

# La denervación renal percutánea debe considerarse en el tratamiento de la hipertensión arterial

*Percutaneous Renal Denervation Should Be Considered in Hypertension Treatment*

## AGONISTA

CRISTIAN M. GARMENDIA<sup>1</sup>

*“La controversia es el combustible del progreso; solo a través del enfrentamiento de ideas opuestas podemos avanzar”. John Stuart Mill.*

La presente controversia se refiere a las implicancias clínicas de la estrategia de denervación renal percutánea (DRP) en pacientes portadores de hipertensión arterial (HTA). Si bien de antemano se podría denominar a mi rol de “agonista” de la DRP como “el lado oscuro de la luna” (en relación al antagonista), intentaré postular en los siguientes párrafos los beneficios potenciales y los escenarios clínicos en donde no podemos dejar de considerar este tratamiento a fin de optimizar la atención de nuestros pacientes.

## INTRODUCCIÓN

La HTA continúa siendo unos de los principales factores de riesgo cardiovascular a nivel global, con una prevalencia estimada de 34% de acuerdo a los datos de la encuesta más reciente realizada por la Sociedad Internacional de Hipertensión, (1) y vinculada a un claro efecto clínico deletéreo. (2)

Aunque la prevalencia de la HTA se ha mantenido constante, el número absoluto de personas diagnosticadas con esta patología ha experimentado un aumento notable, pasando de 648 millones en 1990 a 1,28 mil millones en 2019, lo que representa un desafío constante para la salud pública. (3)

En la actualidad, el logro de las metas de presión arterial (PA) en pacientes con HTA sigue siendo bajo en la mayoría de las regiones del mundo. (4) Una de las principales razones es la baja adherencia al tratamiento médico farmacológico, la cual ha sido identificada como una de las principales causas de fracaso en el manejo de la HTA. (5,6) Por ello, debemos considerar estrategias terapéuticas “alternativas” (aunque podríamos de aquí en más denominarlas “adicionales”) para el manejo de la HTA, dentro de las cuales la DRP se postula como una herramienta prometedora.

## FUNDAMENTO FISIOLÓGICO DE LA DRP

Al momento de contemplar una estrategia terapéutica, es imprescindible entender su mecanismo de acción con el fin de obtener el beneficio deseado. En el contexto de la complejidad de la fisiopatología de la HTA, el sistema nervioso simpático renal, conformado por fibras nerviosas simpáticas tanto aferentes como eferentes, desempeña un papel crucial en el desarrollo de esta entidad. (7) La activación de los nervios simpáticos eferentes en las arterias renales puede provocar la vasoconstricción de las arteriolas renales, reducir el flujo sanguíneo renal, aumentar la secreción de renina y, finalmente, activar el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que conduce a un aumento en la absorción de sodio y agua, que resulta en un aumento del volumen intravascular y en la perpetuación de la HTA sistémica. (8). Por otro lado, la activación de los nervios simpáticos aferentes desde las arterias renales puede dar lugar a un aumento de la actividad simpática sistémica y a la liberación de hormonas hipotalámicas, lo que lleva a un incremento de la resistencia vascular sistémica y, en consecuencia, al mantenimiento de la HTA. (9) Este es el fundamento fisiopatológico de la terapia de DRP, la cual interrumpe mediante la implementación de diversos mecanismos (radiofrecuencia [RF], ultrasonido [US], neurolisis) las vías de los nervios simpáticos tanto aferentes como eferentes en la arteria renal, logrando así un enfoque terapéutico “adicional” (y no “alternativo”) para el tratamiento de la HTA.

## EVIDENCIA CIENTÍFICA

### Estudio Symplicity HTN-3

En nuestro medio, la DRP sigue siendo en un procedimiento escasamente prescripto. Podría decirse que esta conducta se fundamenta en los resultados del estudio Symplicity HTN-3. (10) Este fue el primer estudio aleatorizado controlado con procedimiento simulado (*sham*) que demostró un elevado perfil de seguridad

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:227-235. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i3.20789>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

<sup>1</sup> Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista, Hospital Italiano de Buenos Aires.

del procedimiento de DRP mediante un dispositivo basado en un monoelectrodo emisor de RF (*Symplicity renal-denervation catheter*, Medtronic), pero que logró demostrar superioridad en términos de reducción de las cifras de PA sistólica (PAS) ambulatoria de 24 horas ni en la PA de consultorio, en relación con el subgrupo *sham*. Vale resaltar lo llamativo de estos hallazgos negativos, considerando que estudios antiguos, de la primera mitad del siglo XX habían demostrado la eficacia de la simpatectomía quirúrgica como herramienta de tratamiento de la HTA grave. (11)

Mediante análisis ulteriores se han identificado múltiples causas por las que el estudio Symplicity HTN-3 obtuvo un resultado negativo, entre las cuales cabe destacar las modificaciones en la adherencia farmacológica durante el transcurso del estudio, escasa experiencia de los operadores con el dispositivo de DRP, la elevada variabilidad en los resultados de los procedimientos y la imposibilidad del dispositivo de primera generación para realizar ablaciones simultáneas, entre otras. (12) Identificar estos puntos fue sustancial para la mejora de estudios ulteriores.

#### Estudios SPYRAL HTN-ON MED Expansion y SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal

Estos fueron los primeros estudios internacionales aleatorizados controlados con *sham* que incluyeron pacientes con HTA valorando el beneficio de la DRP, en términos de reducción de la PAS de 24 horas tanto en presencia de tratamiento farmacológico antihipertensivo (SPYRAL HTN-ON MED Expansion), (13) como en ausencia del mismo (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal). (14) Con un seguimiento a 3 meses, el estudio SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal logró demostrar una reducción estadísticamente significativa de las cifras de PAS de 24 horas ( $\Delta -4,0 [-6,2 a -1,8] \text{ mmHg}$ ), y PAS de consultorio ( $\Delta -6,6 [-7,9 a -1,9] \text{ mmHg}$ ) en relación con el subgrupo *sham*; (14) mientras que, en contraparte, el SPYRAL HTN-ON MED Expansion no identificó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos subgrupos en términos de PAS de 24 horas, lo cual podría explicarse por una reducción exagerada de las cifras tensionales dentro del subgrupo *sham* secundaria a una prescripción desbalanceada del tratamiento farmacológico y también por el impacto de la pandemia por SARS-CoV-2. (13) Asimismo, se destaca que el subgrupo DRP presentó una reducción significativa de la PAS de consultorio y la PA diastólica, observándose además una mayor reducción de las cifras tensionales durante el horario nocturno, lo cual representa un beneficio adicional de la terapéutica. (13) Ambos estudios demostraron un elevado perfil de seguridad, con una ocurrencia de eventos adversos periprocedimiento cercana al 1-2% y una tasa de eventos adversos mayores a un año del procedimiento índice de 0,4%. (15)

#### ESTUDIO RADIANCE-HTN

El estudio RADIANCE-HTN fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con *sham*, que identificó

un beneficio del sistema de DRP basado en US Paradise (ReCor Medical, Palo Alto, CA, USA) en términos de reducción de las cifras de PA en pacientes portadores de HTA, en relación con el procedimiento *sham*, tanto en el subgrupo sin tratamiento antihipertensivo concomitante (RADIANCE-HTN SOLO)(16) como en aquellos con HTA resistente tratados con una dosis fija de una triple combinación farmacológica (RADIANCE-HTN TRIO). (17) Es relevante señalar que el beneficio aportado por esta terapia en términos de reducción de las cifras tensionales permanece constante por un periodo de 36 meses desde el procedimiento índice (Tabla 1). (18)

#### SELECCIÓN DE PACIENTES Y RECOMENDACIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Actualmente, existen subpoblaciones de pacientes con HTA subrepresentados en los que esta estrategia de abordaje terapéutico se desaconseja, a saber: (19)

- Receptores de un trasplante renal.
- Pacientes con una función renal gravemente deteriorada (tasa de filtrado glomerular  $\leq 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).
- Pacientes que requieran terapia de hemodiálisis.
- Pacientes con diagnóstico de displasia fibromuscular.
- Pacientes con HTA secundaria no tratada.
- Pacientes con un solo riñón funcional (funcionalmente monorrenos).

En contraparte, las guías de práctica clínica recomiendan considerar la DRP en pacientes con “HTA resistente” (definida como una PA de consultorio  $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ , confirmada por presuometría ambulatoria de 24 horas con PAS  $\geq 130 \text{ mmHg}$  o PAS diurna  $\geq 135 \text{ mmHg}$ , bajo tratamiento con  $\geq 3$  fármacos antihipertensivos, incluyendo un diurético a dosis máxima tolerada) y con una tasa de filtrado glomerular estimada de  $\geq 40 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (clase de recomendación [CR] II, nivel de evidencia [NE] B); en aquellos con “HTA no controlada” (bajo tratamiento con  $\geq 4$  fármacos antihipertensivos) y en aquellos con eventos adversos serios o detrimento de la calidad de vida secundarios al tratamiento farmacológico. Asimismo, vale resaltar que este procedimiento debe realizarse en centros médicos especializados (CR I, NE C), con un equipo multidisciplinario establecido para la toma de decisiones y que la decisión del paciente debe contemplarse para la misma (CR I, NE C). (19,20) También deben considerarse como candidatos a DRP pacientes no adherentes o intolerantes a múltiples tratamientos farmacológicos (Figura 1).

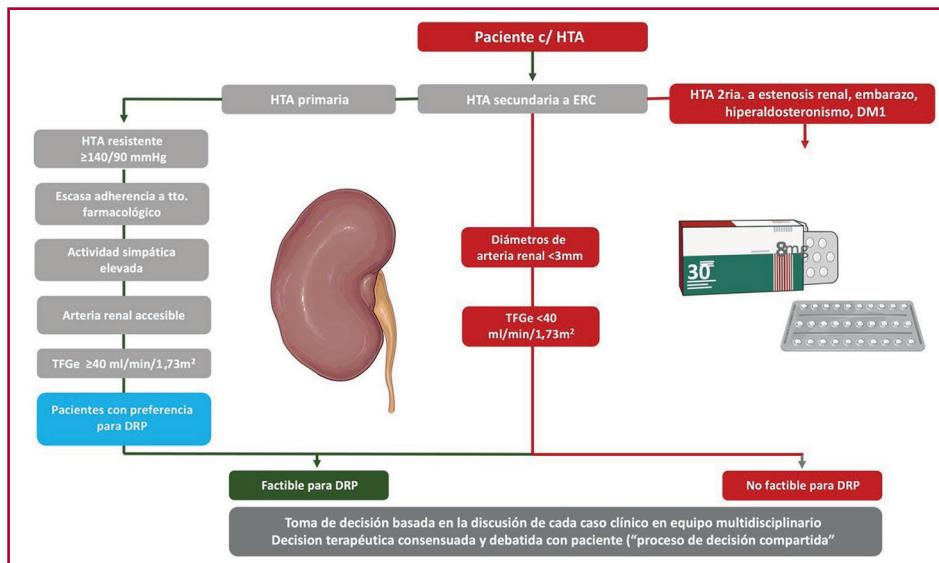
#### CONSIDERACIONES FINALES

El beneficio aportado por los sistemas de DRP en pacientes con HTA no es despreciable y ha demostrado ser una estrategia segura y duradera. En este sentido, identificando mediante el análisis de la evidencia en conjunto una reducción aproximada de 10 mmHg en la

**Tabla 1.** Estudios clínicos aleatorizados controlados por procedimiento simulado (sham) y evidencia del mundo real que avala la implementación de denervación renal percutánea

	Spyral HTN-On med (13)	Spyral HTN-Off med (14)	Radiance HTN-Solo (16)	Radiance HTN-Trio (17)	Radiance II (Pivotal) (26)	Global symplicity Registry (27)	Netrod HTN Study (28)	Iberis-HTN Trial (29)	Smart Trial (30)
Diseño	Multicéntrico aleatorizado controlado con sham.	Multicéntrico aleatorizado controlado con sham.	Multicéntrico aleatorizado controlado con sham.	Multicéntrico aleatorizado controlado con sham.	Multicéntrico aleatorizado controlado con sham.	Registro abierto observacional prospectivo simple rama.	Multicéntrico aleatorizado controlado con sham.	Multicéntrico aleatorizado controlado con sham.	Multicéntrico aleatorizado controlado con sham.
Tamaño muestral	337 pacientes	331 pacientes	146 pacientes	136 pacientes	224 pacientes	>3000 pacientes	205 pacientes	217 pacientes	220 pacientes
Objetivo	Determinar la eficacia de la DRP en pacientes bajo tratamiento antihipertensivo.	Determinar la eficacia de la DRP en pacientes sin tratamiento antihipertensivo.	Determinar la eficacia de la DRP mediante US en pacientes sin tratamiento antihipertensivo.	Determinar la eficacia de la DRP mediante US en pacientes sin tratamiento antihipertensivo.	Determinar la eficacia de la DRP mediante US en pacientes con HTA estadio 2 bajo tratamiento con 0-2 fármacos antihipertensivos.	Determinar la seguridad y eficacia de la DRP en pacientes del "mundo real".	Determinar la seguridad y eficacia de la DRP en pacientes hipertensos bajo tratamiento con dos fármacos antihipertensivos.	Determinar la seguridad y eficacia de la DRP en pacientes hipertensos bajo tratamiento con triple terapia farmacológica.	Determinar la seguridad y eficacia de un sistema de mapping y DRP selectiva en pacientes hipertensos bajo tratamiento con doble terapia farmacológica.
Punto final primario	Cambio en el promedio de la PAS ambulatoria de 24 horas, en relación con la basal, a 6 meses de seguimiento.	Cambio en el promedio de la PAS ambulatoria de 24 horas, en relación con la basal, a 3 meses de seguimiento.	Cambio en el promedio de la PAS diurna, en relación con el basal, a 2 meses de seguimiento.	Cambio en el promedio de la PAS diurna, en relación con el basal, a 2 meses de seguimiento.	Cambio en el promedio de la PAS diurna, en relación con el basal, a 2 meses de seguimiento.	N/A	Cambio en el promedio de la PAS de consultorio, en relación con la basal, a 6 meses de seguimiento.	Cambio en el promedio de la PAS ambulatoria de 24 horas, en relación con el basal, a 6 meses de seguimiento.	Determinar la proporción de pacientes con PAS de consultorio ≤140/90 mmHg (no inferioridad). Diferencia en la carga de medicación antihipertensiva.
Resultados	Cambio en la PAS ambulatoria de 24 horas: DRP -6,5 ±10,7 mmHg vs. sham -4,5±10,3 mmHg ( $\Delta$ -4,0 mmHg; $p=0,12$ ).	Cambio en la PAS ambulatoria de 24 horas: DRP -8,5±9,3 mmHg vs. sham -0,6 -4,7 mmHg ( $\Delta$ -4,5±10,3 mmHg ( $\Delta$ -4,0 mmHg; $p<0,001$ ).	Cambio en la PAS diurna: DRP -8,0 mmHg vs. sham -2,2±10,0 mmHg ( $\Delta$ -2,2±10,0 mmHg ( $p<0,001$ ).	Cambio en la PAS diurna: DRP -8,0 mmHg vs. sham -3,0 mmHg ( $\Delta$ -10,3 a-1,8 mm Hg ( $p=0,022$ ).	Cambio en la PAS diurna: DRP -7,9±11,6 mmHg vs. sham -1,8±9,5 mmHg ( $\Delta$ -6,3 mmHg; $p<0,001$ ).	Cambio en la PAS de consultorio: DRP -12,8±26,2 mmHg vs. basal ( $p<0,001$ ); PAS ambulatoria 24 horas: DRP -7,2±17,8 mmHg vs. basal ( $p<0,001$ ).	Cambio en la PAS de consultorio: DRP -25,2±13,9 mmHg vs. sham -6,2±12,5 mmHg ( $p<0,001$ ).	Cambio en la PAS ambulatoria 24 horas: DRP -13,0±12,1 mmHg vs. sham -3,0±13,0 mmHg ( $\Delta$ -9,4 mmHg; $p<0,001$ ).	Porcentaje de control de la PAS de consultorio: DRP 95% vs. sham 93% ( $p=0,429$ , p de no-inferioridad <0,001). Menos fármacos antihipertensivos (o menos dosis) en subgrupo DRP vs. sham ( $\Delta$ -3,3, p de superioridad=0,003).
Conclusiones	Estudio negativo, sin diferencia significativa en el punto final primario.	Estudio positivo, demostró un beneficio significativo de la DRP mediante RF, en relación con el sham.	Estudio positivo, demostró un beneficio significativo de la DRP mediante US, en relación con el sham.	Estudio positivo, demostró un beneficio significativo de la DRP mediante US, en relación con el sham.	Estudio positivo, demostró un beneficio significativo de la DRP mediante US, en relación con el sham.	Estudio positivo, demostró un beneficio significativo de la DRP mediante RF sostenido en el tiempo, con un elevado perfil de seguridad.	Estudio positivo, demostró un beneficio significativo de la DRP mediante RF, en relación con el sham.	Estudio positivo, demostró un beneficio significativo de la DRP mediante RF, en relación con el sham.	Estudio positivo, demostró factibilidad, eficacia y seguridad de la DRP selectiva.

DRP: denervación renal percutánea; HTA: hipertensión arterial; N/A: no aplicable; PAS: presión arterial sistólica; RF: radiofrecuencia; sham: procedimiento simulado; US: ultrasonido



DM1: diabetes mellitus tipo 1; DRP: terapia de denervación renal percutánea; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; tto: tratamiento.

**Fig.1.** Algoritmo sugerido para la indicación de la DRP como estrategia terapéutica adicional en pacientes hipertensos.

PAS de consultorio y de 6 mmHg en la PAS ambulatoria de 24 horas esto podría traducirse en una reducción del 20% de eventos cardiovasculares mayores, 28% de eventos de insuficiencia cardiaca, 17% de enfermedad coronaria ateroesclerótica y una reducción de la mortalidad del 13%. (21)

En nuestro medio, y considerando la naturaleza invasiva de la estrategia de DRP, los costos requeridos por parte del sistema de salud y el “modesto” beneficio observado según lo antedicho, claro está que esta estrategia no debería utilizarse en forma sistemática. A pesar de la “invasividad” del método, por lo mencionado se ha demostrado que es un procedimiento seguro y que no sobrepasa el riesgo de eventos adversos propios de la evolución natural de la población en estudio, mientras que en términos de costo-efectividad pareciera ser una estrategia costo-efectiva en pacientes seleccionados. (22)

Partiendo de que el beneficio clínico aportado por la DRP equivale a la reducción de solo un fármaco antihipertensivo,(23) vale destacar que la evidencia actual sobre la DRP sugiere que esta terapia produce una reducción constante de la PA durante el día y la noche, lo que se conoce como efecto “siempre activo” (“always-on”).(24) Esto contrasta con los perfiles farmacocinéticos y los regímenes de dosificación de los medicamentos antihipertensivos, superando además los desafíos de la adherencia farmacológica, por lo que su equivalencia farmacológica no debería considerarse un argumento válido para su no implementación.

La decisión compartida con el paciente no es algo a menospreciar. Tanto en pacientes intolerantes a los fármacos antihipertensivos, como en aquellos con antecedentes de una adherencia farmacológica deficiente, la terapia de DRP se postula como una opción terapéutica valiosa. A pesar de que en nuestro medio

comúnmente se considera esta alternativa terapéutica para pacientes portadores de “HTA refractaria”,(25) la evidencia nos ha demostrado que su prescripción en etapas más tempranas de la enfermedad implica un beneficio clínico sustancial.

## CONCLUSIONES

La terapia de DRP es una estrategia terapéutica segura y efectiva para pacientes hipertensos seleccionados, que logra un beneficio adicional al tratamiento médico farmacológico y reduce el número de eventos adversos vinculados al mismo, por lo que deberíamos considerarla en nuestro arsenal terapéutico, basándonos en el juicio clínico de un equipo multidisciplinario y ofrecer esta opción a los pacientes para que participen en la toma de decisiones.

## Declaración de conflicto de intereses:

El autor declara que no tiene conflicto de intereses

(Ver formulario de conflicto de intereses del autor en la web)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Beaney T, Schutte AE, Stergiou GS, Borghi C, Burger D, Charchar F, et al. May Measurement Month 2019: The Global Blood Pressure Screening Campaign of the International Society of Hypertension. *Hypertens* 2020;76:333–41. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONNAHA.120.14874>
2. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdellalim A, Abdollahi M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1223–49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2)
3. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled

- analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021;398:957–80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01380-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01380-1)
- 4.** Sakulsupisiri A, Chatranukulchai P, Siwamogsatham S, Boonchay-aanant P, Naeowong W, Ariyachaipanich A, et al. Home Blood Pressure Control and Drug Prescription Patterns among Thai Hypertensives: A 1-Year Analysis of Telehealth Assisted Instrument in Home Blood Pressure Monitoring Nationwide Pilot Project. *Int J Hypertens* 2021;2021:8844727. <https://doi.org/10.1155/2021/8844727>
  - 5.** Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. *Circ Res* 2019;124:1124–40. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313220>
  - 6.** Lawson AJ, Hameed MA, Brown R, Cappuccio FP, George S, Hinton T, et al. Nonadherence to antihypertensive medications is related to pill burden in apparent treatment-resistant hypertensive individuals. *J Hypertens* 2020;38:1165–73. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002398>
  - 7.** Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res* 2015;116:976–90. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303604>
  - 8.** DiBona GF. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.5.R1517>
  - 9.** Ciriello J, De Oliveira CVR. Renal afferents and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:136–42. <https://doi.org/10.1007/s11906-002-0038-x>
  - 10.** Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393–401. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402670>
  - 11.** Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc* 1953;152:1501–4. <https://doi.org/10.1001/jama.1953.03690160001001>
  - 12.** Epstein M, De Marchena E. Is the failure of SYMPLICITY HTN-3 trial to meet its efficacy endpoint the “end of the road” for renal denervation? *J Am Soc Hypertens* 2015;9:140–9. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.12.002>
  - 13.** Kandzari DE, Townsend RR, Kario K, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, et al. Safety and Efficacy of Renal Denervation in Patients Taking Antihypertensive Medications. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:1809–23. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.08.045>
  - 14.** Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2020;395:1444–51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30554-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30554-7)
  - 15.** Townsend RR, Walton A, Hetrick DA, Hickey GL, Weil J, Sharp ASP, et al. Review and meta-analysis of renal artery damage following percutaneous renal denervation with radiofrequency renal artery ablation. *EuroIntervention* 2020;16:89–96. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00902>
  - 16.** Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2018;391:2335–45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31082-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31082-1)
  - 17.** Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, Gosse P, Reilly JP, Levy T, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet* 2021;397:2476–86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00788-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00788-1)
  - 18.** Rader F, Kirtane AJ, Wang Y, Daemen J, Lurz P, Sayer J, et al. Durability of blood pressure reduction after ultrasound renal denervation: three-year follow-up of the treatment arm of the randomised RADIANCE-HTN SOLO trial. *EuroIntervention* 2022;18:E677–85. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00305>
  - 19.** Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, Lauder L, Böhm M, Brouwers S, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *EuroIntervention* 2023;18:1227–43.
  - 20.** Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Associat. *J Hypertens* 2023;41:1874–2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
  - 21.** Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957–67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
  - 22.** Kandzari DE, Cao KN, Lobo MD, Sharp ASP, Schmieder RE, Esler MD, et al. C-13 | Cost-Effectiveness of Renal Denervation for Uncontrolled Hypertension in the Presence of Antihypertensive Drugs: An Analysis for the U.S. Based on 6-Month Primary Results from the SPYRAL HTN-ON MED Randomized Trial. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv* 2023;2:100799. <https://doi.org/10.1016/j.jscai.2023.100799>
  - 23.** Kjeldsen SE, Esler MD. Take a blood pressure pill or undergo renal denervation? *Lancet* 2018;391:2298–300. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31126-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31126-7)
  - 24.** Azizi M. Catheter-based renal denervation for treatment of hypertension. *Lancet* 2017;390:2124–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32293-625](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32293-625). Dudenbostel T, Siddiqui M, Gharpure N, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension: Novel distinctive phenotypes. *J Nat Sci* 2017;3:e430
  - 26.** Azizi M, Saxena M, Wang Y, Jenkins JS, Devireddy C, Rader F, et al. Endovascular Ultrasound Renal Denervation to Treat Hypertension: The RADIANCE II Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;329:651–61. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.0713>
  - 27.** Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, Narkiewicz K, Ewen S, Ruilope L, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPLICITY Registry. *Eur Heart J* 2019;40:3474–82. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehz118>
  - 28.** Li Y, Nawabi AQ, Feng Y, Dai Q, Ma G, Liu N, et al. Safety and Efficacy of a New Renal Denervation Catheter in Hypertensive Patients in the Absent of Antihypertensive Medications: A Pilot Study. *Int J Hypertens* 2019;7929706. <https://doi.org/10.1155/2019/7929706>
  - 29.** Kario K, Rumoroso JR, Okawara Y, Pérez de Prado A, García Fernández E, Kagitani H, et al. Renal Sympathetic Denervation in Patients with Resistant Hypertension: A Feasibility Study. *Pulse (Basel)* 2019;6: 137–143. <https://doi.org/10.1159/000490620>
  - 30.** Wang J, Sun N, Ge J, Jiang H, Yin Y, Chen M, et al. Rationale and Design of Sympathetic Mapping/Ablation of Renal Nerves Trial (SMART) for the Treatment of Hypertension: a Prospective, Multicenter, Single-Blind, Randomized and Sham Procedure-Controlled Study. *J Cardiovasc Transl Res* 2023;16:358–70. <https://doi.org/10.1007/s12265-022-10307-z>

## ANTAGONISTA

CAROL KOTLIAR<sup>1</sup>

La denervación renal percutánea (DRP) ha resurgido como una opción prometedora en el tratamiento de la HTA resistente o refractaria. (1-3) Sin embargo, más allá de la efectividad que pueda atribuirse en cuanto a reducción de la PA, se necesitarían escenarios mejor estructurados para su óptima indicación.

En el actual escenario, dos factores principales contribuyen a una recomendación aún insuficiente: la baja adherencia del paciente al tratamiento antihipertensivo no invasivo, y la inercia médica o la limitada disponibilidad de recursos. (4-7)

Una analogía provocativa que ejemplifica este punto de vista podría ser comparar la necesidad de indicar alimentación parenteral a una persona que podría comer por sí misma si se le proporcionaran alimentos adecuados, un plato y cubiertos.

Algunos de los principales desafíos que consideramos para optimizar el escenario y definir el protagonismo de la DRP son:

### a) Desafío 1: La pseudo resistencia

Consideremos una situación posible: por un lado, un paciente con HTA resistente, y por el otro su médico de cabecera, que no cuenta con recursos para descartar las causas de pseudo resistencia, como la falta de adherencia a los medicamentos prescritos, causas secundarias de hipertensión, mecanismos hemodinámicos, y disautonomía.

En este caso, si la DRP fuese un tratamiento disponible, ¿sería una opción adecuada?

La respuesta debería ser negativa; sería preferible mejorar el acceso a las opciones no invasivas con una mejor ecuación riesgo/beneficio y costo/beneficio respecto de la DRP.

Esto es especialmente relevante si se tiene en cuenta que la pseudo o aparente resistencia puede estar presente en 10 a 40% de los pacientes considerados resistentes. (8,9)

### b) Desafío 2: La paradoja del tratamiento de la disautonomía

Un aspecto relevante y poco explorado en la literatura acerca de la denervación renal, es simplemente la paradoja de considerar intervenir invasivamente sobre el sistema nervioso autónomo, sin haber probado previamente otras intervenciones no invasivas. Es cierto que el tratamiento de la disautonomía puede ser menos conocido y abordado en la práctica médica cotidiana en comparación con otras condiciones más comunes. (10) Sin embargo, algunas de las causas de cierta inercia médica en su aproximación diagnóstica y terapéutica podrían ser:

**1. Baja prevalencia:** aunque la disautonomía puede ser prevalente en ciertas poblaciones (como en personas con diabetes, enfermedad de Parkinson, o después de un accidente cerebrovascular), su frecuencia, en comparación con otras enfermedades más comunes, puede hacer que no sea una prioridad de la capacitación y formación médica continua, lo que da lugar a una significativa baja pesquisa, y limitados centros donde se puede abordar adecuadamente su diagnóstico en situaciones de HTA por ejemplo, dado que en general se centraliza en especialistas en neurología o electrofisiología.

**2. Diagnóstico complejo:** el diagnóstico preciso de los trastornos disautonómicos puede ser desafiante debido a la variedad de síntomas y la superposición con otras condiciones médicas.

**3. Falta de recursos y especialización:** la evaluación y el manejo de la disautonomía pueden requerir recursos específicos, como pruebas de función autonómica especializadas y la colaboración con especialistas en neurología o medicina de rehabilitación.

**4. Enfoque en síntomas específicos:** a menudo, los médicos pueden centrarse en tratar los síntomas individuales (como la hipertensión o la taquicardia) sin reconocer la disautonomía subyacente como la causa subyacente.

Para fortalecer este concepto, se puede analizar en nuestra propia casuística de pacientes con HTA resistente, la frecuencia del uso de medicamentos que afectan el sistema nervioso autónomo (por ejemplo, antagonistas alfa 1 adrenérgicos, agonistas alfa 2 adrenérgicos centrales). Dado que la DRP constituye un tratamiento invasivo dirigido a reducir el estímulo simpático en la HTA, sería lógico haber explorado intervenciones no invasivas dirigidas al mismo mecanismo previamente a indicarla, para determinar si se puede obtener un resultado favorable con recursos menos intrusivos al abordar este mecanismo subyacente en la condición del paciente. (9)

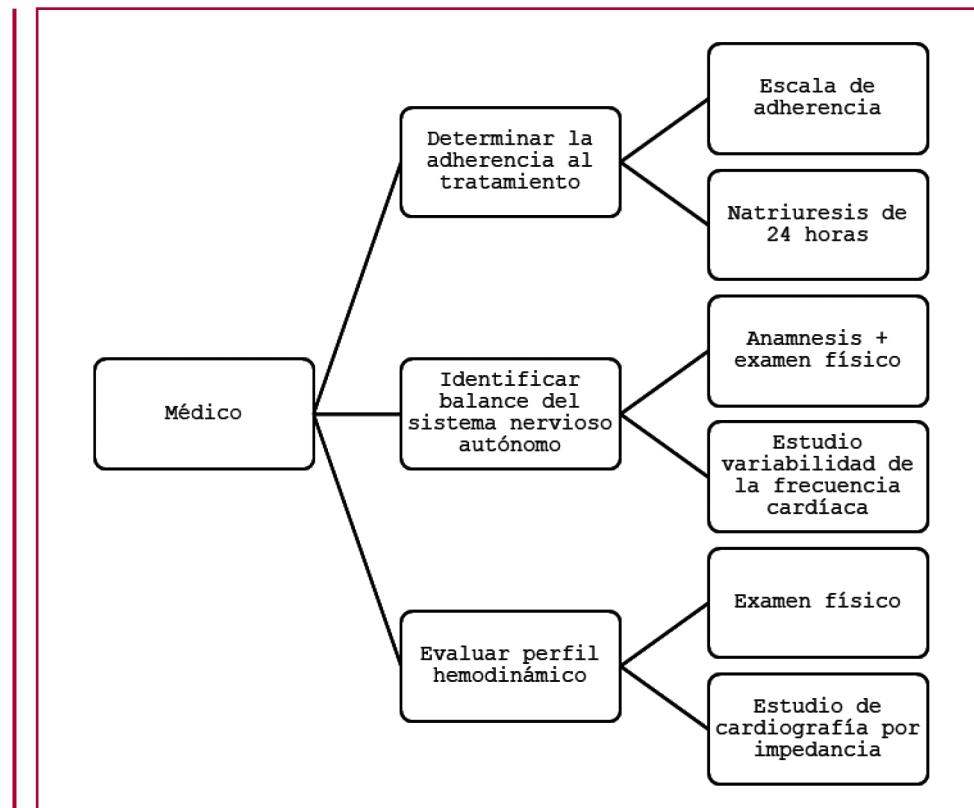
En la Figura 1, se propone un esquema ideal de la evaluación de un paciente con HTA resistente, antes de considerarlo para DRP. (11)

### c) Desafío 3: La ausencia de fenotipificación

En los estudios principales que respaldan la efectividad de la DRP, se estabiliza al paciente reclutado para su participación durante unos meses, con fármacos que no incluyen efectos directos en el sistema nervioso autónomo. (12,13) Esta situación no contribuye a aportar información acerca de su fenotipificación previa y posterior al procedimiento. Los pacientes con diferentes

<sup>1</sup> Doctora en Medicina. Directora del Laboratorio de Investigación Clínica & Traslacional en Envejecimiento Saludable y Cardiometabolismo; BIOMED-Conicet, Universidad Católica Argentina. Consultora del Centro de Hipertensión Arterial, Hospital Universitario Austral. Directora de Santa María de la Salud, San Isidro, Bs As. Miembro Titular SAC.

**Fig. 1.** Evaluación de pacientes con hipertensión arterial resistente



grados de disautonomía pueden presentar alteraciones significativas en el control autonómico, lo cual puede influir en la regulación de la PA y en la respuesta a intervenciones terapéuticas como la denervación renal. La efectividad del procedimiento es diferente y no uniforme en su magnitud ni en su persistencia en el seguimiento entre los pacientes incluidos, por lo que es necesario conocer futuros estudios acerca de la posibilidad de estratificar la respuesta, al igual que se hace en otros estudios clínicos.

Evaluar la función del sistema nervioso simpático antes de la denervación renal es crucial por varias razones:

- Selección adecuada de pacientes:** permite identificar a aquellos pacientes cuya HTA puede estar influenciada significativamente por la actividad simpática. La denervación renal puede ser más beneficiosa en estos casos, ya que su mecanismo de acción principal es reducir la actividad simpática a nivel renal.
- Predicción de respuesta al tratamiento:** la evaluación del sistema nervioso simpático puede ayudar a predecir la probabilidad de que un paciente responda favorablemente a la denervación renal. Aquellos con una actividad simpática elevada pueden tener mayor probabilidad de beneficiarse con el procedimiento.
- Optimización del manejo terapéutico:** antes de optar por un tratamiento invasivo como la denervación renal, es importante asegurarse de que

se hayan agotado y optimizado los tratamientos no invasivos dirigidos al sistema nervioso simpático. Esto puede incluir cambios en la medicación y en el estilo de vida, así como otras intervenciones terapéuticas.

- Reducción de la inercia terapéutica:** identificar la actividad simpática elevada puede ayudar a evitar la inercia terapéutica, es decir, el retraso en intensificar el tratamiento cuando no se alcanzan los objetivos de PA con medicamentos convencionales.

d) Desafío 4: **Resultados poco coincidentes de investigación**

En conjunto, los argumentos subrayan la necesidad de una evaluación crítica y basada en evidencia de la denervación renal como tratamiento para la HTA resistente, considerando tanto los potenciales beneficios como los posibles riesgos y limitaciones de la intervención. La trayectoria de la investigación y los resultados obtenidos ha tenido contradicciones, pero los datos más recientes son alentadores y vuelven a traer al análisis científico a la denervación renal. (14) Sin embargo, algunos puntos quedan aún por resolver:

- Evidencia limitada de eficacia a largo plazo.
- Metodología y diseño de los estudios.
- Variabilidad en los resultados.
- Alternativas terapéuticas.
- Riesgos potenciales y seguridad.

Un diseño que a futuro podría aportar respuestas, y que podría ser bienvenido en la comunidad médica

consistiría en asignar aleatoriamente pacientes con HTA resistente para comparar la DRP con el tratamiento farmacológico tradicional, junto con fármacos que modulan directamente el sistema nervioso autónomo. Además, se podría considerar evaluar la efectividad de la DRP frente a una estrategia intensiva de estilo de vida saludable, con monitoreo de adherencia en ambos grupos, entre otras opciones posibles.

**e) Desafío 5: ¿Es mayor la expectativa que el resultado?**

La reducción promedio de PAS alcanzada en el monitoreo ambulatorio de 24 horas, es de aproximadamente 6 mm Hg, según es reportada en nuevos ensayos clínicos aleatorizados. Este valor, sin duda significativo en términos de reducción de riesgo y eventos, es equivalente al de un medicamento antihipertensivo.

Un punto de vista favorable asumiría que es un tratamiento curativo, pero en realidad no lo es, ya que se hace necesario continuar con tratamiento farmacológico posteriormente a la DRP, aunque con menores dosis y tal vez, menos número de fármacos. Desde un punto de vista pesimista, no deja de ser una intervención invasiva potencialmente reemplazable con mejor adherencia del paciente.

Por otra parte, en los estudios farmacológicos exigimos evidencias de reducción de eventos, que aún no se han reportado en los estudios de denervación renal, que solo cuentan con modelizaciones de la posible reducción de eventos asociada a la reducción de la PA. (15)

## CONCLUSIONES

En resumen, el contexto en el que se basa la toma de decisiones respecto a la efectividad y la indicación de la DRP para el tratamiento de la HTA está en constante evolución y muestra un claro potencial. Sin embargo, existen algunas consideraciones relevantes que aún deben abordarse para una mayor generalización de esta intervención:

- Se requieren datos acerca del impacto directo de la DRP sobre la reducción de eventos cardiovasculares, tal como se exige a los estudios farmacológicos.
- Es crucial implementar recursos que permitan evaluar la adherencia del paciente a la restricción de la ingesta de sodio mediante la determinación de natriuresis de 24 horas. Evidencias disponibles sugieren que esta medida puede lograr una reducción similar o incluso mayor en la PAS comparada con la denervación simpática renal
- Son necesarias estrategias de evaluación de la respuesta del paciente a tratamientos no invasivos que modulen el sistema nervioso autónomo antes de considerar el tratamiento invasivo. Esta premisa debería ser aplicada tanto en la práctica clínica diaria como en los estudios de investigación.
- Proponer scores predictivos para la respuesta a la DSR, permitiendo una selección más precisa de los pacientes candidatos.

Finalmente, el panorama de aceptación de la DRP y los datos más recientes es todavía divergente. Mientras en Estados Unidos aún no se ha autorizado ningún equipo de DRP por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos), en Europa la estrategia gana terreno y plantea la posibilidad de intervenir de manera similar en pacientes con HTA no resistente, a diferencia de las indicaciones originales de la técnica limitadas a casos de rescate para aquellos con HTA resistente. Curiosamente, un estudio realizado en Alemania con 1000 pacientes con HTA reveló que el 25% preferiría someterse a la DRP en lugar de utilizar un fármaco. (16) Estas consideraciones son cruciales para avanzar en la comprensión y la aplicación efectiva de la DRP en el manejo de la HTA, asegurando una atención más personalizada y basada en evidencia para los pacientes.

## Declaración de conflicto de intereses:

El autor declara que no tiene conflicto de intereses

(Ver formulario de conflicto de intereses del autor en la web)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pisano A, Iannone LF, Leo A, Russo E, Coppolino G, Bolignano D. Renal denervation for resistant hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2021;11:CD011499. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011499.pub3>
2. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, Gosse P, Reilly JP, Levy T, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. Lancet 2021;397:2476–86. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011499.pub3>
3. Schmieder RE, Mahfoud F, Azizi M, Pathak A, Dimitriadis K, Kroon AA, et al; Members of the ESH Working Group on Interventional Treatment of Hypertension. J Hypertens 2018; 36:2042-8. <https://doi.org/10.1097/JHH.0000000000001858>
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of world-wide data. Lancet 2005;365:217–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1)
5. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension 2018;72:e53–90. <https://doi.org/10.1161/HYP0000000000000084>
6. Burnier M, Egan BM. Adherence in hypertension: a review of prevalence, risk factors, impact, and management. Circ Res 2019;124:1124–40. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313220>
7. Pathan MK, Cohen DL. Resistant hypertension: where are we now and where do we go from here? Integr Blood Press Control. 2020;13:83–93. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S223334>
8. Flack JM, Buhnerkempe MG, Moore KT. Resistant Hypertension: Disease Burden and Emerging Treatment Options. Curr Hypertens Rep 2024;26:183–199. <https://doi.org/10.1007/s11906-023-01282-0>
9. López-Jaramillo P, Barbosa E, Molina DI, Sanchez R, Diaz M, Camacho PA, et al; Latin American Society of Hypertension Consensus Expert Group. Latin American Consensus on the management of hypertension in the patient with diabetes and the metabolic syndrome. J Hypertens. 2019;37:1126–1147. <https://doi.org/10.1097/JHH.0000000000002072>
10. Brandani L, Grimaux G. Disautonomías. En Manual de Hipertensión Arterial Secundaria: Claves y Algoritmos; pp125-131. Editores Kotliar C, Redon J. Edicion I, 2019, EditorialLupa, Buenos Aires, Argentina

11. Kotliar C, Obregón S, Koretzky M, Botto F, Di Leva A, Boscaro M, et al. Improved identification of secondary hypertension: use of a systematic protocol. Ann Transl Med 2018;6:293. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.06.25>
12. Esler M. Illusions of truths in the Symplicity HTN-3 trial: generic design strengths but neuroscience failings. J Am Soc Hypertens 2014;8:593-8. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.06.001>
13. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, Devireddy CM, Esler M, Fahy M, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. Eur Heart J 2015;36:219-27. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehu441>
14. Weber MA, Kirtane A, Mauri L, Townsend RR, Kandzari DE, Leon MB. Renal Denervation for the Treatment of Hypertension: Making a New Start, Getting It Right. Clin Cardiol 2015;38:447-54. <https://doi.org/10.1002/clc.22424>
15. Fengler K, Reimann P, Rommel KP, Kresoja KP, Blazek S, Unterhuber M, et al Comparison of Long-Term Outcomes for Responders Versus Non-Responders Following Renal Denervation in Resistant Hypertension. J Am Heart Assoc. 2021;10:e022429. <https://doi.org/10.1161/JAHHA.121.022429>
16. Schmieder RE, Högerl K, Jung S, Bramlage P, Veelken R, Ott C. Patient preference for therapies in hypertension: a cross-sectional survey of German patients. Clin Res Cardiol 2019;108:1331-42. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01468-0>

### RESPUESTA DEL AGONISTA

Ante todo, felicito a la Dra. Kotliar por la solidez y claridad de su exposición. Al finalizar la lectura, los conceptos de “mala adherencia”, “inercia médica” y “disautonomía” fueron prominentes. Concurro plenamente en que la adherencia deficiente al tratamiento farmacológico es un aspecto a mejorar, pero difiero en que la estrategia de denervación renal percutánea (DRP) deba ser considerada solo cuando las otras han fracasado, lo cual la posicionaría como una estrategia “alternativa” en lugar de “complementaria”. Esto no solo me recuerda la “inercia médica” mencionada previamente (probablemente debido al limitado conocimiento de la técnica), sino que tampoco se están considerando las ventajas adicionales de la DRP, como el fenómeno ‘always-on’, y su potencial mayor beneficio al implementarse en etapas tempranas en pacientes seleccionados.

Estoy de acuerdo en que la pseudo resistencia mencionada por la Dra. Kotliar es un fenómeno frecuente en la práctica clínica. Sin embargo, es importante señalar que existe evidencia científica que respalda la DRP como una estrategia altamente costo-efectiva en pacientes con hipertensión arterial resistente, especialmente cuando se implementa en etapas tempranas. Además, quiero destacar que la aceptación global de

la DRP difiere de lo mencionado por la Dra. Kotliar. Actualmente, dispositivos como el Symplicity Spyral (Medtronic) y el Paradise (ReCor) han sido aprobados por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.), y muchos otros cuentan con la marca CE (Conformité Européenne), lo cual permite su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente. Aunque aún se requiere más evidencia clínica para demostrar una reducción en los eventos clínicos adversos asociados con esta terapia, hay abundante evidencia sobre su perfil de seguridad. Por lo tanto, no deberíamos descartar esta opción de nuestro arsenal terapéutico y sería prudente discutirla con nuestros pacientes, considerando sus preferencias individuales.

**Dr. Cristian M. Garmendia**

### RESPUESTA DE LA ANTAGONISTA

La argumentación agonista es, sin duda, un valioso aporte que enumera y describe los principales resultados y trayectoria de la investigación disponible. Sin duda, coincido en los puntos que esperamos se logren clarificar en futuros estudios.

Sin embargo, desde mi punto de vista, no considero que estemos en situación de considerar a la DRP como un “tratamiento adicional” para el manejo de la HTA resistente. Esto lo fundamento en que en ninguno de los estudios mencionados en la posición agonista, se han cumplimentado todos los requisitos de diagnóstico necesarios para determinar “adecuadamente” la condición de verdadera resistencia: ejemplos, natriuresis para verificar adherencia a restricción de ingesta de sodio, evaluación de la correcta toma de las medicaciones indicadas, entre otras.

Por otro lado, en las recomendaciones internacionales se incluye el estudio hemodinámico no invasivo en el manejo de HTA resistente, si el recurso está disponible. En un estudio de la envergadura de los realizados para evaluar la efectividad de los diferentes catéteres de DRP, se esperaría que se pudiese disponer de información de mayor alcance y precisión acerca del patrón hemodinámico y de activación autónoma, a fin de definir si el tratamiento farmacológico del paciente es el más adecuado antes de optar por indicar uno invasivo.

**Dra. Carol Kotliar**