

# **DENERVACIÓN SIMPÁTICA RENAL PARA TRATAR LA HTA RESISTENTE: ENSAYOS “SIMPLICITY” HTN-1 Y HTN-2**

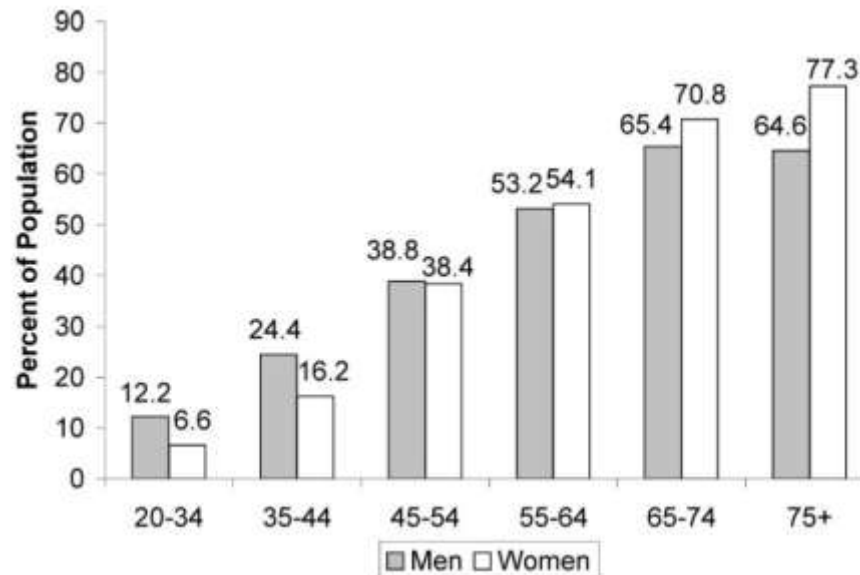
DR. EDUARDO FRANCO DÍEZ  
11 Octubre 2011

# INTRODUCCIÓN.

## *LA HTA COMO PROBLEMA DE SALUD:*

### ■ Alta prevalencia:

- 1/3 de la población > 20 años de países desarrollados.
- Ejemplo de USA:



# INTRODUCCIÓN.

## *LA HTA COMO PROBLEMA DE SALUD:*

### ■ **Implicaciones sobre el riesgo CV:**

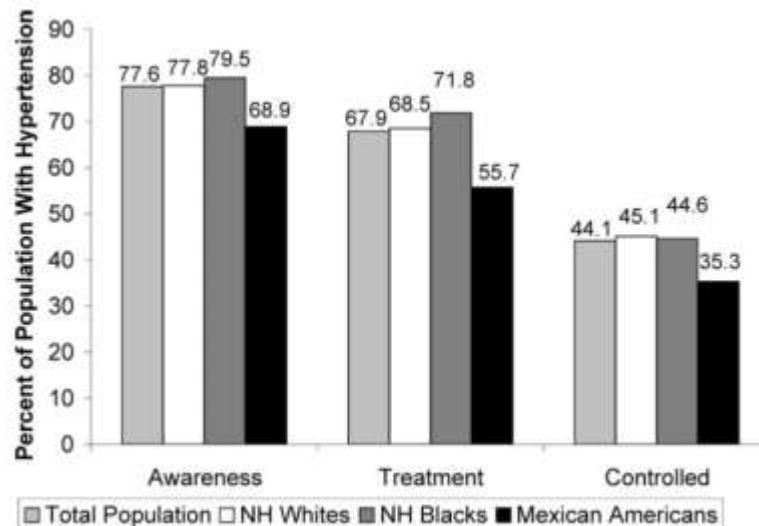
- Cada 20 mmHg de PAS multiplican el riesgo x 2.
- Cada 10 mmHg de PAD multiplican el riesgo x 2.

# INTRODUCCIÓN.

## *LA HTA COMO PROBLEMA DE SALUD:*

### ■ Difícil control:

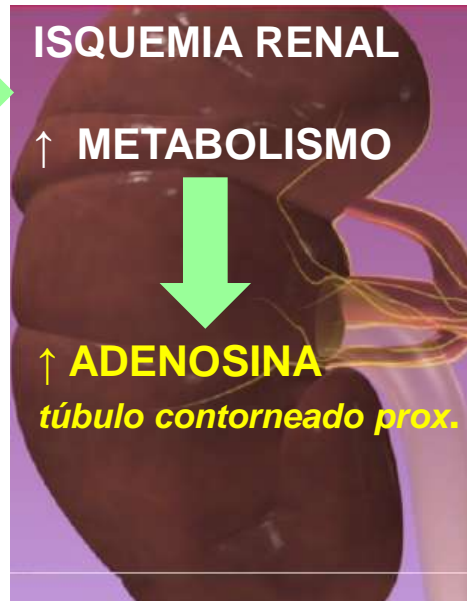
- 20-30% de HTA desconocen que lo son.
- 30-40% de HTA no reciben tratamiento.
- Sólo el **40-50%** de los pacientes están **controlados**.



# INTRODUCCIÓN.

## IMPLICACIÓN DEL SNS RENAL EN LA HTA:

Obesidad  
Hipercolesterolemia  
Tabaquismo  
Estrés oxidativo  
Inflamación  
Hipercapnia (EPOC...)  
Leptina

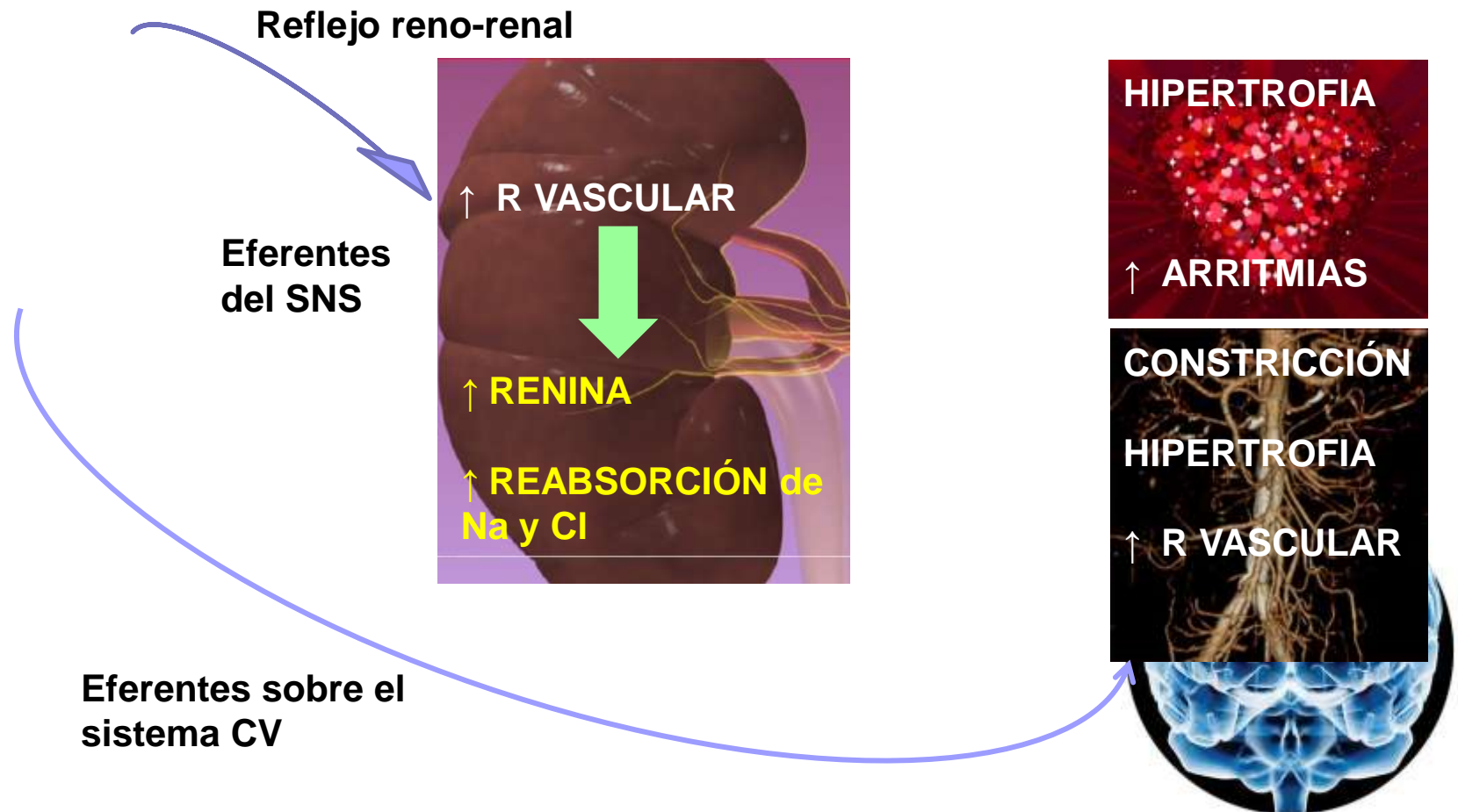


Aferentes del SNS



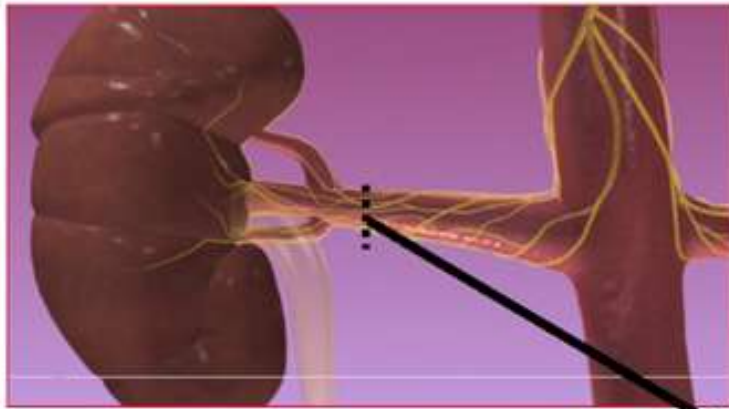
# INTRODUCCIÓN.

## IMPLICACIÓN DEL SNS RENAL EN LA HTA:

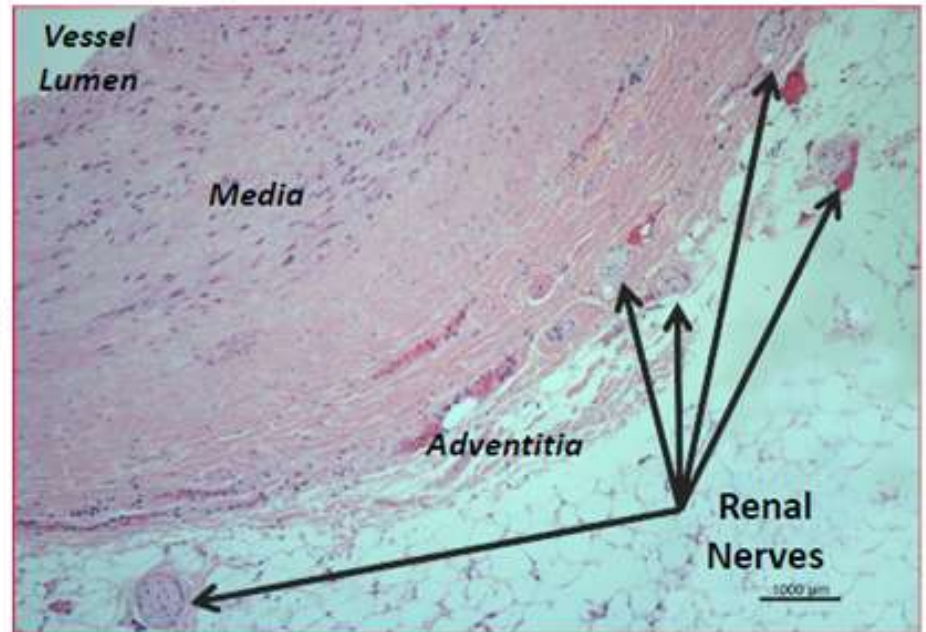


# INTRODUCCIÓN.

## ANATOMÍA DEL SNS RENAL:



- Fibras amielínicas
- 90% a < 2 mm de la luz.
- Circunferenciales.
- Muy numerosas:



*Corte de segmento proximal = 216; medio = 323; distal = 417*



# **POSIBILIDAD DE DENERVACIÓN SIMPÁTICA PERCUTÁNEA**



# SISTEMA SIMPLICITY®

(ARDIAN Inc, filial de Medtronic)

- Introducutor de 6F.
- Posibilidad de curvar y doblar la punta.
- Conectado a una consola de radiofrecuencia.
- A. renal de > 4 mm diámetro y 20 mm longitud.



# **SISTEMA SIMPLICITY®**

**(ARDIAN Inc, filial de Medtronic)**





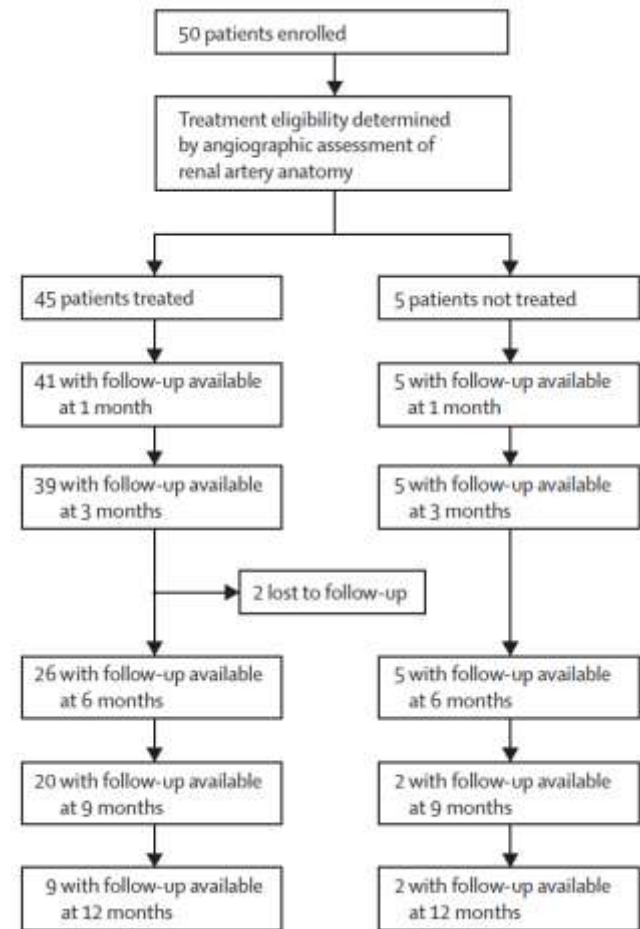
# ENSAYOS CLÍNICOS: “SIMPLICITY” PILOTO

THE LANCET

# ENSAYO “SIMPLICITY” PILOTO.

## MUESTRA:

- **50 pacientes con HTA resistente:**
  - PAS > 160 ( $\mu = 177/101$  mmHg)
  - 5 centros (Australia y Europa).
  - 5 pacientes excluidos por anomalías del sistema arterial renal, que sirvieron de **control**.
  - Seguimiento: 1-3-6-9-12 meses



# ENSAYO “SIMPLICITY” PILOTO.

## MUESTRA:

	All patients (N=50)	Patients undergoing procedure (N=45)	Patients not eligible for procedure (N=5)
Age (years)	57 (9)	58 (9)	51 (8)
Sex (female)	21 (42%)	20 (44%)	1 (20%)
Ethnic origin (non-white)	2 (4%)	2 (4%)	0
Type 2 diabetes mellitus	16 (32%)	14 (31%)	2 (40%)
CAD	11 (22%)	10 (22%)	1 (20%)
Hyperlipidaemia	34 (68%)	29 (64%)	5 (100%)
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	83 (22)	81 (23)	95 (15)
Heart rate (bpm)	73 (11)	72 (11)	79 (9)
Blood pressure (mm Hg)	177/100 (19/14)	177/101 (20/15)	173/98 (8/9)
Number of antihypertension drugs	4.7 (1.4)	4.7 (1.5)	4.6 (0.5)
ACE or ARB	47 (94%)	43 (96%)	4 (80%)
β blocker	39 (78%)	34 (76%)	5 (100%)
Calcium-channel blocker	36 (72%)	31 (69%)	5 (100%)
Vasodilator	8 (16%)	8 (18%)	0%
Diuretic	46 (92%)	43 (96%)	3 (60%)

Data are mean (SD) or number (%). ACE=angiotensin-converting enzyme inhibitor. ARB=angiotensin II receptor blocker. bpm=beats per minute. CAD=coronary artery disease. eGFR=estimated glomerular filtration rate.

*Table: Baseline patient characteristics*

# ENSAYO “SIMPLICITY” PILOTO.

## OBJETIVOS Y RESULTADOS:

### ■ Objetivo de Seguridad:

- **Primeros 10 pacientes:**

- 1º denervación 1 arteria

- 2º angiograma de control al mes + denervación otra arteria

- 3º angiograma de control a las 2 semanas.

- **Siguientes 8 pacientes:**

- 1º denervación simultánea 2 arterias

- 2º angiograma de control al mes

- **Últimos 27 pacientes:**

- 1º denervación simultánea 2 arterias

- Sin angiograma de control*

# ENSAYO “SIMPLICITY” PILOTO.

## OBJETIVOS Y RESULTADOS:

### ■ Resultados de Seguridad:

- Durante el procedimiento (t medio 38 min):
  - Dolor abdominal difuso (esperado) → morfina, fentanilo, BZD
  - Irregularidades no significativas focales tras ablación
  - 1 Disección arteria renal → stent (éxito)
  - 1 Pseudoaneurisma femoral

***43 pacientes sin complicaciones***

- Angiogramas (18) / RMN (14) de control:

***Sin estenosis / otras anomalías***

1 Caso estenosis no significativa en rama distal no tratada.

# ENSAYO “SIMPLICITY” PILOTO.

## OBJETIVOS Y RESULTADOS:

### ■ Objetivos de Eficacia:

- Respuesta sobre la PA a 1-3-6-9-12 meses

*Respondedores = descenso de PAS > 10 mmHg.*

- Actividad simpática residual arteria renal (10 pacientes)

*Medición de la liberación de noradrenalina por los nervios simpáticos de la arteria renal*



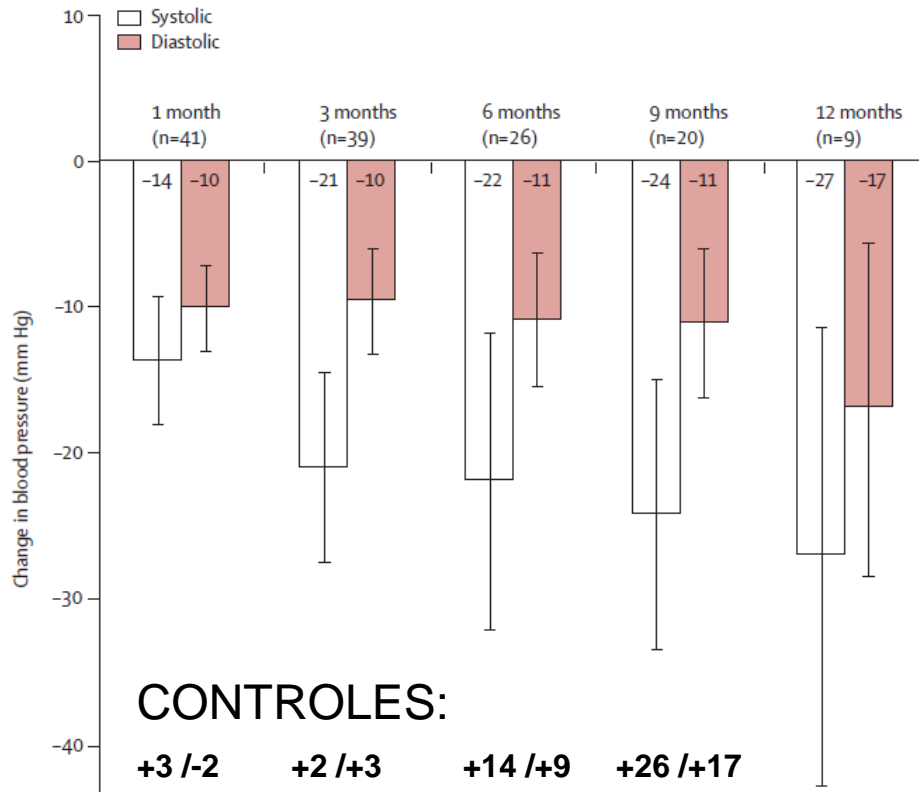
↓ 47% liberación de NA (IC 95%: 28–65%)



# ENSAYO “SIMPLICITY” PILOTO.

## OBJETIVOS Y RESULTADOS:

### ■ Resultados de Eficacia: PA



- ↓ **PAS y PAD** ( $p < 0.001$ )  
*Se mantiene ajustado por tratamiento médico*
- **6 no respondedores**  
(↓ PAS < 10 mmHg)
- **No cambió FC basal** ( $\approx 70$ ).
- **No cambió el FG** ( $\approx 79$ ).  
*En 6 pacientes ↑ FG > 20%*  
*En 1 paciente ↓ PAS > 20%\**

# ENSAYO “SIMPLICITY” PILOTO.

## *CONCLUSIONES:*

- La denervación renal es un procedimiento **sencillo y seguro**, con baja tasa de complicaciones (4%).
- **Espectacular respuesta tensional** a 1 año de seguimiento.

# ENSAYO “SIMPLICITY” PILOTO.

## *LIMITACIONES:*

- Cohorte pequeña
- No aleatorizado
- Grupo control muy pequeño
- No analiza % de pacientes con PA controlada (< 140/90)
- No fija objetivos clínicos o sobre órganos diana
- Pocos pacientes son seguidos a 9 y 12 meses
- Sin seguimiento a largo plazo \*

# ENSAYOS CLÍNICOS: “SIMPLICITY” HTN-1

Hypertension

American Heart  
Association®   
*Learn and Live<sup>SM</sup>*

# ENSAYO “SIMPLICITY” HTN-1.

## *MUESTRA:*

- **153 pacientes > 18 años con HTA resistente:**
  - PAS > 160 ( $\mu = 176/98$  mmHg)
  - 19 centros (Australia, Europa, USA).
  - Seguimiento: 1-3-6-12-18-24 meses

# ENSAYO “SIMPLICITY” HTN-1.

## MUESTRA:

**Table 1. Demographics of Treated Patients**

Variables	Data	
Age $\pm$ SD, y	57 $\pm$ 11	
Sex (female)	39%	
Ethnic origin (non-white)	5%	
Type 2 diabetes mellitus	31%	
CAD	22%	
Hyperlipidemia	68%	
eGFR, mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	83 $\pm$ 20	
Heart rate, bpm	73 $\pm$ 13	
Blood pressure, mm Hg	176/98 $\pm$ 17/15	
	Baseline	Last Available
Antihypertensive Medications	(n=153)	Follow-Up (n=151)
No. of antihypertension medications	5.1 $\pm$ 1.4	5.0 $\pm$ 1.5

# ENSAYO “SIMPLICITY” HTN-1.

## OBJETIVOS Y RESULTADOS:

### ■ Seguridad:

- Periprocedimiento (t medio 38 min):

**3 % complicaciones (4 / 153)**

1 Disección arteria renal → stent (éxito)

3 Pseudoaneurismas femorales

- Seguimiento por imagen:

20 pacientes: angiograma 1 mes. **Sin complicaciones.**

81 pacientes: RMN 6 meses. **Sin complicaciones.**

*1 Paciente: progresión de estenosis renal preexistente en TC*

# ENSAYO “SIMPLICITY” HTN-1.

## OBJETIVOS Y RESULTADOS:

### ■ Seguridad:

- **Eventos / síntomas:**

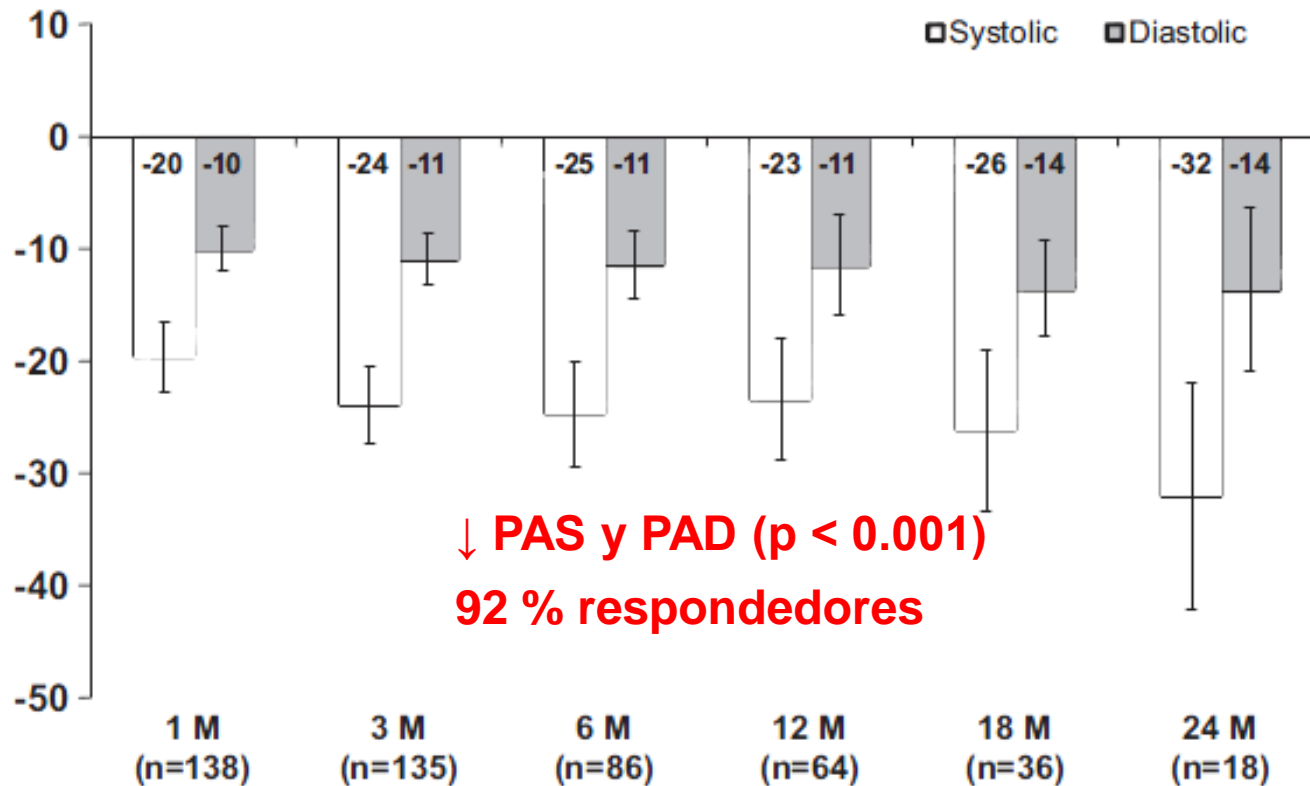
- **2 Muertes CV:** - 1 IAM en paciente con CAD conocida
  - 1 Muerte súbita en paciente con CABG
- **4 Pacientes (3%) con dolor abdominal** a largo plazo
  - Buena respuesta a AINEs y eventual desaparición*
- **6 Pacientes (4%) con mareos.** Ningún síncope
- Ningún síntoma compatible con hTA ortostática.



# ENSAYO “SIMPLICITY” HTN-1.

## OBJETIVOS Y RESULTADOS:

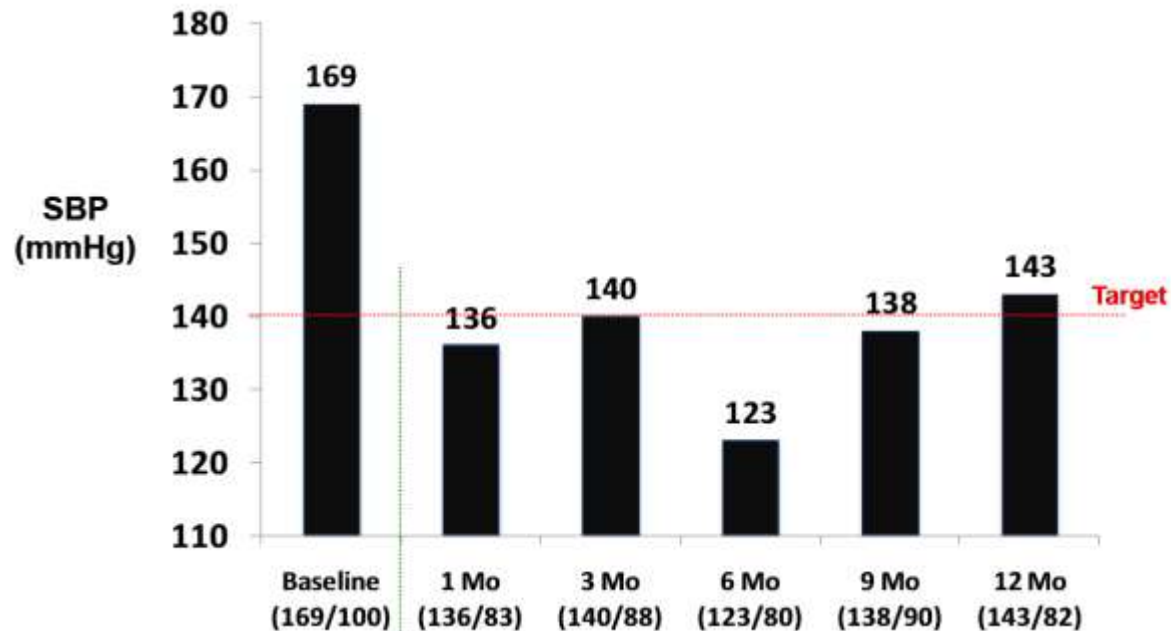
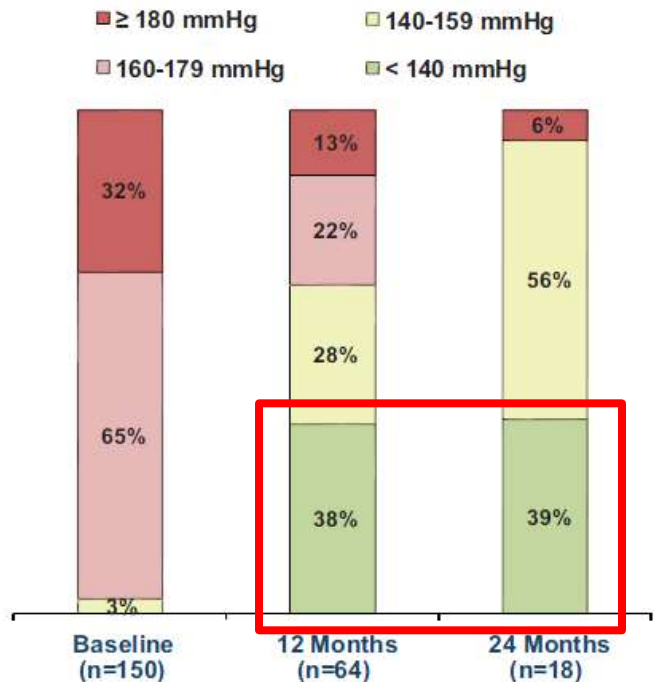
### ■ Eficacia: respuesta sobre la PA:



# ENSAYO “SIMPLICITY” HTN-1.

## OBJETIVOS Y RESULTADOS:

### ■ Eficacia: control de la PA:



# ENSAYO “SIMPLICITY” HTN-1.

## *CONCLUSIONES:*

- Baja tasa de complicaciones (4%) al aplicar el procedimiento en una cohorte más grande
- La **respuesta tensional** se mantiene a los 2 años de seguimiento.
- **PAS controlada** (<140 mmHg) en el **39%** de los pacientes

# ENSAYO “SIMPLICITY” HTN-1.

## *LIMITACIONES:*

- ~~Cohorte pequeña~~
- No aleatorizado
- Grupo control muy pequeño (**SIN GRUPO CONTROL**)
- ~~No analiza % de pacientes con PA controlada (< 140/90)~~
- No fija objetivos clínicos o sobre órganos diana
- ~~Pocos pacientes son seguidos a 9 y 12 meses~~
- ~~Sin seguimiento a largo plazo \*~~



# ENSAYOS CLÍNICOS: “SIMPLICITY” HTN-2

THE LANCET

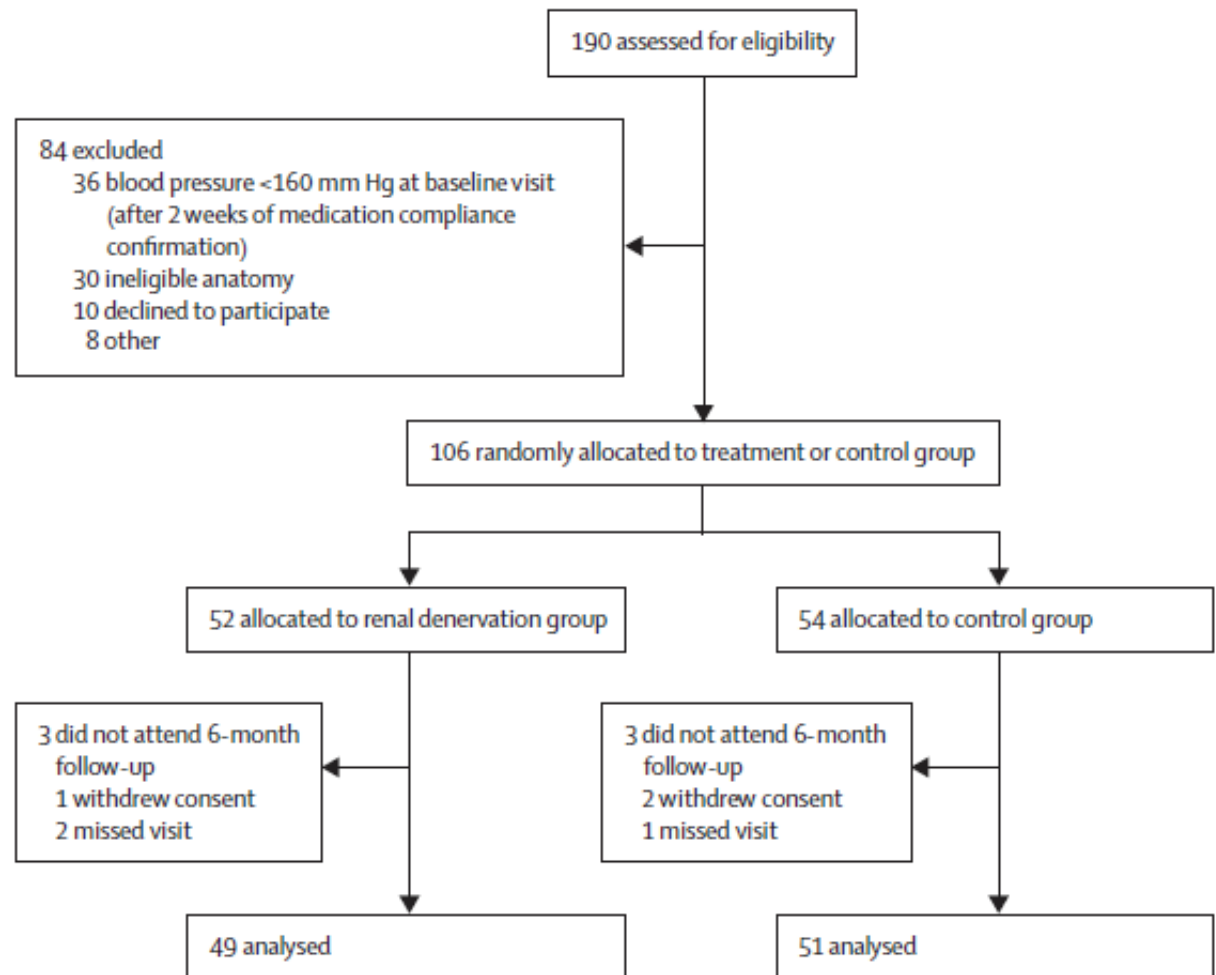
# ENSAYO “SIMPLICITY” HTN-2.

*¡ POR FIN UN ENSAYO CLÍNICO !*

- **106 pacientes 18-85 años con HTA resistente:**
  - PAS > 160 ( $\mu$  = **178/98 mmHg**)
  - 24 Centros (Australia, Europa, Nueva Zelanda)
  - Grupo denervación **n = 52**. Grupo control **n = 54**.
  - Seguimiento: 1-3-6 meses
  
- **Criterios exclusión:**
  - DM-I
  - FG < 45 ml/min · 1,73 m<sup>2</sup>.
  - Contraindicaciones a RM
  - Estenosis valvular
  - Embarazo
  - SCA / ACV 6 meses previos

# ENSAYO “SIMPLICITY” HTN-2.

## *MUESTRA:*



# ENSAYO “SIMPLICITY” HTN-2.

## MUESTRA:

	Renal denervation group (n=52)	Control group (n=54)
Baseline systolic blood pressure (mm Hg)	178 (18)	178 (16)
Baseline diastolic blood pressure (mm Hg)	97 (16)	98 (17)
Age (years)	58 (12)	58 (12)
Sex (female)	18 (35%)	27 (50%)
Race (white)	51 (98%)	52 (96%)
Body-mass index (kg/m <sup>2</sup> )	31 (5)	31 (5)
Type 2 diabetes	21 (40%)	15 (28%)
Coronary artery disease	10 (19%)	4 (7%)
Hypercholesterolaemia	27 (52%)	28 (52%)
eGFR* (mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	77 (19)	86 (20)
eGFR* 45–60 mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	11 (21%)	6 (11%)
Serum creatinine (μmol/L)	91 (25)	78 (18)
Urine albumin-to-creatinine ratio (mg/g)†	128 (363)	109 (254)
Cystatin C (mg/L)‡	0.9 (0.2)	0.8 (0.2)
Heart rate (bpm)	75 (15)	71 (15)
Number of antihypertension medications	5.2 (1.5)	5.3 (1.8)
Patients on hypertension medication for more than 5 years	37 (71%)	42 (78%)
Patients on five or more medications	35 (67%)	31 (57%)



# ENSAYO “SIMPLICITY” HTN-2.

## OBJETIVOS:

- **Objetivo primario:**  $\Delta$ PAS a 6 meses entre los 2 grupos.
- **Objetivos secundarios:**
  - Conseguir PAS objetivo (< 140 mmHg)
  - Cambios en el FG
  - Seguridad periprocedimiento.
  - Estenosis arteria renal en pruebas de imagen a 6 meses
  - Objetivo de eventos CV (*demasiado*) combinado:

*IAM*

*Muerte súbita*

*Ingreso por FA*

*IC de novo*

*M por IC*

*M por IR*

*Ictus*

*Diálisis*

*M enf. arterial*

*Amputación*

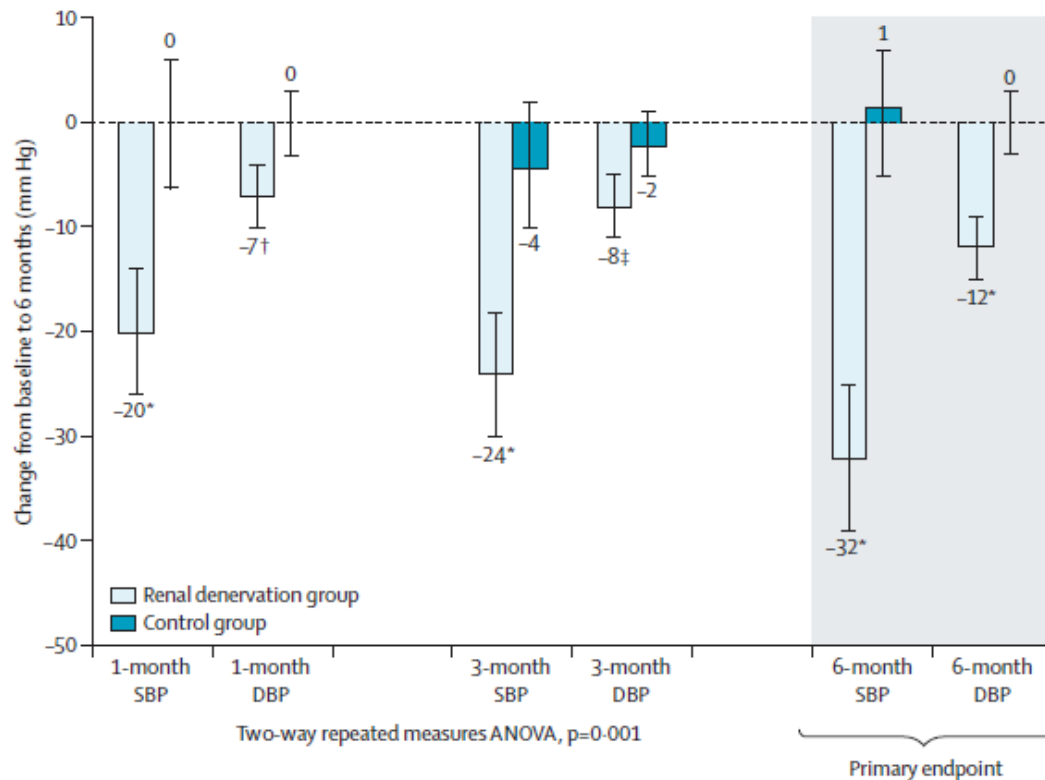
*Ingreso crisis HTA*

*Revascularización*

# ENSAYO “SIMPLICITY” HTN-2.

## RESULTADOS:

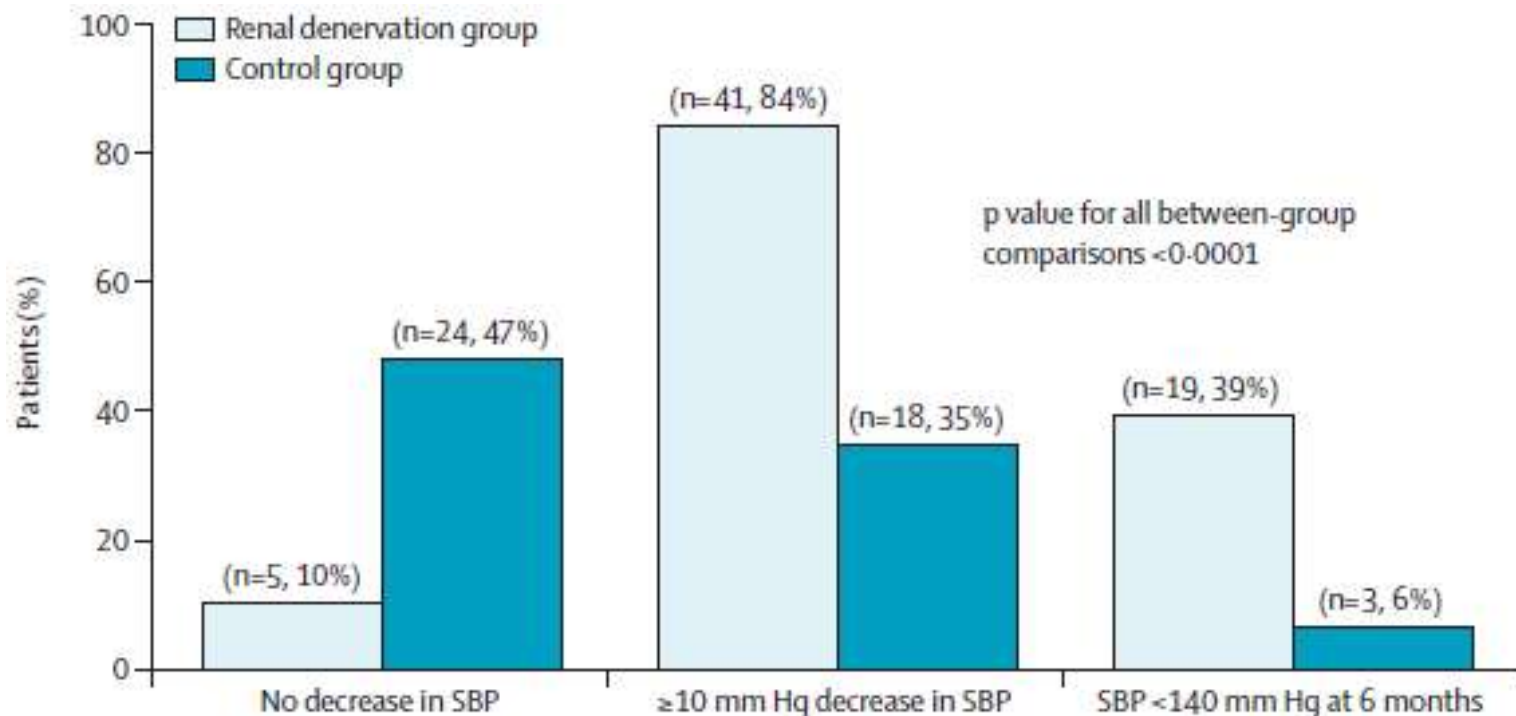
- **Objetivo primario:**  $\Delta$ PAS a 6 meses entre los 2 grupos.



# ENSAYO “SIMPLICITY” HTN-2.

## RESULTADOS:

### ■ Control de PAS:



# ENSAYO “SIMPLICITY” HTN-2.

## RESULTADOS:

### ■ Cambios en el FG:

	Renal denervation group		Control group		Difference in mean change (95% CI)	p value
	Patients (n)	Mean change (SD)	Patients (n)	Mean change (SD)		
eGFR* (mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	49	0.2 (11)	51	0.9 (12)	-0.7 (-5.4 to 3.9)	0.76
Serum creatinine (μmol/L)	49	0.2 (17.6)	51	-1.1 (10.3)	1.3 (-4.5 to 7.0)	0.67
Cystatin C (mg/L)	37	0.1 (0.2)	40	0.0 (0.1)	0.0 (0.0 to 0.1)	0.31

eGFR=estimated glomerular filtration rate. \*Calculated on the basis of Modification of Diet in Renal Disease Study criteria.<sup>12</sup>

Table 2: Baseline, change from baseline to 6 months, and difference in change in measured concentrations of eGFR, serum creatinine, and cystatin C for renal denervation and control groups

# ENSAYO “SIMPLICITY” HTN-2.

## RESULTADOS:

### ■ Seguridad periprocedimiento:

- 1 Pseudoaneurisma femoral.
- 1 hTA post-procedimiento.
- 1 ITU.
- 1 Lumbalgia (se resolvió con AINE en 1 mes).

***7 Pacientes (13%) tuvieron bradicardia intraprocedimiento que requirió atropina.***

# ENSAYO “SIMPLICITY” HTN-2.

## RESULTADOS:

### ■ Estenosis arteria renal en pruebas de imagen a 6 meses:

43 pacientes con pruebas de imagen:

- 37 Duplex
- 5 RMN
- 5 AngioTC

*1 Progresión de una lesión aterosclerótica preexistente (no severa), en lugar que no recibió radiofrecuencia.*

# ENSAYO “SIMPLICITY” HTN-2.

## *RESULTADOS:*

### ■ **Objetivo CV combinado:**

Sólo 5 eventos, todos ellos ingresos por crisis HTA.

- 3 En grupo tratamiento.
- 2 En grupo control.

# ENSAYO “SIMPLICITY” HTN-2.

## *CONCLUSIONES:*

- La **denervación simpática renal** asociada a tratamiento médico óptimo es **más eficaz** que el tratamiento médico óptimo solo para reducir la PA y lograr una PAS controlada a 6 meses.
- Es un procedimiento **seguro** y sencillo.
- **Sin diferencias** por el momento en cuanto a **eventos**



# ENSAYO “SIMPLICITY” HTN-2.

## *LIMITACIONES:*

- ~~Cohorte pequeña~~
- ~~No aleatorizado~~
- ~~Grupo control muy pequeño~~
- ~~No analiza % de pacientes con PA controlada (< 140/90)~~
- ~~No fija objetivos clínicos o sobre órganos diana~~
- ~~Pocos pacientes son seguidos a 9 y 12 meses~~
- ~~Sin seguimiento a largo plazo \*~~

# ENSAYO “SIMPLICITY” HTN-2.

## *LIMITACIONES:*

- Resultados a largo plazo “de verdad” (años)
- Efecto sobre eventos CV y supervivencia a largo plazo
- Efecto sobre órganos diana
- Coste elevado (?)
- Utilidad sobre pacientes con HTA “menos grave”
- Utilidad en otras entidades con hiperestimulación del SNS (insuficiencia cardiaca, IRC, cirrosis...)



# **OTRAS HIPÓTESIS A CLARIFICAR**

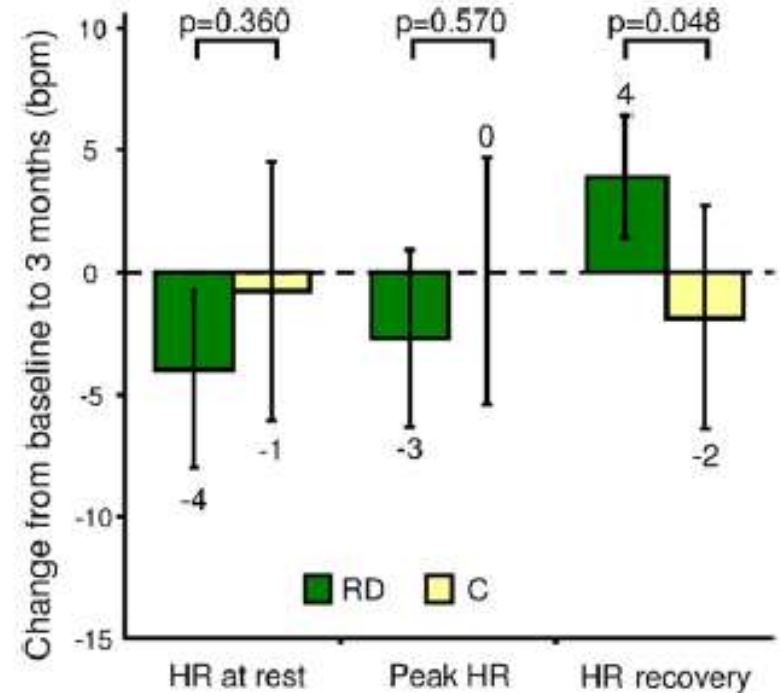
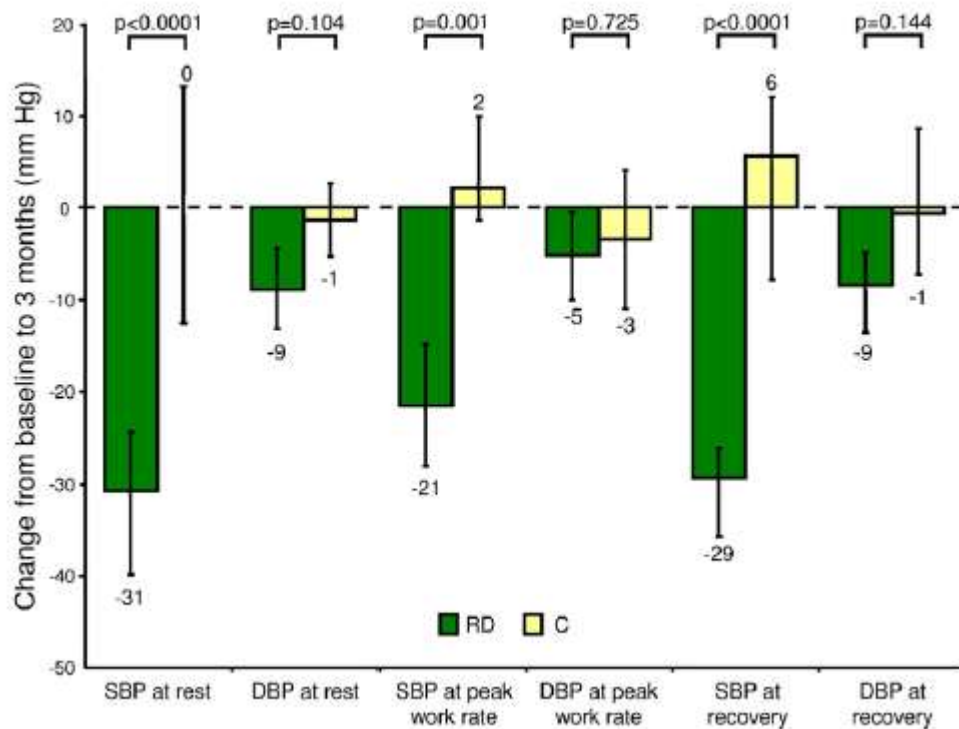
# ¿LIMITARÁ EL EJERCICIO FÍSICO?

- 46 Pacientes del estudio HTN-2 (37 tto y 9 control).
- Realización de **ergometría** basal y tras 3 meses:

	Renal Denervation Group				Control Group				p Value†
	Baseline	3 Months	Change	p Value*	Baseline	3 Months	Change	p Value*	
SBP at rest, mm Hg	172 ± 24	141 ± 21	-31 ± 19	<0.0001	166 ± 23	166 ± 25	0 ± 17	0.954	<0.0001
DBP at rest, mm Hg	94 ± 19	85 ± 16	-9 ± 13	<0.0001	90 ± 7	89 ± 9	-1 ± 5	0.455	0.104
Heart rate at rest, beats/min	73 ± 14	69 ± 11	-4 ± 11	0.028	74 ± 9	73 ± 9	-1 ± 8	0.782	0.360
V <sub>O2</sub> AT, ml/min/kg	12 ± 2	13 ± 3	1 ± 2	0.052	14 ± 4	13 ± 3	-1 ± 2	0.573	0.148
Maximum work rate, W	123 ± 36	128 ± 41	5 ± 13	0.029	130 ± 26	132 ± 29	2 ± 15	0.718	0.568
SBP at peak exercise, mm Hg	226 ± 26	205 ± 26	-21 ± 20	<0.0001	227 ± 16	229 ± 10	2 ± 10	0.542	0.001
DBP at peak exercise, mm Hg	104 ± 20	99 ± 17	-5 ± 14	0.033	104 ± 11	100 ± 9	-4 ± 10	0.324	0.725
Heart rate at peak exercise, beats/min	118 ± 19	115 ± 19	-3 ± 11	0.141	125 ± 25	125 ± 27	0 ± 12	0.936	0.570
V <sub>O2</sub> peak, ml/min/kg	19 ± 4	19 ± 5	0 ± 2	0.486	20 ± 4	21 ± 5	1 ± 2	0.376	0.641
Peak RER	1.03 ± 0.10	1.06 ± 0.10	0.03 ± 0.10	0.082	1.08 ± 0.10	1.06 ± 0.10	-0.02 ± 0.10	0.468	0.159
Peak minute ventilation, l/min	56 ± 14	58 ± 17	2 ± 9	0.209	57 ± 12	55 ± 12	-2 ± 8	0.535	0.281
VE/VCO <sub>2</sub> slope	26.7 ± 5.7	27.4 ± 4.8	0.7 ± 7	0.514	27 ± 3.3	25.6 ± 4.3	-1.4 ± 2.0	0.116	0.349
SBP at recovery, mm Hg	203 ± 24	174 ± 20	-29 ± 17	<0.0001	196 ± 17	201 ± 14	6 ± 17	0.339	<0.0001
DBP at recovery, mm Hg	99 ± 16	91 ± 15	-8 ± 15	0.002	92 ± 10	92 ± 8	-1 ± 9	0.476	0.144
Heart rate recovery, beats/min	16 ± 9	20 ± 10	4 ± 7	0.009	22 ± 9	20 ± 8	-2 ± 6	0.928	0.048

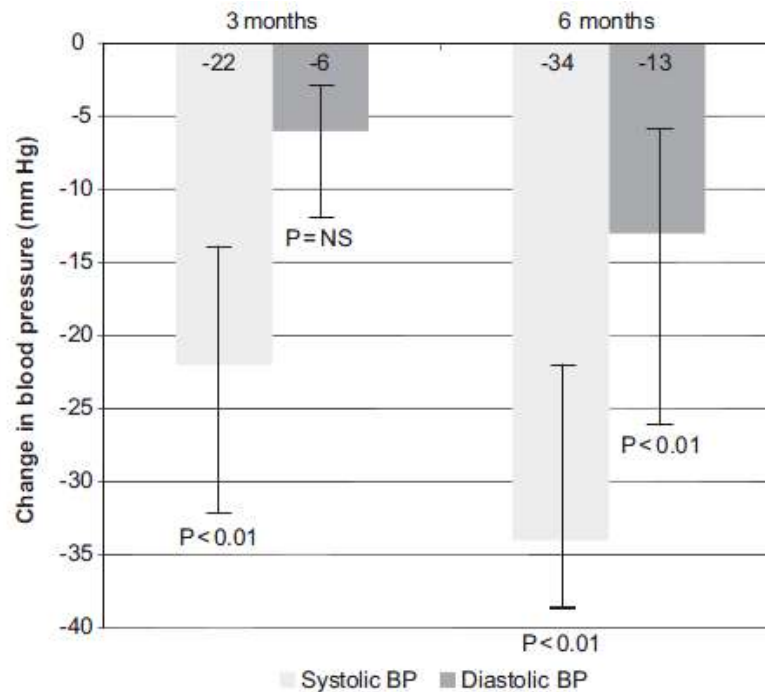
# ¿LIMITARÁ EL EJERCICIO FÍSICO?

- 46 Pacientes del estudio HTN-2 (37 tto y 9 control).
- Realización de **ergometría** basal y tras 3 meses:



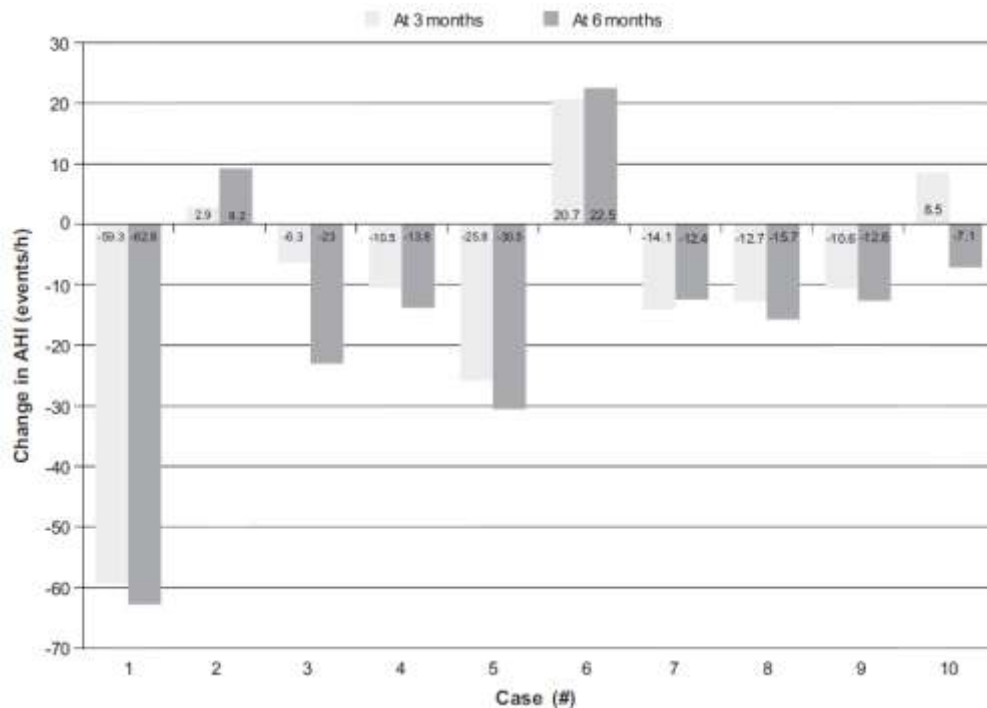
# PACIENTES CON HTA y SAHOS

- 10 Pacientes del estudio NCT00483808 reclutados en Varsovia y que tenían HTA resistente y SAHOS.
- Influencia sobre las **apneas** del sueño a 3 y 6 meses.



# PACIENTES CON HTA y SAHOS

- 10 Pacientes del estudio NCT00483808 reclutados en Varsovia y que tenían HTA resistente y SAHOS.
- Influencia sobre las **apneas** del sueño a 3 y 6 meses.



- **8 Pacientes mejoraron** (2 de los cuales estaban con CPAP)

- **Mecanismo propuesto:**

↓ Retención hidrosalina



↓ Fluido perifaríngeo

# PACIENTES CON HTA y SAHOS

- 10 Pacientes del estudio NCT00483808 reclutados en Varsovia y que tenían HTA resistente y SAHOS.
- Influencia sobre las **apneas** del sueño a 3 y 6 meses.
- Influencia sobre el **perfil glucémico**:
  - Discreta mejoría en HbA1c: 6.1% → 5.6% ( $p < 0.05$ )
  - Mecanismo propuesto: ↓ PA → ↑ Sensibilidad a insulina