\pm</math> 0,02</td> <td>-0,03</td> <td>0,024</td> </tr> <tr> <td>HTA matutina PAS</td> <td>53 <math>\pm</math> 19</td> <td>40 <math>\pm</math> 17</td> <td>-24,5%</td> <td>0,058</td> </tr> <tr> <td>HTA matutina PAD</td> <td>32 <math>\pm</math> 20</td> <td>25 <math>\pm</math> 11</td> <td>-22%</td> <td>0,035</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Cambios en la MAPA</i></p> <table border="1" data-bbox="977 484 1217 1212"> <thead> <tr> <th></th> <th>Inicial</th> <th>6 meses</th> <th><math>\Delta</math></th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PA sistólica 24 h</td> <td>149 <math>\pm</math> 19</td> <td>142 <math>\pm</math> 18</td> <td>-7</td> <td>0,086</td> </tr> <tr> <td>PA diastólica 24 h</td> <td>82 <math>\pm</math> 17</td> <td>79 <math>\pm</math> 15</td> <td>-3</td> <td>0,167</td> </tr> <tr> <td>PAS día</td> <td>155 <math>\pm</math> 22</td> <td>145 <math>\pm</math> 22</td> <td>-10</td> <td>0,083</td> </tr> <tr> <td>PAD día</td> <td>85 <math>\pm</math> 17</td> <td>81 <math>\pm</math> 16</td> <td>-4</td> <td>0,206</td> </tr> <tr> <td>PAS noche</td> <td>137 <math>\pm</math> 17</td> <td>136 <math>\pm</math> 16</td> <td>-1</td> <td>0,966</td> </tr> <tr> <td>PAD noche</td> <td>74 <math>\pm</math> 15</td> <td>74 <math>\pm</math> 14</td> <td>0</td> <td>0,781</td> </tr> </tbody> </table>		Inicial	6 meses	$\Delta$	p	PA sistólica	189 $\pm$ 23	158 $\pm$ 24	-30,4 $\pm$ 28	0,007	PA diastólica	92 $\pm$ 15	88 $\pm$ 17	-2,9 $\pm$ 16	0,648	SD sistólica	16,9 $\pm$ 4,6	13,5 $\pm$ 2,5	-20,1%	0,003	SD diastólica	11,2 $\pm$ 2,9	8,6 $\pm$ 1,9	-23,2%	0,007	PAS máxima	190 $\pm$ 22	172 $\pm$ 20	-18	<0,001	PAD máxima	112 $\pm$ 25	98 $\pm$ 18	-14	0,043	Max differ. PAS	40 $\pm$ 15	28 $\pm$ 7	-30%	0,006	Max differ. PAD	37 $\pm$ 11	20 $\pm$ 5	-54%	0,011	Coef. Var. PAS	0,11 $\pm$ 0,03	0,09 $\pm$ 0,02	-0,02	0,041	Coef. Var. PAD	0,14 $\pm$ 0,03	0,11 $\pm$ 0,02	-0,03	0,024	HTA matutina PAS	53 $\pm$ 19	40 $\pm$ 17	-24,5%	0,058	HTA matutina PAD	32 $\pm$ 20	25 $\pm$ 11	-22%	0,035		Inicial	6 meses	$\Delta$	p	PA sistólica 24 h	149 $\pm$ 19	142 $\pm$ 18	-7	0,086	PA diastólica 24 h	82 $\pm$ 17	79 $\pm$ 15	-3	0,167	PAS día	155 $\pm$ 22	145 $\pm$ 22	-10	0,083	PAD día	85 $\pm$ 17	81 $\pm$ 16	-4	0,206	PAS noche	137 $\pm$ 17	136 $\pm$ 16	-1	0,966	PAD noche	74 $\pm$ 15	74 $\pm$ 14	0	0,781	<p><b>Seguimiento:</b> A 6 meses.</p> <p><b>Complicaciones:</b> No se observaron complicaciones en ninguno de los pacientes.</p> <p><b>Conclusiones:</b> La denervación renal tiene efectos significativos sobre la variabilidad e inestabilidad de la PA en 24 horas en pacientes con HTA refractoria a tratamiento. Ello tiene importantes implicaciones clínicas debido a que la variabilidad e inestabilidad de la PA, predictor de efectos adversos, puede ser tratada mediante denervación renal. Además, una variabilidad incrementada puede ayudar a identificar a respondedores a la denervación renal.</p> <p><b>Limitaciones:</b> El diseño del estudio, no aleatorizado y observacional.</p>
	Inicial	6 meses	$\Delta$	p																																																																																																		
PA sistólica	189 $\pm$ 23	158 $\pm$ 24	-30,4 $\pm$ 28	0,007																																																																																																		
PA diastólica	92 $\pm$ 15	88 $\pm$ 17	-2,9 $\pm$ 16	0,648																																																																																																		
SD sistólica	16,9 $\pm$ 4,6	13,5 $\pm$ 2,5	-20,1%	0,003																																																																																																		
SD diastólica	11,2 $\pm$ 2,9	8,6 $\pm$ 1,9	-23,2%	0,007																																																																																																		
PAS máxima	190 $\pm$ 22	172 $\pm$ 20	-18	<0,001																																																																																																		
PAD máxima	112 $\pm$ 25	98 $\pm$ 18	-14	0,043																																																																																																		
Max differ. PAS	40 $\pm$ 15	28 $\pm$ 7	-30%	0,006																																																																																																		
Max differ. PAD	37 $\pm$ 11	20 $\pm$ 5	-54%	0,011																																																																																																		
Coef. Var. PAS	0,11 $\pm$ 0,03	0,09 $\pm$ 0,02	-0,02	0,041																																																																																																		
Coef. Var. PAD	0,14 $\pm$ 0,03	0,11 $\pm$ 0,02	-0,03	0,024																																																																																																		
HTA matutina PAS	53 $\pm$ 19	40 $\pm$ 17	-24,5%	0,058																																																																																																		
HTA matutina PAD	32 $\pm$ 20	25 $\pm$ 11	-22%	0,035																																																																																																		
	Inicial	6 meses	$\Delta$	p																																																																																																		
PA sistólica 24 h	149 $\pm$ 19	142 $\pm$ 18	-7	0,086																																																																																																		
PA diastólica 24 h	82 $\pm$ 17	79 $\pm$ 15	-3	0,167																																																																																																		
PAS día	155 $\pm$ 22	145 $\pm$ 22	-10	0,083																																																																																																		
PAD día	85 $\pm$ 17	81 $\pm$ 16	-4	0,206																																																																																																		
PAS noche	137 $\pm$ 17	136 $\pm$ 16	-1	0,966																																																																																																		
PAD noche	74 $\pm$ 15	74 $\pm$ 14	0	0,781																																																																																																		

## Anexo 5. Estudios en marcha

<b>Título</b>	<b>Denervación renal en pacientes con hipertensión refractaria</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT00483808, 5 junio 2007
<b>Estado actual</b>	Activo, no recluta
<b>Objetivos</b>	Investigar la utilidad clínica de la denervación renal en el tratamiento de la hipertensión refractaria.
<b>Tipo de estudio</b>	Intervención
<b>Tamaño muestral</b>	73
<b>Método de denervación renal</b>	Ablación por radiofrecuencia mediante el catéter <i>Symlicity</i> <sup>®</sup> .
<b>Fin recogida de datos</b>	Abril 2013
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> años de edad</li> <li>• PAS de 160 mm Hg o mayor.</li> <li>• régimen de fármaco antihipertensivo apropiado durante un mínimo de dos semanas anteriores a la selección</li> <li>• consentimiento para llevar a cabo los procedimientos y evaluaciones complementarias</li> <li>• consentimiento informado para participar en este estudio clínico.</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anomalías renales arteriales</li> <li>• enfermedad renal que requiere diálisis o trasplante renal</li> <li>• filtración glomerular <math>&lt;45</math> ml / min</li> <li>• Infarto miocardio, angina de pecho inestable o ACV con 6 meses</li> </ul>
<b>Contacto</b>	Henry Krum, MBBS,PhD, y Robert Whitbourn, MBBS, FRACP País: Australia y Polonia

<b>Título</b>	<b>Denervación renal en pacientes con hipertensión resistente</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT00664638; 21 abril 2008
<b>Estado actual</b>	Activo, no reclutando
<b>Objetivos</b>	Investigar la utilidad clínica de la denervación renal ( <i>Symplicity™ Catheter system</i> ) en el tratamiento de la hipertensión resistente.
<b>Tipo de estudio</b>	Intervención
<b>Tamaño muestral</b>	45
<b>Método de denervación renal</b>	Ablación por radiofrecuencia mediante el catéter <i>Symplicity®</i> .
<b>Fin recogida de datos</b>	Mayo 2013
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 18 años de edad</li> <li>• PAS de 160 mm Hg o más</li> <li>• necesidad de al menos tres fármacos antihipertensivos</li> <li>• tasa de filtración glomerular (eGFR) de ≥45ml/min</li> <li>• consentimiento informado para participar en este estudio clínico</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• estenosis de la arteria renal</li> <li>• historia previa o angioplastia de la arteria renal</li> <li>• IAM, angina de pecho inestable, o ACV dentro de los 6 meses anteriores al reclutamiento</li> <li>• enfermedad valvular significativa</li> <li>• diabetes tipo 1</li> <li>• sujetos con marcapasos o cualquier otro implante metálico no compatible con resonancia magnética</li> <li>• necesidad de apoyo respiratorio</li> <li>• mujeres embarazadas, lactantes, o que planeen embarazo</li> <li>• dependencia de alcohol o drogas</li> <li>• participación en otra investigación.</li> </ul>
<b>Contacto</b>	País: Alemania (multicéntrico)

<b>Título</b>	<b>Denervación renal en pacientes con enfermedad renal terminal con hipertensión resistente</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT00753116; 12 septiembre 2008
<b>Estado actual</b>	Activo, no reclutamiento
<b>Objetivos</b>	El propósito de este estudio es investigar la utilidad clínica de denervación renal ( <i>Symlicity Ardlan Catheter</i> ) en el tratamiento de pacientes con enfermedad renal terminal con hipertensión resistente
<b>Tipo de estudio</b>	Intervención
<b>Tamaño muestral</b>	20
<b>Método de denervación renal</b>	Ablación por radiofrecuencia mediante el catéter <i>Symlicity</i> <sup>®</sup> .
<b>Fin recogida de datos</b>	Diciembre 2009
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PAS de 160 mm Hg o mayor</li> <li>• con 3 o más medicamentos antihipertensivos</li> <li>• diálisis durante más de 6 meses</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anomalías en la arteria renal</li> <li>• hipertensión secundaria atribuible a causa distinta de apnea del sueño</li> <li>• IAM, angina de pecho, ACV en últimos 6 meses</li> </ul>
<b>Contacto</b>	País: EE.UU.

<b>Título</b>	<b>Denervación renal en pacientes con hipertensión refractaria</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT00753285, 12 septiembre 2008
<b>Estado actual</b>	Activo, no recluta
<b>Objetivos</b>	Investigar la utilidad clínica de la denervación renal ( <i>Symlicity TM Ardlan Catheter</i> ) para el tratamiento de la hipertensión refractaria.
<b>Tipo de estudio</b>	Intervención
<b>Tamaño muestral</b>	20
<b>Método de denervación renal</b>	Ablación por radiofrecuencia mediante el catéter <i>Symlicity</i> <sup>®</sup> .
<b>Fin recogida de datos</b>	Diciembre 2011
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presión arterial sistólica de 160 mm Hg o mayor</li> <li>• Con 3 o más medicamentos antihipertensivos</li> <li>• FG<sub>e</sub> ≥ 45 ml / min</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anomalías de la arteria renal</li> <li>• hipertensión secundaria atribuible a una causa distinta de la apnea del sueño</li> <li>• infarto miocardio, angina, ACV dentro de 6 meses</li> <li>• diabetes tipo 1</li> </ul>
<b>Contacto</b>	País: EE.UU.

<b>Título</b>	<b>Denervación renal en pacientes con hipertensión no controlada (Symplicity HTN-2)</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT00888433; 25 abril 2009
<b>Estado actual</b>	Activo, sin reclutamiento de pacientes
<b>Objetivos</b>	Estudio sobre la seguridad y eficacia de la denervación renal en pacientes con hipertensión no controlada.
<b>Tipo de estudio</b>	De intervención
<b>Tamaño muestral</b>	106
<b>Método de denervación renal</b>	Ablación por radiofrecuencia mediante el catéter <i>Symplicity</i> <sup>®</sup> .
<b>Fin recogida de datos</b>	Julio 2013
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• edad <math>\geq 18</math> y <math>\leq 85</math> años</li> <li>• presión arterial sistólica <math>\geq 160</math> mm Hg (<math>\geq 150</math> mm Hg para diabéticos tipo 2) con 3 o más medicamentos antihipertensivos.</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anomalías en la arteria renal</li> <li>• eGFR <math>&lt; 45</math> mL/min</li> <li>• IAM, angina, o ACVA en los 6 meses antes del reclutamiento</li> <li>• diabetes tipo 1</li> <li>• ICD o marcapasos o cualquier implante metálico no compatible con RNM</li> </ul>
<b>Contacto</b>	Murray Esles, MBBS, Países: Australia, Austria, Bélgica, Francia, Alemania, Polonia, España, Suiza, Reino Unido y Letonia

<b>Título</b>	<b>Actividad simpática y denervación renal</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01355055; 16 mayo 2011
<b>Estado actual</b>	Reclutando pacientes
<b>Objetivos</b>	<p>Primera hipótesis: la denervación renal con catéter reduce la activación simpática central en pacientes con hipertensión resistente.</p> <p>Segunda hipótesis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la magnitud de la respuesta individual después de la denervación renal depende del grado de inhibición simpática</li> <li>• tanto la reducción de la presión arterial como la activación simpática se mantienen hasta 24±3 meses después de la denervación renal</li> <li>• la denervación renal restablece el barorreceptor simpático para disminuir los valores de la presión arterial</li> </ul>
<b>Tipo de estudio</b>	Observacional
<b>Tamaño muestral</b>	26
<b>Método de denervación renal</b>	No especificado.
<b>Fin recogida de datos</b>	No especificado.
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipertensión resistente (hipertensión mal controlada (&gt;140/90 mm Hg) pese a dosis adecuadas de al menos tres fármacos antihipertensivos incluyendo un diurético)</li> <li>• &gt; 18 años</li> <li>• nervio peroneo intacto</li> <li>• consentimiento informado por escrito</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• enfermedades, alteraciones o medicamentos que excluyan de la participación en el estudio</li> <li>• incapacidad legal o circunstancias que interfieran con la capacidad del paciente para comprender el alcance, pertinencia y/o consecuencias de la participación en este estudio.</li> <li>• personas en custodia</li> <li>• hipersensibilidad a la clonidina, fenilefrina o nitroprusiato de sodio</li> <li>• síndrome del nodo enfermo con bradicardia &lt; 50 bpm</li> <li>• depresión endógena (contraindicación para la clonidina)</li> </ul>
<b>Contacto</b>	<p>Heusser Karsten, MD y Reuter Julia, MD</p> <p>País: Alemania</p>

<b>Título</b>	<b>Efectos de la denervación renal en la presión sanguínea y el curso clínico de la apnea obstructiva del sueño en pacientes con hipertensión resistente</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01366625; 2 junio 2011
<b>Estado actual</b>	Reclutando pacientes
<b>Objetivos</b>	El propósito de este estudio es investigar la utilidad clínica de la denervación renal con un procedimiento basado en el catéter <i>Symplicity</i> <sup>®</sup> , en el tratamiento de la hipertensión resistente en pacientes con apnea obstructiva del sueño.
<b>Tipo de estudio</b>	De intervención
<b>Tamaño muestral</b>	60
<b>Método de denervación renal</b>	Ablación por radiofrecuencia mediante el catéter <i>Symplicity</i> <sup>®</sup> .
<b>Fin recogida de datos</b>	Diciembre 2013
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• edad <math>\geq 18</math> y <math>\leq 70</math> años</li> <li>• presión arterial sistólica <math>\geq 140</math> mmHg a pesar de 3 o más medicamentos antihipertensivos (incluyendo diurético)</li> <li>• media PA sistólica durante el día <math>\geq 135</math> mm Hg</li> <li>• apnea obstructiva del sueño (AHI <math>\geq 15</math> evento/hora, indicaciones para tratamiento CPAP).</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anomalías en la arteria renal</li> <li>• eGFR <math>&lt; 60</math> mL/min</li> <li>• antecedentes de AIT, ACVA o insuficiencia cardíaca</li> <li>• diabetes tipo 1</li> <li>• ICD o marcapasos</li> <li>• otros.</li> </ul>
<b>Contacto</b>	Aleksander Prejbisz, M.D., Ph D. País: Polonia

<b>Título</b>	<b>Denervación renal en pacientes chinos con hipertensión no controlada</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01390831, 5 julio 2011
<b>Estado actual</b>	Aún no reclutan
<b>Objetivos</b>	El propósito de este estudio es determinar si la denervación renal es segura y eficaz en el tratamiento de los pacientes chinos con hipertensión no controlada.
<b>Tipo de estudio</b>	Intervención
<b>Tamaño muestral</b>	100
<b>Método de denervación renal</b>	Ablación por radiofrecuencia mediante catéter con irrigación ( <i>Thermocool Irrigated Tip Catheter</i> ).
<b>Fin recogida de datos</b>	Junio 2015
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> años de edad</li> <li>• PAS de 160 mm Hg o más y/o PAD de 90 mm Hg o más</li> <li>• recibir al menos tres dosis completas de fármacos antihipertensivos</li> <li>• tasa de filtración glomerular (eGFR) <math>\geq 45</math> ml/min</li> <li>• consentimiento informado para participar en este estudio</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipertensión secundaria</li> <li>• anomalías en arteria renal</li> <li>• IAM, angina de pecho, o ACV dentro de 6 meses anteriores</li> <li>• marcapasos o cualquier otro implante metálico no compatible con la resonancia magnética</li> <li>• necesidad de apoyo respiratorio</li> <li>• mujer embarazada</li> </ul>
<b>Contacto</b>	Jian Xiong Liu, MD País: China

<b>Título</b>	<b>Modificación simpática renal en pacientes con hipertensión esencial</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01417221; 15 agosto 2011
<b>Estado actual</b>	Reclutando pacientes
<b>Objetivos</b>	El propósito de este estudio es observar los eventos cardiovasculares después de la modificación simpática renal mediante catéter <i>Thermocool®</i> en pacientes con hipertensión esencial, y evaluar la seguridad y la eficacia de la intervención.
<b>Tipo de estudio</b>	Intervención
<b>Tamaño muestral</b>	800
<b>Método de denervación renal</b>	Ablación por radiofrecuencia mediante catéter con irrigación ( <i>Thermocool Irrigated Tip Catheter</i> ).
<b>Fin recogida de datos</b>	Agosto 2016
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> años de edad y <math>\leq 75</math></li> <li>• hipertensión de más de seis meses, excepto en el caso de enfermedad valvular cardíaca</li> <li>• tres tomas de presión arterial sistólica de 140 mm Hg o más y/o presión arterial diastólica de 90 mm Hg o más</li> <li>• tasa de filtración glomerular (eGFR) <math>\geq 45</math> ml/min,</li> <li>• consentimiento informado para participar en este estudio clínico</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipertensión secundaria</li> <li>• tasa de filtración glomerular (eGFR) de <math>&lt; 45</math> ml/min</li> <li>• historia de reestenosis renal o implantación stents</li> <li>• IAM, angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular o hemorragia del tracto gastrointestinal dentro de 3 meses</li> <li>• mujeres embarazadas</li> <li>• trastornos mentales</li> <li>• pacientes con alergia al agente de contraste</li> </ul>
<b>Contacto</b>	Yuehui Yin, MD País: China

<b>Título</b>	<b>Denervación renal en pacientes con hipertensión no controlada (Symplicity HTN-3)</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01418261; 15 agosto 2011
<b>Estado actual</b>	Reclutando pacientes
<b>Objetivos</b>	Estudio sobre seguridad y efectividad de la denervación renal en pacientes con hipertensión no controlada.
<b>Tipo de estudio</b>	Intervención
<b>Tamaño muestral</b>	530
<b>Método de denervación renal</b>	Ablación por radiofrecuencia mediante el catéter <i>Symplicity</i> ®.
<b>Fin recogida de datos</b>	No especificado.
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• individuos <math>\geq 18</math> y <math>\leq 80</math> años de edad al momento de la aleatorización.</li> <li>• individuo con régimen de 3 o más medicamentos antihipertensivos de diferentes clases, de los cuales uno deberá ser un diurético</li> <li>• individuo con presión arterial sistólica (PAS) <math>\geq 160</math> mm Hg</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tasa de filtración glomerular (TFG) <math>&lt;45</math> ml/min/1.73 m<sup>2</sup></li> <li>• PAS <math>&lt;135</math> mm Hg en MAPA de 24 horas</li> <li>• diabetes mellitus tipo 1</li> <li>• necesidad de oxígeno o ventilación mecánica crónica, excepto la ayuda respiratoria nocturna para la apnea del sueño</li> <li>• hipertensión pulmonar primaria.</li> <li>• mujer embarazada, amamantando o que planea quedar embarazada.</li> </ul>
<b>Contacto</b>	V. DeBruin País: EE.UU.

<b>Título</b>	<b>Efecto de la denervación renal en diversas variables biológicas</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01427049; 16 agosto 2011
<b>Estado actual</b>	Reclutando pacientes
<b>Objetivos</b>	Evaluar el efecto de la denervación renal ( <i>Symplicity® Catheter system</i> ) mediante la cuantificación de varias variables biológicas: radiológicas, de laboratorio, de presión arterial y vasculares.
<b>Tipo de estudio</b>	Observacional
<b>Tamaño muestral</b>	30
<b>Método de denervación renal</b>	Ablación por radiofrecuencia mediante el catéter <i>Symplicity®</i> .
<b>Fin recogida de datos</b>	Agosto 2013
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PAS <math>\geq</math> 160 mm Hg (<math>\geq</math> 150 mm Hg para diabéticos tipo 2)</li> <li>• sujetos con 3 o más medicamentos antihipertensivos, incluido un diurético (sin cambios durante un mínimo de 2 semanas antes de la inscripción), mantenidos durante al menos 6 meses.</li> <li>• persona <math>\geq</math> 18 años de edad</li> <li>• consentimiento informado</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sujetos con hipertensión secundaria</li> <li>• anatomía de la arteria renal no elegible para tratamiento</li> <li>• sujetos con diabetes mellitus tipo 1</li> <li>• IAM angina de pecho inestable o accidente cerebrovascular en los 6 meses anteriores a la selección, o aterosclerosis generalizada, trombosis intravascular documentados o placas inestables</li> <li>• programación de una cirugía o intervención cardiovascular en los próximos 6 meses</li> <li>• enfermedad cardíaca valvular hemodinámicamente significativa o desfibrilador cardioversor implantable (dci) o marcapasos</li> <li>• patología médica grave que pueda afectar negativamente a la seguridad y / o la eficacia de los participantes o el estudio</li> <li>• mujeres embarazadas, amamantando o que planeen quedar embarazada</li> <li>• personas con dependencia de alcohol o drogas</li> <li>• personas registradas en otro estudio</li> <li>• personas tratadas con corticosteroides sistémicos y fludrocortisona, warfarina o fenprocumona</li> <li>• personas con contraindicaciones para la RNM</li> </ul>
<b>Contacto</b>	Peter Blankestijn, Dr y Eva Vink, PhD Student País: Holanda

<b>Título</b>	<b>Ensayo de denervación renal simpática para inducir ablación. Seguridad y eficacia de la ablación de la arteria renal en pacientes con hipertensión resistente (EnligHTN 1)</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01438229; 19 septiembre 2011
<b>Estado actual</b>	Este estudio está en marcha, pero no recluta participantes
<b>Objetivos</b>	Estudio sobre seguridad y eficacia de la denervación renal mediante el dispositivo EnligHTN 1 en pacientes con hipertensión resistente.
<b>Tipo de estudio</b>	Intervención
<b>Tamaño muestral</b>	47
<b>Método de denervación renal</b>	Ablación por radiofrecuencia mediante catéter multielectrodo ( <i>EnligHTN multi-electrode renal denervation system</i> ).
<b>Fin recogida de datos</b>	Marzo 2013
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PAS <math>\geq</math>160 mm Hg (<math>\geq</math>150 mm Hg en pacientes con diabetes tipo 2) a pesar de <math>\geq</math>3 los medicamentos antihipertensivos simultáneamente en dosis máximas toleradas, de los cuales uno es un diurético, durante un mínimo de 14 días antes del reclutamiento</li> <li>• edad <math>\geq</math>18 años o <math>\leq</math>80</li> <li>• consentimiento informado</li> <li>• capaces y dispuestos a cumplir con el seguimiento</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intervención previa en arteria renal (angioplastia con balón o colocación de stent)</li> <li>• aterosclerosis en arteria renal definida como estenósica gravedad de <math>&gt;</math>30%</li> <li>• arterias renales <math>&lt;</math>4 mm de diámetro o <math>&lt;</math>20 mm de longitud</li> <li>• eGFR de <math>&lt;</math>45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>• diabetes tipo 1</li> <li>• hipertensión renovascular o hipertensión secundaria a otros trastornos renales (glomerulonefritis, enfermedad renal poliquística, insuficiencia renal crónica terminal)</li> </ul>
<b>Contacto</b>	País: Australia y Grecia

<b>Título</b>	<b>Ablación nerviosa renal en pacientes con enfermedad renal crónica</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01442883; 22 septiembre 2011
<b>Estado actual</b>	Reclutando pacientes
<b>Objetivos</b>	<p>Estudiar por qué ocurre una disminución progresiva de la presión y de la actividad del sistema nervioso central después de la ablación del nervio renal. Los investigadores plantean las siguientes hipótesis:</p> <p>Efectos a corto plazo: a) preservación de la función renal y de la perfusión; b) reducción de la actividad local RAS en el riñón y c) importante excreción de sodio inmediatamente después de la ablación del nervio renal</p> <p>Efectos a largo plazo: d) disminución del contenido total de sodio y e) mejora de las propiedades de la pared vascular.</p>
<b>Tipo de estudio</b>	Observacional
<b>Tamaño muestral</b>	100
<b>Método de denervación renal</b>	Ablación por radiofrecuencia mediante el catéter <i>Symlicity</i> ®.
<b>Fin recogida de datos</b>	Diciembre 2012
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipertensión resistente al tratamiento</li> <li>• enfermedad renal crónica (estadios 3-5)</li> <li>• hombres y mujeres mayores de 18 años</li> <li>• consentimiento informado por escrito</li> <li>• acuerdo para asistir a todas las visitas del estudio según lo previsto en el protocolo</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• contraindicación para RNM</li> <li>• claustrofobia</li> <li>• estrabismo</li> <li>• enfermedades oculares graves</li> <li>• historia de epilepsia</li> </ul>
<b>Contacto</b>	<p>Christian Ott, MD</p> <p>País: Alemania</p>

<b>Título</b>	<b>Simpatectomía renal en el tratamiento de hipertensión esencial resistente: estudio aleatorizado, controlado y con técnica simulada</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01459900; 24 octubre 2011
<b>Estado actual</b>	Reclutando pacientes
<b>Objetivos</b>	El propósito de este estudio controlado doble ciego, aleatorizado y con simulación es determinar si la denervación renal con catéter de ablación ( <i>Ardian Medtronic Symplicity Catheter</i> ) es eficaz para disminuir la presión sanguínea en pacientes con hipertensión resistente al tratamiento.
<b>Tipo de estudio</b>	Intervención
<b>Tamaño muestral</b>	70
<b>Método de denervación renal</b>	Ablación por radiofrecuencia mediante el catéter <i>Symplicity</i> ®.
<b>Fin recogida de datos</b>	Mayo 2013
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PA sistólica diurna <math>\geq</math> 145 mm Hg y tratamiento con un mínimo de 3 fármacos antihipertensivos, incluyendo un diurético</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• embarazo</li> <li>• incumplimiento</li> <li>• insuficiencia cardíaca (NYHA 3-4)</li> <li>• fracción de eyección &lt; 50 %</li> <li>• insuficiencia renal (FGe &lt; 30)</li> <li>• cardiopatía coronaria inestable</li> <li>• intervención coronaria dentro de los 6 meses</li> <li>• abandono</li> <li>• síncope ortostático dentro de los 6 meses</li> <li>• hipertensión secundaria</li> <li>• fibrilación auricular permanente</li> <li>• valvulopatía cardíaca significativa</li> <li>• anomalías de electrolitos, hemoglobina, enzimas hepáticas o TSH</li> <li>• bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado</li> <li>• hematuria macroscópica</li> <li>• estenosis coronaria proximal significativa</li> <li>• anatomía de la arteria renal no apta para la ablación</li> </ul>
<b>Contacto</b>	Ole N Mathiassen, MD, PhD y Anne Kaltoft, MD, PhD País: Dinamarca

<b>Título</b>	<b>Estudio de la eficacia y seguridad de la denervación renal simpática mediante radiofrecuencia en el tratamiento de la hipertensión resistente a medicamentos</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01499810; 20 diciembre 2011
<b>Estado actual</b>	Reclutando pacientes
<b>Objetivos</b>	Estudio de eficacia y seguridad de la denervación renal percutánea para el tratamiento de pacientes con hipertensión esencial no controlada por farmacoterapia combinada que incluye 3 o más fármacos hipotensores uno de los cuales es un diurético.
<b>Tipo de estudio</b>	Intervención
<b>Tamaño muestral</b>	30
<b>Método de denervación renal</b>	Equipo de radiofrecuencia para ablación cardíaca.
<b>Fin recogida de datos</b>	Agosto 2012
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• edad <math>\geq 18</math> y <math>\leq 80</math> años en el momento de la aleatorización</li> <li>• consentimiento informado</li> <li>• tratamiento con dosis completas de 3 o más medicamentos antihipertensivos de diferentes clases, de los cuales uno es un diurético</li> <li>• PA sistólica <math>\geq 160</math> mm Hg o presión arterial diastólica <math>\geq 100</math> mm Hg.</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tasa de filtración glomerular estimada <math>&lt;30</math> ml/min/1.73 m<sup>2</sup></li> <li>• monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) en 24 horas, PAS <math>&lt;135</math> mm Hg o PAD <math>&lt;85</math> mm Hg</li> <li>• hipertensión sintomática (secundaria)</li> <li>• estenosis severa o anomalías en arterias renales</li> <li>• embarazo y lactancia</li> <li>• disfunción hepática grave</li> </ul>
<b>Contacto</b>	Stanislav E Pekarskiy, MD País: Rusia

<b>Título</b>	<b>Denervación renal para el manejo de la hipertensión resistente a fármacos</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01505010, 3 enero 2012
<b>Estado actual</b>	Aún no ha comenzado el reclutamiento
<b>Objetivos</b>	Estudio multicéntrico de grupos paralelos que pretende comparar el tratamiento médico habitual (grupo control) frente al tratamiento médico habitual más denervación renal (grupo intervención). En ambos grupos el seguimiento será de 36 meses. No se especifica el método de denervación renal.
<b>Tipo de estudio</b>	Intervención
<b>Tamaño muestral</b>	84
<b>Método de denervación renal</b>	No especificado.
<b>Fin recogida de datos</b>	Febrero 2015
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rangos de edad de 20 años (inclusive) a menos de 80 años</li> <li>• pacientes con hipertensión esencial resistente. los pacientes con hiperaldosteronismo primario sin tumor suprarrenal y no respondedores a una dosis tolerable de espironolactona también son elegibles</li> <li>• el paciente debe tomar un régimen de medicamentos estable durante al menos 4 semanas de tres o más medicamentos antihipertensivos de diferentes clases, incluyendo un diurético</li> <li>• la PAS de 24 horas debe ser de 130 mm Hg y la PAD de 80 mm Hg o superior</li> <li>• los pacientes deben dar su consentimiento informado.</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• contexto clínico no óptimo para la denervación renal</li> <li>• infarto agudo de miocardio, angina de pecho inestable, o un accidente cerebrovascular en los 6 meses del periodo de selección, o aterosclerosis generalizada con trombosis intravascular o placas inestables documentadas</li> <li>• diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus con hiperglucemia reciente o coma hipoglucémico</li> <li>• tasa de filtración glomerular menor de 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, mediante la fórmula MDRD</li> <li>• anatomía de las arterias renales no óptima para la denervación renal</li> <li>• el paciente está en lista de espera para cirugía cardiovascular</li> <li>• los pacientes no deben tener ninguna enfermedad grave, que en opinión del investigador, pueda afectar negativamente a la seguridad</li> <li>• pacientes con abuso de alcohol o de sustancias o enfermedades psiquiátricas</li> <li>• pacientes que participan en otro ensayo.</li> </ul>
<b>Contacto</b>	Jan A. Staessen, MD, y PhD, Alexandre Persu, MD, PhD País: Bélgica y Suiza

<b>Título</b>	<b>Denervación renal simpática para hipertensión resistente utilizando el sistema Maya Medical OneShot®</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01520506; 25 enero 2012
<b>Estado actual</b>	Reclutando pacientes
<b>Objetivos</b>	Evaluar el sistema de ablación <i>Maya Medical OneShot™</i> de bajo nivel de radio frecuencia para realizar denervación renal.
<b>Tipo de estudio</b>	Intervención
<b>Tamaño muestral</b>	40
<b>Método de denervación renal</b>	Sistema de radiofrecuencia con electrodo helicoidal ( <i>OneShot Renal Denervation System</i> ).
<b>Fin recogida de datos</b>	Diciembre 2013
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PAS <math>\geq</math> 160 mm Hg a pesar del tratamiento con 3 o más medicamentos antihipertensivos que incluye un diurético y que ha estado estable durante las 2 semanas antes del reclutamiento</li> <li>• &gt;18 años</li> <li>• capaz de firmar el consentimiento informado y cumplir con las visitas de seguimiento.</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diámetro de arteria renal &lt; a 4 mm o &gt; 7 mm</li> <li>• longitud del segmento de la arteria renal &lt; 20mm</li> <li>• otras anomalías de la arteria renal incluyendo estenosis, stent o endoprótesis vascular renal previa o angioplastia</li> <li>• enfermedad renal que requiera diálisis o trasplante renal</li> <li>• eGFR &lt; 45 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup></li> <li>• diabetes mellitus tipo 1</li> <li>• infarto de miocardio, angina de pecho inestable, o eventos cerebrovasculares dentro de los 6 meses anteriores a las pruebas de detección</li> <li>• enfermedad cardíaca valvular grave</li> <li>• trastorno hemorrágico</li> <li>• embarazo o lactancia</li> <li>• enfermedad vascular periférica</li> <li>• cualquier condición médica grave, que a juicio del investigador, pueda afectar negativamente a la seguridad o la eficacia del participante o del estudio</li> <li>• estar registrado en otro estudio</li> </ul>
<b>Contacto</b>	Monica Tocchi, MD,PhD País: Bélgica, Alemania, Luxemburgo, Holanda y Nueva Zelanda

<b>Título</b>	<b>Denervación de la actividad renal simpática y estudio de la hipertensión</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01522430; 25 enero 2012
<b>Estado actual</b>	Reclutando pacientes
<b>Objetivos</b>	El objetivo del estudio es proporcionar pruebas concluyentes sobre la denervación renal por radiofrecuencia ( <i>Symplicity catheter</i> ) en la reducción de la presión arterial ambulatoria durante el día, y mejorar el descenso nocturno de la presión arterial.
<b>Tipo de estudio</b>	Intervención
<b>Tamaño muestral</b>	120
<b>Método de denervación renal</b>	Ablación por radiofrecuencia mediante el catéter <i>Symplicity</i> ®.
<b>Fin recogida de datos</b>	Diciembre 2016
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sujetos con terapia &gt; 3 fármacos antihipertensivos, incluyendo una tiazida o un diurético y al menos un intento de tratar con espironolactona desde por lo menos 8 semanas antes de la inclusión</li> <li>• MAPA antes de la inclusión de al menos el 70% de lecturas válidas durante el día (08:00 am 20:00, con una frecuencia de muestreo de 20 minutos), con presión arterial diurna, sistólica y/o diastólica superior a 135 mm Hg y / o 85 mm Hg, respectivamente o cuando la PA sea menor a estos valores, los pacientes tomen 4 o más medicamentos antihipertensivos.</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacientes con TFG &lt;30ml/min/m<sup>2</sup></li> <li>• hipertensión secundaria</li> <li>• lesiones ateroscleróticas renales conocidas</li> <li>• anatomía inadecuada para el procedimiento</li> <li>• nefrectomía previa</li> <li>• alergia a agentes</li> <li>• hipertiroidismo.</li> </ul>
<b>Contacto</b>	Argacha Jean Francois, MD País: Bélgica

<b>Título</b>	<b>Denervación renal por emisión de ultrasonidos transcatóter</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01529372; 19 enero 2012
<b>Estado actual</b>	Reclutando pacientes
<b>Objetivos</b>	El estudio se realiza con un brazo único, abierto, prospectivo, primero en hombres, en un total de veinte pacientes con doce meses de seguimiento.
<b>Tipo de estudio</b>	Intervención
<b>Tamaño muestral</b>	20
<b>Método de denervación renal</b>	Ultrasonidos no focalizados con catéter (sistema PARADISE).
<b>Fin recogida de datos</b>	Julio 2013
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipertensión resistente</li> <li>• &gt; 18 años de edad</li> <li>• prueba de embarazo negativa en mujeres en edad fértil</li> <li>• estar dispuestos y ser capaces de cumplir con los requisitos del seguimiento</li> <li>• consentimiento informado</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipertensión secundaria</li> <li>• arterias renales principales: longitud &lt; 20 mm y diámetro &lt; 4 mm</li> <li>• estenosis de la arteria renal</li> <li>• estenosis de la arteria femoral</li> <li>• alergia al medio de contraste</li> <li>• sujetos que actualmente participan en otro estudio</li> <li>• anomalía hemodinámica</li> <li>• insuficiencia renal moderada o grave</li> </ul>
<b>Contacto</b>	Xavier Girerd, Professor y Gilles Montalescot, Professor País: Francia

<b>Título</b>	<b>Registro Symplicity de denervación renal simpática</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01534299; 13 febrero 2012
<b>Estado actual</b>	Reclutando pacientes
<b>Objetivos</b>	<p>La finalidad del registro es documentar la seguridad a largo plazo y la eficacia de la denervación renal en población real de pacientes con hipertensión arterial y recopilación de datos para otras enfermedades que se caracterizan por actividad simpática elevada, como la diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, etc.</p> <p>El Registro mundial Symplicity pretende registrar consecutivamente a un mínimo de 5.000 pacientes sometidos al procedimiento de denervación renal en más de 200 sitios de todo el mundo.</p>
<b>Tipo de estudio</b>	Intervención
<b>Tamaño muestral</b>	5000
<b>Método de denervación renal</b>	Ablación por radiofrecuencia mediante el catéter <i>Symplicity</i> <sup>®</sup> .
<b>Fin recogida de datos</b>	Julio 2021
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• edad <math>\geq</math> 18 años de edad</li> <li>• candidato aceptable para denervación renal basado en las instrucciones de uso del sistema de Medtronic de denervación renal. El procedimiento debe realizarse con el catéter de Medtronic</li> <li>• el paciente o su representante legal ha sido informado de la naturaleza del registro, ha consentido en participar y autorizó a la recopilación y publicación de esta información médica</li> <li>• firma de formulario de consentimiento.</li> </ul>
<b>Contacto</b>	<p>Contact: K. Wandrey</p> <p>País: Alemania</p>

<b>Título</b>	<b>Tratamiento de hipertensión resistente utilizando catéter de radiofrecuencia percutánea transluminal</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01541865; 21 febrero 2012
<b>Estado actual</b>	Reclutando pacientes
<b>Objetivos</b>	El objetivo del estudio es evaluar el Sistema Vessix V2 en la denervación renal para el tratamiento de la hipertensión no controlada mediante un innovador dispositivo de denervación renal mediante radiofrecuencia percutánea con balón-catéter.
<b>Tipo de estudio</b>	Intervención
<b>Tamaño muestral</b>	120
<b>Método de denervación renal</b>	Sistema Vessix V2 de radiofrecuencia percutánea con balón-catéter.
<b>Fin recogida de datos</b>	Diciembre 2012
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• consentimiento por escrito</li> <li>• pacientes <math>\geq 18</math> años y <math>\leq 75</math> años de edad</li> <li>• PAS <math>\geq 160</math> mm Hg sobre la base de un promedio de tres tomas</li> <li>• necesidad de <math>\geq 3</math> fármacos antihipertensivos a dosis máximas toleradas</li> <li>• eGFR <math>\geq 45</math> ml / min por <math>1,73</math> m<sup>2</sup></li> <li>• anatomía adecuada de la arteria renal</li> <li>• conformidad con las necesidades y procedimientos del estudio.</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipertensión secundaria</li> <li>• contraindicación de medicamentos anticoagulantes, analgésicos, ansiolíticos u otros medicamentos necesarios para el procedimiento de intervención</li> <li>• sangrado o trastornos de la coagulación</li> <li>• diabetes mellitus tipo 1</li> <li>• infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca descompensada o accidente cerebrovascular dentro de los seis meses antes del reclutamiento, o aterosclerosis generalizada con trombosis intravascular</li> <li>• intervención percutánea o quirúrgica vascular planificada dentro de los próximos 6 meses</li> <li>• enfermedad cardíaca valvular hemodinámicamente significativa</li> <li>• marcapaso o arritmia clínicamente significativa</li> <li>• alguna condición médica grave, que pueda afectar negativamente a la seguridad del paciente o la eficacia del procedimiento</li> <li>• mujeres que están amamantando, embarazadas o que planeen quedar embarazadas</li> <li>• dependencia de drogas o abuso de alcohol</li> <li>• participación en otro estudio de investigación</li> <li>• personas incapaces de comprender o cumplir con las instrucciones</li> <li>• contraindicación para el material de contraste intravascular</li> <li>• personas que están tomando estrógenos o cualquier compuesto similar al estrógeno</li> <li>• procedimiento anterior de denervación renal</li> <li>• intervención anterior en arterias renales</li> <li>• estenosis <math>\geq 30\%</math> de la arteria renal</li> <li>• grave calcificación femoral, iliaca, renal o aórtica</li> <li>• personas monorrenas.</li> </ul>
<b>Contacto</b>	Rinda Sama País: Australia, Austria, Bélgica, Francia y Alemania

<b>Título</b>	<b>Denervación renal, ¿una esperanza para los pacientes con hipertensión resistente?</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01560312; 19 marzo 2012
<b>Estado actual</b>	Reclutamiento de pacientes
<b>Objetivos</b>	En pacientes con hipertensión resistente, se formaron dos grupos 1:1, el primero tratado con denervación renal ( <i>Symplicity® Catheter System™</i> ) más tratamiento médico antihipertensivo y el otro sólo con tratamiento antihipertensivo.
<b>Tipo de estudio</b>	De intervención
<b>Tamaño muestral</b>	150
<b>Método de denervación renal</b>	Ablación por radiofrecuencia mediante el catéter <i>Symplicity®</i> .
<b>Fin recogida de datos</b>	Julio 2013
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• edad <math>\geq</math> 18</li> <li>• hipertensión refractaria con PAS <math>&gt;</math> <math>\geq</math>140 mm Hg</li> <li>• PAS <math>&gt;</math> 130 durante 24 horas monitorizado con Holter</li> <li>• tratamiento con al menos 3 medicamentos antihipertensivos en dosis óptimas.</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• formas de hipertensión secundaria</li> <li>• enfermedad renal crónica (creatinina sérica <math>&gt;</math> 200 <math>\mu</math>mol/l)</li> <li>• embarazo</li> <li>• historia de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses</li> <li>• estenosis valvular grave</li> <li>• anomalías anatómicas y variantes de arteria renal incluidos los aneurismas, estenosis severa, diámetro de referencia <math>&lt;</math> 4mm o longitud <math>&lt;</math> 20mm</li> <li>• mayor riesgo de sangrado (trombocitopenia <math>&lt;</math> 50, INR <math>&gt;</math> 1,5).</li> </ul>
<b>Contacto</b>	PeTr Widimsky, Prof, MD País: República Checa

<b>Título</b>	<b>Denervación renal en pacientes con hipertensión resistente (DENER-HTN)</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01570777; 2 abril 2012
<b>Estado actual</b>	Reclutando pacientes
<b>Objetivos</b>	El Dener-HTN es un estudio multicéntrico, prospectivo, abierto, aleatorizado y controlado sobre la eficacia y los costes de la denervación renal en comparación con el tratamiento médico estándar en pacientes con hipertensión resistente.
<b>Tipo de estudio</b>	De intervención.
<b>Tamaño muestral</b>	120
<b>Método de denervación renal</b>	Ablación por radiofrecuencia mediante el catéter <i>Symplicity</i> <sup>®</sup> .
<b>Fin recogida de datos</b>	Julio 2014
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• individuos entre 18 años y 75 años en el momento de la aleatorización</li> <li>• hipertensión esencial diagnosticada dentro de los últimos 2 años</li> <li>• presión arterial <math>\geq 140</math> y/o 90 mmHg a pesar de estar con medicación estable de 3 o más medicamentos antihipertensivos de diferentes clases, incluyendo un diurético.</li> <li>• flujo glomerular <math>\geq 40</math> ml/min/ 1.73m<sup>2</sup> (MDRD fórmula)</li> <li>• anatomía renal adecuada compatible con el procedimiento de denervación endovascular</li> <li>• firmar el consentimiento informado</li> <li>• definida la hipertensión resistente por la medición de la presión arterial ambulatoria diurna <math>\geq 135</math> y/o 85 mm Hg después de 4 semanas con tratamiento triple de antihipertensivos.</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tasa estimada de filtración glomerular (Fge &lt; 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• pacientes con hipertensión secundaria</li> <li>• potasemia <math>\geq 6</math>mmol/l</li> <li>• pacientes con un solo riñón funcionante</li> <li>• pacientes con alergia a medios de contraste</li> <li>• pacientes con cualquier dispositivo implantado incompatible con la administración de radiofrecuencia</li> <li>• pacientes con contraindicación para la medicación estándar antihipertensiva</li> <li>• pacientes con isquemia cerebral, transitoria o permanente dentro de los 3 meses antes de su inclusión</li> <li>• paciente con infarto agudo de miocardio, angina de pecho inestable, derivación coronaria o angioplastia percutánea 3 meses antes de su inclusión</li> <li>• pacientes con diabetes mellitus tipo 1</li> <li>• pacientes con neoplasia maligna dentro de los 5 últimos años</li> <li>• pacientes con fibrilación auricular y/o una circunferencia braquial de <math>\geq 42</math> cm.</li> </ul>
<b>Contacto</b>	Michel Azizi, Pd, PhD; y Marc Sapoval, PD, PhD País: Francia

<b>Título</b>	<b>Denervación renal simpática para el manejo de la hipertensión crónica</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01628172; 12 junio 2012
<b>Estado actual</b>	Este estudio inscribe participantes sólo por invitación
<b>Objetivos</b>	Intentar confirmar y ampliar los datos del estudio Symplicity HTN-2 mediante la realización de un estudio doble-ciego, controlado con placebo.
<b>Tipo de estudio</b>	Intervención
<b>Tamaño muestral</b>	100
<b>Método de denervación renal</b>	Ablación por radiofrecuencia mediante el catéter <i>Symplicity</i> <sup>®</sup> .
<b>Fin recogida de datos</b>	Enero 2014
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> y <math>\leq 85</math> años de edad</li> <li>• hipertensión no controlada (definida como PAS <math>\geq 140</math> mm Hg durante 24h mediante MAPA)</li> <li>• tratamiento actual con <math>\geq 3</math> fármacos antihipertensivos (incluyendo por lo menos un diurético)</li> <li>• accesibilidad a vasculatura renal</li> <li>• capacidad para entender los requisitos del estudio</li> <li>• voluntad de respetar las restricciones del estudio y cumplir con todos los requisitos de seguimiento</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipertensión secundaria o hipertensión de bata blanca</li> <li>• eGFR <math>&lt; 45</math></li> <li>• diabetes tipo 1</li> <li>• anomalía renovascular (p ej, estenosis, stent o angioplastia)</li> <li>• esperanza de vida <math>&lt; 1</math> año</li> </ul>
<b>Contacto</b>	País: República Checa

<b>Título</b>	<b>Impacto de la denervación renal simpática sobre la hipertensión crónica</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01628198; 12 junio 2012
<b>Estado actual</b>	Reclutando pacientes
<b>Objetivos</b>	Un reciente estudio estableció el beneficio de un nuevo procedimiento de tratamiento, la denervación renal simpática con catéter como un procedimiento de enorme potencial para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial. Este ensayo multicéntrico intentará confirmar y ampliar estos datos. Los pacientes incluidos serán seguidos durante 4 años.
<b>Tipo de estudio</b>	Intervención
<b>Tamaño muestral</b>	500
<b>Método de denervación renal</b>	Ablación por radiofrecuencia mediante catéter con irrigación ( <i>Thermocool Irrigated Tip Catheter</i> ) o sin ella ( <i>Chilli II® Cooled Ablation Catheters</i> ).
<b>Fin recogida de datos</b>	Fecha final de recogida de datos para la variable primaria: diciembre 2015
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> y <math>\leq 85</math> años de edad</li> <li>• hipertensión resistente (PA <math>\geq 140/90</math> mm Hg a pesar del tratamiento con por lo menos 3 fármacos antihipertensivos, al menos uno de los cuales es un diurético, o tratamiento en <math>\geq 4</math> fármacos antihipertensivos)</li> <li>• régimen estable de fármacos antihipertensivos, sin modificar dosis en al menos 2 semanas</li> <li>• acceso a la vasculatura renal</li> <li>• capacidad de comprender los requerimientos del estudio</li> <li>• voluntad para cumplir con todos los requisitos post-procedimiento.</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipertensión secundaria o hipertensión de bata blanca</li> <li>• diabetes tipo 1.</li> <li>• anomalías renovasculares (p. ej., estenosis de la arteria renal, stent en la arteria renal o angioplastia)</li> <li>• enfermedad valvular cardíaca hemodinámicamente significativa</li> <li>• eGFR <math>&lt; 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sin diálisis.</li> <li>• hipotensión ortostática</li> <li>• esperanza de vida <math>&lt; 1</math> año</li> <li>• participación en otro estudio que pudiera interferir en este estudio.</li> </ul>
<b>Contacto</b>	Sandeep Gangireddy, MD y Anaya Abdullah, MS País: EE.UU.

<b>Título</b>	<b>Denervación simpática renal para hipertensión resistente al tratamiento. Estudio de los posibles efectos sobre el metabolismo de la glucosa y factores de riesgo cardiovascular (<i>The Re-Shape CV-Risk Study</i>)</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01630928; 26 junio 2012
<b>Estado actual</b>	Estudio activo, aunque no ha comenzado el reclutamiento de participantes
<b>Objetivos</b>	El objetivo de los investigadores es evaluar la denervación renal para la reducción de la presión arterial: aspectos técnicos y efectos subclínicos adicionales como daño a órganos (función endotelial vascular, corazón, lesión renal, etc), calidad de vida, arritmias y metabolismo de la glucosa. La hipótesis de los investigadores es que la denervación renal tendrá efectos positivos en el metabolismo de la glucosa, calidad de vida y daño sub-clínico a órganos.
<b>Tipo de estudio</b>	Intervención
<b>Tamaño muestral</b>	50
<b>Método de denervación renal</b>	Ablación por radiofrecuencia mediante el catéter <i>Symplcity</i> <sup>®</sup> .
<b>Fin recogida de datos</b>	Diciembre 2014
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• edad <math>\geq</math> 18 años</li> <li>• hipertensión arterial resistente, según las normas de la ESH-ESC y confirmado en el medio ambulatorio (PA en consultorio <math>&gt;</math> 140/90 mm Hg con 4 o más fármacos antihipertensivos a dosis adecuadas, incluyendo un diurético.</li> <li>• prueba de embarazo negativa para mujeres en edad fértil</li> <li>• filtración glomerular estimada <math>&gt;</math> 45 ml/min/ 1.73m<sup>2</sup> )</li> <li>• disposición a cumplir con los requisitos del seguimiento</li> <li>• consentimiento informado firmado</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipertensión secundaria</li> <li>• diabetes tipo 1 y tipo 2</li> <li>• embarazo</li> <li>• alergia al medio de contraste utilizado durante RDN</li> <li>• edad <math>&gt;</math> 68 años</li> <li>• valvulopatía cardíaca hemodinámicamente significativa</li> <li>• marcapasos o ICD</li> <li>• medicamentos que puedan interferir con el procedimiento (anticoagulación, antiagregantes plaquetarios, esteroides), si no se les puede reducir o suspender temporalmente</li> <li>• pacientes con cáncer</li> <li>• pacientes con trasplante de riñón</li> <li>• problemas vasculares como estenosis en arteria renal o arteriosclerosis significativa, o stent previo en la arteria renal.</li> </ul>
<b>Contacto</b>	Terje K. Steigen, MD, PhD y Ingrid Toft, MD, PhD País: Noruega

<b>Título</b>	<b>Efectos de la denervación simpática renal sobre la sensibilidad a la insulina en pacientes con hipertensión resistente</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01631370; 25 junio 2012
<b>Estado actual</b>	Este estudio está inscribiendo participantes sólo por invitación
<b>Objetivos</b>	Estudiar el efecto de la denervación renal sobre la sensibilidad a la insulina e investigar el grado de resistencia a la insulina en músculos, hígado y tejido adiposo.
<b>Tipo de estudio</b>	Intervención
<b>Tamaño muestral</b>	8
<b>Método de denervación renal</b>	No especificado.
<b>Fin recogida de datos</b>	Junio 2014
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• edad entre 30 y 70 años</li> <li>• PAS diurna de por lo menos 145 mm Hg y necesidad de un mínimo de 3 fármacos antihipertensivos, incluyendo un diurético</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diabetes</li> <li>• embarazo</li> <li>• incumplimiento</li> <li>• insuficiencia cardíaca</li> <li>• fracción de eyección &lt; 50 %</li> <li>• insuficiencia renal (eGFR &lt; 30)</li> <li>• cardiopatía coronaria inestable</li> <li>• intervención coronaria dentro de los 6 meses anteriores</li> <li>• abandono</li> <li>• síncope ortostático en los 6 meses anteriores</li> <li>• hipertensión secundaria</li> <li>• fibrilación auricular permanente</li> <li>• valvulopatía cardíaca significativa</li> <li>• anatomía de la arteria renal no apta para la ablación arteria renal</li> </ul>
<b>Contacto</b>	Per Logstrup, MD Dr Sci País: Dinamarca

<b>Título</b>	<b>Estudio prospectivo, multicéntrico, no aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia y seguridad de la denervación renal en el tratamiento de la hipertensión no controlada en la India</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01632943, 29 junio 2012
<b>Estado actual</b>	Aún no ha comenzado el reclutamiento
<b>Objetivos</b>	Evaluar la eficacia y seguridad de la denervación renal ( <i>Symplicity renal denervation system</i> ) en el tratamiento de la hipertensión no controlada. El objetivo principal es el cambio en la presión arterial sistólica desde el inicio hasta 6 meses después del procedimiento.
<b>Tipo de estudio</b>	Intervención
<b>Tamaño muestral</b>	45
<b>Método de denervación renal</b>	Ablación por radiofrecuencia mediante el catéter <i>Symplicity</i> <sup>®</sup> .
<b>Fin recogida de datos</b>	Enero 2014
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• individuos entre 18 y 80 años de edad en el momento del tratamiento</li> <li>• individuos con régimen de medicamentos que incluya 3 o más medicamentos antihipertensivos de diferentes clases, de los cuales uno deberá ser un diurético. se espera que se mantenga sin cambios durante al menos 6 meses</li> <li>• individuo con PAS de 160 mm Hg sobre la base de un promedio de 3 lecturas de presión arterial medidas en las visitas</li> <li>• consentimiento informado para participar en el estudio clínico.</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• individuo con anatomía de la arteria renal no elegible para tratamiento</li> <li>• individuo con más de una hospitalización por crisis hipertensiva en el último año</li> <li>• diabetes mellitus tipo 1.</li> <li>• uno o más episodios de hipotensión ortostática sintomática en el último año o durante el proceso de selección</li> <li>• necesidad de oxígeno o ventilación mecánica crónica excepto la ayuda respiratoria nocturna para la apnea del sueño</li> <li>• hipertensión pulmonar primaria</li> <li>• hipertensión secundaria</li> <li>• infarto de miocardio, angina inestable, síncope o accidente cerebrovascular en los 6 meses del periodo de selección, o aterosclerosis generalizada, con trombosis intravascular o placas inestables</li> <li>• cirugía programada o intervención cardiovascular en los próximos 6 meses.</li> <li>• estenosis severa de la válvula cardíaca</li> <li>• condición médica grave</li> <li>• mujer embarazada, amamantando o que planea quedarse embarazada</li> <li>• dependencia de alcohol o drogas</li> <li>• participación en otro estudio.</li> </ul>
<b>Contacto</b>	Rajesh Radhakrishnan, Director - Clinical Studies País: India

<b>Título</b>	<b>Evaluación de la seguridad de la denervación renal utilizando ultrasonidos terapéuticos en pacientes con hipertensión resistente</b>
<b>Registro y fecha</b>	NCT01638195; 8 julio 2012
<b>Estado actual</b>	Reclutando pacientes
<b>Objetivos</b>	Evaluar la seguridad y la evaluación de efectos adversos graves relacionados con el procedimiento tras 24 semanas de tratamiento bilateral. Evaluar la utilidad clínica por comparación pre y post tratamiento de la presión sistólica y diastólica y los efectos secundarios de la noradrenalina.
<b>Tipo de estudio</b>	Intervención
<b>Tamaño muestral</b>	20
<b>Método de denervación renal</b>	Ultrasonidos focalizados ( <i>Focused Ultrasound Externally Applied</i> ).
<b>Fin recogida de datos</b>	Septiembre 2012
<b>Criterios de selección</b>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;18 años de edad</li> <li>• PAS de 160 mm Hg o más</li> <li>• hipertensión resistente y estable a pesar de ser tratados con al menos tres fármacos antihipertensivos</li> <li>• presencia de dos riñones y eGFR <math>\geq</math> 60 ml/min</li> </ul> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• historia de nefrectomía, tumor renal o hidronefrosis</li> <li>• estenosis renal superior al 50 %</li> <li>• arteria renal con lumen <math>\geq</math> 3 mm</li> <li>• stent renal</li> <li>• enfermedad renal en etapa terminal que requiera diálisis renal o implante</li> <li>• creatinina &gt; 3,0 mg/dL o equivalente</li> <li>• historia de litiasis renal</li> <li>• antecedentes de cirugía abdominal</li> <li>• historia de quistes o tumores renales o pielonefritis</li> <li>• historia de infarto de miocardio, angina de pecho inestable o accidente cerebrovascular en los últimos seis meses</li> <li>• enfermedad valvular hemodinámicamente significativa</li> <li>• marcapasos u otro dispositivo incompatible con RMN</li> <li>• peso corporal &gt; 150 kilogramos</li> <li>• mujeres embarazadas, lactantes o que tienen la intención de quedar embarazada durante el período de prueba</li> <li>• participación en otros estudios de investigación</li> </ul>
<b>Contacto</b>	Catherine Peeler País: Australia

## 9. Bibliografía

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23.
2. Grau M, Elosua R, Cabrera de Leon A, Guembe MJ, Baena-Diez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(4):295-304.
3. Ortiz Marrón H, Vaamonde Martín RJ, Zorrilla Torrás B, Arrieta Blanco F, Casado López M, Medrano Alberio MJ. Prevalencia, grado de control y tratamiento de la hipertensión arterial en la población de 30 a 74 años de la Comunidad de Madrid: Estudio PREDIMERC. *Rev Esp Salud Pública*. 2011;85:329-38.
4. Vega Alonso AT, Lozano Alonso JE, Álamo Sanz R, Lleras Muñoz S. Prevalencia de la hipertensión arterial en la población de Castilla y León. *Gaceta Sanitaria*. 2008;22:330-6.
5. Perkovic V, Huxley R, Wu Y, Prabhakaran D, MacMahon S. The burden of blood pressure-related disease: a neglected priority for global health. *Hypertension*. 2007;50(6):991-7.
6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25(6):1105-87.
7. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42.
8. Persell SD. Prevalence of Resistant Hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension*. 2011;57(6):1076-80.
9. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*. 2011;124(9):1046-58.

10. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57(5):898-902.
11. González-Benítez MA, Fernández-Sánchez ML, Fernández-Parrilla R, Beltrán Robles M, Ramos Guerrero AJ, Jarast Olivari D, et al. Hipertensión arterial refractaria verdadera. Estudio de prevalencia en una consulta hospitalaria. *Hipertensión*. 2005;22(5):189-94.
12. Instituto Nacional de Estadística. Revisión del Padrón municipal 2011. [Internet]. Madrid: INE; 2012 [actualizado 2012; citado 13 jul 2012]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fe245&file=inebase&L=0>.
13. 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(9671):1275-81.
14. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903-9.
15. Esler M, Ferrier C, Lambert G, Eisenhofer G, Cox H, Jennings G. Biochemical evidence of sympathetic hyperactivity in human hypertension. *Hypertension*. 1991;17(4 Suppl):III29-35.
16. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, Krozowski Z, Campbell DJ, Lambert G, et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin neuromodulation. *Hypertension*. 2004;43(2):169-75.
17. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, Bolla G, Cattaneo BM, Cavagnini F, et al. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation*. 1998;97(20):2037-42.
18. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Tripepi G, et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;105(11):1354-9.

19. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, Phillips BG, Davison DE, Somers VK. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 1998;32(6):1039-43.
20. Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, Geiger H, Schmieder RE. Preeclampsia -- a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med*. 1996;335(20):1480-5.
21. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens*. 2000;13(6 Pt 2):99S-105S.
22. Esler M, Rumantir M, Kaye D, Jennings G, Hastings J, Socratous F, et al. Sympathetic nerve biology in essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001;28(12):986-9.
23. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev*. 1997;77(1):75-197.
24. Burns J, Sivananthan MU, Ball SG, Mackintosh AF, Mary DA, Greenwood JP. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 2007;115(15):1999-2005.
25. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, Sommerville M, Socratous F, Esler MD. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003;108(5):560-5.
26. Wyss JM, Carlson SH. The role of the central nervous system in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 1999;1(3):246-53.
27. Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal afferents. *Physiol Rev*. 1991;71(3):659-82.
28. Page IH, Heuer GJ. A Surgical Treatment of Essential Hypertension. *J Clin Invest*. 1935;14(1):22-6.
29. Grimson KS, Orgain ES, Anderson B, D'Angelo GJ. Total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy for hypertension. *Ann Surg*. 1953;138(4):532-47.
30. Peet MM. Hypertension and its surgical treatment by bilateral supradiaphragmatic splanchnicectomy. *Am J Surg*. 1948;75(1):48-68.

31. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc.* 1953;152(16):1501-4.
32. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;298(2):R245-53.
33. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension.* 2011;57(5):911-7.
34. Sapoval M, Azizi M, Bobrie G, Cholley B, Pagny JY, Plouin PF. Endovascular Renal Artery Denervation: Why, When, and How? *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012.
35. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc).* 1995;105:740-3.
36. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Barth C, Lenski M, Kindermann M, et al. Cardiorespiratory response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(11):1176-82.
37. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation.* 2011;123(18):1940-6.
38. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Bohm M, et al. Renal Sympathetic Denervation Reduces Left Ventricular Hypertrophy and Improves Cardiac Function in Patients With Resistant Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(10):901-9.
39. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kadziela J, Sliwinski P, Bielen P, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension.* 2011;58(4):559-65.
40. Zuern CS, Rizas KD, Eick C, Stoleriu C, Bunk L, Barthel P, et al. Effects of Renal Sympathetic Denervation on 24-hour Blood Pressure Variability. *Front Physiol.* 2012;3:134.

41. Hering D, Mahfoud F, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Lambert EA, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(7):1250-7.
42. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C, et al. Renal Hemodynamics and Renal Function After Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension.* 2012.
43. Pietzsch JB, Geisler B, Esler M. Efficacy and clinical and economic effectiveness in resistant hypertensive subgroups. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:E1716.
44. DiBona GF. Renal innervation and denervation: lessons from renal transplantation reconsidered. *Artif Organs.* 1987;11(6):457-62.
45. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation.* 2008;117(25):e510-26.
46. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(22):1749-57.
47. Azizi M, Steichen O, Frank M, Bobrie G, Plouin PF, Sapoval M. Catheter-based radiofrequency renal-nerve ablation in patients with resistant hypertension. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;43(3):293-9.
48. Kotchen TA. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens.* 2010;23(11):1170-8.
49. Banegas JR, Messerli FH, Waeber B, Rodriguez-Artalejo F, de la Sierra A, Segura J, et al. Discrepancies between office and ambulatory blood pressure: clinical implications. *Am J Med.* 2009;122(12):1136-41.
50. Pathak A, Girerd X, Azizi M, Benamer H, Halimi JM, Lantelme P, et al. Expert consensus: Renal denervation for the treatment of hypertension. *Diagn Interv Imaging.* 2012;93(5):386-94.

51. 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(5):837-41.
52. Widimský P, Filipovský J, Widimský Jr. J, Branny M, Monhart M, Táborský M. Expert consensus statement of the Czech Society of Cardiology and the Czech Society of Hypertension on catheter-based sympathetic renal denervation procedures (RDN) in the Czech Republic. *Cor et Vasa*. 2012;54(2):e108–e12.
53. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27(11):2121-58.
54. Doumas M, Faselis C, Papademetriou V. Renal sympathetic denervation and systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105(4):570-6.
55. Schlaich MP, Hering D, Sobotka P, Krum H, Lambert GW, Lambert E, et al. Effects of renal denervation on sympathetic activation, blood pressure, and glucose metabolism in patients with resistant hypertension. *Front Physiol*. 2012;3:10.
56. 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 SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Clin Cardiol*. 2012;35(9):528-35.

