

Denervación simpática renal en receptores de injerto renal

Schneider S, Promny D, Sinnecker D, Byrne RA, Müller A, Dommasch M, et al. Impact of sympathetic renal denervation: a randomized study in patients after renal transplantation (ISAR-denerve). *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1928-36.

Análisis crítico: Anna Oliveras, Susana Vázquez, Laia Sans-Atxer, Julio Pascual

Servicio de Nefrología. Hospital Universitari del Mar. Barcelona. IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute). Spanish Research Network REDINREN (RD12/0021/0024)

NefroPlus 2016;8(2):142-145

■ Objetivo

Evaluar la viabilidad y eficacia de la denervación simpática renal (DSR) en receptores de trasplante renal con hipertensión arterial (HTA) mal controlada.

■ Tipo de diseño y seguimiento

■ Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, unicéntrico, con evaluación a los 6 meses. Registrado en clinicaltrials.gov: NCT01899456.

■ Asignación

■ Aleatorizada (a razón 1:1), de acuerdo con secuencia generada por computadora.

■ Enmascaramiento

■ Abierto. Los analizadores de datos no estaban enmascarados respecto a la asignación de grupos de tratamiento; la evaluación por médicos independientes fue ciega.

■ Ámbito

■ Pacientes remitidos desde los centros referidores a la consulta especializada.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

Receptores de trasplante renal al menos de 6 meses de evolución, de edad comprendida entre los 18 y los 85 años, con diagnóstico de HTA persistente (presión arterial [PA] sistólica [PAS] clínica ≥ 140 mmHg, a pesar de tratamiento con ≥ 3 fármacos antihipertensivos, incluyendo un diurético), sin cambios en la medicación al menos las 2 semanas previas.

■ Criterios de exclusión

Filtrado glomerular estimado ≤ 30 ml/min/1,73m².

■ Intervenciones

De 109 pacientes evaluados, finalmente nueve fueron aleatorizados a DSR de los riñones nativos añadida al tratamiento médico, y otros nueve a tratamiento médico exclusivamente. La DSR se llevó a cabo mediante el catéter Flex de Medtronic®, aplicando seis denervaciones de 8 W a cada arteria renal de los riñones nativos, por espacio de 2 min, con independencia del diá-

metro de la arteria. La PA se evaluó en la clínica, como el promedio de tres medidas, y a nivel ambulatorio, mediante dispositivo oscilométrico Spacelabs 90207-32. La sensibilidad barorrefleja cardíaca se evaluó mediante fotopleetismógrafo digital (Finapres®) con medida de PA y registro electrocardiográfico. El tratamiento farmacológico no se modificó en los 6 meses, salvo requerimiento clínico.

■ Variables de resultado

■ Variable principal de eficacia

Cambio en la PAS clínica y en el promedio de PAS-24 h ambulatoria a los 6 meses.

■ Variables secundarias

Efectos sobre la actividad simpática evaluada por barorreflejos a los 6 meses; cambios a los 6 meses en la PA ambulatoria diurna y nocturna, así como diferencias de dichos cambios entre los dos grupos; cambios en la función renal (principal variable de seguridad) medida por cambios en el filtrado glomerular, creatinina y albuminuria a los 30 días, o complicaciones renovasculares evaluadas por eco-Doppler tras la DSR antes del alta.

■ Tamaño muestral

Se planeó un tamaño de muestra con 20 pacientes en cada grupo, para que tuviera al menos un 80 % de potencia estadística para mostrar un beneficio de la DSR asumiendo una diferencia entre grupos ≥ 18 mmHg y una desviación estándar de 20 mmHg del cambio en la PAS clínica a los 6 meses. Tras la publicación de los resultados del estudio SYMPPLICITY HTN-3 se interrumpió el ensayo abierto y se procedió a realizar análisis prematuros.

■ Estadística

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20.0 para todos los análisis estadísticos. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la t de Student para dos muestras para las variables continuas, y mediante el test exacto de Fisher para las variables categóricas. Se utilizó el t-test para datos pareados para analizar los pares de datos intragrupo. Se utilizó el nivel de significación bilateral α de 0,05 para todos los análisis de superioridad.

■ Promoción y conflicto de intereses

El soporte fue independiente de la industria, proporcionado por la I. Medizinische Klinik und Poliklinik,

Department of Cardiology, Klinikum rechts der Isar, Munich. Ningún autor declaró tener conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES**Análisis basales de los grupos**

La población a estudio tenía globalmente las mismas características en ambos grupos. Sin embargo, el grupo aleatorizado a DSR presentaba de forma significativa una mayor prevalencia de diabetes mellitus, recibía en mayor proporción agentes simpatomolíticos de acción central y, rozando la significación estadística, tenía una clara tendencia a ser más tratado con inhibidores de la calcineurina y con ácido micofenólico.

Datos de intervención

Los pacientes tratados mediante DSR recibieron un promedio de $12,6 \pm 6,2$ ablaciones. El diámetro promedio de las arterias renales fue de $3,92 \pm 1,36$ mm.

Variable principal de eficacia

A los 6 meses (tabla 1) hubo una reducción significativa de la PA clínica en el grupo de DSR (PAS: $23 \pm 14,5$ mmHg, $p = 0,003$; PAD diastólica [PAD]: $9 \pm 8,7$ mmHg, $p = 0,02$), sin cambios significativos en el grupo control (PAS: 1 ± 13 mmHg, $p = 0,77$; PAD: $-1 \pm 10,1$ mmHg, $p = 0,77$). La diferencia en la PA clínica entre los dos grupos fue de 24 mmHg (PAS) y de 11 mmHg (PAD) ($p < 0,001$ y $p = 0,09$, respectivamente).

No hubo diferencias en la covariable principal de eficacia, el cambio en la PA promedio de 24 h (en el grupo de DSR, cambios en la PAS-24 h: $-2,88 \pm 11,1$ mmHg, $p = 0,49$; PAD-24 h: $-1,38 \pm 6$ mmHg, $p = 0,53$; en el grupo control, PAS: $-5,0 \pm 11,1$ mmHg, $p = 0,21$; PAD: $-4,67 \pm 9,6$ mmHg, $p = 0,18$).

Variables secundarias

Tampoco hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a las variables secundarias de eficacia.

Tabla 1. Cambios en la presión arterial clínica y ambulatoria a los 6 meses

Variable	Grupo DSR (n = 8)		Grupo control (n = 9)		Diferencias entre grupos	
	Δ a los 6 meses	p	Δ a los 6 meses	p		p
PAS clínica (mmHg)	$-23 \pm 14,5$	0,003	-1 ± 13	0,77	24	< 0,001
PAD clínica (mmHg)	$-9 \pm 8,7$	0,02	$-1 \pm 10,1$	0,77	11	0,09
PAS 24 h (mmHg)	$-2,88 \pm 11,1$	0,49	$-5,0 \pm 11,1$	0,21		
PAD 24 h (mmHg)	$-1,38 \pm 6$	0,53	$-4,67 \pm 9,6$	0,18		
PAS diurna (mmHg)	$1,5 \pm 13,4$	0,76	$-5,18 \pm 12,6$	0,25		
PAD diurna (mmHg)	$-0,25 \pm 7,7$	0,93	$-5,1 \pm 9,7$	0,15		
PAS nocturna (mmHg)	$-10,38 \pm 12,8$	0,06	$1,97 \pm 12,2$	0,64	12,35	0,18
PAD nocturna (mmHg)	$-8,3 \pm 12,2$	0,09	$-0,9 \pm 9,9$	0,8	7,4	0,19

DSR: denervación simpática renal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; Δ : variación.

En el análisis de otra variable secundaria, los cambios en la sensibilidad barorrefleja de forma individual muestran una mejoría en seis de los siete pacientes del grupo de DSR, mientras en el grupo de control se observa mejoría en tres de los pacientes y empeoramiento en los seis restantes. El resultado global de estos cambios se muestra en la tabla 2.

No hubo diferencias en los análisis de seguridad entre los dos grupos (tabla 3).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La DSR es viable y segura en los receptores de trasplante renal con HTA persistente. La DSR redujo de forma significativa la PAS, pero no la PA ambulatoria de 24 h en comparación con los tratados únicamente con tratamiento médico, aunque esto se puede interpretar, en parte, debido a la falta de un grupo control *sham*. Estos hallazgos deberían ser confirmados en estudios con cohortes más grandes e idealmente con controles *sham*.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La DSR, desarrollada en los últimos años como una potencial herramienta terapéutica válida para el tratamiento de la HTA resistente, mostró inicialmente unos resultados prometedores, con descenso de la PAS clínica de 25-30 mmHg a los 6 meses^{1,2}, que luego no se confirmaron en el mejor ensayo clínico hasta ahora publicado al respecto, el SYMPLICITY HTN-3³. La hipótesis de los autores al plantear un ensayo clínico de estas características en receptores de trasplante renal, con la suposición de que estos pueden tener un incremento de actividad simpática originada en los riñones propios, es desde el punto de vista fisiopatológico razonable. Los autores no consiguen demostrar la hipótesis inicial consistente en que el tratamiento mediante DSR lograría reducir de forma significativa la PA respecto al grupo control mantenido en el tratamiento farmacológico. Se observa una reducción significativa únicamente en la PAS clínica, pero no en la PA ambulatoria de 24 h, medida de PA de mayor valor predictivo. Diversos autores han sugerido que la DSR puede abolir el efecto de HTA aislada en la clínica o reacción de alerta, muy frecuente en individuos con HTA resistente, y esto podría justificar la reducción de la PA clínica, pero no la ambulatoria, como sucede también en este ensayo. También en esta línea podría explicarse los resultados observados en cuanto a los cambios en la PA nocturna, que aun sin alcanzar la significación estadística tienden a ser mayores en el grupo sometido a DSR. Esta aparentemente mayor reducción en los parámetros relativos a la PA nocturna se observa también en el mismo SYMPLICITY HTN-3 y en otro ensayo clínico donde se comparó DSR frente a espironolactona como tratamiento añadido al basal en población con HTA resistente⁴.

El presente ensayo se interrumpió prematuramente a la luz de los resultados publicados del SYMPLICITY HTN-3³, y los mismos autores señalan como limitación la carencia de suficiente potencia estadística debida a este hecho. Existen otras limitaciones del ensayo clínico, no señaladas por los autores:

- La PA ambulatoria y no la PA clínica debería ser el criterio de inclusión, para valorar de forma adecuada la supuesta falta de control de la HTA.
- Los parámetros de utilización y valoración de la monitorización de PA de 24 h no se ajustan a los establecidos por las guías vigentes⁵, pues se recomienda lecturas de PA cada 15-30 min de día y de noche y, entre otras cosas, un mínimo de siete lecturas nocturnas (difícil si la programación es de una lectura cada 60 min).
- Como se ha señalado, los grupos no son totalmente homogéneos en sus características basales. Dejando aparte la relevancia o no de estas diferencias, sí deberían ser señaladas por los autores, en lugar de remarcar que son comparables en su totalidad.
- En la comparación entre grupos de los cambios de PA a los 6 meses, no parece que se haya realizado el ajuste respecto a los valores basales, análisis del todo relevante.
- La presentación en el texto de los resultados respecto a la evaluación de los cambios en la sensibilidad barorrefleja se presta a confusión, dando a entender su lectura que la DSR ejerce un efecto positivo sobre esta en comparación con el grupo control. Sin

Tabla 2. Cambios en la sensibilidad barorrefleja a los 6 meses

Variable	Basal global	Grupo DSR (n = 8) Δ a los 6 meses	Grupo control (n = 9) Δ a los 6 meses
BRS ms/mmHg*	1,1 (0,50-3,32)	0,52 (0,07-1,60)	-0,50 (-2,2 a 0,29)

BRS: *baroreflex sensitivity*; DSR: denervación simpática renal; Δ: variación.

*Resultados expresados como mediana [rango intercuartílico].

Tabla 3. Puntos finales de seguridad: cambios en los parámetros renales a los 6 meses

Variable	Grupo DSR		Grupo control		Diferencia de las Δ promedio (IC del 95 %)	p
	Basal	Δ promedio	Basal	Δ promedio		
FGe, ml/min/1,73 m²	39,9 (10,5)	-2,15 (2,8)	42,0 (9,9)	-1,37 (2,8)	3,52 (-5,1 a 12,14)	0,39
Cr sérica, mg/dl	1,8 (0,4)	-0,1 (0,6)	1,9 (0,5)	-0,07 (0,6)	-0,04 (-0,19 a 0,12)	0,62
Proteinuria, mg/dl	133,4 (226,9)	-94,6 (153,7)	73,5 (85,8)	-32,5 (62,9)	-62,1 (-180,5 a 56,4)	0,31

Cr: creatinina; DSR: denervación simpática renal; FGe: filtrado glomerular estimado (según fórmula Modification of Diet in Renal Disease Study); IC: intervalo de confianza; Δ : variación.

Datos dados como media (desviación estándar), cambio desde el valor basal a 6 meses y diferencia en el cambio en el FGe, la concentración media de Cr y la albuminuria para los grupos de DSR y control.

embargo, no se muestra la significación estadística, no parece tampoco que la evaluación de estos cambios se haya ajustado respecto a los valores basales y tampoco se muestra el resultado de la comparación entre grupos de los cambios.

En cualquier caso, la aseveración de los autores de que la hipótesis debería ser evaluada en una muestra de tamaño adecuada, con grupo *sham* comparador, parece apropiada para determinar la utilidad de la DSR en la población receptora de un trasplante renal. Además es posible, aunque esté por confirmar, que la utilización de catéteres de más reciente diseño, con posibilidad de disparo múltiple con varias ablaciones simultáneas, logre una mayor efectividad de la técnica y tal vez unos resultados distintos.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las conclusiones generales de los autores. Sin embargo, algunas afirmaciones en la presentación de los resultados no son deducibles de estos (por carecer de significación estadística o por inadecuación de los análisis estadísticos realizados).

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Denervación simpática renal

Subespecialidad: Trasplante renal. Hipertensión arterial

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Trasplante renal. Denervación simpática renal. Hipertensión arterial. Enfermedad renal crónica

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373:1275-81.
2. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903-9.
3. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al; SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393-401.
4. Oliveras A, Armario P, Clarà A, Sans-Atxer L, Vázquez S, Pacual J, et al. Espironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVHTA study – a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2016;34:1863-71.
5. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31:1731-68.