

¿Es eficaz y segura la denervación renal en pacientes con enfermedad renal crónica e hipertensión arterial resistente?

Ott C, Mahfoud F, Mancia G, Narkiewicz K, Ruilope LM, Fahy M, et al. Renal denervation in patients with versus without chronic kidney disease: results from the Global SYMPLICITY Registry with follow-up data of 3 years. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37:304-10.

Análisis crítico: **Jonay Pantoja Pérez, Verónica Escudero Quesada, Cristina Castro Alonso**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

NefroPlus 2022;14(2):33-36

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio retrospectivo, multicéntrico, no controlado, con un seguimiento a 3 años. Datos extraídos del Global SYMPLICITY Registry (GSR) de naturaleza prospectiva.

■ Asignación

- No aleatorización. Estudio de cohortes.

■ Enmascaramiento

- Abierto.

■ Ámbito

- Pacientes obtenidos del registro GSR, con 196 centros de todo el mundo, incluidos entre febrero de 2012 y febrero de 2018.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

Pacientes con, al menos, 18 años, con hipertensión arterial resistente y candidatos a denervación renal según lo definido por las guías locales.

■ Criterios de exclusión

Pacientes en terapia renal sustitutiva (diálisis y trasplante renal).

■ Intervenciones

Tras comprobar una adecuada anatomía mediante angiografía, se realizaba a todos los pacientes denervación renal por radiofrecuencia con catéter.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Cambio en los valores de presión arterial (PA, en mmHg), en la clínica y ambulatoria de 24 h, desde la basal y a 12, 24 y 36 meses tras denervación renal.

■ Variables secundarias

Cambio en la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe, en ml/min/1,73 m²) desde la basal y a 12, 24 y 36 meses tras denervación renal y datos de seguridad (%).

■ Tamaño muestral

Se incluyó a 1.980 pacientes y se organizaron en subgrupos según:

- Ausencia de enfermedad renal crónica (ERC), definida por TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² con n = 1.505.
- Presencia de ERC, definida por TFGe < 60 ml/min/1,73 m² y con TFGe > 15 ml/min/1,73 m² con n = 475.

El TFGe se calculaba con la ecuación Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) o Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

■ Promoción y conflicto de intereses

El GSR está financiado por Medtronic y 5 de los 8 autores del texto hacen declaraciones de conflictos de intereses. Un autor más es empleado de Medtronic.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

■ Análisis basal de los grupos

Los pacientes con ERC eran mayores ($65,3 \pm 10,7$ frente a $59,6 \pm 11,7$ años; $p < 0,0001$), más comúnmente mujeres (el 47,8 frente al 40%; $p = 0,003$) y recibían más medicación antihipertensiva ($4,78 \pm 1,3$ frente a $4,48 \pm 1,3$ comprimidos; $p < 0,001$) que los pacientes sin ERC.

Los pacientes con ERC tenían una presión arterial sistólica (PAS; $162,4 \pm 25,7$ frente a $165,8 \pm 24,5$ mmHg; $p = 0,011$) y una presión arterial diastólica (PAD; $83,3 \pm 16,7$ frente a $91,3 \pm 16,1$ mmHg; $p < 0,001$) en la clínica más bajas y una PAD ambulatoria de 24 h ($82 \pm 13,6$ frente a $87,8 \pm 13,8$ mmHg; $p < 0,001$) más baja que los pacientes sin ERC. No hubo diferencias basales en la PAS ambulatoria de 24 h entre ambos grupos.

Un análisis aparte estudió a los pacientes con datos disponibles de PA basal y a los 36 meses, y en general las características basales fueron similares a la cohorte de origen, salvo la ausencia de diferencia en la PAS en la clínica entre grupos.

La TFGe en el grupo de ERC era de $46,9 \pm 10$ frente a $86,6 \pm 19$ ml/min/1,73 m² del grupo sin ERC.

Variable principal

En toda la población estudiada y estratificada por grupos, con y sin ERC, hay una reducción significativa de la PA en la clínica y en la PA ambulatoria de 24 h desde la basal y en todos los puntos estudiados (a 12, 24 y 36 meses; $p < 0,001$). Para comparar los grupos con y sin ERC, se realizó ajuste de la PA basal (en clínica y ambulatoria de 24 h), edad y sexo, pero no se hallaron diferencias, salvo una mayor reducción de la PAS clínica ($-17,3 \pm 28,3$ frente a $-11,7 \pm 29,9$ mmHg; $p = 0,009$) en el grupo sin ERC a los 36 meses. Datos similares se obtuvieron al limitar el análisis a los pacientes con datos basales y a 36 meses (tabla 1).

Variabes secundarias

Los pacientes con ERC presentaron una disminución menos pronunciada del FGe ($-0,44 \pm 12$ frente a $-5,81 \pm 16$ ml/min/1,73 m²; $p < 0,001$) que el grupo sin ERC entre la basal y los 12 meses. Tras el primer año, la disminución del FGe no era diferente entre ambos grupos.

Efectos secundarios

Los pacientes con ERC tuvieron mayor tasa de muerte cardiovascular a los 3 años de seguimiento (el 5,3 frente al 2,4%; $p = 0,007$), de eventos adversos mayores (EAM; el evento adverso mayor se define como cualquiera de los siguientes eventos: muerte, enfermedad renal terminal de nueva aparición, evento embólico significativo que resulta en daño de órgano blanco, reintervención de la arteria renal debido a perforación o disección, complicaciones vasculares, hospitalización para crisis hipertensiva/emergencia hipertensiva o nueva estenosis de la arteria renal $> 70\%$) (el 18,6 frente al 8%; $p < 0,001$), de ictus (el 6,2 frente al 3,6%; $p = 0,036$), elevación de creatinina mayor al 50% (el 3,6 frente al 1,2%; $p = 0,004$) y de nueva aparición de enfermedad renal terminal (el 5,9 frente al 0,3%; $p < 0,001$) que los pacientes sin ERC. No hubo diferencias en la tasa de muerte no cardiovascular, infarto de miocardio o necesidad de reintervención, y estenosis de la arteria renal o necesidad de implante de *stent* entre ambos grupos.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Este análisis retrospectivo del GSR con seguimiento a 3 años (y tras el ajuste de datos) concluye que, tras la denervación renal, hay una reducción de la PAS y la PAD ambulatorias de 24 h y de la PAD clínica, que es similar en pacientes con y sin ERC, con una menor

Tabla 1. Cambio de la presión arterial sistólica y diastólica, clínica y ambulatoria de 24 h a los 3 años

Cambio de la PA (mmHg)	A los 36 meses			Valor p ^a
	Todos	Sin ERC	Con ERC	
Δ PAS clínica	-16 ± 28,8	-17,3 ± 28,3	-11,7 ± 29,9	0,009
Δ PAS ambulatoria de 24 h	-8,7 ± 19,9	-8,5 ± 20	-9,2 ± 19,5	0,690
Δ PAD clínica	-5,8 ± 16,3	-6,6 ± 16,2	-3 ± 16,3	0,771
Δ PAD ambulatoria de 24 h	-4,5 ± 12,1	-4,6 ± 12,4	-4,2 ± 11,2	0,239

^aSin enfermedad renal crónica (ERC) frente a ERC, ajustado a presión arterial (PA) basal (clínica o ambulatoria de 24 h), edad y sexo. Valores presentados como media ± desviación estándar.

Traducido de Christian Ott, Felix Mahfoud, Giuseppe Mancina, Krzysztof Narkiewicz, Luis M. Ruilope, Martin Fahy, et al., "Renal denervation in patients with versus without chronic kidney disease: results from the Global SYMPPLICITY Registry with follow-up data of 3 years", *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2022, vol. 37 núm. 2, pp. 304–10, con permiso de Oxford University Press en representación de la European Renal Association.

reducción de la PAS clínica en los pacientes con ERC. Los datos apoyan la seguridad del procedimiento independientemente de la presencia de ERC o no.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La hipertensión arterial resistente (HTAr) está definida por un valor de PA no controlada ($\geq 130/80$ o $\geq 140/90$ mmHg según guías u objetivos) a pesar de la toma de 3 fármacos a dosis óptimas, de acción complementaria, uno de ellos un diurético, y descartada la seudoresistencia¹. Se estima que afecta al 15% de los pacientes hipertensos y llega al 25-40% de los pacientes con ERC, los cuales muestran una mayor resistencia al tratamiento antihipertensivo conforme progresa la enfermedad y con ello, un mayor riesgo cardiovascular.

Es conocido que los pacientes con HTAr y ERC presentan una actividad simpática elevada, por lo que una opción terapéutica es la denervación renal simpática (DRS). Aunque hay datos discordantes en registros, los datos en pacientes con ERC son escasos.

En este estudio observacional retrospectivo, extraído del GSR (registro de naturaleza prospectiva)², se trata de valorar la seguridad y efectividad de la DRS en pacientes con ERC frente a aquellos sin ERC. Metodológicamente, a pesar de las características del estudio, se han podido eliminar sesgos de selección y evitar factores de confusión como la edad (factor asociado a cambios en la PA) o el sexo (diferente en las poblaciones comparadas).

Los resultados concluyen que en los pacientes con ERC y sin ERC, tras la DRS, hay una reducción de la PAS y la PAD (clínica y ambulatoria de 24 h). Aunque solo alcanza la significación estadística una mayor reducción de la PAS clínica de los pacientes sin ERC frente a los que tienen ERC, la tendencia de reducción de la PAS (ambulatoria) y de la PAD (clínica y ambulatoria de 24 h) es menor en los pacientes con ERC.

Aunque los autores concluyen que la DRS es segura con independencia del grado de ERC, se aprecia una mayor tasa de EAM, muerte cardiovascular y nueva aparición de enfermedad renal terminal, probablemente fruto del mayor riesgo cardiovascular de los pacientes con ERC.

Como limitaciones del estudio pueden citarse las siguientes:

- La población de estudio es heterogénea y no presenta un perfil concreto.
- Es retrospectivo.
- No presenta grupo control.
- No se dispone de control de adherencia y cambios en el tratamiento (como, por ejemplo, porcentaje de pacientes a los que se les reduce o se les retira el tratamiento).
- Aunque sabemos que no es objeto del estudio, del registro no podemos extraer conclusiones acerca de la eficacia de la DRS en disminuir la progresión renal y valores de proteinuria basal y en el seguimiento.

Como fortalezas advertimos:

- Se han estudiado como variables la PAS y también la PAD (reconocida recientemente como factor de alto riesgo cardiovascular), incluso con presión arterial ambulatoria de 24 h, lo que en población con ERC enriquece el estudio, dada la variabilidad de PA que presenta.
- Seguimiento a largo plazo prolongado, a 3 años.
- Aunque las poblaciones basales con y sin ERC eran diferentes, se realizó ajuste de datos a sus diferencias: PA basal, edad y sexo.
- Ante el abandono y pérdida de seguimiento de pacientes, se realizó un análisis aparte con los pacientes que tenían solo datos iniciales y a los 36 meses, lo que mostró datos similares a los globales, lo que muestra la coherencia de la reducción de la PA tras la DRS.
- Aporta datos en pacientes con ERC con una muestra de 475 pacientes, no descrita previamente.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Estudio observacional retrospectivo que cuenta con una metodología rigurosa y con eliminación de sesgos que permite plantear la DRS en pacientes con ERC y HTAr de manera segura y eficaz. Dados los datos divergentes de otros estudios, es necesario la realización de estudios controlados con una muestra mayor.

Probablemente la DRS deba realizarse en centros con experiencia, ante el mayor riesgo de EAM de los pacientes con ERC.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular

Tema: Denervación renal

Tipo de artículo: Investigación original

Palabras clave: Denervación renal. Hipertensión arterial. Presión arterial ambulatoria. Función renal. Global Symplicity Registry

NIVEL DE EVIDENCIA: 2+

GRADO DE RECOMENDACIÓN: C

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.)

Conflicto de intereses

Los Dres. Jonay Pantoja Pérez, Verónica Escudero Quesada y Cristina Castro Alonso declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gorostidi M, Gijón-Conde T, de la Sierra A, et al. Guía práctica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España, 2022. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA), Hipertensión y riesgo vascular. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2022.09.002>.
2. ClinicalTrials.gov [portal en Internet]. National Library of Medicine [citado 14 de diciembre de 2022]. Global SYMPLICITY Registry (GSR). Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01534299?term=NCT01534299&draw=2&rank=1>