

# Denervación simpática renal en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente

Renal sympathetic denervation for the management of resistant hypertension

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



AXENCIA GALEGA  
DE COÑECIMENTO  
EN SAÚDE

# Denervación simpática renal en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente

## Renal sympathetic denervation for the management of resistant hypertension

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



CANDAL PEDREIRA, CRISTINA

Denervación simpática renal en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente / Cristina Candal Pedreira, ... [et al]. — Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; 2024.

1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 133-23-115-6

Depósito Legal: C 349-2024

1. Denervación renal. 2. Hipertensión arterial resistente. I. Maceira Rozas María del Carmen II, Casal Acción Beatriz III, Varela Lema Leonor IV. España. Ministerio de Sanidad. V. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Edición: 2024

Edita: Ministerio de Sanidad.

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS

Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t.

NIPO: 133-23-115-6

Depósito Legal: C 349-2024

Contacto: Avalia\_t.Acis@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Este documento ha sido realizado por la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, de la Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS en el marco de la financiación de la Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 06 de mayo de 2021.

Para citar este informe:

Candal Pedreira C, Maceira Rozas MC, Casal Acción B, Varela Lema L. Denervación simpática renal en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente. Madrid: Ministerio de Sanidad. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico; Avalia-t; 2024.



# Índice

<b>Lista de abreviaturas</b> .....	<b>7</b>
<b>Lista de tablas</b> .....	<b>9</b>
<b>Lista de figuras</b> .....	<b>10</b>
<b>Resumen</b> .....	<b>11</b>
<b>Summary</b> .....	<b>13</b>
<b>Justificación</b> .....	<b>15</b>
<b>1. Introducción</b> .....	<b>16</b>
1.1. Descripción del problema de salud .....	16
1.1.1. Problema de salud diana .....	16
1.1.2. Manejo actual del problema de salud .....	19
1.1.3. Población diana .....	20
1.2. Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio .....	21
1.2.1. Características de la tecnología .....	21
1.2.2. Regulación: licencias y autorizaciones .....	24
1.2.3. Utilización .....	25
1.2.4. Requerimientos de la técnica .....	26
1.2.5. Financiación de la tecnología .....	27
<b>2. Alcance y objetivo</b> .....	<b>28</b>
2.1. Objetivos principales .....	28
2.2. Objetivos secundarios .....	28
<b>3. Método</b> .....	<b>29</b>
3.1. Metodología de elaboración del informe .....	29
3.1.1. Pregunta de investigación .....	29
3.1.2. Criterio de selección de estudios .....	30
3.1.3. Estrategia de búsqueda bibliográfica .....	30
3.1.4. Selección de los estudios y extracción de la información .....	31
3.1.5. Síntesis de la evidencia .....	31
3.1.6. Valoración de la evidencia .....	33
<b>4. Resultados</b> .....	<b>34</b>
4.1. Descripción de la evidencia disponible .....	34
4.1.2. Descripción y calidad de los estudios seleccionados .....	35
4.1.3. Sesgo de publicación .....	40
4.2. Seguridad de la tecnología .....	40
4.2.1. Seguridad del paciente .....	40

4.3.	Efectividad clínica de la tecnología . . . . .	47
4.3.1.	Mortalidad . . . . .	47
4.3.2.	Morbilidad . . . . .	47
4.3.3.	Variables funcionales . . . . .	59
4.3.4.	Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) . . . . .	59
4.3.5.	Satisfacción y aceptabilidad del paciente . . . . .	59
4.4.	Estudios en marcha. . . . .	60
4.4.1.	Descripción de los estudios primarios en marcha. . . . .	60
<b>5.</b>	<b>Consideraciones de implementación . . . . .</b>	<b>62</b>
5.1.	Aspectos económicos. . . . .	62
5.1.1.	Estimación del impacto presupuestario . . . . .	62
5.1.2.	Eficiencia de la tecnología . . . . .	62
5.2.	Aspectos organizativos . . . . .	62
5.2.1.	Descripción de los aspectos organizativos. . . . .	62
<b>6.</b>	<b>Discusión . . . . .</b>	<b>64</b>
6.1.	Discusión de la metodología . . . . .	64
6.2.	Discusión de los resultados de seguridad . . . . .	65
6.3.	Discusión de los resultados de efectividad . . . . .	67
6.4.	Discusión de la aceptabilidad y satisfacción . . . . .	71
6.5.	Discusión de los aspectos económicos y organizativos. . . . .	73
<b>7.</b>	<b>Conclusiones . . . . .</b>	<b>74</b>
<b>Autoría . . . . .</b>		<b>75</b>
Autoría . . . . .		75
Revisión externa. . . . .		75
Declaración de intereses. . . . .		75
Revisión industria . . . . .		76
Secretaría. . . . .		76
Agradecimientos . . . . .		76
<b>Referencias bibliográficas . . . . .</b>		<b>77</b>
<b>Anexos . . . . .</b>		<b>88</b>
Anexo A. Estrategia de búsqueda. . . . .		88
Anexo B. Tablas de evidencia . . . . .		93
Anexo C. Referencias incluidas en la revisión . . . . .		106
Anexo D. Artículos excluidos . . . . .		108
Anexo E. Tablas de calidad de la evidencia según GRADE . . . . .		110
Anexo F. Análisis del sesgo de publicación. . . . .		112
Anexo G. Análisis de sensibilidad . . . . .		114

# Lista de abreviaturas

<b>AHA:</b>	<i>American Heart Association</i>
<b>ALI-SEC:</b>	Asociación de Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología
<b>AMSTAR-2:</b>	<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
<b>ARA II:</b>	antagonistas de los receptores de angiotensina II
<b>CE:</b>	<i>Conformité Européenne</i>
<b>CERQUAL:</b>	<i>Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative research</i>
<b>CIE-11:</b>	Clasificación Internacional de Enfermedades-11
<b>CPAF:</b>	Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación
<b>DM:</b>	diferencias de medias
<b>ECA:</b>	ensayo clínico aleatorizado y controlado
<b>ESC/ESH:</b>	Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Hipertensión, de sus siglas en inglés: <i>European Society of Cardiology/European Society Hypertension</i>
<b>EUnetHTA:</b>	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
<b>FDA:</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>GRADE:</b>	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation</i>
<b>HTA:</b>	hipertensión arterial
<b>HTA-R:</b>	hipertensión arterial resistente
<b>IC:</b>	intervalo confianza
<b>IECA:</b>	inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
<b>MAPA:</b>	Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial
<b>NHANES:</b>	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
<b>OMS:</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PA:</b>	presión arterial
<b>PICOD:</b>	población, intervención, comparador, resultados ( <i>Outcome</i> ) y diseño de estudios ( <i>study design</i> )

<b>RedETS:</b>	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS
<b>RM:</b>	Resonancia Magnética
<b>RR:</b>	riesgo relativo
<b>RS/MA:</b>	revisión sistemática/metanálisis
<b>SEH/LELHA:</b>	Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión arterial
<b>SNS:</b>	Sistema Nacional de Salud
<b>TC:</b>	Tomografía Computarizada

# Lista de tablas

Tabla 1.	Estimación de la población con hipertensión arterial resistente en España a 1 de enero de 2022.. . . . .	21
Tabla 2.	Beneficios y riesgo de la denervación renal por dispositivo, en función del fabricante.24	
Tabla 3.	Dispositivos para la denervación renal con marcado CE y aprobación de la FDA. . . . .	25
Tabla 4.	Pregunta de investigación siguiendo el formato PICOS . . . . .	29
Tabla 5.	Características de los estudios incluidos . . . . .	36
Tabla 6.	Resultados de <i>trim and fill</i> para valorar el sesgo de publicación. . . . .	40
Tabla 7.	Complicaciones renales descritas en los estudios . . . . .	44
Tabla 8.	Eventos adversos relacionados con el procedimiento de denervación renal. . . . .	45
Tabla 9.	Eventos adversos generales reportados por los ensayos clínicos. . . . .	45
Tabla 10.	Resultados del cuestionario autoadministrado 5Q-5D-5L de calidad de vida al inicio y a los 6 meses de seguimiento. Se muestra el número y el porcentaje de participantes en cada grupo que reportó problemas en cada ámbito de medición. . . . .	59
Tabla 11.	Ensayos clínicos sobre denervación renal en curso. . . . .	61

# Lista de figuras

Figura 1.	Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica. . . . .	35
Figura 2.	Gráfico del riesgo de sesgos según la herramienta Rob-2. . . . .	39
Figura 3.	Resumen del riesgo de sesgos usando la herramienta Rob-2. . . . .	39
Figura 4.	Metanálisis de infarto de miocardio. . . . .	41
Figura 5.	Metanálisis del riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular. . . . .	41
Figura 6.	Metanálisis del riesgo de fibrilación auricular. . . . .	42
Figura 7.	Metanálisis del riesgo de crisis hipertensiva. . . . .	42
Figura 8.	Metanálisis del riesgo de episodios de hipotensión arterial. . . . .	43
Figura 9.	Metanálisis del riesgo de episodios de angina inestable. . . . .	43
Figura 10.	Metanálisis de las complicaciones generales renales . . . . .	44
Figura 11.	Metanálisis de la presión arterial sistólica ambulatoria de 24 h, a los 6 meses tras la intervención. . . . .	48
Figura 12.	Metanálisis de la presión arterial sistólica ambulatoria de 24 h a los 6 meses, en función del tipo de comparador. . . . .	49
Figura 13.	Metanálisis de la presión arterial sistólica ambulatoria de 24 h a los 6 meses, en función del enmascaramiento. . . . .	50
Figura 14.	Metarregresión: influencia de la edad media de los sujetos en la PAS ambulatoria 24 h tras 6 meses. . . . .	50
Figura 15.	Metanálisis de la presión arterial diastólica ambulatoria de 24 h, a los 6 meses tras la intervención. . . . .	51
Figura 16.	Metanálisis de la presión arterial diastólica ambulatoria de 24 h tras 6 meses, en función del tipo de comparador. . . . .	52
Figura 17.	Metanálisis de la presión arterial diastólica ambulatoria de 24 h a los 6 meses, en función del enmascaramiento. . . . .	53
Figura 18.	Metarregresión: influencia de la edad media de los sujetos en la PAD 24 h tras 6 meses. . . . .	53
Figura 19.	Metanálisis de la hipertrofia ventricular izquierda, a los 6 meses de la intervención. . . . .	54
Figura 20.	Metanálisis de los niveles de creatinina plasmática, a los 6 meses tras la intervención. . . . .	55
Figura 21.	Metanálisis de los niveles de EGFR, a los 6 meses tras la intervención. . . . .	56
Figura 22.	Metanálisis del cambio de medicaciones antihipertensivas, a los 6 meses tras la intervención. . . . .	56
Figura 23.	Metanálisis de pas ambulatoria en función de la experiencia del personal sanitario, a los 6 meses . . . . .	58
Figura 24.	Metanálisis de pad ambulatoria en función de la experiencia del personal sanitario, a los 6 meses. . . . .	58

# Resumen

**Introducción:** La hipertensión arterial resistente se define como aquella con valores superiores a 140/90 mmHg a pesar del tratamiento antihipertensivo con al menos 3 medicaciones a dosis óptimas, incluyendo un diurético. La denervación simpática renal se ha propuesto como una alternativa terapéutica de la hipertensión arterial resistente. Los resultados de los ensayos clínicos llevados a cabo para valorar la efectividad y seguridad de esta técnica han arrojado resultados contradictorios.

**Objetivos:** El objetivo principal de este informe es evaluar la efectividad y seguridad de la denervación renal en comparación a los cuidados estándar para el tratamiento de la hipertensión arterial resistente; mientras que los objetivos secundarios son: a) evaluar la efectividad de la denervación renal en comparación a los cuidados estándar para el tratamiento de la hipertensión renal resistente a fármacos en términos de mortalidad, control de la presión arterial, calidad de vida, morbilidad cardiovascular, función renal, ingresos hospitalarios y disminución del tratamiento farmacológico a medio y largo plazo; b) evaluar la seguridad de la denervación renal en comparación a los cuidados estándar para el tratamiento de la hipertensión arterial resistente a fármacos en términos de complicaciones específicas de la técnica y efectos adversos a medio y largo plazo; c) evaluar el grado de aceptabilidad y satisfacción del paciente con la denervación renal en comparación a los cuidados estándar; y d) evaluar el impacto económico, organizativo y estructural asociado a la implementación de la denervación renal.

**Métodos:** Se ha realizado una búsqueda de la literatura científica, desde 2013 hasta enero de 2023, en las siguientes bases de datos:

- Bases de datos especializadas en Revisiones Sistemáticas e Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, tales como RedETS, BRISA, Epistemonikos, International HTA database o la Cochrane Library.
- Bases de datos generales, como Medline y Embase.

Se seleccionaron ensayos clínicos para evaluar la efectividad y seguridad, y estudios observacionales y cualitativos para evaluar la aceptabilidad y satisfacción de los pacientes. Dos revisores independientes revisaron y seleccionaron los artículos siguiendo unos criterios de selección previamente establecidos. Esta información se sintetizó en las tablas de evidencia y se realizó un metanálisis de los resultados cuando fue posible.

**Resultados:** Del resultado de la búsqueda bibliográfica se seleccionaron los 28 artículos que cumplían los criterios de selección que se habían prefijado, correspondiéndose con 11 ensayos clínicos. Además, se seleccionaron 5 estudios observacionales para evaluar la aceptabilidad y la satisfacción de los pacientes. Los resultados obtenidos no sugieren que la denervación renal disminuya significativamente la presión arterial a los 6 meses. En función del tipo de comparador usado (procedimiento de simulación, medicación antihipertensiva de base u optimización del tratamiento antihipertensivo), la denervación renal disminuye 7.70 mmHg (IC95% 13.11-2.29) la presión arterial sistólica y 4.03 mmHg (IC95% 7.56-0.49)

la presión arterial diastólica en comparación con la medicación antihipertensiva de base, pero no en comparación con los otros dos comparadores. La denervación renal no parece cambiar el riesgo de hipertrofia ventricular izquierda, los niveles de creatinina plasmática ni la tasa de filtración glomerular a los 6 meses tras la intervención. Tampoco se ha observado una disminución significativa del tratamiento antihipertensivo a los 6 meses, en comparación con el procedimiento simulado o el tratamiento antihipertensivo. En cuanto a seguridad, la denervación renal no parece impactar sobre el riesgo de infarto agudo de miocardio, accidentes cerebrovasculares, fibrilación auricular, crisis antihipertensivas ni episodios de hipotensión. Los eventos adversos del procedimiento fueron más comunes en el grupo intervención que en el grupo control (14.3% vs. 8.3%). De los ensayos que reportaron mortalidad, el 81.8% de las muertes se reportó en el grupo intervención frente al 18.2% en el grupo control. En cuanto a los resultados de aceptabilidad y satisfacción de la denervación renal, entre el 28.2% y el 47.0% de los participantes hipertensos aceptarían someterse a la denervación renal. Se observó que los hombres y las personas más jóvenes mostraban una mayor probabilidad de aceptar someterse a denervación renal.

**Discusión:** Todos los ensayos clínicos incluidos evaluaron la denervación renal mediante radiofrecuencia. Los resultados de efectividad muestran que la denervación renal disminuye la presión arterial en comparación con el tratamiento antihipertensivo de base, pero no al optimizar el tratamiento o al realizar un procedimiento simulado. Los resultados sugieren que la denervación renal no disminuye el número de medicaciones antihipertensivas de los pacientes. En cuanto a seguridad, es incierto el efecto que causa la denervación renal más allá de los 6 meses tras intervención. Si bien, no se han reportado eventos adversos graves en los estudios incluidos. No ha sido posible, ni para efectividad ni para seguridad, evaluar la denervación renal a largo plazo, debido a que no se obtuvieron los suficientes datos para realizar metanálisis a los 12, 24 y 36 meses tras la intervención. Tampoco ha sido posible evaluar la denervación renal utilizando otros métodos que no fueran radiofrecuencia, pues ningún ensayo clínico de denervación renal con ultrasonidos o alcohol cumplió con los criterios de selección preestablecidos para ser incluidos en el informe.

**Conclusiones:** Los resultados sugieren que la denervación renal no parece ser superior en términos de efectividad y seguridad en comparación con el tratamiento antihipertensivo optimizado o un procedimiento simulado a los 6 meses. Los resultados sugieren un efecto beneficioso de la denervación renal en comparación con el tratamiento antihipertensivo de base. En cuanto a los efectos a medio/largo plazo, no disponemos de evidencia suficiente para concluir si la denervación renal es superior a su comparador. Es necesario que los futuros ensayos clínicos sobre denervación renal tengan un seguimiento largo y tamaños muestrales suficientes para evaluar estos aspectos a largo plazo, además de no ofrecer denervación renal a los sujetos del grupo control tras 6 meses del inicio del ensayo.

# Summary

**Introduction:** Resistant arterial hypertension is defined as that with values above 140/90 mmHg despite antihypertensive treatment with at least 3 medications at optimal doses, including a diuretic. Renal sympathetic denervation has been proposed as a therapeutic alternative for resistant arterial hypertension. The results of clinical trials carried out to assess the effectiveness and safety of this technique have yielded contradictory results.

**Objectives:** The primary aim of this report is to evaluate the effectiveness and safety of renal denervation compared to standard care for the treatment of resistant arterial hypertension; while the secondary objectives are: (a) to evaluate the effectiveness of renal denervation compared to standard care for the treatment of drug-resistant renal hypertension in terms of mortality, blood pressure control, quality of life, cardiovascular morbidity, renal function, hospital admissions, and decreased drug treatment in the medium and long term; b) to evaluate the safety of renal denervation compared to standard care for the treatment of drug-resistant hypertension in terms of technique-specific complications and medium- and long-term adverse effects; c) to evaluate the degree of patient acceptability and satisfaction with renal denervation compared to standard care; and d) to evaluate the economic, organizational and structural impact associated with the implementation of renal denervation.

**Methods:** A search of the scientific literature, since 2013 to January 2023, was carried out in the following databases:

- Databases specialized in Systematic Reviews and Health Technology Assessment Reports, such as RedETS, BRISA, Epistemonikos, International HTA database or the Cochrane Library.
- General databases, such as Medline and Embase.

Clinical trials were selected to assess effectiveness and safety, and observational and qualitative studies to assess acceptability and patient satisfaction. Two independent reviewers reviewed and selected the articles following previously established selection criteria. This information was synthesized in the evidence tables and a meta-analysis of the results was performed when possible.

**Results:** From the results of the bibliographic search, the 28 articles that met the preset selection criteria were selected, corresponding to 11 clinical trials. In addition, 5 observational studies were selected to evaluate acceptability and patient satisfaction. The results obtained do not suggest that renal denervation significantly lowers blood pressure at 6 months. Depending on the type of comparator used (sham procedure, baseline antihypertensive medication or optimization of antihypertensive treatment), renal denervation decreases 7.70 mmHg (95%CI 13.11-2.29) systolic blood pressure and 4.03 mmHg (95%CI 7.56-0.49) diastolic blood pressure compared to baseline antihypertensive medication, but not compared to the other two comparators. Renal denervation does not appear to change the risk of left ventricular hypertrophy, plasma creatinine levels or glomerular filtration rate at 6

months after the intervention. Nor has a significant decrease in antihypertensive treatment been observed at 6 months compared with the sham procedure or antihypertensive treatment. In terms of safety, renal denervation did not appear to impact the risk of acute myocardial infarction, stroke, atrial fibrillation, antihypertensive crisis, or hypotensive episodes. Procedural adverse events were more common in the intervention group than in the control group (14.3% vs. 8.3%). Of the trials reporting mortality, 81.8% of deaths were reported in the intervention group vs. 18.2% in the control group. Regarding the results of acceptability and satisfaction with renal denervation, between 28.2% and 47.0% of hypertensive participants would accept undergoing renal denervation. It was observed that men and younger people showed a higher likelihood of accepting to undergo renal denervation.

**Discussion:** All included clinical trials evaluated radiofrequency renal denervation. Effectiveness results show that renal denervation lowers blood pressure compared to baseline antihypertensive treatment, but not when optimizing treatment or performing a sham procedure. The results suggest that renal denervation does not reduce the number of antihypertensive medications in patients. In terms of safety, the effect of renal denervation beyond 6 months after intervention is uncertain. However, no serious adverse events have been reported in the included studies. It has not been possible, either for effectiveness or safety, to evaluate long-term renal denervation, because insufficient data were obtained to perform meta-analyses at 12, 24 and 36 months after the intervention. Nor has it been possible to evaluate renal denervation using methods other than radiofrequency, as no clinical trials of renal denervation with ultrasound or alcohol met the preestablished selection criteria for inclusion in the report.

**Conclusions:** The results suggest that renal denervation does not appear to be superior in terms of effectiveness and safety compared with optimized antihypertensive treatment or a sham procedure at 6 months. The results suggest a beneficial effect of renal denervation compared with baseline antihypertensive treatment. Regarding medium/long-term effects, we do not have sufficient evidence to conclude whether renal denervation is superior to its comparator. Future clinical trials on renal denervation need to have a long follow-up and sufficient sample sizes to evaluate these aspects in the long term, in addition to not offering renal denervation to subjects in the control group after 6 months from the start of the trial.

# Justificación

La hipertensión arterial resistente (HTA-R) constituye un reto diagnóstico y terapéutico para el sistema sanitario. Según los datos del Registro Español de Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial (MAPA) (1), el 12.2% de los sujetos hipertensos tratados presentan HTA resistente. Los resultados de los ensayos clínicos ponen de manifiesto que hasta un 20-30% de estos pacientes precisa más de 3 fármacos antihipertensivos. En pacientes con enfermedad renal crónica se han descrito prevalencias de HTA-R incluso más elevadas con cifras entre el 25% y el 40%, observándose un aumento del riesgo de resistencia al tratamiento antihipertensivo a medida que disminuye el filtrado glomerular (2).

La denervación renal o ablación renal por radiofrecuencia, ultrasonido o alcohol podría constituir una alternativa para los sujetos hipertensos a pesar de recibir el tratamiento óptimo (3). Esta técnica actuaría reduciendo la actividad del sistema nervioso simpático renal, y por consiguiente, reduciendo las cifras de presión arterial (4). Los primeros ensayos sobre denervación renal mostraron consistentemente una reducción significativa de la presión arterial. Sin embargo, el primer ensayo aleatorizado, ciego y controlado con simulación, publicado en 2014, enfrió estas expectativas al no mostrar un efecto significativo del tratamiento después de seis meses (5). Desde entonces, se han publicado otros ensayos controlados simulados que apuntan a que la denervación renal reduce la presión arterial. Sin embargo, otras incertidumbres relacionadas con la intervención todavía continúan pendientes, como su efectividad y seguridad a largo plazo.

Este informe surge a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF), en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional Salud (SNS), RedETS.

# 1. Introducción

## 1.1. Descripción del problema de salud

### 1.1.1. Problema de salud diana

#### ¿En qué consiste la hipertensión arterial resistente (HTA-R)?

La HTA-R consiste en el mantenimiento de valores de presión arterial por encima de 140/90 mmHg (130/80 mmHg en las guías americanas) a pesar de usar al menos tres medicaciones antihipertensivas de diferentes clases, normalmente un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador del sistema renina-angiotensina y un diurético, administradas a la dosis y frecuencia indicadas (6-8). El diagnóstico de HTA-R también engloba a los pacientes con HTA que alcanzan los valores de presión arterial requeridos utilizando cuatro o más medicaciones antihipertensivas. Este tipo de HTA-R se denomina HTA-R controlada (6).

Cabe mencionar que dentro del diagnóstico de HTA-R no se incluye la HTA refractaria. Durante mucho tiempo se han utilizado los términos resistente y refractaria como sinónimos, pero desde hace unos años se reserva el concepto “HTA refractaria” para aquellos casos que no alcanzan el objetivo de control a pesar de utilizar cinco o más antihipertensivos, precisándose en algunas definiciones que esta quintuple combinación ha de incluir un diurético tiazídico y un fármaco antagonista de los receptores de angiotensina (9).

Con el objetivo de evitar un mal diagnóstico de HTA-R, las guías internacionales recomiendan no tener en cuenta a los pacientes con HTA-R aparente o pseudoHTA-R y HTA secundaria en el diagnóstico (6, 8). La HTA-R aparente o pseudoHTA-R hace referencia a la HTA por encima del límite de 140/90 mmHg debido a causas generalmente externas al paciente. La HTA-R aparente se debe principalmente a una medición incorrecta de la presión arterial (técnica inadecuada) y/o a una adherencia subóptima al tratamiento farmacológico prescrito (10). Es importante excluir del diagnóstico de HTA-R a los pacientes que presentan el “síndrome de bata blanca”, que se define como la medición de cifras de presión arterial superiores a 140/90 mmHg en presencia de un profesional sanitario, pero cifras por debajo del límite en ausencia del mismo (11). También se excluyen del diagnóstico de HTA-R los pacientes con valores altos de presión arterial y tres o más medicaciones antihipertensivas prescritas, pero con baja adherencia a la toma de medicación (6). Se debe tener en cuenta, que la no adherencia al tratamiento es muy prevalente en pacientes con HTA-R aparente, llegando al 80% de los pacientes con HTA con baja adherencia al tratamiento (12). Otras posibles causas de HTA-R aparente son la calcificación de la arteria braquial, principalmente en pacientes de avanzada edad y la prescripción errónea de antihipertensivos por parte del profesional sanitario. Por su parte, la HTA secundaria se define como la presión arterial elevada que se debe a una causa identificable (iatrogénica, asociada a factores genéticos, etc.), que puede ser tratable con una intervención específica (13).

En el Código Internacional de Enfermedades 11 (CIE-11) (14) no existe ningún código que designe la HTA-R.

### **¿Cuáles son los factores de riesgo de la HTA-R?**

La HTA-R se asocia con múltiples factores de riesgo sociodemográficos, siendo los factores de riesgo más importantes la edad avanzada (>75 años) y el género masculino. Un estudio realizado en España observó que dos de cada tres mujeres y uno de cada dos varones con HTA-R tenían más de 70 años de edad (15). El riesgo es mayor en la raza negra y en sujetos con un bajo nivel de ingresos (16).

Ciertas conductas y hábitos de vida también juegan un papel importante en el desarrollo de la HTA-R. Estilos de vida perjudiciales para la salud, como la obesidad y el sobrepeso, el sedentarismo, el consumo de alcohol y consumo excesivo de sodio son factores de riesgo para desarrollar HTA-R. Además, la HTA-R se ha asociado a otras condiciones o enfermedades como la diabetes, hiperlipemia, arterioesclerosis y apnea obstructiva del sueño. Otras causas de la HTA-R son la rigidez aórtica, hipertensión sistólica aislada, enfermedad renal crónica e hipertrofia del ventrículo izquierdo. El consumo crónico de vasopresores y de sustancias retenedoras de sodio se ha identificado como otro factor de riesgo de esta enfermedad (13).

Generalmente, los pacientes hipertensos que mantienen cifras de presión arterial elevadas presentan más probabilidades de desarrollar HTA-R en el futuro (13).

### **¿Cuál es la historia natural de la HTA-R?**

La HTA se produce cuando no es posible mantener la homeostasis de la presión arterial debido al fallo de diferentes mecanismos. Por lo tanto, la patogénesis de la HTA se considera multifactorial.

La principal causa de HTA-R es la HTA esencial o primaria, que corresponde a aproximadamente el 90%-95% de los casos de HTA. Se trata de un trastorno poligénico sobre el que influyen una serie de factores adquiridos o ambientales que ejercen un efecto deletéreo para el desarrollo de HTA. La HTA secundaria, responsable de aproximadamente el 5%-10% de los casos, se origina habitualmente como consecuencia de la enfermedad renal parenquimatosa, la enfermedad renovascular, el hiperaldosteronismo primario, el síndrome de apnea-hipopnea del sueño y la HTA inducida por fármacos o drogas, incluido el alcohol. Entre las causas infrecuentes destacan el feocromocitoma, el síndrome de Cushing, los distiroidismos, el hiperparatiroidismo, la coartación de aorta y varios síndromes de disfunción suprarrenal distintos a los anteriores (17).

Hay suficiente evidencia científica que relaciona la HTA con la hiperactividad del sistema nervioso simpático (18). La inervación simpática renal se realiza a través de las fibras nerviosas eferentes y aferentes y se relaciona con el inicio y la progresión de la HTA y el daño orgánico causado por dicha enfermedad (19). Las fibras nerviosas eferentes son estimuladas por el aparato yuxtaglomerular y regulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la resistencia vascular renal. Por su parte, las fibras nerviosas aferentes

controlan la hemodinámica del sistema cardiovascular y la actividad simpática eferente. La activación renal del sistema nervioso simpático da lugar a un incremento en la liberación de renina, aumenta la absorción de sodio y disminuye el flujo sanguíneo renal (3, 10). La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona da lugar a un aumento de la retención de volumen intravascular, vasoconstricción y la contractilidad cardíaca. La actividad desproporcionada del sistema nervioso a nivel renal resulta, por lo tanto, en un aumento de la presión arterial (10).

La modificación de los estilos de vida junto con la prescripción de tratamiento antihipertensivo constituye la base del tratamiento de la HTA. Cuando la HTA no se trata o no responde a tratamiento convencional, como es el caso de la HTA-R, se incrementará en el paciente el riesgo de que se produzca daño en los órganos debido al mantenimiento de niveles elevados de presión arterial. Los niveles elevados de presión arterial mantenidos en el tiempo dan lugar a cambios estructurales y/o funcionales en los órganos vitales, como el corazón, los riñones o el cerebro (13). A largo plazo, el daño producido en los órganos puede llevar a desarrollar enfermedades cardiovasculares, accidente cerebrovascular y fallo renal.

#### **¿Cuáles son los síntomas y carga de la enfermedad para el paciente con HTA-R?**

La mayoría de las personas con HTA-R no experimentan síntomas asociados a la HTA-R (20). Sin embargo, algunos pacientes con presión arterial alta pueden sufrir fatiga, cefalea o hemorragias nasales. Independientemente de los síntomas, la HTA-R se asocia con múltiples consecuencias a largo plazo para los pacientes. Las personas con HTA no controlada tienen un 50% más de probabilidades de tener mal pronóstico y de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Un estudio español observó que más de 50% de los pacientes diagnosticados de HTA-R mayores de 80 años presentaban alguna enfermedad cardiovascular (15). En un estudio retrospectivo con más de 200 000 pacientes, aquellos diagnosticados de HTA-R presentaban un aumento del 47% de riesgo de presentar un infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, ictus y enfermedad renal crónica en un periodo de seguimiento de 4 años (9). Además, la HTA-R también está asociada con la enfermedad renal en etapa terminal y mayor riesgo de mortalidad por todas las causas (10).

#### **¿Cuáles son las consecuencias /cargas de la HTA-R para la sociedad?**

Los datos de prevalencia de HTA-R son tremendamente variables entre los estudios identificados. La variabilidad entre estudios se debe en parte al cambio que ha sufrido la definición de HTA-R en los últimos años, incluyendo aquellos sujetos con HTA-R controlada y excluyendo a los sujetos que presentan HTA pseudoresistente (13). Por otro lado, cabe mencionar que la definición de los límites establecidos difiere entre países, dificultando así la estimación de la prevalencia de la enfermedad (8, 13). Otra causa adicional de variabilidad es la selección de los sujetos incluidos en los estudios que han evaluado la prevalencia de esta enfermedad (6).

Según datos existentes, la prevalencia a nivel mundial de HTA-R varía entre un 5% y un 30% de los sujetos diagnosticados de HTA (13). Un metanálisis reciente ha

estimado que la HTA-R afecta a un 10.3% de los sujetos hipertensos a nivel global. Sin embargo, la prevalencia de la HTA-R se estima en menos del 10% si tenemos en cuenta la definición más actualizada de la enfermedad, dada por la *American Heart Association* (AHA). La prevalencia parece aumentar en grupos específicos de población, como en el caso de pacientes con enfermedad renal crónica (22.9%), trasplante renal (56%) y edad avanzada (12.3%) (21). Si analizamos los resultados de una encuesta a nivel poblacional, la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), realizada en Estados Unidos, podemos observar un ligero aumento en la prevalencia de la HTA-R, del 8.3 en 1988-1994 al 9.7 en 2005-2008. Si bien, esto puede deberse a una mejora en el diagnóstico de la enfermedad (6).

Los estudios que han analizado la calidad de vida en los pacientes con HTA no arrojan resultados concluyentes sobre si ésta es menor o no que en personas no hipertensas. Sin embargo, uno de los aspectos que más parece influir en la calidad de vida de los pacientes hipertensos es el tratamiento farmacológico, debido, principalmente, a los eventos adversos del mismo. Si bien, no hay consenso sobre qué antihipertensivos disminuyen la calidad de vida de estos pacientes y cuáles no, aunque son los betabloqueantes y los diuréticos los que más preocupan. Debido a esto, los pacientes con HTA-R son más susceptibles de ver su calidad de vida reducida puesto que están tratados con al menos 3 medicaciones antihipertensivas (22).

No se ha encontrado información sobre la mortalidad específica, discapacidad o años de vida perdidos en relación a la HTA-R.

### 1.1.2. Manejo actual del problema de salud

Según las recomendaciones de las guías internacionales y nacionales, el manejo terapéutico de la HTA-R se basa en la combinación de la modificación del estilo de vida y la optimización del tratamiento farmacológico (8, 13, 17). La obesidad y la ingesta excesiva de sal en la dieta son importantes factores de riesgo de la enfermedad. Por lo tanto, las guías nacionales e internacionales recomiendan llevar a cabo un estilo de vida saludable y la pérdida de peso en el caso de sobrepeso/obesidad. La restricción dietética de sodio se ha visto como una medida muy eficaz para disminuir los valores de presión arterial en HTA-R. Además, restringir el consumo de alcohol y otras modificaciones dietéticas pueden reducir significativamente los niveles de presión arterial en estos pacientes. Unido a esto, se ha demostrado que la práctica de ciertos deportes es segura y efectiva en los pacientes diagnosticados de HTA-R y puede ser útil en la reducción de la presión arterial (6, 13).

En cuanto al tratamiento farmacológico, existen ciertas estrategias que se pueden aplicar en sujetos diagnosticados de HTA-R con el objetivo de mejorar el control de la presión arterial. Por un lado, es necesario que la adherencia al tratamiento sea adecuada. Por otro lado, se debe optimizar el tratamiento farmacológico. En la HTA-R se utilizan tres tipos de fármacos antihipertensivos combinados: generalmente un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II), ambas bloqueantes del sistema renina angiotensina, un calcioantagonista dihidropiridínico y un diurético (13). Estos fármacos ya deben de estar prescritos en el

momento del diagnóstico pues es un requisito imprescindible para el mismo. La cuarta medicación se prescribirá en función de la patogenia de la HTA-R y generalmente se trata de un bloqueante mineralcorticoide o antialdosterónico. La incorporación de un quinto fármaco dependerá en mayor medida del impulso simpático (*sympathetic drive*) mediante la evaluación del ritmo cardíaco. En el caso de que estas medidas no controlen la presión arterial, se probará a introducir medicamentos vasodilatadores (13). Actualmente, existen varios fármacos antihipertensivos en fase de investigación (17).

Sin embargo, la eficacia de estas intervenciones, tanto farmacológicas como de modificación de estilos de vida, se ve muy reducida en los pacientes con HTA-R. En este contexto han surgido alternativas terapéuticas como la estimulación de barorreceptores carotídeos, la denervación renal o la creación de una fístula arteriovenosa, entre otros. Según la guía europea de la ESC/ESH (Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Hipertensión, de sus siglas en inglés: *European Society of Cardiology/European Society Hypertension*) de 2018, la recomendación del uso de estas terapias se clasifica como IIIB y se concluye que es necesario obtener más evidencia científica que avale la seguridad y efectividad de estos nuevos tratamientos no farmacológicos (13). A pesar de esto, la ESH comunicó en 2021 que recomendaban la denervación renal en la práctica clínica como tratamiento para la HTA-R (23). En las guías de práctica clínica españolas consultadas no se menciona el uso de estos dispositivos para el tratamiento de la HTA-R (17), si bien en 2021 la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión arterial (SEH/LELHA) junto con la Asociación de Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (ACI-SEC) estableció a la denervación renal como una opción en pacientes con HTA-R y HTA no controlada junto con alto riesgo de eventos cardiovasculares (19).

### 1.1.3. Población diana

#### **¿Cuál es la prevalencia/incidencia de la HTA-R en España?**

En España, la evidencia científica disponible con relación a la estimación de la prevalencia de HTA-R es escasa. Un estudio realizado en España en el 2012 calculó una prevalencia de HTA-R del 13.3% entre los sujetos hipertensos (24). El estudio con mayor tamaño muestral hasta la fecha estimó una prevalencia de HTA-R del 12.2% entre los sujetos hipertensos, sin embargo, tras la medición ambulatoria de la presión arterial (evitando así el síndrome de bata blanca), esta prevalencia disminuyó al 7.6% (1). Este dato coincide con un estudio llevado a cabo en 2010, donde la prevalencia fue del 7.4% (25). Otro estudio del 2001 con escaso tamaño muestral estimó una prevalencia menor, del 4.8% (25).

#### **¿Cuántos pacientes constituyen la población diana del informe?**

Para la estimación del tamaño de la población diana de la tecnología evaluada en el presente informe, se utilizó la prevalencia estimada por el estudio de De la Sierra et al. (1) debido a su gran tamaño muestral (n=68 045 pacientes hipertensos). Los datos de población más recientes se extrajeron del Padrón Municipal de habitantes a 1 de enero de 2022 (26).

En la siguiente tabla se presenta la estimación de personas con HTA-R en España, por grupo de edad y sexo, teniendo en cuenta la prevalencia de HTA a nivel nacional (27).

**Tabla 1. Estimación de la población con hipertensión arterial resistente en España a 1 de enero de 2022.**

Grupos de edad	Hombres		Mujeres				HTA-R	
	n	HTA		n	HTA		Prevalencia	n
		%	n		%	n		
18-30	3 301 608	16.7%	551 369	3 147 792	3.3%	103 877	7.6%	1 293 210
31-45	4 909 407	27.2%	1 335 359	4 925 557	10.0%	492 556		
46-60	5 491 842	54.6%	2 998 546	5 539 225	37.3%	2 066 131		
61-75	3 621 426	75.4%	2 730 555	4 019 140	73.7%	2 962 106		
>75	1 717 209	87.0%	1 493 972	2 622 235	90.0%	2 360 012		
Total	19 041 492	49.9%	9 501 705	20 253 949	37.1%	7 514 215		

**Abreviaturas:** HTA: hipertensión arterial; HTA-R: hipertensión arterial resistente; n: número.  
**Fuente:** elaboración propia.

## 1.2. Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio

### 1.2.1. Características de la tecnología

La denervación renal se puede realizar mediante la generación de energía (radiofrecuencia, ultrasonido), la neurólisis química empleando agentes neurotóxicos como el alcohol u otros métodos como la crioterapia o braquiterapia.

La denervación renal mediante la generación de energía consiste en la ablación de las fibras simpáticas renales aferente y eferente mediante una intervención mínimamente invasiva utilizando un catéter introducido vía arteria femoral o radial. El catéter llega hasta la arteria renal y, provocando un aumento térmico generalmente a través de bajas dosis de radiofrecuencia o ultrasonido, produce una lesión en las fibras simpáticas renales que rodean la arteria renal. La lesión se produce tanto en las fibras aferente como eferente, provocando diferentes respuestas. Al interrumpir la inervación simpática renal aferente se reduce el tono vascular y la contractilidad cardíaca, mientras se incrementa la natriuresis. Al interrumpir la inervación simpática renal eferente se limita la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y disminuye la retención de sodio. Los mecanismos producidos por la interrupción de las fibras nerviosas renales provocan la disminución de la presión arterial (13, 28, 29).

En el caso de la denervación renal mediante radiofrecuencia, se aplican de 4 a 6 denervaciones con radiofrecuencia en cada arteria renal, con una duración estimada de 40-60 minutos para la denervación y 90 minutos para el procedimiento completo (30). Los dispositivos de segunda generación son capaces de producir radiofrecuencia en varios puntos a la vez en circunferencia, y la efectividad y la eficiencia parece mejorar con respecto a los sistemas de primera generación (31, 32).

En el caso de la denervación renal mediante ultrasonido, el sistema libera una dosis baja de ultrasonido alrededor de los vasos diana, produciendo una ablación en circunferencia de casi 360 grados. Generalmente, cada pulso de sonido dura unos segundos (7 segundos en los ensayos clínicos identificados que usan esta técnica) y se realizan entre dos y cuatro en cada arteria renal. El procedimiento dura aproximadamente 72 minutos en total (31).

Otra forma de producir la ablación de los nervios renales, diferente a la que se produce mediante generación de energía, es la neurólisis química mediante la inyección periadventicia de agentes neurotóxicos como el alcohol. El procedimiento es similar al descrito para la denervación renal con radiofrecuencia. Mediante un catéter insertado en la arteria femoral, se inyectan microdosis de alcohol deshidratado (0.3-0.6 ml por cada arteria renal, dependiendo del estudio) durante 2-3 minutos para evitar el dolor de la inyección y para mejorar la difusión del alcohol (33).

La denervación renal mediante crioterapia o braquiterapia se encuentra actualmente en investigación y no se han encontrado estudios en humanos (29).

#### **¿Cuál es la fase de desarrollo de los dispositivos para la denervación renal mediante radiofrecuencia, ultrasonido o alcohol?**

El concepto de denervación renal surgió en 1940 motivado por la falta de tratamiento para la HTA. En esa época, la denervación renal se llevaba a cabo mediante un procedimiento quirúrgico pero esta práctica pronto se abandonó debido a graves eventos adversos. A principios del siglo XXI, se comenzó a reexplorar la denervación renal como un tratamiento potencial de la HTA-R mediante la creación de un sistema de ablación renal por radiofrecuencia a través de un catéter. Este sistema se probó en experimentación animal y a mediados de la década de los 2000 se comenzó a testar en humanos (34).

Los primeros estudios clínicos arrojaron resultados prometedores al probar que la técnica era segura y efectiva para reducir la presión arterial en pacientes con HTA-R. El primer ensayo clínico fue el Simplicity HTN-1 (35), un ensayo abierto que arrojó resultados positivos en cuanto a reducción de la presión arterial. La misma reducción de la presión arterial se observó en el ensayo Simplicity HTN-2 (36). Sin embargo, el Simplicity HTN-3, un ensayo clínico ciego que introdujo como grupo control un procedimiento simulado (angiografía renal) en 2014 arrojó unos resultados negativos (37). Las causas asociadas a este resultado negativo fueron una mala adherencia a la medicación y poca experiencia realizando la denervación renal. Tras estos resultados, la investigación en denervación renal sufrió un parón (38, 39).

Recientemente se ha visto un resurgimiento de la denervación renal mediante radiofrecuencia con la realización de diferentes ensayos clínicos, llamados de segunda generación, demostrando una reducción de la presión arterial tanto en pacientes tratados con antihipertensivos como en aquellos sin tratamiento prescrito (40). En octubre de 2022 se publicaron los resultados del seguimiento a tres años del Simplicity HTN-3 en la revista Lancet, observándose una reducción de 15.6 mmHg en la presión arterial ambulatoria de 24 h de aquellos sujetos que habían recibido denervación renal, frente

a una reducción de 0.3 mmHg de aquellos sujetos que no habían recibido denervación renal (41). Si bien es cierto que este resultado debe ser interpretado con cautela, pues al permitir a los sujetos del grupo control pasar al grupo denervación renal tras 6 meses ha eliminado la aleatorización. Además, el tamaño muestral del grupo control a los tres años fue muy reducido. Los potenciales sesgos introducidos en el ensayo pueden haber tenido consecuencias importantes en los resultados, como exponen Fanelli et al. en un comentario recientemente publicado (42).

También se observó una reducción en la presión arterial utilizando ultrasonidos para la ablación de los nervios renales. De hecho, un ha evaluado la efectividad de la denervación usando diferentes técnicas. El estudio RADIOSOUND-HTN comparó la eficacia de denervación renal mediante radiofrecuencia y ultrasonidos, viendo una mayor reducción en la presión arterial de los pacientes en los que se había usado ultrasonidos en comparación con la denervación renal de las arterias renales principales solamente (10). Si bien los resultados de este estudio se deben interpretar con cautela debido a sesgos que incluyen, pero no se limitan, a un seguimiento insuficiente o un número de pacientes limitado.

El éxito de los ensayos de segunda generación se atribuye a una selección más cuidadosa de los pacientes y un procedimiento de denervación más meticuloso. Estos estudios han supuesto la necesidad de reevaluar el tratamiento de HTA-R con denervación renal. Sin embargo, todavía persisten incertidumbres. Por ejemplo, se han probado sus efectos a corto y medio plazo, pero pocos ensayos han analizado los efectos en la presión arterial a largo plazo. No se descarta que pueda tener efectos secundarios al considerarse un procedimiento invasivo, tanto en el punto de inserción del catéter (arteria radial/femoral) como a nivel de las arterias renales. Tampoco se conocen los potenciales efectos secundarios a largo plazo debidos a la intervención.

#### **¿Cuáles son los beneficios y riesgos para la denervación renal mediante radiofrecuencia, ultrasonido o alcohol declarados por el fabricante?**

En la tabla 2 se recogen los beneficios y los riesgos declarados por el fabricante en la ficha técnica o en la hoja informativa para cuatro de los dispositivos. No se ha encontrado información para ningún otro dispositivo en las correspondientes páginas web de los fabricantes.

**Tabla 2. Beneficios y riesgo de la denervación renal por dispositivo, en función del fabricante.**

Nombre	Compañía	Beneficios	Riesgos
<b>Symplicity Flex Renal Denervation System (43)</b>	Medtronic Inc.	Mejor manejo del catéter. Flexibilidad en cuanto a número y ubicación de las ablaciones aplicadas.	Dolor visceral intenso durante el periodo de ablación, pseudoaneurisma arterial, hipopresión arterial, disección de la arteria renal, estenosis de la arteria renal.
<b>Symplicity Spyral Renal Denervation System (44)</b>	Medtronic Inc.	Ablación de los cuatro cuadrantes de las arterias renales simultáneamente. Debido a su diseño no oclusivo, el flujo sanguíneo irriga y enfría la pared arterial. Preserva la función vascular.	Riesgos de la intervención: muerte, parada cardiorrespiratoria, alteraciones del ritmo cardíaco que incluyen bradicardia, formación de coágulos sanguíneos o embolia (que pueden causar episodios isquémicos, tales como infarto de miocardio, embolia pulmonar, ictus, lesión renal o isquemia periférica), hematoma retroperitoneal, hematoma, equimosis, hemorragia, lesión arterial, espasmo arterial, estenosis arterial, disección o perforación arteriales, aneurisma de la arteria renal, perforación renal, pseudoaneurisma, fistula arteriovenosa, dolor, quemaduras cutáneas y lesión térmica de la vasculatura o de otras estructuras a causa de la aplicación de energía. Durante o después del procedimiento, también se utilizan habitualmente medios de contraste, narcóticos, ansiolíticos, otros analgésicos y agentes antivasospásticos que conllevan riesgos conocidos. Otros riesgos del tratamiento son: proteinuria, hematuria, trastornos electrolíticos, deterioro de la función renal, hipotensión, hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión que causa hipoperfusión de órganos terminales, náuseas y vómitos. Riesgos biológicos: infección, toxicidad, perfil hematológico inusual, alergia, hemorragia y pirogenia. Riesgos medioambientales: de conformidad con los protocolos de hospital habituales para el uso y la eliminación correctos de residuos biológicos. Riesgos de la radiación: de conformidad con el uso normal de los rayos X durante procedimientos intervencionistas.
<b>EnligHTN multielectrode Renal Denervation System (43, 45)</b>	St.Jude Medical	La colocación coherente de los sets de ablación permite obtener resultados repetibles y manipulaciones mínimas, con el consiguiente ahorro de tiempo y menos margen de error. El generador se apaga automáticamente cuando se completa la ablación.	No localizados en la hoja de información, aunque se presupone que los riesgos serán similares a los del resto de dispositivos de denervación renal por radiofrecuencia.
<b>Vessix Renal Denervation System (43, 46)</b>	Boston Scientific	Reduce el disconfort del paciente y maximiza la eficiencia del procedimiento. Menor duración del procedimiento (30 segundos por arteria). Es necesario la inserción de un solo catéter en la mayoría de los casos. Distribuye la energía de forma más precisa. Elimina la necesidad de sistemas de enfriado y un electrodo inactivo monopolar al paciente. Libera la dosis mínima efectiva de energía para reducir el daño sobre el tejido externo del área tratada.	No localizados en la hoja informativa del fabricante, aunque se presupone que los riesgos serán similares a los del resto de dispositivos de denervación renal por radiofrecuencia.  Una publicación ha reportado: dificultad en algunos casos para colocar el catéter en el lugar apropiado de la arteria renal.

Fuente: elaboración propia

### 1.2.2. Regulación: licencias y autorizaciones

Once dispositivos para la denervación renal disponen de marcado CE. De estos, nueve se corresponden con dispositivos para la denervación renal mediante radiofrecuencia, uno mediante ultrasonido y otro mediante inyección de alcohol (tabla 3).

Tabla 3. Dispositivos para la denervación renal con marcado CE y/o aprobación de la FDA.

Nombre del dispositivo	Compañía	Técnica	Año CE	Año FDA
<b>Symplicity Renal Denervation System</b>	Medtronic Inc.	RF	2008	no
<b>Symplicity Spyral Renal Denervation System</b>	Medtronic Inc.	RF	2013	no
<b>EnligHTN multielectrode Renal Denervation System</b>	Abbott	RF	2013	2014
<b>V2 Vessix Renal Denervation System</b>	Boston Scientific	RF	2012	2010
<b>Celsius Thermocool Renal Sympatic Denervation System</b>	Biosense Webster Inc.	RF	2009	no
<b>Iberis Renal Sympatic Renal Denervation device</b>	Terumo Medical Corporation	RF	2013	no
<b>Destination Renal Guiding Sheath</b>	Terumo Medical Corporation	RF	no	2008
<b>Renlane Renal Denervation Device</b>	Johnson and Johnson Cordis	RF	2014	no
<b>DeDy Third Generation System</b>	Real Dynamic's	RF	2015	no
<b>OneShot Renal Denervation System</b>	Covidien	RF	2012	no
<b>Paradise Ultrasound Denervation System</b>	Recor Medical, Inc. (Renkonkawa, NY)	US	2012	no
<b>Peregrine Infusion ablative catheter</b>	Ablative solutions	Alcohol	2015	no

Abreviaturas: RF: radiofrecuencia; US: ultrasonido; FDA: Food and Drug Administration, CE: "Conformité Européenne".

Fuente: elaboración propia.

### 1.2.3. Utilización

No ha sido posible identificar en cuántos y en qué centros se realiza el procedimiento. Sin embargo, un artículo publicado en 2019 y titulado "Denervación renal para el tratamiento de la hipertensión arterial resistente en España. Registro Flex-Spyral"(19), incluía un total de 11 centros que realizaban el registro:

- Institut de Cor (IVOR), Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona Institut per la Recerca Germans Trias i Pujol, Badalona
- Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid
- Departamento de Nefrología, Hospital 12 Octubre, Madrid
- Departamento de Nefrología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid
- Departamento de Nefrología, Hospital del Mar, Barcelona
- Departamento de Nefrología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona
- Departamento de Cardiología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid
- Departamento de Cardiología, Hospital Clínico, Valladolid
- Departamento de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid
- Departamento de Medicina Interna, Hospital Virgen de la Nieves, Granada

- Departamento de Cirugía Vascular, Hospital del Mar, Barcelona

#### 1.2.4. Requerimientos de la técnica

Para indicar la denervación como tratamiento para la HTA-R, los pacientes deben ser evaluados por un especialista en centros hospitalarios cualificados, es decir, con experiencia (más de 25 intervenciones de denervación renal realizadas por año) (23). Andersson et al. recomiendan que médicos de Atención Primaria y especialistas en Medicina interna, Nefrología, Cardiología intervencionista y Radiología intervencionista estén involucrados en la selección de los pacientes a los que se realice denervación renal (47).

La intervención debe ser realizada en el ámbito intrahospitalario por cardiólogos intervencionistas o radiólogos intervencionistas con experiencia previa en denervación renal, que sean capaces de manejar eficazmente las posibles complicaciones de la intervención, como por ejemplo la disección de la arteria renal (48). La intervención requiere analgesia o sedación consciente, por lo que es probable que un anestesista esté presente en algunos casos (49). Tras la intervención, el paciente debe ser ingresado en el hospital durante un día.

En la práctica clínica, el seguimiento de los pacientes tratados con denervación renal es similar al de los pacientes hipertensos. Dicho seguimiento es llevado a cabo por cardiólogos, internistas o nefrólogos. El seguimiento extrahospitalario es llevado a cabo por el médico y la enfermera de Atención Primaria (47).

#### **¿Qué tipo de instalaciones especiales y suministros son necesarios para el uso de los dispositivos para la denervación renal mediante radiofrecuencia, ultrasonido o alcohol?**

La denervación renal se realiza en el contexto hospitalario en una sala de angiografía o angiógrafo (o sala de hemodinámica en el caso de Cardiología intervencionista) y el procedimiento completo dura entre 70 y 90 minutos (31,48,50). Esta se realiza bajo analgesia o sedación consciente y los signos vitales deben ser monitorizados durante la intervención. Se recomienda realizar una prueba de imagen (TC (Tomografía Computarizada) o RM (Resonancia Magnética)) para evaluar la anatomía de la arteria renal antes de llevar a cabo la intervención (50).

Los materiales que se deben usar en el caso de denervación renal por radiofrecuencia, además del catéter y el generador, son: una guía de 0'36'' pulgadas, un electrodo dispersivo estándar de tamaño adulto y material estándar utilizado para facilitar la cateterización selectiva de las arterias renales. Para acceder a los vasos mediante control fluoroscópico se necesitan además un catéter guía introductor de 6Fr, una llave de paso lateral y un conector Tuohy-Borst (51).

En el caso de la denervación renal usando ultrasonido, se necesita el siguiente material: un catéter 6 F de un solo uso con guía y un generador, además del material estándar usado para realizar cateterismos intraluminales percutáneos (52).

No se ha encontrado información sobre los materiales necesarios para llevar a cabo la denervación renal usando inyección de alcohol, además de que se necesita un catéter 7F con guía (53).

#### 1.2.5. Financiación de la tecnología

No se ha encontrado información sobre el nivel de cobertura de los dispositivos para la denervación renal mediante radiofrecuencia, ultrasonido o alcohol.

## 2. Alcance y objetivo

### 2.1. Objetivos principales

- Evaluar la efectividad y seguridad de la denervación renal en comparación a los cuidados estándar para el tratamiento de la hipertensión arterial resistente a fármacos.

### 2.2. Objetivos secundarios

- Evaluar la efectividad de la denervación renal en comparación a los cuidados estándar para el tratamiento de la hipertensión renal resistente a fármacos en términos de mortalidad, control de la presión arterial, calidad de vida, morbilidad cardiovascular, función renal, ingresos hospitalarios y disminución del tratamiento farmacológico a medio y largo plazo.
- Evaluar la seguridad de la denervación renal en comparación a los cuidados estándar para el tratamiento de la hipertensión arterial resistente a fármacos en términos de complicaciones específicas de la técnica y efectos adversos a medio y largo plazo.
- Evaluar el grado de aceptabilidad y satisfacción del paciente con la denervación renal en comparación a los cuidados estándar.
- Evaluar el impacto económico, organizativo y estructural asociado a la implementación de la denervación renal.

# 3. Método

## 3.1. Metodología de elaboración del informe

### 3.1.1. Pregunta de investigación

Para dar respuesta a los objetivos planteados en el presente informe, se ha definido la pregunta de investigación o PICOS (población, intervención, comparador, resultados (en inglés: *Outcome*) y diseño de estudios (en inglés: *Study desing*)), presentada a continuación (tabla 4):

**Tabla 4. Pregunta de investigación siguiendo el formato PICOS**

Descripción	Alcance
<b>Población</b>	Adultos $\geq$ 18 años de ambos sexos con HTA-R, definida como aquella en la que no se alcanza el objetivo de control, PA < 140/90 mmHg, a pesar de realizar tratamiento no farmacológico (modificaciones del estilo de vida) y farmacológico con tres agentes antihipertensivos a la máxima dosis tolerada incluido un diuréticos.
<b>Intervención</b>	Todos los dispositivos de denervación simpática renal (radiofrecuencia, ultrasonido u alcohol) que dispongan de marcado CE.
<b>Comparación</b>	Tratamiento estándar, tratamiento anitihertensivo optimizado o intensificado, procedimiento simulado o "sham".
<b>Resultados</b>	<p><u>Efectividad:</u> Resultados primarios: control de la PA sistólica y diastólica (6 meses, 1 año, 2 años y 3 años), mortalidad (6 meses, 1 año, 2 años y 3 años), calidad de vida* (6 meses, 1 año, 2 años y 3 años). *La calidad de vida será evaluada mediante la escala SF-36, EQ-5D-5L u otras escalas validadas.</p> <p>Resultados secundarios: morbilidad cardiovascular (hipertrofia ventricular izquierda), función renal (cambio en la creatinina sérica, tasa de filtración glomerular estimada (en inglés: eGFR), disminución del tratamiento farmacológico a los 6 meses, 1 año, 2 años y 3 años, ingresos hospitalarios.</p> <p><u>Seguridad:</u> Complicaciones relacionadas con la intervención: complicaciones vasculares (aneurismas o pseudoaneurismas; disección arterial; estenosis, hematomas retroperitoneales), bradicardia y episodios de hipotensión, edema con fóvea, mareos transitorios, dolor y anemia. Complicaciones generales: eventos cardiovasculares fatales o no fatales, incluidos entre otros, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, isquemia e insuficiencia cardíaca congestiva y otras complicaciones renales (necesidad de terapia de reemplazo renal) y asociadas a la disminución de la actividad del sistema nervioso simpático.</p> <p><u>Aceptabilidad y satisfacción:</u> Satisfacción y preferencia de los pacientes.</p> <p><u>Impacto económico, organizativo y estructural:</u> Coste de la técnica Profesionales implicados Entrenamiento Requisitos de la técnica (clasificación de pacientes, tiempo de realización, etc.)</p>
<b>Diseño de estudios</b>	<p><u>Efectividad:</u> Ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECAs); revisiones sistemáticas y metanálisis (RS/MA) de ECAs.</p> <p><u>Seguridad:</u> ECAs, revisiones sistemáticas y metanálisis de ECAs.</p> <p><u>Aceptabilidad y satisfacción:</u> ECAs, revisiones sistemáticas y metanálisis, estudios transversales y estudios cualitativos.</p> <p><u>Impacto económico, organizativo y estructural:</u> ECAs, guías de práctica clínica, documentos de posicionamientos y consensos de organismos oficiales y otros documentos de organizaciones gubernamentales.</p>

**Abreviaturas:** HTA-R: hipertensión arterial resistente; PA: presión arterial; ECAs: ensayos clínicos aleatorizados; RS/MA: revisión sistemática/metanálisis; eGFR: tasa filtración glomerular estimada.

**Fuente:** elaboración propia.

### 3.1.2. Criterio de selección de estudios

Se incluyeron todos los estudios que cumplieron con la pregunta PICOS. Se consideraron artículos originales de investigación e informes de evaluación de tecnologías sanitarias a efectos de la valoración de la efectividad y seguridad. A mayores, se consideraron guías de práctica clínica, documentos de posicionamientos y consensos procedentes de organismos oficiales, así como otros documentos de instituciones gubernamentales sobre aspectos organizativos y estructurales. Se excluyeron cartas al director, artículos de opinión, editoriales y comunicaciones a congresos.

### 3.1.3. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se emplearon las siguientes fuentes de información:

- Bases de datos de informes de evaluación de tecnologías sanitarias y revisiones sistemáticas:
  - Cochrane Library (Wiley)
  - Epistemonikos
- Bases de datos generales:
  - Medline (PubMed)
  - EMBASE (Ovid)
- Ensayos clínicos:
  - Clinicaltrials.gov (US National Library of Medicine)
  - ICTRP (OMS)

Además, el proceso de búsqueda se completó mediante una búsqueda en metabuscadores como *Google Scholar* para buscar información epidemiológica y otra literatura gris relevante sobre la enfermedad e intervención que no fue localizada en las bases de datos anteriormente mencionadas.

Se emplearon los siguientes términos MeSH y términos libres combinándolos mediante los operadores booleanos “AND” y “OR”: *kidney, renal, denervation, sympathectomy, sympathetic, innervation, “radiofrequency ablation”, “catheter ablation”, hypertension, blood pressure, essential hypertension, diastolic pressure, systolic pressure*. Para cada una de las bases de datos se emplearon estrategias de búsqueda específicas, mediante la combinación de los términos mencionados.

Periodo temporal: Desde 2013 (búsqueda informe previo de EUnetHTA (*European Network for Health Technology Assessment*)) hasta enero de 2023.

Idiomas: La búsqueda no se ha restringido por idiomas.

La búsqueda se realizó en septiembre de 2022 y se actualizó por última vez el 24 de enero de 2023.

Se revisaron manualmente las referencias de los trabajos incluidos y de las revisiones sistemáticas localizadas, para identificar estudios que las búsquedas bibliográficas no recuperaron.

#### 3.1.4. Selección de los estudios y extracción de la información

Los registros recuperados a través de las búsquedas bibliográficas se exportaron al gestor bibliográfico Endnote 20 y, tras eliminar los duplicados electrónicamente, se volcaron en Mendeley para la gestión bibliográfica durante la redacción del informe. Los registros fueron revisados por dos investigadoras independientes y los estudios fueron seleccionados atendiendo a la pregunta PICOS establecida, así como a los criterios de elegibilidad anteriormente descritos.

La selección de los estudios fue realizada por dos investigadoras de forma independiente. Se preseleccionaron para su lectura a texto completo aquellos registros marcados como potencialmente relevantes por al menos una de las dos revisoras. Las discrepancias entre las autoras se resolvieron por consenso.

Los datos relevantes de cada estudio incluido fueron extraídos y compilados en tablas de extracción de datos por una de las autoras y revisado por otra. Se recogió información sobre las características del estudio, las características de la población incluida, los resultados de efectividad y seguridad, de aceptabilidad y satisfacción y de impacto económico, organizativo y estructural.

#### 3.1.5. Síntesis de la evidencia

Efectividad y seguridad

Se realizó una síntesis descriptiva de los resultados de efectividad y seguridad atendiendo al Sistema GRADE (del inglés: *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*) (54).

Posteriormente, los resultados fueron analizados de modo cuantitativo mediante un metanálisis. Para realizar los metanálisis se extrajeron los Riesgos relativos (RR) y los IC (Intervalo de confianza) del 95% de cada uno de los estudios incluidos. En caso de no estar disponibles, estos fueron calculados a partir del número de eventos y el tamaño muestral. Los resultados dicotómicos se expresaron como RR con IC del 95%. En el caso de escalas continuas de medición para evaluar los efectos del tratamiento, los resultados se informaron como diferencias de medias (DM), acompañadas de su IC del 95%. En caso de no estar disponibles estos fueron calculados a partir de la desviación estándar y el tamaño muestral, tal como se propone en el Manual de la Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones (55). En el caso de que los participantes del grupo control pasaran al grupo denervación en algún momento del seguimiento (*crossover*), si el estudio reportaba los resultados diferenciados entre los tres grupos (intervención, *crossover* y control), se

unieron los grupos intervención y *crossover* y se compararon con el grupo control. En el caso de que el estudio no reportase los resultados en los tres grupos o el grupo control desapareciese del estudio, no se incluyó en el metanálisis por falta de datos necesarios.

La heterogeneidad dentro de los estudios incluidos se valoró mediante la prueba Q de Cochrane y la estimación de las estadísticas I<sup>2</sup> (Higgins). Se clasificó la heterogeneidad como baja (0%–30%), moderada (30%–60%), sustancial (60%–90%) y considerable (90%–100%) (55). Se eligió un modelo de efectos aleatorios para combinar las medidas de efecto teniendo en cuenta la posible heterogeneidad dentro de los estudios porque asumimos que los resultados pueden variar en función de los criterios de inclusión, experiencia del equipo y tipo de dispositivos, entre otros factores.

Se realizaron análisis de sensibilidad mediante la exclusión secuencial de cualquiera de los estudios incluidos para aclarar la influencia de un determinado estudio en los resultados generales. Asimismo, se llevaron a cabo análisis de subgrupos para explorar las posibles fuentes de heterogeneidad, incluyendo:

- tipo de comparador (procedimiento simulado, tratamiento antihipertensivo de base, tratamiento antihipertensivo optimizado o intensificado)
- tipo de enmascaramiento de los participantes
- tipo de catéter (de primera o de segunda generación)
- experiencia del personal sanitario

Además, para valorar la influencia de la edad en el tamaño del efecto, se llevó a cabo una metarregresión para las variables de resultado reportadas en más de 5 estudios. Para ello, se calculó la edad media de los sujetos de cada estudio y su varianza conjunta usando el tamaño muestral de ambos grupos, la edad media y la desviación estándar de cada grupo. Se construyeron gráficos de metarregresión.

Se construyeron gráficos en embudo (*funnel plots*) mediante el método de *trim and fill* para la evaluación del sesgo de publicación, que fue validado mediante la prueba de asimetría de regresión de Egger. Este análisis se realizó para las variables de resultado reportadas por al menos 5 ensayos clínicos.

Se empleó el software RevMan (Versión 5.4.1; Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido), Epidat (Versión 3.1, Consellería de Sanidade, Galicia, España) y Stata (Versión 17. StataCorp. 2021. Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX: StataCorp LLC.) para el análisis estadístico.

Cuando no fue posible realizar un metanálisis por la elevada heterogeneidad de los estudios ( $I^2 > 90\%$ ), número limitado de estudios ( $< 3$  estudios) o diferencia en cuanto a variables de resultado se realizó una síntesis narrativa de la evidencia.

Satisfacción y preferencia de los pacientes

Los resultados sobre satisfacción y preferencia de los pacientes se reportan como una síntesis descriptiva de la evidencia.

Aspectos económicos y organizativos

Los resultados sobre aspectos económicos y organizativos de la intervención se reportan como una síntesis descriptiva de la evidencia.

### 3.1.6. Valoración de la evidencia

La calidad de la evidencia se valoró empleando las escalas específicas para cada tipo de estudio, en base a los recomendados de la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnología sanitarias” desarrollada dentro de la línea de trabajos metodológicos de la RedETS y las posteriores actualizaciones de las escalas (56). Para valorar la calidad de las revisiones sistemáticas se empleó el AMSTAR-2 (del inglés: *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*, versión 2) (57) y el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados fue valorado mediante la versión 2 de la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para ensayos aleatorios (*Risk of Bias tool, RoB 2*) (58), considerando los siguientes tipos de sesgos: selección, enmascaramiento, exclusión, comunicación de resultados y otros (por ejemplo, financiación). Se utilizó el CERQUAL (del inglés: *Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative research*) (59), para evaluar la confianza de los estudios cualitativos y la escala Newcastle-Ottawa para los estudios transversales (60).

El nivel de la calidad de la evidencia se clasificó en cuatro categorías (GRADE): alta, moderada, baja o muy baja, en función del riesgo de sesgos, consistencia, incerteza de si la evidencia es directa, precisión y sesgo de publicación.

La aplicabilidad de la evidencia se valoró teniendo en cuenta la población incluida en los estudios evaluados, la intervención y los comparadores empleados, los resultados y el entorno geográfico y clínico.

El proceso de evaluación de la calidad y aplicabilidad de la evidencia se realizó por pares.

## 4. Resultados

### 4.1. Descripción de la evidencia disponible

#### 4.1.1. Resultados de la búsqueda

La búsqueda arrojó un total de 1401 referencias después de eliminar duplicados. Los resultados se clasificaron en revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales. En primer lugar, se revisaron las revisiones sistemáticas para localizar síntesis de evidencia de la que se pudiera partir, después los ECA de efectividad y seguridad y por último los estudios observacionales incluidos exclusivamente para el apartado de satisfacción y aceptación de la intervención.

#### Revisiones sistemáticas

La búsqueda bibliográfica identificó 182 revisiones sistemáticas y/o metanálisis. De estas, se preseleccionaron 49 para su lectura a texto completo: 39 se excluyeron por no ajustarse completamente a los criterios de inclusión establecidos y 10 cumplieron criterios de elegibilidad. Una revisión se puntuó como de calidad media (29), dos se puntuaron como de calidad baja (61, 62) y seis de calidad críticamente baja (63-68). La calidad de una de las revisiones no pudo ser completamente evaluada pues no se tuvo acceso al material suplementario (69). Entre las revisiones de calidad media, según AMSTAR-2, se encontraba una revisión de la Cochrane publicada en el año 2021 (29), esta revisión fue empleada como punto de partida para el actual análisis.

#### Ensayos clínicos

A través de la revisión Cochrane (29) se identificaron 15 ensayos clínicos; 102 artículos resultantes. Tras su revisión a través de las tablas Cochrane o la lectura a texto completo se seleccionaron 11 ensayos clínicos que fueron los que cumplieron criterios de inclusión/exclusión (correspondientes a 26 artículos publicados que cumplieron los criterios establecidos (36, 37, 70-93). Estos estudios fueron reanalizados a efectos de la actual revisión sistemática.

A través de la búsqueda bibliográfica, se identificaron 159 artículos sobre ensayos clínicos adicionales publicados a partir de enero de 2020, de los cuales 27 fueron preseleccionados para su lectura a texto completo. De estos, 25 no cumplieron criterios de selección y dos ya estaban incluidos en la revisión Cochrane. Una de estas publicaciones cumplió con los criterios de inclusión establecidos en este informe (41). La revisión manual de las referencias de los estudios incluidos no arrojó ningún estudio adicional.

Finalmente se incluyeron 28 publicaciones que reportaron resultados de 11 ensayos clínicos diferentes.

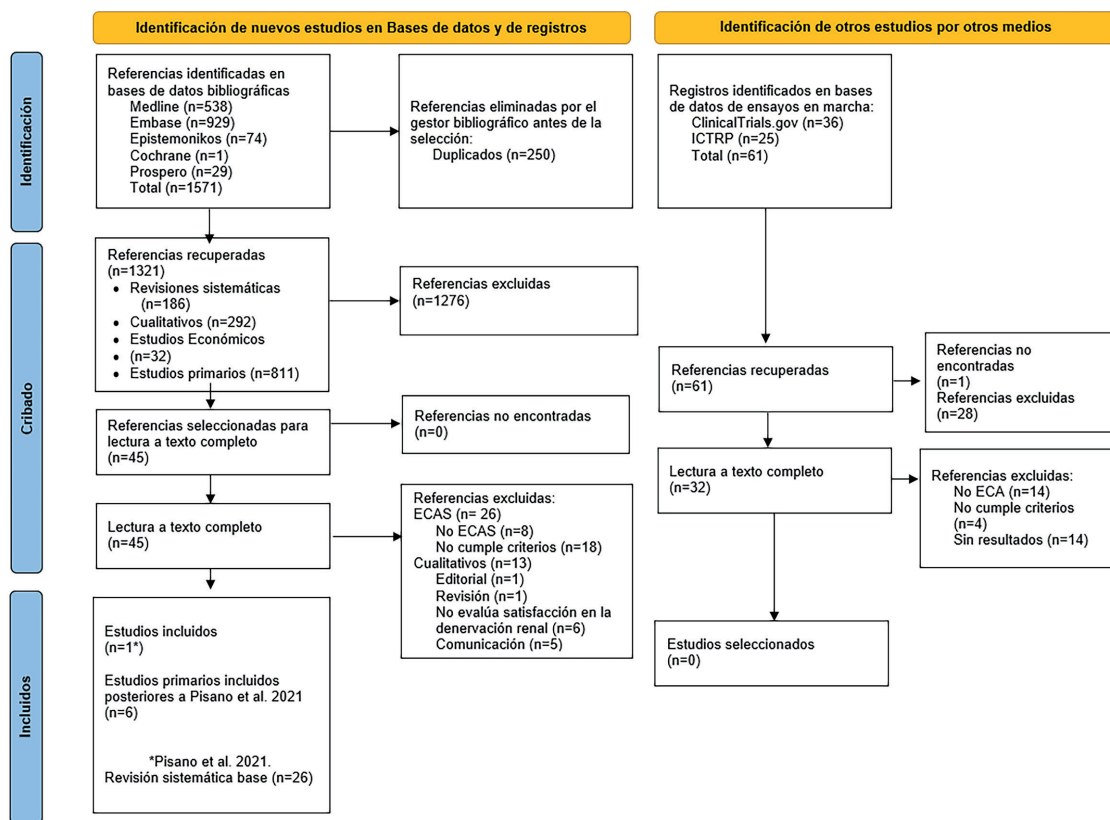
En el anexo B se proporcionan las características de los ensayos clínicos incluidos (tablas de evidencia). En el anexo C se muestran los ensayos incluidos y sus respectivos

artículos. El anexo D detalla los estudios excluidos tras la lectura a texto completo y la causa de su exclusión. La figura 1 (*flowchart*) describe el flujograma para la selección de los estudios finalmente incluidos.

Estudios observacionales de satisfacción y aceptación de la intervención

Tras una búsqueda específica para localizar estudios observacionales que reportaran satisfacción y aceptación de la intervención por parte de los pacientes, se identificaron 283 estudios, de los cuales 18 se seleccionaron para su lectura a texto completo. Finalmente, 5 se incluyeron en el presente informe: cuatro estudios trasversales (94-97) y un estudio que analizó diferentes estudios de mercado (98).

Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.



Fuente: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

#### 4.1.2. Descripción y calidad de los estudios seleccionados

Se han incluido un total de 11 ensayos clínicos aleatorizados con grupos paralelos llevados a cabo en participantes adultos, que se corresponden con 28 publicaciones originales en revistas con revisión por pares (36, 37, 41, 70-93). En la siguiente tabla se detallan las características generales de cada uno de ellos.

**Tabla 5. Características de los estudios incluidos**

Nombre del ensayo, año y país	Nº de pacientes* y sexo	Intervención vs comparación	Riesgo de sesgo**
DENER-HTN (70), Francia	101, 66 (65.3%) hombres	Denervación renal con radiofrecuencia y tratamiento antihipertensivo estandarizado vs. Tratamiento hipertensivo estandarizado	Alto
DENERVHTA (87, 88), España	24, 15 (62.5%) hombres	Denervación renal con radiofrecuencia y tratamiento antihipertensivo de base vs. Tratamiento hipertensivo de base y espironolactona	Alto
SYMPPLICITY-HTN-Japan (84, 85), Japón	41, 31 (75.6%) hombres	Denervación renal con radiofrecuencia y tratamiento antihipertensivo de base vs. Tratamiento hipertensivo de base	Alto
INSPIRED (82), Bélgica	15, 7 (46.7%) hombres	Denervación renal con radiofrecuencia y tratamiento antihipertensivo de base vs. Tratamiento hipertensivo de base	Alto
OSLO RDN (73, 74, 80), Noruega	19, 17 (87.5%) hombres	Denervación renal con radiofrecuencia y tratamiento antihipertensivo optimizado (tras 12 meses) vs. Tratamiento hipertensivo optimizado	Alto
Prague-15 (90-92), República Checa	86, 74 (86.0%) hombres	Denervación renal con radiofrecuencia y tratamiento antihipertensivo optimizado vs. Tratamiento hipertensivo optimizado	Alto
RESET (77, 86, 89), Dinamarca	68, 61 (81.4%) hombres	Denervación renal con radiofrecuencia y tratamiento antihipertensivo de base vs. Simulación y tratamiento hipertensivo de base	Alto
SYMPATHY (75, 76), Países Bajos	124, 53 (42.7%) hombres	Denervación renal con radiofrecuencia y tratamiento antihipertensivo de base vs. Tratamiento hipertensivo de base	Alto
SYMPPLICITY HTN-2 (36, 78, 79), Europa, Australia y Nueva Zelanda	100, 61 (61.0%) hombres	Denervación renal con radiofrecuencia y tratamiento antihipertensivo de base vs. Tratamiento hipertensivo de base	Alto
SYMPPLICITY HTN-3 (37, 41, 71, 72, 81, 83, 84), Estados Unidos	531, 325 (61.2%) hombres	Denervación renal con radiofrecuencia y tratamiento antihipertensivo de base vs. Simulación y tratamiento hipertensivo de base	Alto
Warchol 2014 (93), Polonia	52, 48 (92.3%) hombres	Denervación renal con radiofrecuencia y tratamiento antihipertensivo de base vs. Tratamiento hipertensivo de base	Alto

\*Número de pacientes que se analizaron. \*\*Según la Risk of Bias tool.

Fuente: elaboración propia.

De los ensayos incluidos, 10 se realizaron en un solo país: Francia: DENER-HTN (70), España: DENERVHTA (87, 88), Japón: SYMPPLICITY-HTN-Japan (84, 85), Bélgica: INSPIRED (82), Noruega: OSLO RDN (73, 74, 80), República Checa: Prague-15 (90-92), Dinamarca: RESET2015 (77, 86, 89), Países Bajos: SYMPATHY (75, 76), EE. UU.: SYMPPLICITY HTN-3 (37, 41, 71, 72, 81, 83, 84) y Polonia: Warchol (93). El ensayo SYMPPLICITY HTN-2 (36, 78, 79) es el único ensayo clínico multicéntrico con pacientes reclutados en varios países de Europa, Australia y Nueva Zelanda.

En total, se incluyeron resultados de 1093 pacientes en este informe.

Los artículos incluidos se publicaron entre 2010 y 2022. La duración de los estudios varió entre 6 meses y 7 años de seguimiento.

#### 4.1.2.1. Características de la población

En el anexo B se proporcionan las principales características de los pacientes incluidos en los ensayos. La edad media de los participantes se situó entre los 48.4 y los 64.9 años.

El porcentaje de hombres fue superior en todos los ensayos clínicos, excepto los ensayos INSPIRED (82) y SYMPATHY (76), donde el porcentaje de mujeres fue superior al 50%. El porcentaje de comorbilidades presentes en los pacientes incluidos varió sustancialmente entre estudios. Entre el 16% y el 52% de los participantes padecían diabetes (todos los estudios). Todos los ensayos menos INSPIRED (82) y SYMPPLICITY HTN-JAPAN (85) recogieron el padecer o haber padecido previamente una enfermedad cardiovascular, proporción que varió entre el 8.1% y el 31.5%. La proporción de participantes que había sufrido un accidente cerebrovascular (ACV) varió entre el 1.5% y el 17.1% (DENERHTN, SYMPPLICITY HTN-JAPAN, OSLO RDN, RESET) (70, 73, 85, 86). En un estudio (DENER-HTN) (70) la muestra contaba con un 62.2% de fumadores, en dos ensayos (OSLO RDN y SYMPPLICITY HTN-2) (73, 78) no recogieron el hábito tabáquico de los participantes y en los ocho ensayos restantes el porcentaje de participantes fumadores no sobrepasaba el 50% del total de la muestra. El número de medicaciones antihipertensivas prescritas al inicio del estudio se sitúa entre 3.5 y 5.3. Además, los ensayos Prague-15 (92), SYMPATHY (76) y Warchol 2014 (93) recogieron los años desde el diagnóstico de HTA de los participantes, que varió entre 11.1 a 17 años.

#### 4.1.2.2. Intervención y comparadores

Todos los estudios incluidos realizaron la denervación renal usando Radiofrecuencia, nueve con el sistema Symplicity (DENER-HTN, DENERVHTA, SYMPPLICITY HTN-JAPAN, OSLO RDN, Prague-15, ReSET, SYMPPLICITY HTN-2, SYMPPLICITY HTN-3 y Warchol 2014) (41, 70, 73, 78, 85-87, 92, 93) y uno con el sistema de multielectrodos EnligHTN (INSPIRED) (82). El estudio SYMPATHY (76) utilizó el sistema Symplicity en 60 pacientes y el sistema EnligHTN en 31 pacientes. En dos estudios, la denervación renal se comparó con un procedimiento simulado (RESET y SYMPPLICITY HTN-3) (41, 86); en cinco ensayos, la denervación renal junto con tratamiento antihipertensivo se comparó con tratamiento antihipertensivo solamente (SYMPPLICITY HTN-JAPAN, INSPIRED, SYMPPLICITY HTN-2, SYMPATHY y Warchol 2014) (76, 78, 82, 85, 93); y en cuatro ensayos, la denervación renal junto con tratamiento antihipertensivo de base fue comparada con tratamiento antihipertensivo intensificado u optimizado (DENER-HTN, DENERVHTA, OSLO RDN, Prague-15) (70, 73, 87, 92).

#### 4.1.2.3. Variables de resultado

Las principales variables de resultado que utilizaron los ensayos en cuanto a eficacia fueron diferentes medidas de presión arterial: presión arterial sistólica (PAS) ambulatoria durante el día (RESET, SYMPATHY, OSLO RDN, DENER-HTN) (70, 73, 76, 86), PAS en consulta (SYMPPLICITY HTN-3, SYMPPLICITY HTN-2, Warchol 2014, SYMPPLICITY HTN-JAPAN) (41, 78, 85, 93) y PAS ambulatoria media en 24 h (Prague-15, INSPIRED, DENERVHTA) (82, 87, 92). Solamente el ensayo INSPIRED (82) recogió la calidad de vida usando el cuestionario 5Q-5D-5L y una escala analógica visual para la autoevaluación del estado de salud.

#### 4.1.2.4. Riesgo de sesgos de los estudios incluidos

En la Figura 2 y en la Figura 3 se presentan los gráficos de riesgos de sesgos según la herramienta RoB-2. A continuación se describen los principales sesgos detectados:

- Asignación

Según la herramienta RoB-2, se valoró que cinco ensayos presentaban una dudosa descripción del proceso de aleatorización (SYMPPLICITY HTN-JAPAN, Prague-15, SYMPPLICITY HTN-2, SYMPPLICITY HTN-3 y Warchol 2014) (41, 78, 85, 92, 93) y que nueve presentaban una dudosa descripción de la asignación a cada grupo (DENER-HTN, DENERVHTA, SYMPPLICITY HTN-JAPAN, INSPIRED, Prague-15, RESET, SYMPATHY, SYMPPLICITY HTN-3 y Warchol 2014) (41, 70, 76, 82, 85-87, 92, 93).

- Enmascaramiento

De los 11 ensayos, 9 presentaban un alto riesgo de sesgo debido a la falta de enmascaramiento de la intervención en los participantes y en el personal sanitario (DENER-HTN, DENERVHTA, SYMPPLICITY HTN-JAPAN, INSPIRED, OSLO RDN, Prague-15, SYMPATHY, SYMPPLICITY HTN-3 y Warchol 2014) (41, 70, 73, 76, 82, 85, 87, 92, 93). Además, cuatro ensayos presentaban un alto riesgo de sesgo por falta de cegamiento de los evaluadores (DENERVHTA, OSLO RDN, Prague-15, Warchol 2014) (73, 87, 92, 93) y cinco presentaban una dudosa descripción de este aspecto (SYMPPLICITY HTN-JAPAN, INSPIRED, RESET, SYMPATHY, SYMPPLICITY HTN-2) (76, 78, 82, 85, 86).

- Datos incompletos

Tres de los estudios incluidos se valoraron como alto riesgo de sesgo. El porcentaje de pérdidas varió entre estudios entre el 3% y el 37% y no se observaron grandes diferencias entre grupos, a excepción de DENER-HTN (70), INSPIRED (82) y SYMPPLICITY HTN-3 (41), en los cuales las pérdidas fueron mayores en el brazo intervención.

- Comunicación selectiva de resultados

Todos los ensayos reportaron las variables resultado preestablecidas.

- Otras fuentes de sesgos

Ocho estudios reportaron financiación, cuatro de ellos por parte de la industria. De estos cuatro, en SYMPPLICITY HTN-JAPAN (85), SYMPPLICITY HTN-2 (78) y SYMPPLICITY HTN-3 (41), los autores declararon la implicación del patrocinador en la monitorización, recogida y manejo de los datos. Además, en estos tres estudios, algún autor estaba afiliado a la industria o había recibido honorarios y becas por parte de la industria. En el estudio SYMPATHY (76), además de la financiación, un autor recibió becas y honorarios de la industria durante la duración del ensayo.

Cuatro estudios declararon financiación de un organismo público. DENER-HTN (70) declaró que el patrocinador no estuvo implicado en el diseño del ensayo, recogida y análisis de datos, interpretación de los resultados y redacción del artículo; si bien, los

autores recibieron honorarios por parte de la industria. En el ensayo DENERVHTA (87), si bien recibió financiación por un organismo público, la primera autora declaró conflictos de interés con la industria. En el estudio de Warchol (93), se reportó conflicto de interés con la industria, en forma de honorarios y apoyo no financiero. En el ensayo OSLO RDN (73) los autores declaran haber recibido honorarios de la industria. En el estudio RESET (86), un autor recibió honorarios por parte de la industria. En el estudio INSPIRED(82), la industria donó medicaciones.

Figura 2. Gráfico del riesgo de sesgos según la herramienta Rob-2.

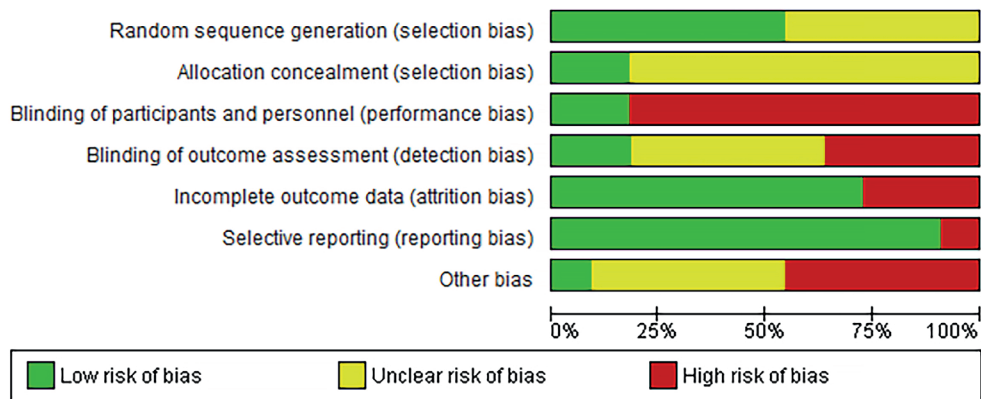


Figura 3. Resumen del riesgo de sesgos usando la herramienta Rob-2.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
DENER-HTN 2015	+	?	-	+	-	+	?
DENERVHTA	+	?	-	-	+	+	?
HTN-JAPAN 2015	?	?	-	?	+	+	-
INSPIRED	+	?	-	?	+	+	?
Oslo RDN 2014	+	+	-	-	+	+	?
Prague-15	?	?	-	-	-	+	+
ReSET 2015	+	?	+	?	+	-	?
SYMPATHY	+	?	-	?	+	+	-
SYMPPLICITY HTN-2 2010	?	+	-	?	+	+	-
SYMPPLICITY HTN-3 2014	?	?	+	+	-	+	-
Warchol 2014	?	?	-	-	+	+	-

### 4.1.3. Sesgo de publicación

Se analizó la presencia del sesgo de publicación para los siguientes resultados: PAS ambulatoria 24 h a los 6 meses y presión arterial diastólica (PAD) ambulatoria 24 h a los 6 meses y tasa de filtrado glomerular (en inglés: eGFR) a los 6 meses, por ser las únicas variables de resultado reportadas por más de 5 estudios diferentes.

Se observa sesgo de publicación en: PAS ambulatoria 24 h a los 6 meses (se imputan 2 estudios potencialmente perdidos y se pierde la significación estadística) y PAD ambulatoria 24 h a los 6 meses (se imputa un estudio potencialmente perdido, continúa siendo no estadísticamente significativo) (Tabla 6). Los gráficos de embudo o *funnel plots* se muestran en el anexo F.

**Tabla 6. Resultados de *trim and fill* para valorar el sesgo de publicación.**

Variable resultado	Estudios	Diferencia media	IC95%
PAS ambulatoria 24 h a los 6 m.	Observados (11)	-3.13	(-4.94 a -1.31)
	Observados e imputados (11+2)	-5.14	(-10.93 a 0.64)
PAD ambulatoria 24 h a los 6 m.	Observados (11)	-0.95	(-3.35 a 1.36)
	Observados e imputados (11+1)	-0.51	(-3.03 a 2.02)

**Abreviaturas:** PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IC: intervalo confianza; confianza, m: meses.  
**Fuente:** elaboración propia.

## 4.2. Seguridad de la tecnología

### 4.2.1. Seguridad del paciente

Se produjeron eventos adversos graves en los 11 ensayos incluidos. A continuación, se recogen los eventos adversos según el tipo de evento.

- Eventos cardiovasculares fatales

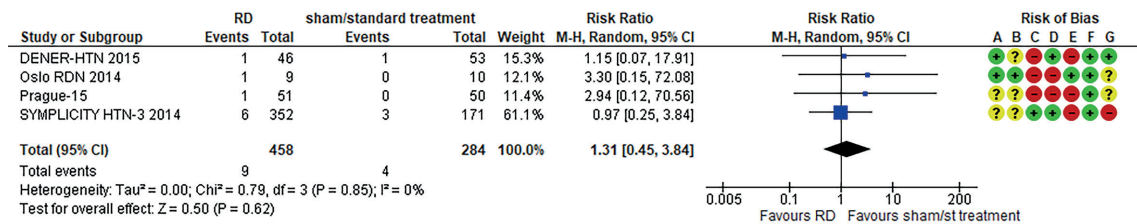
El único evento cardiovascular fatal registrado fue un shock cardiogénico como consecuencia de una cirugía de válvula cardíaca en un participante que había recibido denervación renal en el ensayo SYMPPLICITY HTN-2 (78).

- Eventos cardiovasculares no fatales

Infarto de miocardio

Los estudios DENER-HTN (70), OSLO RDN (73), Prague-15 (90) y SYMPPLICITY HTN-3 (37) registraron 9 infartos de miocardio en el grupo que recibió denervación y 4 en el grupo control. Según los resultados del metanálisis la denervación renal no aumenta significativamente el riesgo de sufrir un infarto de miocardio en comparación con tratamiento antihipertensivo o simulación (RR 1.31, IC95% 0.45-3.84), no existe heterogeneidad ( $\text{Chi}^2=0.79$ ;  $P=0.85$ ;  $I^2=0\%$ ) (Figura 4). La calidad de la evidencia fue clasificada como baja (Anexo E).

**Figura 4. Metanálisis de infarto de miocardio.**



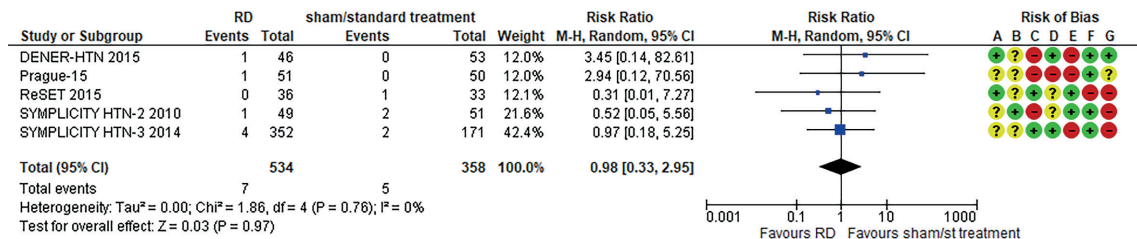
**Risk of bias legend**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

**Accidentes cerebrovasculares**

Cinco ensayos reportaron casos de accidente cerebrovascular o ACV (DENER-HTN, Prague-15, RESET, SYMPPLICITY HTN-2 y SYMPPLICITY HTN-3) (36, 37, 70, 86, 90). Se reportaron 7 casos en el grupo denervación y 5 casos en el grupo control. En el metanálisis, la denervación renal no mostró un aumento significativo en el riesgo de sufrir un ACV en comparación con el tratamiento antihipertensivo o un procedimiento de simulación (RR 0.98, IC95% 0.33-2.95), no existe heterogeneidad (Chi<sup>2</sup>=1.86; P= 0.76; I<sup>2</sup>=0%) (Figura 5). La calidad de la evidencia fue clasificada como baja.

**Figura 5. Metanálisis del riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular.**



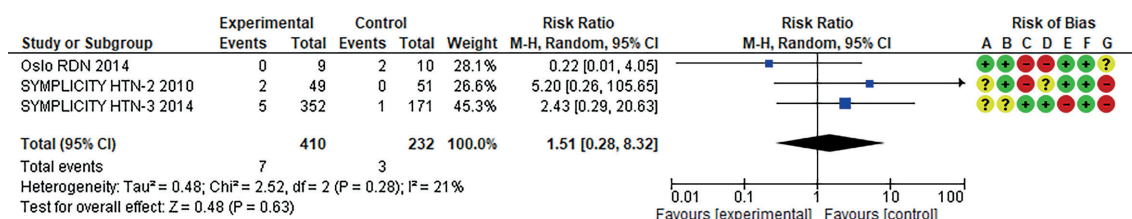
**Risk of bias legend**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

**Fibrilación auricular**

Los estudios OSLO RDN (73), SYMPPLICITY HTN-2 (36) y SYMPPLICITY HTN-3 (37) recogieron 10 casos de fibrilación auricular, 7 en participantes que recibieron denervación renal y 3 en los que recibieron tratamiento o simulación. La denervación renal no mostró un aumento significativo en el riesgo de sufrir una fibrilación auricular en comparación con el tratamiento antihipertensivo o el procedimiento de simulación (RR 1.51, IC95% 0.28-8.32), existe baja heterogeneidad (Chi<sup>2</sup>=2.52; P= 0.28; I<sup>2</sup>=21%) (Figura 6). La calidad de la evidencia fue clasificada como baja.

Figura 6. Metanálisis del riesgo de fibrilación auricular.



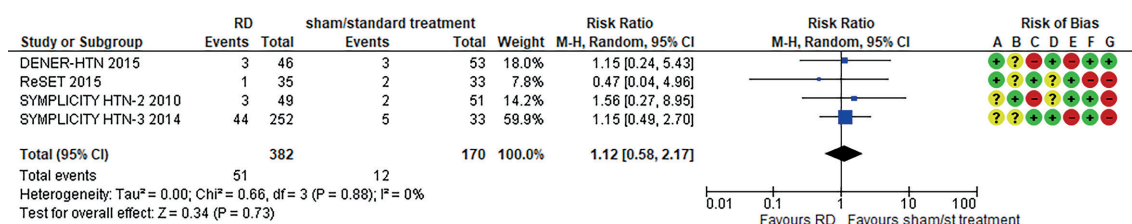
**Risk of bias legend**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Crisis hipertensivas

Cuatro ensayos clínicos registraron 63 (casos 51 vs control 12) episodios de crisis hipertensivas (DENER-HTN, RESET, SYMPPLICITY HTN-2 y SYMPPLICITY HTN-3\*) (36, 41, 70, 86). La denervación renal no mostró un aumento significativo en el riesgo de crisis hipertensiva en comparación con tratamiento antihipertensivo o simulación (RR 1.12, IC95% 0.58 a 2.17) y no se observa heterogeneidad en el análisis (Chi<sup>2</sup>=0.66; P= 0.88; I<sup>2</sup>=0%) (Figura 7). La calidad de la evidencia fue clasificada como baja.

Figura 7. Metanálisis del riesgo de crisis hipertensiva.



**Risk of bias legend**

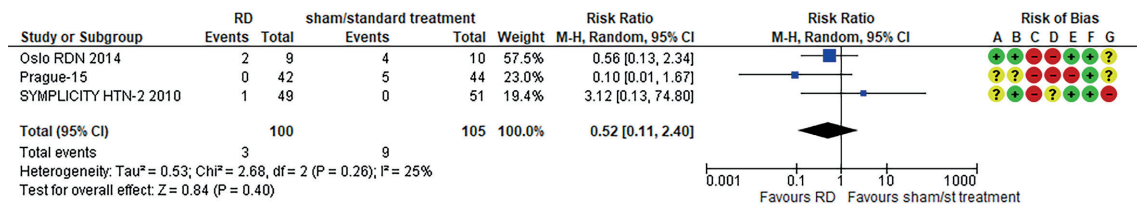
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

\*En el ensayo SYMPPLICITY HTN-3, el número de crisis hipertensivas es el resultado de sumar los eventos en el grupo intervención y en el grupo crossover a los 48 meses de seguimiento.

Hipotensión

En cuanto a los episodios de hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática y excluyendo los que se produjeron como consecuencia directa de la intervención, descritos en la tabla 6), tres ensayos (OSLO RDN, Prague-15 y SYMPPLICITY HTN-2) (36, 73, 90) reportaron 3 episodios de hipotensión en participantes del grupo denervación y 9 en participantes del grupo control. El metanálisis no muestra una disminución significativa en el riesgo de hipotensión de la denervación renal en comparación con tratamiento antihipertensivo o simulación (RR 0.52, IC95% 0.11-2.40) y se observa una heterogeneidad moderada (Chi<sup>2</sup>=2.68; P= 0.26; I<sup>2</sup>=25%) (Figura 8). La calidad de la evidencia fue clasificada como moderada.

**Figura 8. Metanálisis del riesgo de episodios de hipotensión arterial.**



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

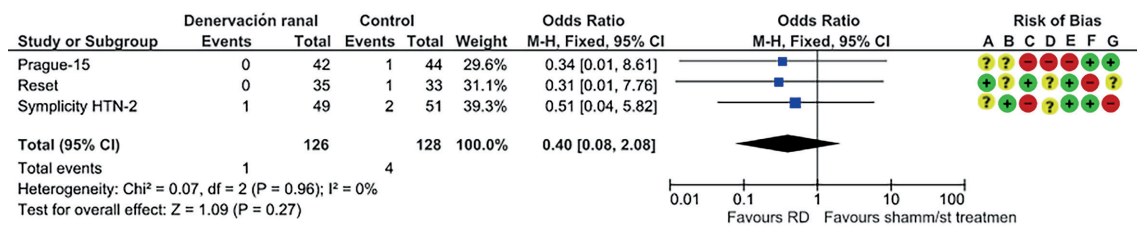
**Insuficiencia cardíaca**

Un solo estudio reportó casos de insuficiencia cardíaca (SYMPPLICITY HTN-3) (37), se observaron 9 casos en el grupo denervación frente a 3 casos en el grupo control.

*Angina inestable*

Los estudios Prague-15 (90), RESET (86) y SYMPPLICITY HTN-2 (36) reportaron cinco casos de angina inestable a los 6 meses. El estudio Prague-15 (90) reportó un caso en el grupo control, RESET (86) otro caso en el grupo control y el SYMPPLICITY HTN-2 (36) un caso en el grupo denervación y dos casos en el grupo control. El metanálisis no muestra una disminución significativa en el riesgo de angina inestable de la denervación renal en comparación con tratamiento antihipertensivo o simulación (RR 0.44, IC95% 0.08-2.08) y no se observa heterogeneidad (Chi<sup>2</sup>=0.07; P= 0.96; I<sup>2</sup>=0%) (Figura 9). La calidad de la evidencia fue clasificada como moderada.

**Figura 9. Metanálisis del riesgo de episodios de angina inestable.**



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

- Complicaciones renales

El ensayo SYMPPLICITY HTN-3 (41) registró 11 casos de enfermedad renal en etapa terminal y 3 reintervenciones de la arteria renal entre los participantes que recibieron denervación. En el SYMPPLICITY HTN-2 (78), dos participantes que habían recibido denervación desarrollaron un fallo renal agudo entre los meses 12 y 36 del seguimiento. Un participante del grupo denervación del ensayo de Warchol (93) reportó espasmo renal. Solo se produjeron dos eventos adversos de naturaleza renal que se registraron en

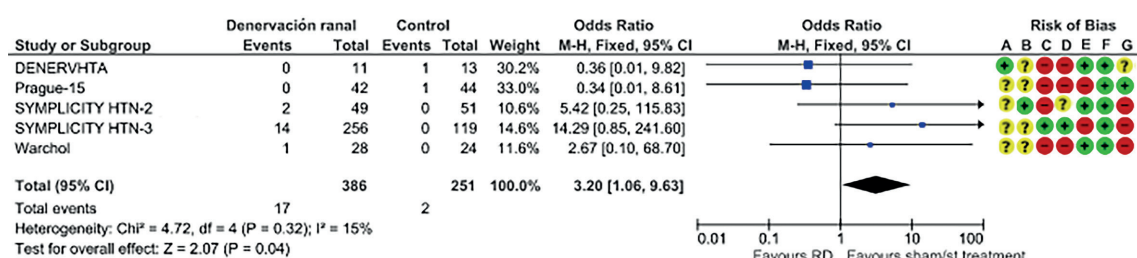
los participantes del grupo control, por un lado, un caso de hiponatremia en el ensayo DENERVHTA (87) y por otro el empeoramiento de la función renal en el estudio de Prague-15 (90-92).

**Tabla 7. Complicaciones renales descritas en los estudios**

Complicaciones renales		
Hiponatremia DENERVHTA (87)	0	1
Espasmos renales Warchol (93)	1	0
Empeoramiento función renal Prague-15 (90-92)	0	1
Fallo renal agudo SYMPLICITY HTN-2 (78)	2	0
Enfermedad renal terminal SYMPLICITY HTN-3 (41)	11	0
Reintervención de la arteria renal SYMPLICITY HTN-3 (41)	3	0
<b>Totales</b>	<b>17/697</b>	<b>2/468</b>

La realización del metanálisis agregado de las complicaciones renales generales, sin tener en cuenta en tiempo en el que se producen, muestra una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo control en comparación con el grupo tratado con denervación renal (RR 3.20, IC95% 1.06-9.63), presentando una heterogeneidad baja ( $\text{Chi}^2=4.72$ ;  $P=0.32$ ;  $I^2=15\%$ ) (Figura 10). La calidad de la evidencia fue clasificada como baja.

**Figura 10. Metanálisis de las complicaciones generales renales**



**Risk of bias legend**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

**¿Cuáles son los eventos adversos relacionados con el procedimiento de la denervación renal?**

Todos los estudios documentaron los eventos adversos relacionados con el procedimiento de denervación renal, a excepción del ensayo SYMPLICITY HTN-3 (41), que no menciona este tipo de eventos adversos. En la tabla 8 se detallan los eventos adversos reportados con más frecuencia a nivel de los distintos estudios: 17 pacientes reportaron un hematoma en el punto de punción, 7 reportaron dolor en la zona lumbar o inguinal, 5 sufrieron de un episodio de hipotensión transitorio, 9 desarrollaron bradicardia durante la intervención, 5 sufrieron espasmos de la arteria renal y en 5 casos se reportaron pseudoaneurismas. Entre los eventos adversos del procedimiento menos frecuentes se encuentra la disección aórtica. Ningún estudio reportó estenosis, edema con fóvea, mareos ni anemia relacionados con la intervención.

**Tabla 8. Eventos adversos relacionados con el procedimiento de denervación renal.**

	Dolor	Hematoma	HipoTA	Bradicardia	Espasmos	Diseción aortica	Pseudoaneurisma	Otras complicaciones
DENER-HTN	2	1	0	0	0	0	0	0
DENERVHTA	0	3	3	0	0	0	0	0
SYMPPLICITY HTN-JAPAN	0	0	0	0	0	0	0	0
INSPIRED	0	0	0	0	0	0	0	1*
OSLO RDN	0	4	0	1	0	0	0	0
Prague-15	0	0	0	2	4	1	2	0
RESET	0	2	0	0	0	0	0	0
SYMPATHY	4	6	1	0	0	0	2	4**
SYMPPLICITY HTN-2	1	1	1	1	0	1	1	0
SYMPPLICITY HTN-3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Warchol 2014	0	0	0	5	1	0	0	0
Total (%)	7 12.73%	17 30.91%	5 9.09%	9 16.36%	5 9.09%	2 3.64%	5 9.09%	5 9.09%

\*Irregularidades en la arteria renal izquierda. \*\*Se incluye un caso de arritmia y otras tres complicaciones no especificadas en el estudio.

Abreviatura: HipoTA: hipotensión; NR: no reportado.

Fuente: elaboración propia.

Los eventos adversos generales reportados por los ensayos se encuentran detallados en la tabla 9. El 14.5% de los sujetos del grupo intervención reportaron algún evento adverso general, mientras que el 8.3% de los sujetos del grupo control reportaron algún evento adverso.

**Tabla 9. Eventos adversos generales reportados por los ensayos clínicos**

Eventos Adversos Generales	Intervención*	Control
<b>Eventos cardiovasculares fatales</b>		
Shock cardiogénico	1	0
<b>Eventos cardiovasculares no fatales</b>		
Infarto de miocardio	3	1
ACV	4	1
Insuficiencia cardíaca	0	0
Crisis hipertensivas	62	16
Síncope	1	1
Angina inestable	2	2
Claudicación	0	1
Hipotensión	3	9
FA	2	2
Espasmos de la arteria coronaria	0	1
Arritmia	4	3
AIT	1	0
Embolia	1	0
<b>Complicaciones renales</b>		
Hiponatremia	0	1

Eventos Adversos Generales	Intervención*	Control
Espasmos renales	1	0
Empeoramiento función renal	0	1
Fallo renal agudo	2	0
Enfermedad renal terminal	11	0
Reintervención de la arteria renal	3	0
<b>Total</b>	<b>101</b>	<b>39</b>
<b>%</b>	<b>14.5%</b>	<b>8.3%</b>
<b>n participantes</b>	<b>697</b>	<b>468</b>

\*En el estudio SYMPLICITY HTN-3 se unieron los eventos adversos reportados en los pacientes del grupo denervación renal y los reportados en los pacientes del grupo crossover después del cruce.

**Abreviaturas:** HipoTA: hipotensión arterial; EA: evento adverso; AIT: accidente isquémico transitorio; FA: fibrilación auricular; ACV: accidente cerebrovascular; N: número;

**Fuente:** elaboración propia.

### ¿Cambia la frecuencia y gravedad de los eventos en función de las diferentes generaciones de dispositivos, habilidad/ experiencia de los usuarios de la tecnología o niveles de organización sanitaria en la que se emplee?

No se han encontrado resultados que permitan analizar la frecuencia y gravedad de los eventos en función de los distintos dispositivos, ya que el procedimiento se realizó con el sistema Symplicity en todos los estudios, a excepción del INSPIRED, en el que se usó el sistema EnligHTN, y del SYMPATHY, en el que se usaron tanto el sistema Symplicity como el EnligHTN.

Los estudios DENERHTN (70), OSLO RDN (73), DENERVHTA (87) y RESET (86) mencionan que la denervación renal se ha realizado por cardiólogos o radiólogos intervencionistas con experiencia previa en la intervención. Por otro lado, los ensayos SYMPLICITY JAPAN (85) y SYMPLICITY HTN-3 (72), dentro de las limitaciones del estudio, aclaran que los intervencionistas que realizaron la intervención no contaban con experiencia previa en denervación renal. Los demás estudios no mencionaron nada sobre la experiencia del personal sanitario que realizó las intervenciones. No es posible comparar entre los ensayos que contaron con personal con experiencia, pues el estudio SYMPLICITY HTN-3 (41) no reportó información sobre eventos adversos relacionados con el procedimiento.

No se han encontrado resultados que permitan analizar la frecuencia y gravedad de los eventos en función de los niveles de organización sanitaria que se emplee, ya que el procedimiento se realizó en el medio hospitalario en todos los estudios incluidos.

### ¿Cuál es el grupo de pacientes con mayor susceptibilidad de presentar eventos adversos debido al uso de la tecnología?

No se han encontrado resultados que permitan analizar grupos de pacientes que presenten mayor susceptibilidad de presentar eventos adversos debidos a la denervación renal.

## 4.3. Efectividad clínica de la tecnología

### 4.3.1. Mortalidad

Cuatro estudios reportaron datos de mortalidad por todas las causas. El estudio Prague-15 (92) no registró ninguna muerte, mientras que el SYMPLICITY HTN-2 (78) registró 3 muertes en el grupo denervación y el SYMPLICITY HTN-3 (41), 18 muertes en el grupo denervación renal, 6 muertes en el grupo *crossover* y 5 muertes en el grupo control tras 48 meses. El estudio OSLO RDN (73) registró una muerte en el grupo control tras 7 años. El número total de muertes fue de 33, 27 (81.8%) muertes en el grupo denervación/*crossover* y 6 (18.2%) en el grupo control.

Los autores de dichos estudios informaron de que las muertes producidas no estaban relacionadas con el procedimiento de la denervación renal. En el OSLO RDN, la muerte registrada se produjo como consecuencia de complicaciones de un enfisema. En el estudio SYMPLICITY HTN-2 (78), se registraron 2 muertes por causa desconocida y 1 muerte por shock cardiogénico tras reemplazo de válvula cardíaca en los pacientes que recibieron denervación renal. El estudio SYMPLICITY HTN-3 (41) no especifica la causa de muerte, si bien se menciona que no se encuentra relacionada con el procedimiento.

#### **¿Está la mortalidad relacionada con la dosis y frecuencia de utilización de la tecnología?**

No se han encontrado resultados que permitan analizar la mortalidad relacionada con la dosis y frecuencia de uso de la tecnología.

#### **¿Varía la mortalidad en función de las diferentes generaciones de dispositivos, habilidad/ experiencia de los usuarios de la tecnología o niveles de organización sanitaria en la que se emplee?**

No se ha podido analizar la mortalidad en función de la experiencia del personal sanitario en denervación renal ya que solamente dos estudios que reportaron resultados de mortalidad dan datos sobre la experiencia del intervencionista. Tampoco se ha podido analizar la mortalidad en función de las diferentes generaciones de dispositivos, pues solamente los estudios que usan un catéter de denervación renal de primera generación (Symplcity) han reportado datos de mortalidad. Del mismo modo, no se han encontrado resultados que permitan analizar la mortalidad en función de los niveles de organización sanitaria en la que se emplee, ya que el procedimiento se realizó en el medio hospitalario en todos los estudios incluidos.

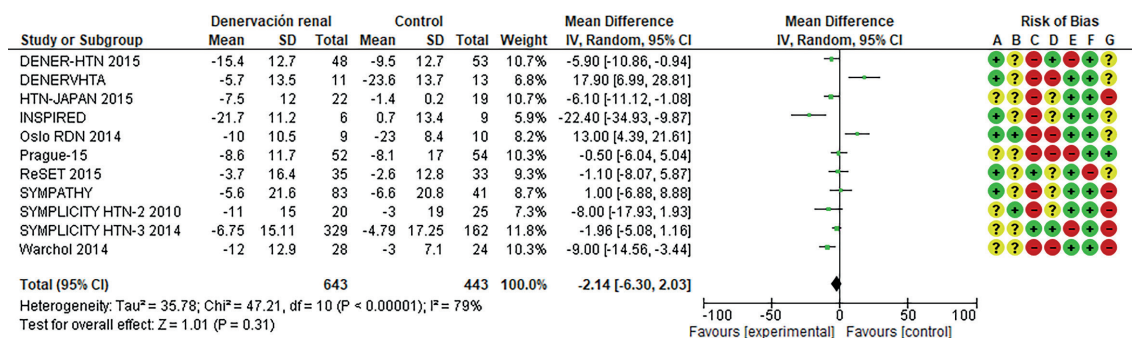
### 4.3.2. Morbilidad

- PAS ambulatoria de 24 h
  - PAS ambulatoria 24 h tras 6 meses posintervención

Todos los ensayos recogieron la PAS ambulatoria 24h tras 6 meses de seguimiento. No se observa una disminución significativa en el grupo denervación en comparación con el

grupo control (Diferencia media -2.14 mmHg, IC95% [-6.30 a 2.03]). Se ha encontrado una heterogeneidad substancial en este análisis ( $\text{Chi}^2=47.21$ ;  $P<0.0001$ ;  $I^2=79\%$ ) (Figura 11). La calidad de la evidencia fue clasificada como muy baja. El análisis de sensibilidad muestra que no hay estudios que influyan significativamente en el resultado (Anexo E).

Figura 11. Metanálisis de la presión arterial sistólica ambulatoria de 24 h, a los 6 meses tras la intervención.



**Risk of bias legend**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

- PAS ambulatoria 24 h a los 12 meses y posteriores

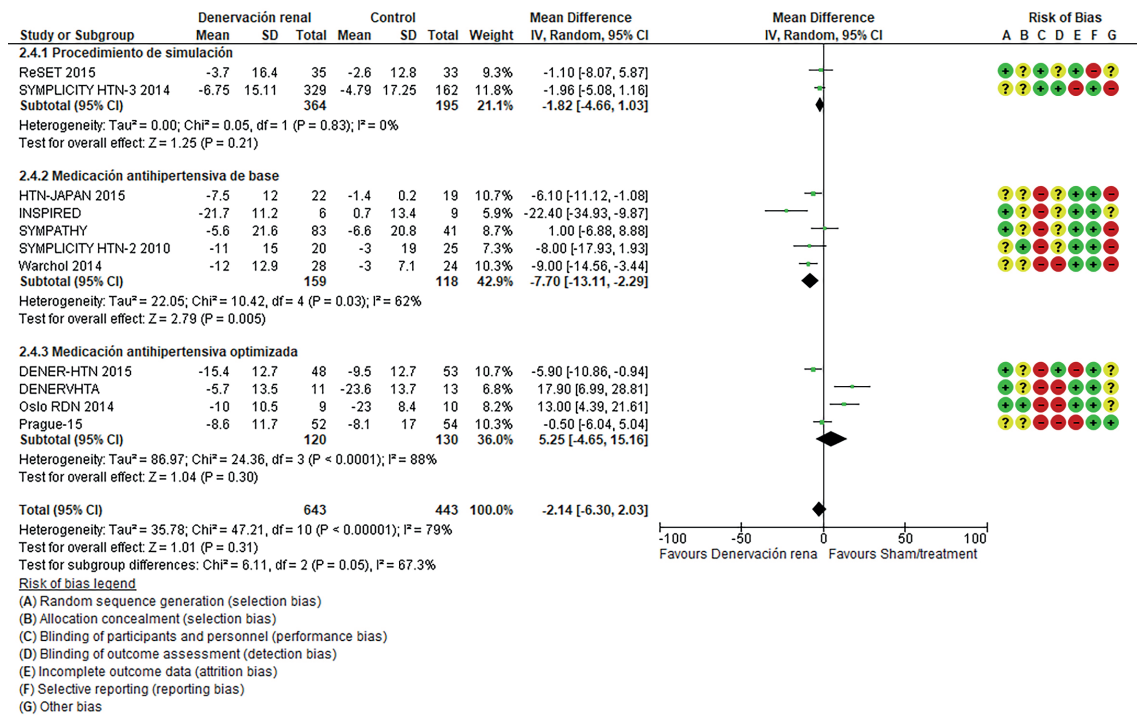
No es posible realizar un metanálisis de la diferencia media en la PAS a los 12, 24 y 36 meses tras el procedimiento debido a que no hay estudios disponibles que aporten estos datos. El estudio SYMPPLICITY HTN-3 (72) menciona que, al año de seguimiento, la disminución media de la PAS ambulatoria 24h en el grupo denervación fue de -7.6 mmHg y en el grupo control fue de -6.1 mmHg, si bien no proporciona los datos necesarios para realizar un metanálisis. Este mismo estudio, tras 36 meses de seguimiento, reportó una reducción de 15.6 mmHg en 152 (de 364) pacientes del grupo denervación frente a una reducción de 0.3 mmHg en 119 (de 171) pacientes del grupo control. El estudio Prague-15 mostró una disminución de -6.4 mmHg y -8.2 mmHg tras 1 año de seguimiento (91) y de -9.1 y -10.9 tras 2 años de seguimiento (92), en el grupo denervación y control respectivamente. El estudio OSLO RDN (73) es el estudio que cuenta con mayor seguimiento: a los 3 años se observó una disminución de -12 mmHg y -19 mmHg en los sujetos del grupo denervación y control, respectivamente; a los 7 años se observó una disminución de -9 mmHg y -18 mmHg en el grupo denervación y en el grupo control, respectivamente.

- En función del tipo de comparador

Cuando se analizan los resultados según el tipo de comparador empleado, se observa una disminución de la PAS ambulatoria media a las 24 h significativa en los ensayos que comparan denervación renal con medicación antihipertensiva de base, en los que la PAS ambulatoria disminuye 7.70 puntos en el grupo denervación en comparación con el grupo control (Diferencia media -7.70 IC95% -13.11 a -2.29), sin embargo, la heterogeneidad continúa siendo substancial ( $\text{Chi}^2=10.42$ ;  $P=0.03$ ;  $I^2=62\%$ ) (Figura 12). El efecto de la

denervación sobre la PAS ambulatoria no es significativo cuando se compara con un procedimiento de simulación o con medicación optimizada.

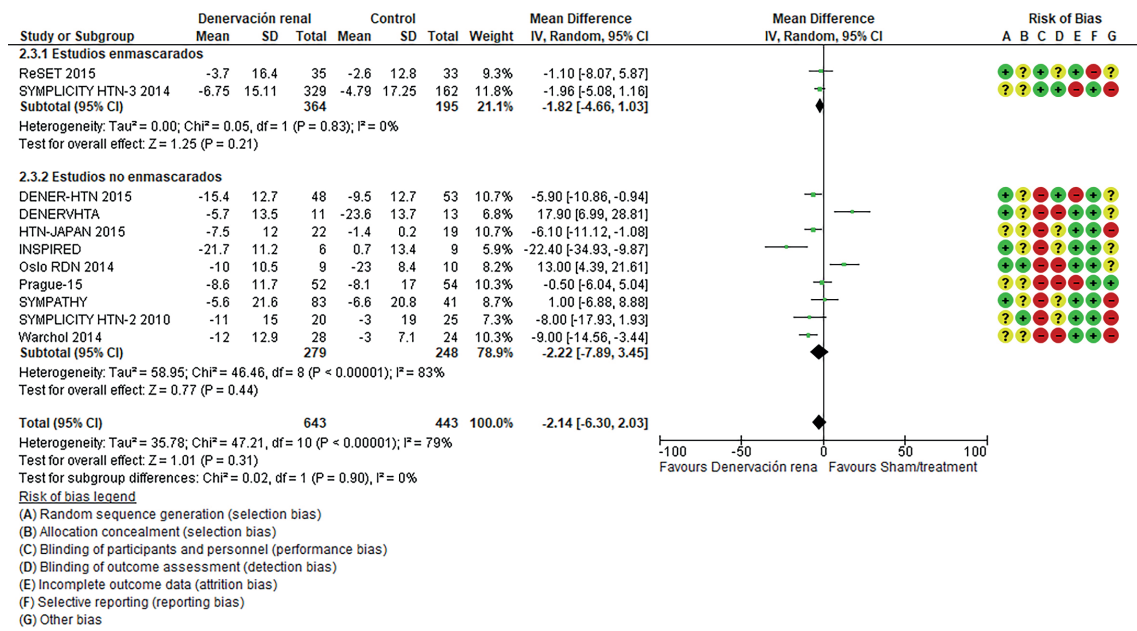
**Figura 12. Metanálisis de la presión arterial sistólica ambulatoria de 24 h a los 6 meses, en función del tipo de comparador.**



- En función del enmascaramiento

El resultado del análisis realizado según el enmascaramiento de los participantes del estudio no sugiere que la denervación renal disminuya significativamente la PAS ambulatoria media a las 24 horas en comparación con tratamiento antihipertensivo/procedimiento simulado teniendo en cuenta si los participantes conocían a que grupo pertenecen o no. Sin embargo, cabe mencionar que la heterogeneidad observada en los estudios enmascarados es nula, mientras que en los estudios no enmascarados continúa siendo substancial (Figura 13).

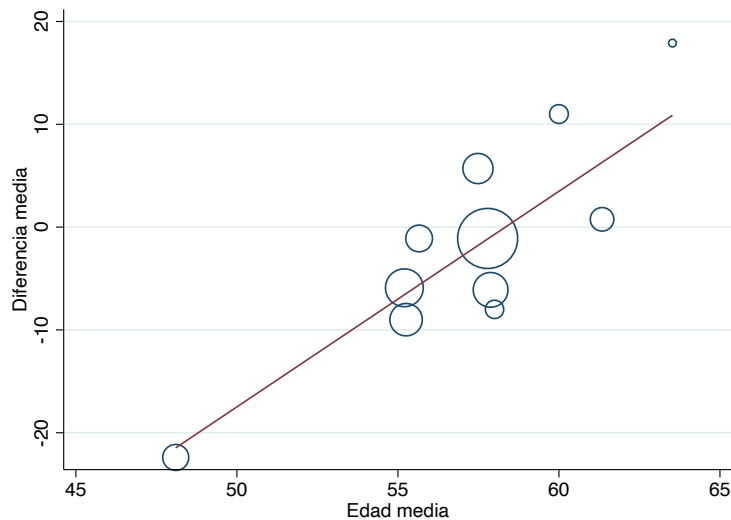
**Figura 13. Metanálisis de la presión arterial sistólica ambulatoria de 24 h a los 6 meses, en función del enmascaramiento.**



- En función de la edad media

La edad media de los sujetos de los ensayos clínicos parece ser una fuente de heterogeneidad, como se muestra en la Figura 14. En la PAS ambulatoria 24 h tras 6 meses, a medida que la edad media de los sujetos de los estudios aumenta 2.10 años, la diferencia media de PAS ambulatoria 24 h aumenta en una unidad (p=0.002).

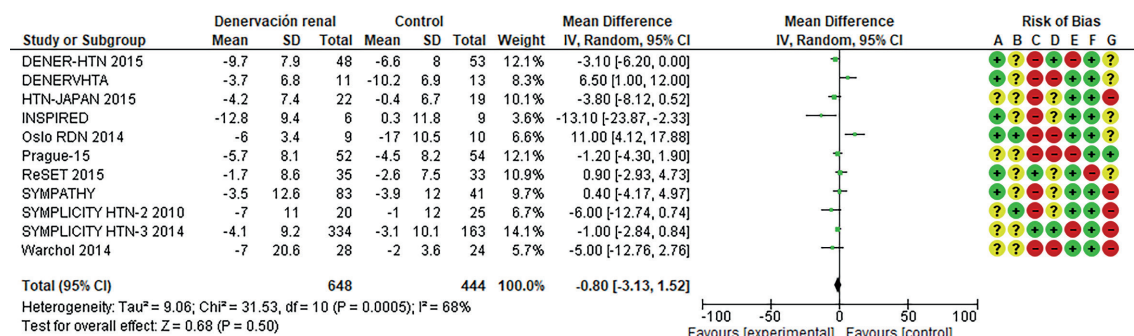
**Figura 14. Metarregresión: influencia de la edad media de los sujetos en la PAS ambulatoria 24 h tras 6 meses.**



- PAD ambulatoria de 24 h
  - PAD ambulatoria 24 h tras 6 meses posintervención

Todos los ensayos incluidos recogieron la PAD ambulatoria 24 h tras 6 meses de seguimiento. No se observa una disminución significativa en el grupo de denervación en comparación con el grupo control (Diferencia media -0.80 mmHg, IC95% -3.13 a 1.52). Se encontró una heterogeneidad substancial en este análisis ( $\text{Chi}^2=31.53$ ;  $P=0.0005$ ;  $I^2=68\%$ ) (Figura 15). La calidad de la evidencia fue clasificada como baja. El análisis de sensibilidad muestra que no hay estudios que influyen significativamente en el resultado (Anexo E).

Figura 15. Metanálisis de la presión arterial diastólica ambulatoria de 24 h, a los 6 meses tras la intervención.



**Risk of bias legend**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

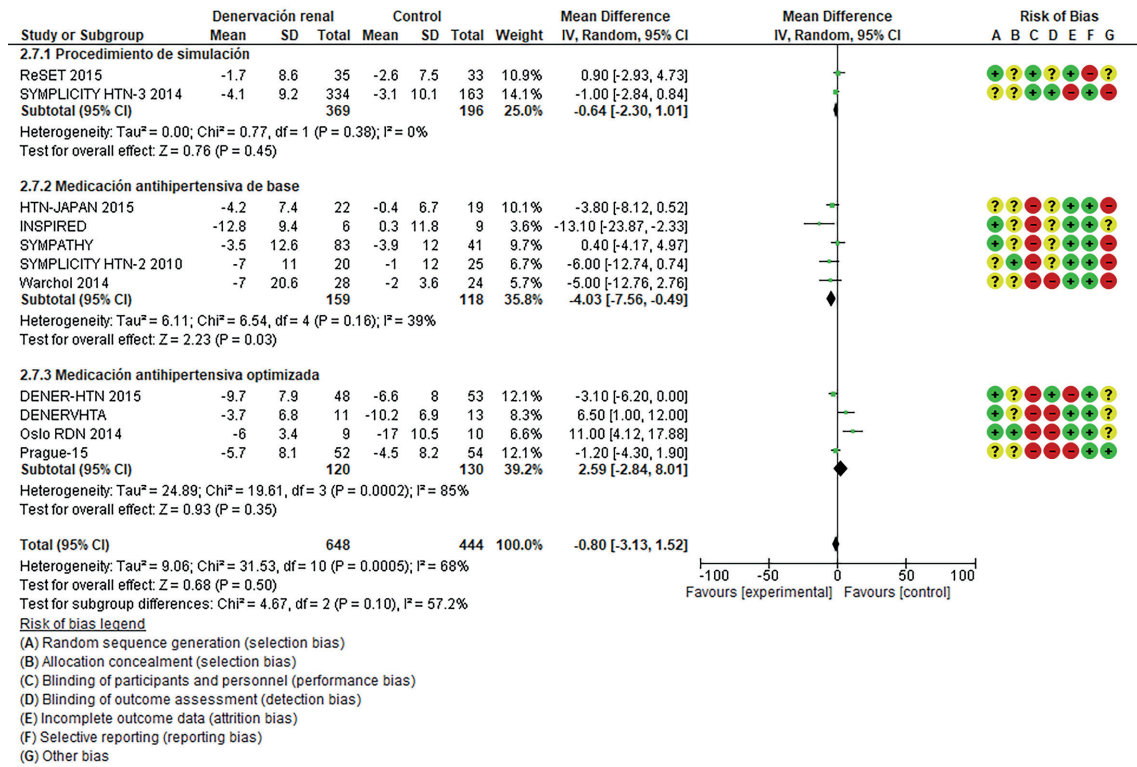
- PAD ambulatoria 24 h a los 12 meses y posteriores

No es posible realizar un metanálisis a los 12, 24 y 36 meses tras el procedimiento debido a que no hay estudios disponibles que aporten estos datos. El estudio SYMPPLICITY HTN-3 (72) menciona que, al año de seguimiento, la disminución media de la PAD ambulatoria 24 h en el grupo denervación fue de -4.7 mmHg y en el grupo control fue de -2.9 mmHg, si bien no proporciona los datos necesarios para realizar un metanálisis. Este mismo estudio, tras 36 meses de seguimiento, reportó una reducción de 9.9 mmHg en 152 (de 364) pacientes del grupo denervación frente a una reducción de 0.5 mmHg en 119 (de 171) pacientes del grupo control (41). El estudio Prague-15 mostró una disminución de -5.6 mmHg y -6 mmHg tras un año de seguimiento (91) y de -5.7 y -7.4 a los dos años (92) en el grupo denervación y en el grupo control respectivamente. El estudio OSLO RDN (73) a los 3 años se observó una disminución de -8 mmHg en ambos grupos y, a los 7 años, se observó una disminución de -6 mmHg y -7 mmHg en el grupo denervación y en el grupo control, respectivamente.

- En función del tipo de comparador

Al igual que en la PAS ambulatoria, la denervación renal parece tener efecto en la PAD ambulatoria cuando se compara con la medicación antihipertensiva de base (OR -4.03, IC95% -7.56 a -0.49), pero no cuando se compara con un procedimiento de simulación o con medicación antihipertensiva optimizada (Figura 16).

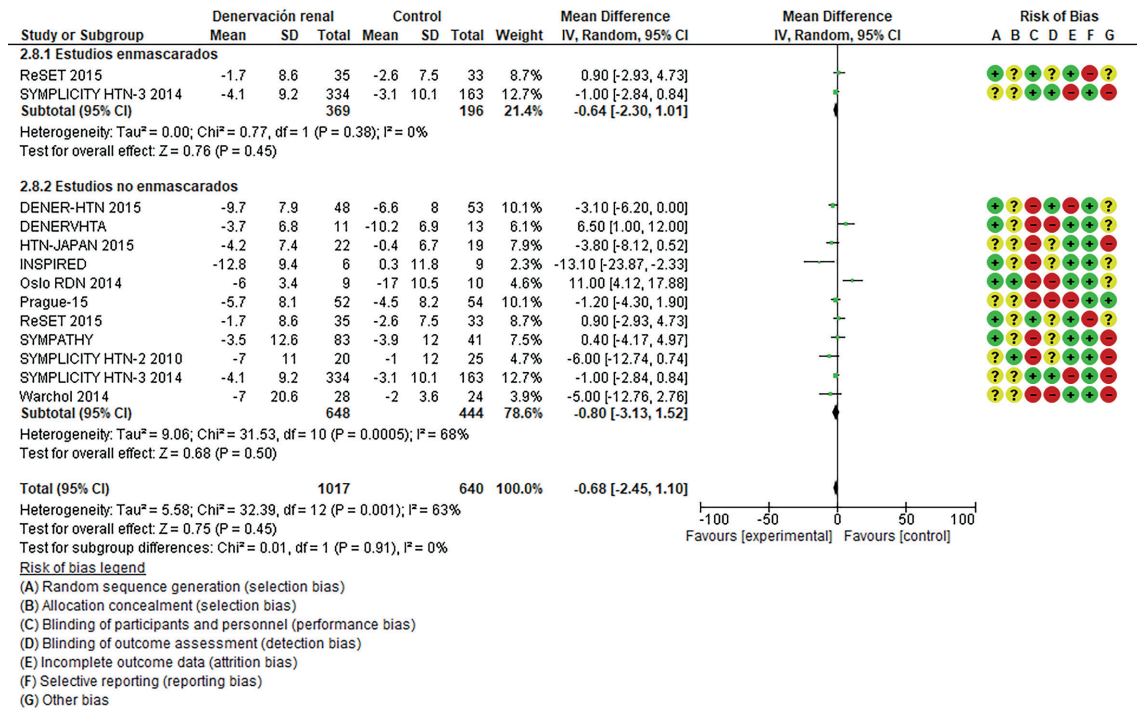
**Figura 16. Metanálisis de la presión arterial diastólica ambulatoria de 24 h tras 6 meses, en función del tipo de comparador.**



- En función del enmascaramiento

El resultado del análisis realizado según el enmascaramiento de los participantes del estudio no sugiere que la denervación renal disminuya significativamente la PAD ambulatoria en comparación con el tratamiento antihipertensivo/procedimiento simulado teniendo en cuenta si los participantes conocían a que grupo pertenecen o no. Sin embargo, la heterogeneidad observada en los estudios enmascarados es nula, mientras que en los estudios no enmascarados continúa siendo substancial (Figura 17).

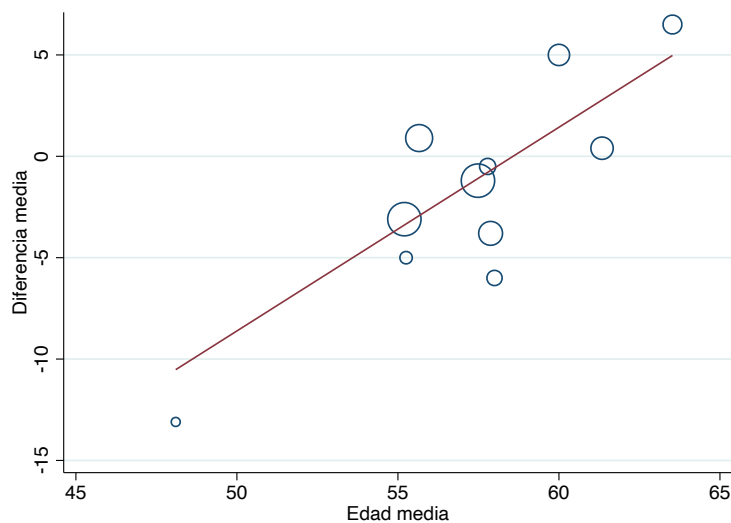
**Figura 17. Metanálisis de la presión arterial diastólica ambulatoria de 24 h a los 6 meses, en función del enmascaramiento.**



- En función de la edad media

La edad media de los sujetos de los ensayos clínicos parece ser una fuente de heterogeneidad, como se muestra en la Figura 18. En la PAD ambulatoria 24 h tras 6 meses, a medida que la edad media de los sujetos de los estudios aumenta un año, la diferencia media de PAS ambulatoria 24 h aumenta en una unidad (p=0.01).

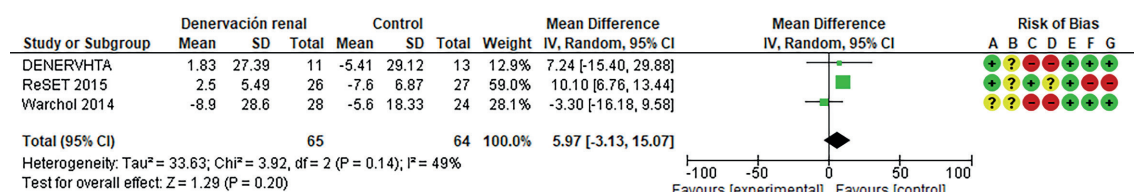
**Figura 18. Metarregresión: influencia de la edad media de los sujetos en la PAD 24 h tras 6 meses.**



- Hipertrofia ventricular izquierda

Tres estudios aportaron datos sobre la hipertrofia ventricular izquierda a los 6 meses posintervención (RESET, DENERVHTA, Warchol 2014) (77, 88, 93). No se observa un efecto significativo en el grupo denervación en comparación con el grupo control (Diferencia media 5.97 mmHg, IC95% -3.13 a 15.07). Se ha encontrado una heterogeneidad moderada en este análisis ( $\text{Chi}^2=3.92$ ;  $P=0.14$ ;  $I^2=49\%$ ) (Figura 19). La calidad de la evidencia fue clasificada como baja.

Figura 19. Metanálisis de la hipertrofia ventricular izquierda, a los 6 meses de la intervención.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

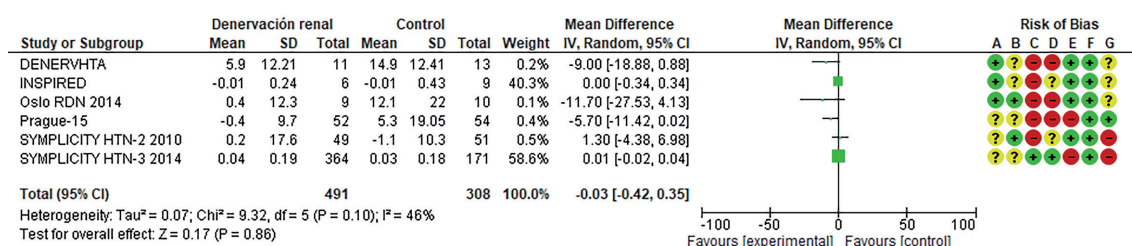
- Función renal

Niveles de creatinina plasmática a los 6 meses

En un metanálisis de 6 estudios (DENERVHTA, INSPIRED, OSLO RDN, Prague-15, SYMPPLICITY HTN-2 y SYMPPLICITY HTN-3) (36, 37, 73, 82, 87, 90), la denervación renal no se asocia con un cambio significativo en los niveles de creatinina plasmática a los 6 meses (Diferencia media -0.03, IC95% -0.42 a 0.35), con heterogeneidad baja ( $\text{Chi}^2=9.32$ ;  $P=0.10$ ;  $I^2=46\%$ ) (Figura 20). La calidad de la evidencia fue clasificada como moderada.

Además, a los 6 meses, el estudio SYMPPLICITY HTN-2 (36) reportó 5 casos de aumento de los niveles de creatinina superiores al 25% en comparación con los niveles al inicio, 2 en el grupo denervación y 3 en el grupo control; mientras que el SYMPPLICITY HTN-JAPAN (85) reportó un caso en el grupo denervación en el que los niveles de creatinina fueron superiores al 50%, y el SYMPPLICITY HTN-3 (37) 6 casos: 5 en el grupo denervación renal y 1 en el grupo control.

Figura 20. Metanálisis de los niveles de creatinina plasmática, a los 6 meses tras la intervención.



**Risk of bias legend**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Niveles de creatinina plasmática a los 12 meses o más

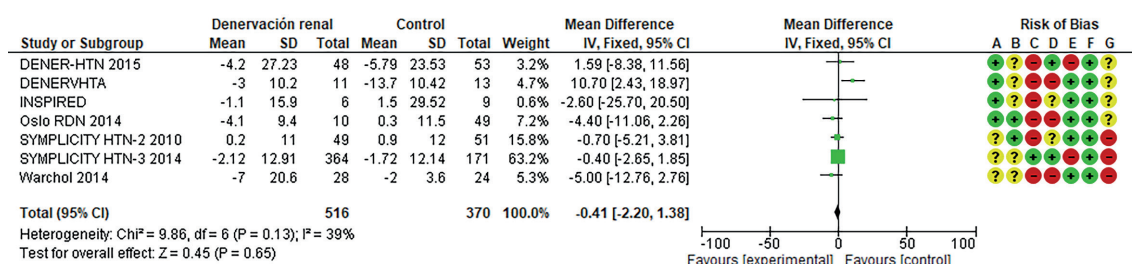
Dos estudios reportaron datos de creatinina plasmática 12 meses tras la intervención (Prague-15 y SYMPPLICITY HTN-2) (36). El estudio Prague-15 recogió una diferencia media de -7.7 (IC95% -15.0 a -0.4) en los niveles de creatinina plasmática entre el grupo denervación y el grupo control. El estudio SYMPPLICITY HTN-2 reportó unos niveles de creatinina de 1.10mg/dL en el grupo denervación a los 12 meses (valores al inicio 1.03 mg/dL) y de 0.83 mg/dL en el grupo control (valores al inicio 0.84 mg/dL).

El estudio OSLO RDN recogió una diferencia media de -1.8 (IC95% -2.93 a -0.67) y 4.8 (IC95% 3.46 a 3.14) en los grupos denervación y control respectivamente a los 3 años, y de -4.2 (IC95% -5.30 a -3.10) y 16.9 (IC95% 15.32 a 18.48) a los 7 años tras la intervención.

Tasa de filtración glomerular estimada a los 6 meses

En cuanto a la eGFR, el metanálisis de 6 estudios (DENER-HTN, DENERVHTA, INSPIRED, OSLO RDN, SYMPPLICITY HTN-2, SYMPPLICITY HTN-3) (36, 37, 70, 73, 82, 87) mostró que la denervación renal no se asocia significativamente con cambios en la eGFR en comparación con el procedimiento simulado o tratamiento estándar a los 6 meses (Diferencia media -0.41, IC95% -2.20 a 1.38). En este análisis se observó heterogeneidad baja (Chi<sup>2</sup>=9.86; P=0.13; I<sup>2</sup>=39%) (Figura 21). La calidad de la evidencia fue clasificada como moderada. El análisis de sensibilidad muestra que no hay estudios que influyen significativamente en el resultado (Anexo E).

Figura 21. Metanálisis de los niveles de EGFR, a los 6 meses tras la intervención.



**Risk of bias legend**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Tasa de filtración glomerular a 3 y 7 años

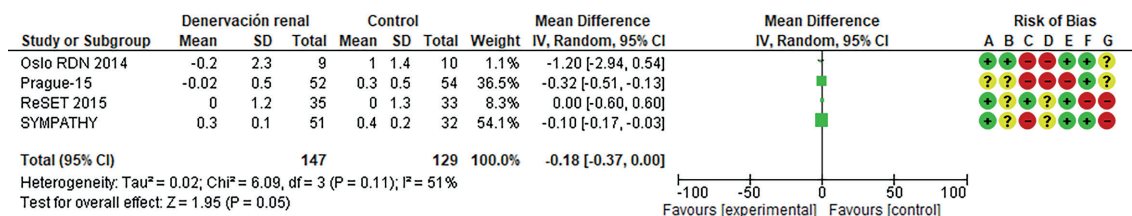
El estudio Oslo RDN (73) reportó resultados a los 3 y 7 años. A los 3 años, la diferencia media en la eGFR con respecto a valores iniciales fue de 1.2 (-7.0 a 9.4) y -1.3 (-7.3 a 4.7) en los grupos denervación y control, respectivamente; mientras que a los 7 años fue de -13.8 (-15.06 a -12.54) en el grupo denervación y de -23.2 (-24.42 a -21.98) en el grupo control.

- Disminución en el tratamiento antihipertensivo

Disminución del tratamiento antihipertensivo a los 6 meses

De los 11 estudios incluidos, 4 reportaron la diferencia media en el cambio de medicaciones antihipertensivas (OSLO RDN, Prague-15, RESET, SYMPATHY) (73, 76, 86, 90). El metanálisis mostró que, a los 6 meses, la denervación renal no disminuyó la medicación antihipertensiva en comparación con el procedimiento simulado o el tratamiento antihipertensivo (Diferencia media -0.18, IC95% -0.37 a 0.00), con heterogeneidad moderada (Chi<sup>2</sup>=6.09; P=0.11; I<sup>2</sup>=51%) (Figura 22). La calidad de la evidencia fue clasificada como baja.

Figura 22. Metanálisis del cambio de medicaciones antihipertensivas, a los 6 meses tras la intervención.



**Risk of bias legend**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

### *Disminución del tratamiento antihipertensivo a los 12 meses y en otros momentos temporales*

El estudio Prague-15 reportó un aumento no significativo del número de medicaciones entre el grupo denervación y el grupo control de 0.1 (IC95% -0.1 a 0.3) y 0,2 (IC95% -0.2 a 0.6), respectivamente, a los 12 meses (91), y de 0.3 (-0.1 a 0.6) y 0.1 (-0.1 y 0.4) a los dos años (92). El estudio OSLO RDN (73) observó una disminución del tratamiento de -0.9 (IC95% -2.4 a 0.6) en el grupo denervación y un aumento de 0.4 (IC95% -0.7 a 1.5) en el grupo control a los 3 años de seguimiento. A los 7 años de seguimiento, este mismo estudio, reportó una disminución en el número de medicaciones en ambos grupos, siendo significativa en el grupo denervación (-2.1; IC95% -3.9 a -0.3).

#### **¿Cómo afecta la tecnología a la progresión o recurrencia de la enfermedad o condición clínica?**

No se han encontrado estudios que permitan analizar cómo afecta la denervación renal a la progresión de la HTA resistente.

#### **¿Está la morbilidad relacionada con la dosis y frecuencia de utilización de la tecnología?**

No se han encontrado estudios que permitan analizar la morbilidad en función de la dosis y frecuencia de la utilización de la tecnología.

#### **¿Varían la efectividad y morbilidad en función de las diferentes generaciones de dispositivos, habilidad/ experiencia de los usuarios de la tecnología o niveles de organización sanitaria en la que se emplee?**

##### *Variación en la efectividad según las diferentes generaciones de dispositivos*

No ha sido posible evaluar la efectividad del procedimiento en función de las diferentes generaciones de dispositivos. Todos los ensayos clínicos incluidos utilizaron el sistema de primera generación Symplicity, a excepción del estudio INSPIRED, que usó el sistema de segunda generación EnligHTN, y el estudio SYMPATHY, que usó tanto el sistema Symplicity como el EnligHTN pero no reporta datos separados en función del dispositivo.

##### *Variación en la morbilidad según diferentes generaciones de dispositivos*

No se ha podido analizar la morbilidad en función de las diferentes generaciones de dispositivos debido al escaso número de estudios que han reportado resultados de morbilidad y a que la mayoría de los estudios usaron el mismo dispositivo.

##### *Variación de la efectividad según la experiencia de los intervencionistas*

Para analizar si la efectividad de la denervación renal varía en función de la experiencia de los intervencionistas, se realizó un metanálisis de los estudios que reportaron experiencia (DENER-HTN, DENERVHTA, OSLO RDN, RESET) (70, 73, 86, 87) y de los estudios que no reportaron experiencia (SYMPPLICITY HTN-JAPAN, SYMPPLICITY HTN-3) (41, 85) y de los estudios que no reportaron experiencia (SYMPPLICITY HTN-JAPAN,

SYMPPLICITY HTN-3) (41, 85). No se observa variación al realizar el análisis de subgrupos en la efectividad de PA ambulatoria 24 h a los 6 meses. Además, se ha observado una heterogeneidad substancial, a excepción del análisis de PAD ambulatoria en el subgrupo de intervencionistas sin experiencia (Figuras 23 y 24).

Figura 23. Metanálisis de pas ambulatoria en función de la experiencia del personal sanitario, a los 6 meses

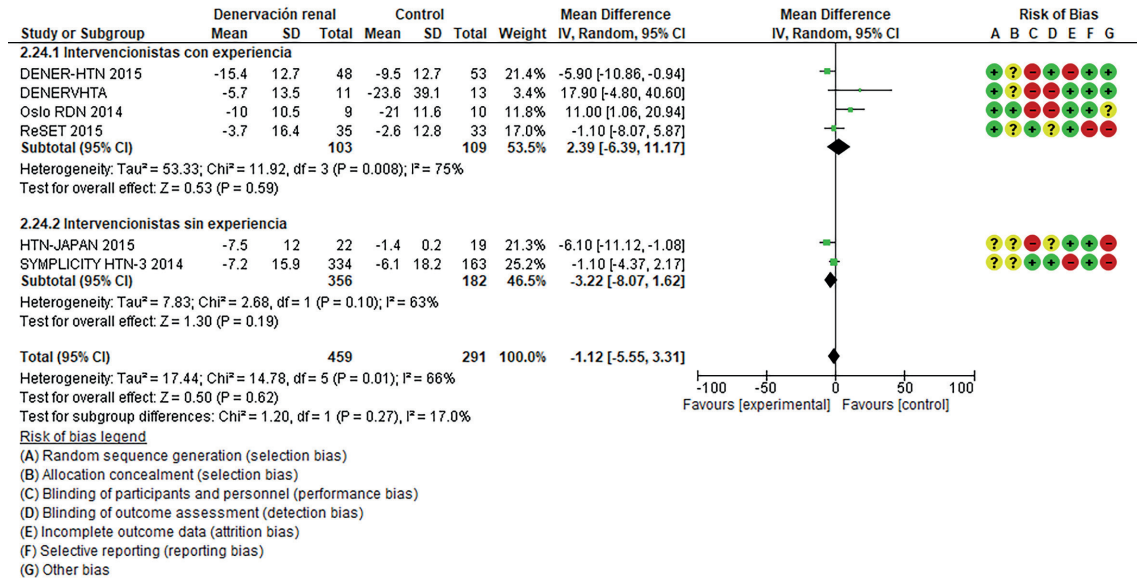
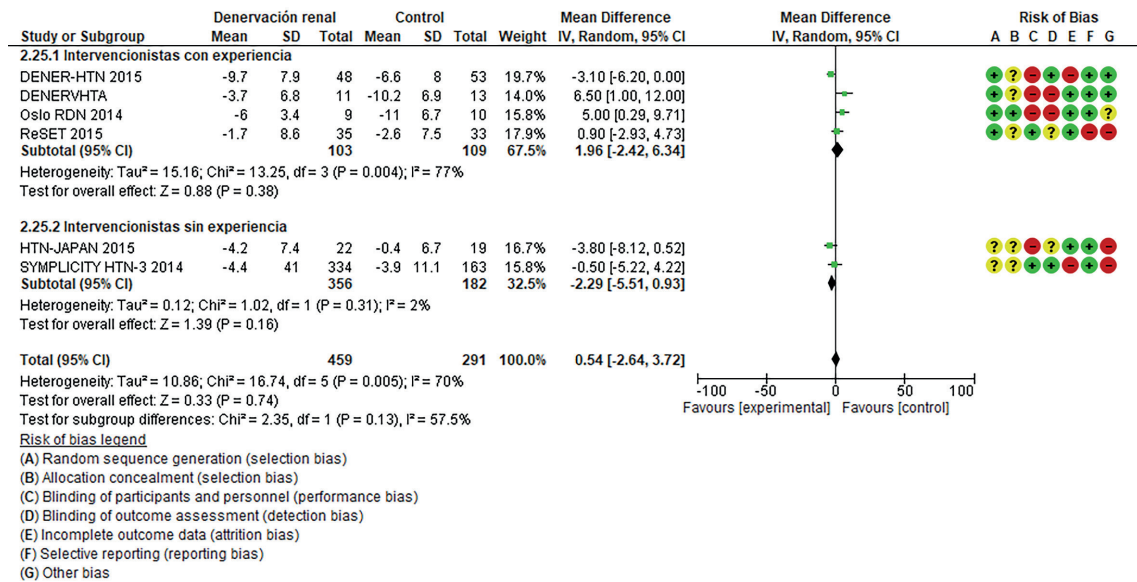


Figura 24. Metanálisis de PAD ambulatoria en función de la experiencia del personal sanitario, a los 6 meses.



*Variación de la efectividad o morbilidad en función de los niveles de organización*

Tampoco se han encontrado resultados que permitan analizar la efectividad ni la morbilidad en función de los niveles de organización sanitaria en la que se emplee, ya que el procedimiento se realizó en el medio hospitalario en todos los estudios incluidos.

### 4.3.3. Variables funcionales

No se han encontrado estudios que permitan analizar el efecto de la tecnología en las variables funcionales y actividad de la vida diaria.

### 4.3.4. Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

El ensayo INSPIRED (82) fue el único estudio incluido que recogió la calidad de vida de los participantes, utilizando el cuestionario autoadministrado 5Q-5D-5L. Los resultados se detallan en la tabla 10: se redujo el porcentaje de participantes que reportaron problemas de movilidad y actividad diaria en el grupo intervención, mientras que en el grupo control se redujeron los problemas relacionados con la actividad diaria y ansiedad/depresión y aumentaron los de dolor/disconfort.

**Tabla 10. Resultados del cuestionario autoadministrado 5Q-5D-5L de calidad de vida al inicio y a los 6 meses de seguimiento. Se muestra el número y el porcentaje de participantes en cada grupo que reportó problemas en cada ámbito de medición.**

Problemas relacionados con:	Denervación (n=6)			Control (n=9)		
	Al inicio	A los 6 meses	Cambio	Al inicio	A los 6 meses	Cambio
<b>Movilidad</b>	4 (67%)	3 (50%)	-17%	4 (44%)	4 (44%)	0%
<b>Autocuidado</b>	1 (17%)	1 (17%)	0%	2 (22%)	2 (22%)	0%
<b>Actividad diaria</b>	5 (83%)	4 (67%)	-16%	6 (67%)	4 (44%)	-23%
<b>Dolor o disconfort</b>	5 (83%)	5 (84%)	1%	7 (78%)	8 (89%)	11%
<b>Ansiedad/depresión</b>	3 (50%)	3 (50%)	0%	6 (67%)	5 (54%)	-13%

Fuente: elaboración propia

Además, el ensayo INSPIRED (82) usó una escala visual analógica para que cada participante reportara su estado de salud autopercebido. A los 6 meses de seguimiento tras la intervención, el estado de salud autopercebido pasó de 64.2 (SD 21.5) a 75.0 (SD 14.1) en el grupo denervación y de 53.9 (SD 28.5) a 53.8 (SD 22.3) en el grupo control. La diferencia entre grupos ajustadas por los valores al inicio de seguimiento fueron 13.6 (IC95% -7.4 a 34.6) a los 6 meses.

### 4.3.5. Satisfacción y aceptabilidad del paciente

Se han encontrado 5 estudios observacionales que reportan las preferencias y aceptabilidad de los participantes con el procedimiento de denervación renal. No se han encontrado ensayos clínicos que reporten este resultado.

Estos estudios provienen de Japón (95), China (97), Alemania (96), Estados Unidos (94) y un estudio multicéntrico llevado a cabo en Europa Occidental y Estados Unidos (98). Todos ellos se realizaron entre 2010 y 2021. En total, se incluyeron 6973 participantes.

En un estudio transversal realizado en Alemania en 2017 (96), se observó que entre los participantes hipertensos que tenían prescrita medicación, el 71.8% preferirían tomar un antihipertensivo adicional mientras que el 28.2% optaría por la denervación renal. De igual forma, otro estudio realizado en China (97) en 2020 encontró que el 32.6% de los participantes aceptarían someterse a denervación renal para reducir sus niveles de presión arterial. Un estudio realizado en Japón en 2020 reportó que el 31.6% de los pacientes entrevistados expresaron preferencia por la denervación renal. Otro estudio que ha analizado varios estudios de mercado ha observado que entre el porcentaje de rechazo de denervación renal varía entre el 53 y el 63%, en función de su presión arterial (95). Por su parte, Kandzari et al. observaron que los participantes generalmente preferían tratamientos no intervencionistas, aunque una reducción pequeña de la PA (2.3 mmHg) los haría reconsiderar la denervación renal (94).

En los estudios incluidos, se observó que los hombres y los pacientes más jóvenes eran más propensos a aceptar la denervación renal (97). El porcentaje disminuye significativamente con la edad (44.0% preferirían denervación renal en el grupo < 50 años, disminuyendo al 17.0% en el grupo de  $\geq 80$  años) (96). También se ha observado que los pacientes que perciben la presión arterial elevada como un riesgo, aquellos con mayor número de comorbilidades y los que han sufrido efectos adversos de la medicación antihipertensiva, son más propensos a aceptar la denervación renal por encima del tratamiento antihipertensivo (98).

En uno de los estudios, se reporta que el 34.5% de los participantes se decantarían por la denervación renal si se lo recomendase su médico, el 31.7% si supieran que el procedimiento disminuye la presión arterial y el 30.8% si supieran que el procedimiento es efectivo (96).

No se han encontrado estudios que hayan evaluado la satisfacción de pacientes que se hayan sometido a denervación renal.

## 4.4. Estudios en marcha

### 4.4.1. Descripción de los estudios primarios en marcha

En la tabla 10 se muestran los ensayos clínicos aleatorizados que están en curso. La mayoría de los ensayos que se están realizando son estudios con un solo brazo, por lo tanto, sin comparador. Además, muchos de los ensayos clínicos que se han encontrado están en estado “desconocido” y ya se tendrían que haber finalizado hace años. Esos estudios no se han incluido en la tabla 11.

**Tabla 11. Ensayos clínicos sobre denervación renal en curso.**

Estudio	Objetivo	Brazos	Estado	Fecha previsible de finalización
<p>Título: <b>Renal Denervation in Chronic Kidney Disease - RDN-CKD Study (RDN-CKD)</b></p> <p>Tipo ensayo: <b>Ensayo clínico aleatorizado cruzado, doble ciego.</b></p> <p>Id registro: NCT04264403</p>	<p>Demostrar que la denervación renal reduce la PA ambulatoria 24h en pacientes con insuficiencia renal en estadio 3a o 3b.</p>	<p><b>Intervención:</b> Denervación renal con ultrasonidos (Paradise Renal Denervation System).</p> <p><b>Control:</b> procedimiento de simulación mediante angiografía renal.</p>	Reclutamiento	2023
<p>Título: <b>A Clinical Study of the Paradise™ Renal Denervation System in Patients with Hypertension (RADIANCE-HTN DUO)</b></p> <p>Tipo ensayo: <b>Ensayo clínico aleatorizado paralelo, doble ciego.</b></p> <p>Id registro: NCT05326230</p>	<p>Demostrar que la denervación renal reduce la PA ambulatoria 24h.</p>	<p><b>Intervención:</b> Denervación renal con ultrasonidos (Paradise Renal Denervation System).</p> <p><b>Control:</b> procedimiento de simulación mediante angiografía renal.</p>	Reclutamiento	2029
<p>Título: <b>TARGET BP I Clinical Trial (TARGET BP I)</b></p> <p>Tipo ensayo: <b>Ensayo clínico aleatorizado paralelo, ciego.</b></p> <p>Id registro: NCT02910414</p>	<p>Demostrar que la denervación renal reduce la PAS ambulatoria 24h.</p>	<p><b>Intervención:</b> Denervación renal con alcohol (Peregrine System Kit).</p> <p><b>Control:</b> procedimiento de simulación mediante angiografía renal.</p>	Reclutamiento	2025
<p>Título: <b>The TARGET BP OFF-MED Trial</b></p> <p>Tipo ensayo: <b>Ensayo clínico aleatorizado paralelo, doble ciego.</b></p> <p>Id registro: NCT03503773</p>	<p>Demostrar que la denervación renal reduce la PAS ambulatoria 24h.</p>	<p><b>Intervención:</b> Denervación renal con alcohol (Peregrine System Kit).</p> <p><b>Control:</b> procedimiento de simulación mediante angiografía renal.</p>	Activo, no reclutando	2023
<p>Título: <b>The RADIANCE II Pivotal Study: A Study of the ReCor Medical Paradise System in Stage II Hypertension (RADIANCE-II)</b></p> <p>Tipo ensayo: <b>Ensayo clínico aleatorizado paralelo, ciego.</b></p> <p>Id registro: NCT03614260</p>	<p>Estudiar la incidencia de eventos adversos relacionados con el procedimiento. Demostrar que la denervación renal reduce la PA ambulatoria 24h.</p>	<p><b>Intervención:</b> Denervación renal con ultrasonidos (Paradise Renal Denervation System).</p> <p><b>Control:</b> procedimiento de simulación mediante angiografía renal.</p>	Activo, no reclutando	2027
<p>Título: <b>SPYRAL HTN-ON MED Study</b></p> <p>Tipo ensayo: <b>Ensayo clínico aleatorizado paralelo, doble ciego.</b></p> <p>Id registro: NCT02439775</p>	<p>Estudiar la incidencia de eventos adversos. Demostrar que la denervación renal reduce la PA ambulatoria 24h.</p>	<p><b>Intervención:</b> Denervación renal con radiofrecuencia (Symplicity Spyral).</p> <p><b>Control:</b> procedimiento de simulación mediante angiografía renal.</p>	Activo, no reclutando	2025

## 5. Consideraciones de implementación

### 5.1. Aspectos económicos

#### 5.1.1. Estimación del impacto presupuestario

El coste unitario del material usado para la denervación renal es de 5000 euros (sin IVA) según lo reportado por Medtronic para su catéter de denervación renal por radiofrecuencia Symplicity. Cabe mencionar que este es el coste del catéter, sin tener en cuenta el generador de radiofrecuencia ni los gastos sanitarios directos.

#### 5.1.2. Eficiencia de la tecnología

No se ha encontrado literatura adecuada para establecer los costes necesarios para implementar la denervación renal como tratamiento de la HTA-R. Sin embargo, debido a que no se ha observado que la denervación renal pueda disminuir el tratamiento farmacológico, se estimaría que el coste por paciente aumentaría en los 5000 euros debido al catéter más la parte de amortización correspondiente al equipo de generador de radiofrecuencia que no se conoce.

### 5.2. Aspectos organizativos

#### 5.2.1. Descripción de los aspectos organizativos

La denervación renal se realiza en el contexto hospitalario en un laboratorio de cateterización y el procedimiento completo dura entre 70 y 90 minutos (31, 48, 50). Esta se realiza bajo analgesia o sedación consciente y los signos vitales deben ser monitorizados durante la intervención. Se recomienda realizar una prueba de imagen (TAC o RM) para evaluar la anatomía de la arteria renal antes de llevar a cabo la intervención (50).

Para indicar la denervación como tratamiento para la HTA-R, los pacientes deben ser evaluados por un especialista con experiencia (más de 25 intervenciones de denervación renal realizadas por año). Andersson et al. (47) recomiendan un equipo multidisciplinar compuesto por médicos de Atención Primaria y especialistas en medicina interna, nefrología, cardiología intervencionista y radiología que estén involucrados en la selección de los pacientes a los que se realice denervación renal.

Un equipo multidisciplinar debe estar involucrado en todo el procedimiento, desde la selección del paciente, incluyendo cardiólogos, radiólogos y nefrólogos. La intervención debe ser realizada por cardiólogos intervencionistas o radiólogos con experiencia previa en denervación renal, que sean capaces de manejar eficazmente las posibles complicaciones de la intervención, como por ejemplo la disección de la arteria renal (48, 99). Es probable que un anestesiista necesite estar presente en algunos casos (49). Tras la intervención, el paciente debe ser ingresado en el hospital durante un día.

En la práctica clínica, el seguimiento de los pacientes tratados con denervación renal es similar al de los pacientes hipertensos. Dicho seguimiento es llevado a cabo por cardiólogos, internistas o nefrólogos. El seguimiento extrahospitalario es llevado a cabo por el médico y la enfermera de Atención Primaria (47).

Los centros en los que se puede realizar denervación renal deberán contar con consulta ambulatoria de hipertensión, hospitalización, servicio de radiología, laboratorio clínico, laboratorio de cateterismo, unidad de cuidados coronarios o de cuidados intensivos y acceso a un centro quirúrgico vascular (99).

## 6. Discusión

### 6.1. Discusión de la metodología

El actual informe se basa en una actualización de una revisión sistemática de la Cochrane, aunque con criterios de inclusión más estrictos con el objetivo de valorar la denervación renal solamente en aquellos estudios publicados en revistas con revisión por pares que incluyeron a pacientes con HTA-R verdadera. La estrategia de búsqueda empleada por la Cochrane se consideró exhaustiva y se actualizó. Además, se revisaron las referencias de los artículos publicados incluidos en la revisión. Debido a esto, consideramos que el riesgo de pérdida de artículos relevantes es mínimo. Tampoco es probable que se hayan excluido artículos válidos en la fase de selección, debido a que este proceso fue realizado por dos investigadoras independientes, que llegaron a un acuerdo sobre su inclusión o exclusión en la presente revisión.

Se excluyeron varias publicaciones incluidas en la revisión de la Cochrane por tratarse de comunicaciones a congresos, que fueron descartadas por no pasar por un proceso riguroso de revisión por pares. Además, se estableció como criterio de inclusión que los participantes de los estudios incluidos padeciesen HTA-R verdadera, definida como el mantenimiento de la presión arterial por encima de 140/90 mmHg a pesar de tomar al menos 3 medicaciones antihipertensivas, según las guías europeas (13). Debido al establecimiento de este criterio se excluyeron varios ensayos clínicos (Anexo D) debido a la inclusión de sujetos hipertensos con menos de 3 antihipertensivos prescritos. Consideramos que este criterio de exclusión permite tener una visión del efecto de la denervación renal en pacientes que realmente cumplen con los criterios de HTA-R y no se han visto distorsionados por el efecto del tratamiento en pacientes que no padecen realmente HTA-R. La inclusión de pacientes que no cumplen los criterios de HTA-R, probablemente sobreestimaría la efectividad de la denervación renal. La única excepción a este criterio fue la inclusión del ensayo RESET, que incluyó a personas que tomaban al menos 2 antihipertensivos pero que habían documentado una intolerancia (86). El último documento de consenso de la ESC considera a los pacientes intolerantes al tratamiento hipertensivo como candidatos a la denervación renal (99). Relacionado con esto y a pesar de haber sido estrictos en el establecimiento de los criterios de selección, cabe mencionar que los criterios de selección de los estudios primarios varían enormemente entre sí. Por ejemplo, el estudio Symplicity HTN define HTA-R como PAS en consulta mayor o igual a 160 mmHg, mientras que el estudio DENERVHTA define HTA-R como PAS en consulta mayor a 150 mmHg. Por su parte, el estudio RESET incluyó a sujetos menores de 70 años.

Se llevó a cabo una síntesis de la evidencia empleando el sistema GRADE, que es un marco transparente para desarrollar y presentar resúmenes de evidencia. Es la herramienta más ampliamente adoptada para calificar la calidad de evidencia y más de 100 organizaciones en todo el mundo la respaldan oficialmente (54). Los sesgos de los estudios y la calidad de la evidencia fueron valorados por dos investigadores independientes con el objetivo de minimizar errores.

Se realizó una síntesis cuantitativa de los resultados de efectividad y seguridad si el resultado estudiado era reportado por al menos tres ensayos clínicos. Es posible que este número de ensayos clínicos incluidos en alguno de los metanálisis haya sido muy limitado y esto puede limitar la generalización de resultados, sobre todo cuando la heterogeneidad es elevada. En este sentido, cabe resaltar que muchos de los análisis cuantitativos mostraron una heterogeneidad moderada-alta y esta heterogeneidad no se explica por la variación de un solo estudio, como demuestra el análisis de sensibilidad realizado. Se plantea que esta heterogeneidad se puede atribuir a diversas variables relacionadas tanto con las características del propio ensayo clínico, como la generación del dispositivo usado, la experiencia del personal sanitario o si el ensayo es ciego o no, o con las características de los participantes del estudio (64, 100).

Debido al pequeño número de ensayos incluidos, no fue posible realizar un análisis por subgrupos de todas estas variables resultado para valorar las causas de heterogeneidad y solamente se realizó para los resultados presión arterial sistólica y diastólica. Sin embargo, tras el análisis de subgrupos no se observó una reducción de la heterogeneidad en ningún resultado, lo que sugiere que existen otras causas de heterogeneidad diferentes a las estudiadas.

## 6.2. Discusión de los resultados de seguridad

La principal preocupación respecto a la seguridad de la denervación renal es el posible daño potencial al endotelio arterial, a la íntima o a la media debido a la energía aplicada, la disección de la arteria renal, la nefropatía inducida por contraste a corto plazo, la aparición de estenosis de *novo* de la arteria renal y la pérdida de tasa estimada de filtración glomerular a largo plazo (101).

Los resultados de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática no permiten establecer inferencias claras con respecto a los beneficios o daños de la denervación renal en comparación con la medicación antihipertensiva o el procedimiento simulado, al menos a medio-largo plazo. A corto plazo, no se han descrito complicaciones graves relacionadas con la denervación renal.

En cuanto a los eventos adversos relacionados con el procedimiento, la incidencia de estos fue baja en todos los estudios. Además, la mayoría de los eventos adversos relacionados con el procedimiento fueron hematomas en el lugar de punción, considerado como un evento adverso leve y sin mayores repercusiones. En cuanto a los eventos adversos de carácter general, los sujetos pertenecientes al grupo que recibió denervación renal han presentado más eventos adversos generales que los sujetos del grupo control (14.3% vs. 8.3%). Sin embargo, los metanálisis realizados para estimar el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares en el grupo de intervención frente al grupo control no arrojaron ningún resultado significativo. Los resultados obtenidos concuerdan con los reportados en otros metanálisis realizados (64, 100). Si bien es cierto que el riesgo de sufrir crisis hipertensivas es mayor en el grupo control (RR 1.12, IC95% 0.58-2.17), el resultado no es significativo. Por otro lado, el riesgo de sufrir episodios de hipotensión favorece a la denervación

renal (RR 0.52, IC95% 0.11-2.40), aunque tampoco resulta significativo. En cuanto a las complicaciones renales, a pesar de que no se ha podido realizar ningún metanálisis por el número limitado de eventos reportados, cabe destacar que todos ellos menos un episodio de hiponatremia, tuvieron lugar en los sujetos del grupo de denervación. Esto se podría deber a que los sujetos del grupo de denervación podrían desarrollar eventos adversos de tipo renal debido a que se trata de un tratamiento de intervención e invasivo. Las complicaciones renales de la denervación renal han sido motivo de preocupación desde el inicio de los ensayos clínicos de esta intervención. Además, cabe destacar que, dentro de estos eventos de tipo renal, el ensayo SYMPLICITY HTN-3 (41) registró 11 casos de enfermedad renal terminal tras la denervación, uno a los 12 meses, tres a los 18, 24 y 36 meses y uno a los 48 meses frente los cero casos del grupo control. Los dos casos de fallo renal agudo registrados en el ensayo SYMPLICITY HTN-2 (79) ocurrieron entre los 6 y los 12 meses, tampoco se registró ninguno en el grupo control. En cuanto a la reintervención de la arteria renal tras el procedimiento, no se ha podido explorar en este informe debido a la falta de datos sobre esta complicación. Si bien, un metanálisis reciente ha observado una frecuencia baja de reintervención en estos pacientes (102).

Aunque no informó sobre eventos adversos del procedimiento, el ensayo clínico SYMPLICITY HTN-3 (41) fue el que reportó una frecuencia mayor de eventos adversos generales. Esto se puede deber a que es el mayor ensayo clínico realizado en términos de tamaño muestral y tiempo de seguimiento y que algunos eventos adversos (como las enfermedades renales terminales) pueden aparecer a largo plazo y no tan frecuentemente a corto plazo. En dicho ensayo, tras años de la denervación, se registraron 67 eventos adversos en los 250 sujetos que habían recibido denervación (incluyendo los del grupo crossover), con 44 crisis hipertensivas y 11 enfermedades renales terminales. Mientras tanto, el grupo control (n=35) reportó 10 eventos y 5 de estos fueron crisis hipertensivas. Los autores del estudio concluyen que el procedimiento es seguro, pues los porcentajes de los eventos adversos reportados rondan el 14-15% en todos los brazos del ensayo (denervación, crossover y control) (41). Cabe mencionar que dicho estudio reportó 9 crisis hipertensivas en cada uno de los grupos a los 6 meses, si bien al reportar los resultados a los 48 meses, en el grupo control solamente se registraron 5.

Del mismo modo que la edad de los sujetos incluidos en los estudios analizados ha podido jugar un papel en los resultados de efectividad de los ensayos, cabe pensar que también ha podido influir en los resultados de seguridad. En este informe no ha sido posible realizar una metarregresión entre edad y seguridad debido al número reducido de eventos adversos que se han reportado en los estudios individuales.

Tampoco se puede descartar que las complicaciones del procedimiento varíen en función de la experiencia de los profesionales. Aunque no fue posible analizar esta asociación por la falta de información, se recomienda que la denervación renal sea realizada por personal con experiencia y entrenado (47,99).

Cabe destacar que la calidad de la evidencia disponible en relación con la seguridad de la denervación renal se ha calificado como moderada o baja, debido principalmente a un elevado riesgo de sesgos de los estudios individuales incluidos.

### 6.3. Discusión de los resultados de efectividad

Los resultados de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática muestran incertidumbres con respecto a los beneficios de la denervación renal en comparación con la medicación antihipertensiva optimizada y al procedimiento de simulación en relación con la efectividad a los 6 meses.

En cuanto a mortalidad por todas las causas a los 6 meses, no fue posible realizar un metanálisis debido al número limitado de estudios que reportaron mortalidad. Cabe mencionar que el ensayo SYMPLICITY HTN-3 (41) que, a los tres años de seguimiento, registró 24 muertes en sujetos que habían recibido denervación renal, frente a 5 muertes en los sujetos del grupo control. Los autores de este ensayo mencionan que no se relacionaron con el procedimiento de denervación, si bien no se reportan las causas específicas de las muertes (41). En el ensayo SYMPLICITY HTN-2, se reportaron los resultados de seguridad a los 36 meses tras la intervención y se registraron tres muertes en el grupo denervación, dos sin causa conocida y una debido a un shock cardiogénico que los autores no asocian con la denervación renal (78). El ensayo OSLO RDN registró una muerte en el grupo control debido a un enfisema 7 años después de la aleatorización (73). Cabe mencionar que solamente cuatro estudios reportaron datos de mortalidad por todas las causas, mientras que los siete restantes no mencionaron este resultado.

Los resultados de este estudio sugieren que la denervación renal no disminuye la presión arterial ambulatoria media medida durante 24 h si se compara con tratamiento antihipertensivo optimizada o procedimiento simulado a los 6 meses. Aunque es cierto que el resultado global favorece la denervación renal, hay que tener en cuenta que el intervalo de confianza es ancho y por tanto impreciso, y que la heterogeneidad es elevada. Si bien, se ha observado una disminución de 8 puntos en la presión arterial sistólica a los 6 meses, al comparar con la medicación antihipertensiva de base. Otros metanálisis recientes han encontrado una reducción significativa de la presión arterial a los 6 meses tras la denervación, sin embargo, la heterogeneidad entre estudios resultó ser elevada, como en el presente estudio, y la significación se pierde al usar la presión arterial ambulatoria 24h o al realizar análisis de subgrupos (63, 103). También es necesario tener en cuenta que estos metanálisis no incluyeron solamente ensayos clínicos, sino que también incluyeron estudios observacionales, por lo que los resultados no son comparables. Además, los criterios de inclusión de los estudios en cuanto a población incluida son más laxos que los utilizados en el presente metanálisis. Cabe tener en cuenta también que, según un metanálisis, se necesita una reducción de al menos 10 mmHg en la presión arterial sistólica para disminuir significativamente el riesgo de morbilidad cardiovascular en los pacientes hipertensos (104), si bien otro metanálisis concluyó que una reducción del 5 mmHg se asocia con disminución del riesgo de eventos cardiovasculares graves en un 10%.

Los últimos resultados reportados por el estudio SYMPLICITY HTN-3 (41) muestran una reducción significativa en el grupo denervación en comparación con el grupo control. Sin embargo, este resultado a los 36 meses no se ha incluido en esta revisión debido a que los autores han imputado los valores de PA de los pacientes aleatorizados al grupo control que recibieron denervación finalmente, por lo tanto, se elimina así el efecto beneficioso de

la aleatorización, convirtiéndose así en un estudio de naturaleza observacional. En este estudio se reporta que el 42% de los pacientes del grupo intervención redujeron su PAS en 15,6 mmHg a los 36 meses, frente a una reducción de 0,3 mmHg en 119 de 171 (78%) pacientes en el grupo control (41).

Una fuente importante de heterogeneidad parece ser el tipo de comparador en el grupo control. Al analizar la PA ambulatoria media a las 24 h, medida en cualquier momento temporal y a los 6 meses, en función del tipo de comparador, solamente la denervación renal frente a la medicación antihipertensiva de base resultó ser significativo y mostró que la denervación renal disminuía en 8 mmHg la PA sistólica y 5 mmHg la PA diastólica. Cuando se comparó la denervación renal con la medicación optimizada, no se observó ese efecto beneficioso de la denervación renal. Es posible que esto se deba a que muchos pacientes hipertensos no reciben un tratamiento óptimo para reducir su presión arterial y, por tanto, el efecto beneficioso se observa únicamente en los pacientes en los que no se optimizó el tratamiento de acuerdo con las guías europeas vigentes (13). No es probable que se deba a una menor adherencia en alguno de los grupos estudiados, pues se ha observado que la adherencia al tratamiento antihipertensivo es similar en ambos (99).

Revisiones y metanálisis previos han identificado la edad media de los sujetos incluidos en los estudios como otra posible causa de heterogeneidad de los estudios (100). Este estudio, mediante una metarregresión, identificó que los estudios con edades medias superiores presentan una menor diferencia entre los grupos, sugiriendo que los participantes con una edad superior pueden no verse tan beneficiados por la denervación renal en comparación con los más jóvenes. Esto puede ser debido a que la denervación renal reduce la PA mediante la reducción de la renina, la cual se ve naturalmente reducida en sujetos de mayor edad, por lo tanto, observándose menos efecto en estos sujetos. Además, el sistema nervioso simpático cambia a medida que la edad aumenta y puede verse afectado por comorbilidades que se relacionan con la edad (105, 106). Nuestros resultados concuerdan con los de metanálisis previos ya que se ha observado que a edades más “extremas” (más jóvenes o mayores), la diferencia media encontrada entre los grupos denervación y control es mayor, pero hacia diferente dirección. En los estudios donde los sujetos son más jóvenes, se encuentra una mayor diferencia que favorece a la denervación renal, mientras que, en los estudios donde los sujetos son más mayores, se encuentra una mayor diferencia pero que favorece al comparador.

Los resultados apuntan a que la efectividad de la denervación renal a largo plazo todavía es dudosa. El estudio OSLO RDN observó que, a los 3 y 7 años de seguimiento, no se encontraron diferencias significativas en la PA ambulatoria entre los grupos (73). De hecho, en este ensayo se comparó la denervación renal con una optimización del tratamiento y se observó una mayor disminución de la PA en el grupo de optimización del tratamiento. El OSLO RDN es el ensayo con mayor seguimiento hasta la fecha, sin embargo, una gran limitación es su escaso tamaño muestral (19 pacientes) (73). A mayores, contamos con otros ensayos con seguimiento a largo plazo, si bien no han podido ser incluidos en el presente informe. Este es el caso del ensayo SPYRAL HTN-ON-MED (107) (excluido por incluir sujetos que tomaban entre 1 y 3 medicaciones antihipertensivas y por lo tanto no

cumplir con la definición de HTA-R). Este ensayo controlado con procedimiento simulado ha encontrado una reducción significativa de la presión arterial a los 3 años.

Cabe destacar, que los resultados de estudios observacionales recientes han mostrado una reducción significativa en la presión arterial de los sujetos que han recibido denervación renal. En un estudio publicado recientemente, que incluyó 66 sujetos con HTA-R que habían recibido denervación renal en el marco de un ensayo clínico, se reportó una reducción de 12 puntos en la presión arterial sistólica y de 8 puntos en la presión arterial diastólica (108). Otro estudio, que analiza los datos del Global SYMPPLICITY Registry con un seguimiento de tres años y más de 1700 participantes que se habían sometido a denervación renal, concluyó que la PAS ambulatoria decreció en 8 puntos (109). Si bien estos estudios no se han tenido en cuenta en el presente informe por no tratarse de ensayos clínicos y no tener ningún grupo comparación, informes de evaluación de tecnologías sanitarias de Reino Unido (110) y Francia (111) sí que los han tenido en cuenta. El informe del Reino Unido ha concluido que la denervación renal solo se puede utilizar en casos especiales debido a las incertezas en la seguridad y efectividad a largo plazo, mientras que el informe francés valida la indicación del uso de la intervención en centros de excelencia en hipertensión. Cabe mencionar que dichos informes establecieron criterios de inclusión de estudios diferentes a los nuestros, incluyendo ensayos en lo que los sujetos incluidos no se correspondían con la definición de sujetos con HTA-R.

En cuanto a los demás resultados de efectividad, la denervación renal no se asoció con un cambio significativo en los niveles de creatinina ni en la tasa de filtrado glomerular en ningún momento temporal, como se ha observado previamente en otros estudios (63). Tampoco se ha observado un efecto en la hipertrofia ventricular izquierda. A largo plazo, el estudio OSLO RDN encontró una disminución de 22 puntos en la tasa de filtración glomerular a los 7 años en el grupo control (73). Cabe mencionar que este resultado tan elevado es probablemente debido al escaso tamaño muestral que provoca que los intervalos de confianza sean muy amplios e imprecisos.

Como se ha reportado anteriormente en una revisión sistemática (112), la denervación renal tampoco disminuyó el número de fármacos antihipertensivos en comparación con el grupo control. Si bien es necesario mencionar que este resultado se encuentra al borde de la significación y la reducción es de 0,18 fármacos a los 6 meses tras la intervención. A largo plazo, el ensayo OSLO RDN reportó una disminución en ambos grupos a los 7 años, observándose una mayor disminución en el grupo denervación debido principalmente a dos pacientes (uno de ellos dejó todas las medicaciones por efectos secundarios intolerables y el otro sufrió un efecto muy pronunciado de la denervación renal) (73).

La calidad de la evidencia derivada de los estudios incluidos se ha clasificado con moderada-baja en todos los resultados relacionados con efectividad, principalmente debido al elevado riesgo de sesgos de los estudios individuales y a la imprecisión de los resultados.

Una fuente importante de confusión fue la falta de enmascaramiento de los pacientes en la mayoría de los estudios incluidos. Aunque la PAS y PAD media a las 24 h no fue

significativa para ninguno de los subgrupos analizados (enmascarados y no enmascarados), se redujo al mínimo la heterogeneidad en el grupo de ensayos clínicos enmascarados, reforzando la hipótesis de la falta de efecto. Cabe mencionar que los estudios también presentaron un alto riesgo de sesgo por falta de cegamiento de los evaluadores y que ello puede ser especialmente importante teniendo en cuenta el conflicto de interés que existe en muchos de los estudios incluidos, financiados por la industria farmacéutica que comercializa el dispositivo.

A pesar de que uno de los objetivos de este informe es valorar el efecto de la denervación renal a largo plazo, no ha sido posible realizar una síntesis cuantitativa de la efectividad más allá de los 6 meses tras la intervención, debido a que los ensayos clínicos son de corta duración o que ofrecieron crossover a los participantes a partir de los 6 meses desde la intervención. Por ejemplo, el ensayo SYMPLICITY HTN-3 (41), con un seguimiento a 3 años, aporta y compara los datos de efectividad entre los sujetos del grupo denervación inicial y los sujetos del grupo crossover, pero no menciona a los sujetos que permanecieron en el grupo control. El ensayo SYMPLICITY HTN-2 (79) también ofreció crossover a los 6 meses post-intervención, al igual que los estudios Prague-15 (91) y RESET (86). Esto imposibilita valorar tanto la efectividad como otros resultados de seguridad de la denervación renal a largo plazo. Además, una característica compartida por todos los ensayos enmascarados incluidos en esta revisión es que a los 6 meses tras el inicio del estudio se desvelan los grupos. Esto es problemático, pues se ha visto una reducción en la PA en los sujetos del grupo control mientras se mantiene el enmascaramiento, con un subsecuente aumento tras el desenmascaramiento, desvelando un posible efecto placebo o efecto Hawthorne (38, 40). Además, hay que tener en cuenta que no sabemos las características de los sujetos que cruzaron el grupo control al grupo denervación. El otro estudio con un seguimiento considerable es el OSLO RDN (73), con 7 años de seguimiento, sin embargo, el tamaño muestral de este estudio es muy bajo y por lo tanto una limitación a la hora de extraer las conclusiones. Por lo tanto, en el futuro, es imprescindible realizar ensayos clínicos a largo plazo, con tamaños muestrales suficientes, para valorar la efectividad de esta intervención sin la confusión del crossover. Tampoco ha sido posible valorar el efecto de la denervación renal mediante ultrasonidos o alcohol, debido a que no se han localizado ensayos clínicos que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión propuestos.

Otra limitación de los ensayos clínicos existentes hasta el momento es la medida que utilizan como variable principal. Muchos de ellos usan la PA medida en la consulta como variable principal, cuando es bien sabido que esta medición es susceptible de limitaciones, por ejemplo, el síndrome de la bata blanca (113). En este informe hemos establecido como variable principal la PA medida de forma ambulatoria durante 24 h, con el objetivo de reducir este sesgo, sin embargo, cabe mencionar que puede haber influido en los resultados pues la mayoría de los ensayos establecen la PA en consulta como variable principal. Sin embargo, cabe mencionar que la última revisión Cochrane sobre denervación renal analizó los datos de la presión arterial medida en consulta y los resultados tampoco resultaron significativos (29). En cualquier caso, los futuros ensayos clínicos sobre denervación renal deberían designar variables más seguras y robustas como variable principal, como, por

ejemplo, la medición de la presión arterial ambulatoria durante 24 horas utilizando un holter, como se recomienda desde la ESC (99).

Cabe mencionar que en febrero de 2023 se publicó el documento clínico de consenso más reciente en materia de denervación renal, por la ESC y de la *Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Intervention* (EAPCI) (99). Este documento, cuyo objetivo es informar la práctica clínica, concluye que la denervación renal es una opción de tratamiento en aquellos pacientes que presenten hipertensión arterial resistente, confirmada con medidas ambulatorias, a pesar de la implementación de intervenciones farmacológicas y dirigidas al estilo de vida.

Finalmente, mencionar que en julio de 2023 se publicó un borrador (*recent draft*) de la guía sobre manejo de la hipertensión arterial del grupo de trabajo para el tratamiento de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión, aprobado por la Asociación Renal Europea (ERA, por sus siglas en inglés, *European Renal Association*) y por la Sociedad Internacional de Hipertensión (ISH, por sus siglas en inglés, *International Society of Hypertension*). En esta actualización se indica que existe incertidumbre sobre la utilización de la denervación renal como una opción de tratamiento en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada  $>40$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> que tienen una presión arterial no controlada a pesar del uso de tratamiento antihipertensivo combinado, o cuando el tratamiento farmacológico provoca efectos secundarios graves y una mala calidad de vida. Así como que también existe incertidumbre en la utilización de la denervación renal como opción adicional en estos mismos pacientes. En ambos casos, estas recomendaciones se clasifican en el nivel II, que significa que no existía un consenso general en el grupo de trabajo y/o que la evidencia no era concluyente. Ambas recomendaciones se clasificaron en el nivel de evidencia B, que significa que las recomendaciones están basadas en ensayos con riesgo de sesgo alto y/o que las estimaciones del efecto fueron imprecisas (101).

#### 6.4. Discusión de la aceptabilidad y satisfacción

Se han encontrado estudios muy limitados en cuanto a la aceptabilidad y la satisfacción de la intervención en los sujetos hipertensos y no se ha encontrado evidencia sobre estos aspectos en sujetos que hubiesen recibido denervación renal.

En general, la mayoría de los sujetos encuestados prefiere tomar medicación antes de recibir denervación renal. Si bien esto parece cambiar en función de la edad y del sexo (95, 96). Las personas más jóvenes y los hombres preferirían someterse a la intervención si eso hace que su presión arterial se reduzca sin tener que recurrir a la medicación (96), aunque la necesidad de tener que continuar con la medicación tras el procedimiento es una fuente de preocupación de los pacientes (97). Estos resultados pueden deberse a que, históricamente, los hombres han sido más propensos a tomar riesgos que las mujeres (114). La misma explicación se podría dar para la edad, los sujetos más jóvenes tienen menor percepción de riesgo que los sujetos de más edad. Además, es posible que esto se deba a que los sujetos más jóvenes tendrán que estar más años a tratamiento farmacológico que los sujetos más añosos y por ello prefieran evitar tanto la toma de medicación como las

visitas regulares al médico (95). Un estudio realizado en Estados Unidos puso de manifiesto que el 30% de los sujetos preferiría morir antes en lugar de tomar más medicación para prevenir eventos cardiovasculares, como antihipertensivos, y estarían dispuestos a pagar de media 1.445 dólares si así evitan tomar una pastilla al día (113).

Los sujetos con una baja adherencia al tratamiento y aquellos que no toleran la medicación debido a los eventos adversos prefieren recurrir a la denervación renal, lo que resulta lógico. Sin embargo, cabe mencionar la necesidad de tener que continuar con la medicación tras el procedimiento, lo que se identifica como una fuente de preocupación de los pacientes (97). De igual forma, los pacientes con más comorbilidades prefieren la denervación renal sobre el tratamiento farmacológico. Esto puede ser debido a que son más conscientes de los efectos negativos de la hipertensión, especialmente en el riesgo cardiovascular, lo que puede aumentar su motivación para mantener unos niveles de presión arterial óptimos (95). Sin embargo, ningún paciente del estudio realizado en China elegiría recurrir a la denervación renal si los efectos duraran menos de 5 años (97).

Se ha realizado un estudio en España sobre la aceptabilidad y la satisfacción de la denervación renal en sujetos con HTA esencial, cuyos resultados se han presentado en el 27º Congreso SEH-LELHA, sin embargo, no se han encontrado publicados los resultados de dicho estudio.

Por otra parte, las preferencias de los pacientes se encuentran muy influenciadas por las opiniones y consejos de sus profesionales sanitarios (97). En el estudio de Kario et al. (95) el 87% de los sujetos referían que se basaban en la información proporcionada por su médico para decidir sobre la denervación renal. El papel de los médicos es imprescindible en la alfabetización en salud de estos pacientes y deben proporcionar información sobre la enfermedad y sobre las opciones del tratamiento (95). Es imprescindible incorporar al paciente en la toma de decisiones relativas a su propia salud, ya que se sabe que esto mejor los resultados en salud (95).

Cabe mencionar que, en el último documento de consenso de la ESC, se establece que la denervación renal puede ser un tratamiento alternativo en pacientes hipertensos con menos de tres antihipertensivos, que expresen una fuerte preferencia a someterse a denervación renal, siempre y cuando se haya tratado primero de reducir la PA con dieta y fármacos (99).

Sin embargo, el último borrador de la guía de 2023 de la ESH (101), sugiere que existe incertidumbre sobre la indicación de la denervación renal para el tratamiento de la hipertensión renal resistente, tanto como opción terapéutica única como como tratamiento adicional. Además, incluye como recomendación que la selección de los pacientes a los que se les ofrece la denervación renal debe hacerse en un proceso de toma de decisiones compartida después de una información objetiva y completa al paciente sobre la técnica. También se recomienda con alto grado de consenso que solo centros especializados con experiencia realicen la denervación renal de forma que se garantice la selección adecuada de pacientes y la correcta realización del procedimiento de denervación.

## 6.5. Discusión de los aspectos económicos y organizativos

La implementación de la denervación renal conlleva un elevado coste, además de aumento en los recursos humanos y recursos hospitalarios. Es un procedimiento que requiere ser realizado en el ámbito intrahospitalario por cardiólogos intervencionistas o radiólogos con experiencia previa en denervación renal, y es probable que un anestesista necesite estar presente en algunos casos (49). El procedimiento dura entre 40 y 60 minutos (48, 50) y el paciente debe ser ingresado en el hospital durante un día. Los datos existentes parecen apuntar a que este procedimiento es complementario al tratamiento hipertensivo y, por tanto, los costes serían adicionales. La principal limitación relativa a los aspectos económicos y organizativos es que solo tenemos información proporcionada por Medtronic para su dispositivo de radiofrecuencia. Además, existen muy pocos estudios que evalúen la disminución en el tratamiento hipertensivo.

## 7. Conclusiones

La calidad del cuerpo de la evidencia aplicando el sistema GRADE es de moderada a baja para todas las variables de efectividad:

- Los resultados del presente informe no sugieren que la denervación renal en comparación con el tratamiento antihipertensivo optimizado o un procedimiento simulado a los 6 meses sea superior en términos de efectividad en ninguna de las variables estudiadas.
- Los resultados sugieren un efecto significativo de la denervación renal a los 6 meses en comparación con el tratamiento antihipertensivo estándar de base.
- En cuanto a los efectos de efectividad a largo plazo, la evidencia disponible no es suficiente para concluir si la denervación renal es superior o inferior al tratamiento antihipertensivo optimizado.

La calidad del cuerpo de la evidencia aplicando el sistema GRADE es de moderada a baja para todas las variables de seguridad:

- Los resultados sugieren que no existen diferencias entre la denervación renal y el grupo control en los adversos graves no renales a corto plazo (< 6 meses).
- La denervación renal a largo plazo podría causar efectos adversos graves a nivel renal (ej. enfermedad renal en etapa terminal, fallo renal agudo o espasmo renal).

Es necesario diseñar ensayos clínicos con seguimiento amplio y de gran tamaño muestral, que permitan analizar el impacto de la denervación renal a largo plazo. Actualmente hay pocos pacientes que tengan seguimiento mayor de 12 meses.

Además, los estudios deben tener un diseño que no permita que los participantes pasen del grupo control al grupo intervención tras la intervención, ya que esto imposibilita la comparación de ambos tratamientos. Es imprescindible disponer de los datos de seguridad a largo plazo para la incorporación de la denervación renal al tratamiento de la hipertensión arterial resistente.

# Autoría

## Autoría

Cristina Candal Pedreira. Investigadora. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS). Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Santiago de Compostela. Diseño del protocolo, selección de estudios, redacción y aceptación del documento.

María del Carmen Maceira Rozas. Técnica. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Diseño del protocolo, redacción, revisión y aceptación del documento.

Beatriz Casal Acción. Documentalista. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Revisión del protocolo, diseño y ejecución de la estrategia de búsqueda, redacción, revisión y aceptación del documento.

Leonor Varela Lema. Profesora Ayudante. Doctora Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Santiago de Compostela (USC). Diseño del protocolo, revisión por pares, redacción, revisión y aceptación del documento.

## Revisión externa

Dr. Ignacio Cruz González. Jefe Cardiología Intervencionista del Hospital Universitario de Salamanca. (A propuesta de la Sociedad Española de Cardiología\_SEC).

Dr. Manuel Gorostidi Pérez. Director de la Unidad de Gestión Clínica de Nefrología del Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. (A propuesta de la Sociedad Española de Nefrología\_SEN).

Dr. Pedro Armario García. Servicio de Medicina Interna, Área de Riesgo Vascular del Complejo Hospitalario Universitario Moisès Broggi, San Juan Despí, Bajo Llobregat, Barcelona. (A propuesta de la Sociedad Española de Medicina Interna-SEMI).

Dra. Ana Sáez de Ocariz García. Servicio de Radiología, Especialista en Radiología Vascular e Intervencionista del Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona (A propuesta de la Sociedad Española de Radiología Vascular e Intervencionistas\_servei).

## Declaración de intereses

Los autores y los revisores de este documento, Pedro Armario García y Ana Sáez de Ocariz García declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización.

El revisor externo Manuel Gorostidi Pérez declara su participación en actividades formativas promovidas por la Sociedad Española de Nefrología o por la Sociedad

Española de Hipertensión con patrocinio de empresas farmacéuticas. El revisor Ignacio Cruz González declara haber realizado trabajos remunerados de asesoramiento y haber recibido financiación para programas educativas de las empresas Medtronic, Boston, Abbot, Edwards, NVT y P&F.

## Revisión industria

María Álvarez Orozco. Head of Health Economics, Outcomes Research & Reimbursement. Medtronic Ibérica, S.A.

Carlos Mansilla Morales. Health Economics, Outcomes Research & Reimbursement Analyst. Medtronic Ibérica, S.A.

## Secretaría

Noemí Raña Villar. Administrativa. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

Cristina Rey Varela. Auxiliar Administrativa. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

## Agradecimientos

Sociedad Española de Cardiología\_SEC

Sociedad Española de Nefrología\_SEN

Sociedad Española de Medicina Interna-SEMI

Sociedad Española de Radiología Vasculare Intervencionistas\_servei

Medtronic

# Referencias bibliográficas

1. 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.
2. Segura J, Gorostidi M. Hipertensión arterial resistente. 2021. En: *Nefrología al día* [Internet]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/408>.
3. Shah RT, Wang BX. Effectiveness of renal denervation in the treatment of hypertension: a literature review. *Clinical Hypertension*. 2022;28(1):1-9.
4. Frønsdal KB, Ringerike T, Varela Lema L, Atienza Merino G, Douw K, Løvschall C. Pilot rapid assessment of other health technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment. *EUnetHTA WP5 Joint Action*. 2013;2.
5. Epstein M, Marchena E. Is the failure of SYMPLICITY HTN-3 trial to meet its efficacy endpoint the “end of the road”? *Journal of the American Society of Hypertension*. 2015;9(2):140-9.
6. 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 2018. E53-E90 p.
7. Bakris G, Ali W, Parati G. ACC/AHA Versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(23):3018-26.
8. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American Heart Association task. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-324.
9. Epstein M. Resistant Hypertension: Prevalence and Evolving Concepts. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn)*. 2007;9(1 Suppl 1):2-6.
10. Pathan MK, Cohen DL. Resistant hypertension: Where are we now and where do we go from here? *Integrated Blood Pressure Control*. 2020;13:83-93.
11. Parati G, Omboni S, Bilo G. Why is out-of-office blood pressure measurement needed?: Home blood pressure measurements will increasingly replace ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and management of hypertension. *Hypertension*. 2009;54(2):181-6.
12. Elliott WJ. What factors contribute to the inadequate control of elevated blood pressure? *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn)*. 2008;10(1 Suppl 1):20-6.

13. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018;36(10):1956-2041.
14. CIE-11 Guía para la aplicación y la transición. Ginebra: OMS; 2019. [consultado. Disponible en: [https://icd.who.int/es/docs/192190\\_ICD-11\\_Implementation\\_or\\_Transition\\_Guide\\_edited\\_ES.pdf](https://icd.who.int/es/docs/192190_ICD-11_Implementation_or_Transition_Guide_edited_ES.pdf).
15. Graciani A, Gijo T. Demografía y características clínicas de la hipertensión resistente en 6292 pacientes en atención primaria. *Rev Española Cardiol*. 2014;67(4):270-6.
16. Buhnerkempe MG, Botchway A, Prakash V, Al-Akchar M, Nolasco Morales CE, Calhoun DA, et al. Prevalence of refractory hypertension in the United States from 1999 to 2014. *Journal of Hypertension*. 2019;37(9).
17. Gorostidi M, Gijón-Conde T, Sierra A, Rodilla E, Rubio E, Vinyoles E, 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*.
18. Grassi G. The Sympathetic Nervous System in Hypertension: Roadmap Update of a Long Journey. *Am J Hypertens*. 2021 Dec 1;34(12):1247-54. PubMed PMID: 34355740.
19. Rodríguez-Leor O, Segura J, García Donaire JA, Gutiérrez-Ibañes E, Oliveras A, Mediavilla JD. Renal denervation for the treatment of resistant hypertension in Spain. The Flex-Spyral Registry. *Rev Española Cardiol*. 2020;73(8):615-22.
20. Park J, Campese V. Clinical Characteristics of Resistant Hypertension: The Importance of Compliance and the Role of Diagnostic Evaluation in Delineating Pathogenesis. *Journal of Clinical Hypertension*. 2007;9(1 Suppl 1):7-12.
21. Noubiap JJ, Nansseu Jr N, Uf S, Ps F, I B, J J. Global prevalence of resistant hypertension: A meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart*. 2019;105(2):98-105.
22. Carris NW, Smith SM. *Quality of Life in Treatment-Resistant Hypertension*. 2015.
23. Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, Azizi M, Bohm M, Dimitriadis K, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *Journal of Hypertension*. 2021;39(9):1733-41.
24. Verdalles Ú, Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Quiroga B, Galan I, Verde E, et al. Prevalencia y características de los pacientes con hipertensión arterial resistente y enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2016;36(5):523-9.
25. Cinza-Sanjurjo S, Alonso-Moreno FJ, Prieto-Díaz M, Divisón-Garrote JA, Rodríguez-Roca GC, Llisterri-Caro JL. Hipertensión arterial resistente en pacientes hipertensos atendidos en Atención Primaria de España. Estudio PRESCAP 2010. *Semergen*. 2015;41(3):123-30.

26. Población residente por fecha, sexo y edad (9663) [Internet]. Madrid: INE; [Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=9663&L=0>].
27. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(6):572-8.
28. 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(10137):2335-45.
29. Pisano A, Iannone LF, Leo A, Russo E, Coppolino G, Bolignano D. Renal denervation for resistant hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;2021(11):Cd011499-Cd.
30. 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.
31. Torii S, Mori H, Jinnouchi H, Sakamoto A, Finn A, Virmani R. Renal denervation with ultrasound therapy (paradise device) is an effective therapy for systemic hypertension. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(S26):S3060-S3.
32. Versaci F, Sciarretta S, Scappaticci M, Calcagno S, di Pietro R, Sbandi F, et al. Renal arteries denervation with second generation systems: A remedy for resistant hypertension? *European Heart Journal, Supplement*. 2020;22:L160-L5.
33. Mahfoud F, Renkin J, Sievert H, Bertog S, Ewen S, Böhm M, et al. Alcohol-Mediated Renal Denervation Using the Peregrine System Infusion Catheter for Treatment of Hypertension. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(4):471-84.
34. Lee DP. Renal Denervation: History and Current Status. *Interventional cardiology clinics*. 2020;9(4):483-8.
35. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*. 2014;383(9917):622-9.
36. 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(9756):1903-9.
37. 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. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1393-401.
38. Accetto R, Salobir B, Kuhelj D, Bozic N. Treatment of resistant hypertension with renal denervation - yes or no? Our treatment results of the first five patients.

39. Esler M. Illusions of truths in the Symplicity HTN-3 trial: generic design strengths but neuroscience failings. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2014;8(8):593-8.
40. Jacek K, Warchoł-Celi ska E, Prejbisz A, Januszewicz A, Witkowski A, Tsioufis K. Renal denervation: can we press the “ON” button again in 2020? *Postep Kardiol Interwencyjnej*.16:262-8.
41. Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, Leon MB, Rocha-Singh K, Townsend RR, et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPLICITY HTN-3 Trial. *Lancet*. 2022;400(10361):1405-16.
42. Fanelli E, Persu A. SYMPLICITY HTN-3: failure at 6 months, success at 3 years? *Lancet*. 2022;400(10361):1382-3.
43. Heuser RR, Schlaich M, Sievert H. Renal denervation: a new approach to treatment of resistant hypertension: Springer; 2015.
44. Medtronic. Symplicity Spyral technical brochure Tolochenaz: Medtronic Intl; [consultado 21 ene 23]. Disponible en: <https://www.medtronic.com/content/dam/medtronic-wide/public/united-states/products/surgical-energy/rdn-symplicity-spyral-tech-brochure.pdf>.
45. St Jude Medical. EnligHTN renal denervation system Sant Paul: St. Jude Medical; [consultado 21 ene 2023]. Disponible en: <https://www.cardion.cz/file/771/enlightn-generator.pdf>.
46. Margolis JR. Vessix Vascular V2 Renal Denervation System [consultado 21 ene 2023]. Disponible en: [https://summitmd.com/pdf/pdf/12\\_Margolis.pdf](https://summitmd.com/pdf/pdf/12_Margolis.pdf).
47. Andersson B, Herlitz H, Manhem K, Zachrisson K, Völz S, El D. Region Västra Götaland , HTA-centrum Renal sympathetic denervation in patients with therapy resistant hypertension . Renal sympathetic denervation in patients with therapy resistant hypertension.
48. 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. *Journal of Hypertension*. 2012;30(5):837-41.
49. Ndegwa S. Catheter-Based Renal Denervation for Treatment-Resistant Hypertension. Ottawa: The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2013. [consultado. Disponible en: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0006-000\\_RenalDenervation\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0006-000_RenalDenervation_e.pdf).

50. Wild C, Nachtnebel A, Mayer J. Procedure Manual WP5 Strand B Rapid Assessments of other health technologies such as medical devices, surgical interventions or diagnostics. LBI HTA; 2015. [consultado. Disponible en: <https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/Procedure-Manual-WP5-Strand-B-Rapid-Assessments-of-other-health-technologies-such-as-medical-devices-surgical-interventions-or-diagnostics.pdf>.
51. Medtronic. Symplicity Spyral Renal Denervation System [Internet]. Tolocheñaz: Medtronic Intl; [consultado 04 ene 2023]. Disponible en: <https://europe.medtronic.com/xd-en/healthcare-professionals/products/cardiovascular/renal-denervation/symplicity.html>.
52. Mauri L, Kario K, Basile J, Daemen J, Davies J, Kirtane AJ, et al. A multinational clinical approach to assessing the effectiveness of catheter-based ultrasound renal denervation: The RADIANCE-HTN and REQUIRE clinical study designs. *Am Heart J*. 2018 Jan;195:115-29. PubMed PMID: 29224639.
53. Azizi M, Basile J, Daemen J, Davies J, Francis D, Kirtane A, et al. The “rADIANCE-HTN” clinical study: A two-cohort study design to evaluate the effectiveness of the paradise renal denervation system in patients with hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016;10(4 Suppl):e39-e.
54. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
55. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 [Monografía en internet]; 2022 [consultado 04 ene 2023]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
56. Puñal Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Santiago de Compostela: Axencia Galega para a Xestión do Coñecemento en Saúde (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2016. [consultado. Disponible en: <https://extranet.sergas.es/catpb/Docs/gal/Publicaciones/Docs/avalia-t/PDF-2496-ga.pdf>.
57. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:4008-.
58. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
59. Lewin S, Bohren M, Rashidian A, Munthe-Kaas H, Glenton C, Colvin CJ, et al. Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings-paper 2: How to make an overall CERQual assessment of confidence and create a Summary of Qualitative Findings table. *Implementation Science*. 2018;13(1):11-23.

60. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology*. 2010;25(9):603-5.
61. Makai P, IntHout J, Deinum J, Jenniskens K, Wilt GJvd. A Network Meta-Analysis of Clinical Management Strategies for Treatment-Resistant Hypertension: Making Optimal Use of the Evidence. *Journal of General Internal Medicine*. 2017;32(8):921-30.
62. Pancholy SB, Shantha GPS, Patel TM, Sobotka PA, Kandzari DE. Meta-Analysis of the Effect of Renal Denervation on Blood Pressure and Pulse Pressure in Patients With Resistant Systemic Hypertension. *The American Journal of Cardiology*. 2014;114(6):856-61.
63. Agasthi P, Shipman J, Arsanjani R, Ashukem M, Girardo ME, Yerasi C, et al. Renal Denervation for Resistant Hypertension in the contemporary era: A Systematic Review and Meta-analysis. *Scientific Reports*. 2019;9(1):6200-.
64. Chen X-H, Kim S, Zeng X-X, Chen Z-B, Cui T-L, Hu Z-X, et al. Account for Clinical Heterogeneity in Assessment of Catheter-based Renal Denervation among Resistant Hypertension Patients. *Chinese Medical Journal*. 2017;130(13):1586-94.
65. Fem FE, Y F, L J, A L, A P, Se K. Sham or no sham control: that is the question in trials of renal denervation for resistant hypertension. A systematic meta-analysis. *Blood Pressure*. 2017;26(4):195-203.
66. Kwok CS, Loke YK, Pradhan S, Keavney B, El-Omar M, Mamas MA. Renal denervation and blood pressure reduction in resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2014;1(1):e000092-e.
67. Pappaccogli M, Covella M, Rabbia F, Berra E, Fulcheri C, Di Monaco S, et al. Effectiveness of renal denervation in resistant hypertension: A meta-analysis of 11 controlled studies. *Journal of Hypertension*. 2017;35(Supplem):e346-e.
68. Vogiatzakis N, Tsioufis C, Georgiopoulos G, Thomopoulos C, Dimitriadis K, Kasiakogias A, et al. Effect of renal sympathetic denervation on short term blood pressure variability in resistant hypertension. a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2017;35(Supplem):e124-e.
69. Yao Y, Zhang D, Qian J, Deng S, Huang Y, Huang J. The effect of renal denervation on resistant hypertension: Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2016 2016/04/02;38(3):278-86.
70. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9981):1957-65.

71. Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, Brar S, Cohen SA, D'Agostino R, et al. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPLICITY HTN-3 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Apr 7;65(13):1314-21. PubMed PMID: 25835443.
72. Bakris GL, Townsend RR, Liu M, Cohen SA, D'Agostino R, Flack JM, et al. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPLICITY HTN-3. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;64(11):1071-8.
73. Bergland OU, Søråas CL, Larstorp ACK, Halvorsen LV, Hjørnholm U, Hoffman P, et al. The randomised Oslo study of renal denervation vs. Antihypertensive drug adjustments: efficacy and safety through 7 years of follow-up. *Blood Pressure.* 2021;30(1):41-50.
74. Bergo KK, Larstorp AC, Hoffmann P, Hjørnholm U, Cataliotti A, Høieggen A, et al. Renal sympathetic denervation lowers systemic vascular resistance in true treatment-resistant hypertension. *Blood Pressure.* 2021;30(1):31-40.
75. de Beus E, de Jager RL, Beeftink MM, Sanders MF, Spiering W, Vonken EJ, et al. Salt intake and blood pressure response to percutaneous renal denervation in resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017 Nov;19(11):1125-33. PubMed PMID: 28929577.
76. de Jager RL, de Beus E, Beeftink MM, Sanders MF, Vonken EJ, Voskuil M, et al. Impact of Medication Adherence on the Effect of Renal Denervation: The SYMPATHY Trial. *Hypertension.* 2017 Apr;69(4):678-84. PubMed PMID: 28264922.
77. Engholm M, Bertelsen JB, Mathiassen ON, Bøtker HE, Vase H, Peters CD, et al. Effects of renal denervation on coronary flow reserve and forearm dilation capacity in patients with treatment-resistant hypertension. A randomized, double-blinded, sham-controlled clinical trial. *Int J Cardiol.* 2018 Jan 1;250:29-34. PubMed PMID: 29042091.
78. Esler MD, Böhm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *European Heart Journal.* 2014;35(26):1752-9.
79. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Böhm M, Sobotka PA. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation.* 2012;126(25):2976-82.
80. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, Fossum E, Brekke M, Kjeldsen SE, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension.* 2014;63(5):991-9.

81. Flack JM, Bhatt DL, Kandzari DE, Brown D, Brar S, Choi JW, et al. An analysis of the blood pressure and safety outcomes to renal denervation in African Americans and Non-African Americans in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *J Am Soc Hypertens*. 2015 Oct;9(10):769-79. PubMed PMID: 26362830.
82. Jacobs L, Persu A, Huang QF, Lengelé JP, Thijs L, Hammer F, et al. Results of a randomized controlled pilot trial of intravascular renal denervation for management of treatment-resistant hypertension. *Blood Press*. 2017 Dec;26(6):321-31. PubMed PMID: 28489464.
83. 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. *European Heart Journal*. 2015;36(4):219-27.
84. Kario K, Bhatt DL, Brar S, Cohen SA, Fahy M, Bakris GL. Effect of Catheter-Based Renal Denervation on Morning and Nocturnal Blood Pressure: Insights From SYMPPLICITY HTN-3 and SYMPPLICITY HTN-Japan. *Hypertension*. 2015;66(6):1130-7.
85. Kario K, Ogawa H, Okumura K, Okura T, Saito S, Ueno T, et al. SYMPPLICITY HTN-Japan - First Randomized Controlled Trial of Catheter-Based Renal Denervation in Asian Patients. *Circulation Journal*. 2015;79(6):1222-9.
86. Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, Christensen KL, Buus NH, Schroeder AP, et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *Journal of Hypertension*. 2016;34(8):1639-47.
87. Oliveras A, Armario P, Clarà A, Sans-Atxer L, Vázquez S, Pascual J, et al. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVHTA study - a randomized controlled trial. *Journal of Hypertension*. 2016;34(9):1863-71.
88. Oliveras A, Armario P, Sans L, Clarà A, Vázquez S, Molina L, et al. Organ damage changes in patients with resistant hypertension randomized to renal denervation or spironolactone: The DENERVHTA (Denervación en Hipertensión Arterial) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018 Jan;20(1):69-75. PubMed PMID: 29316186.
89. Peters CD, Mathiassen ON, Vase H, Bech Nørgaard J, Christensen KL, Schroeder AP, et al. The effect of renal denervation on arterial stiffness, central blood pressure and heart rate variability in treatment resistant essential hypertension: a substudy of a randomized sham-controlled double-blinded trial (the ReSET trial). *Blood Press*. 2017 Dec;26(6):366-80. PubMed PMID: 28830251.
90. Rosa J, Widimský P, Toušek P, Petrák O, Čurila K, Waldauf P, et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension*. 2015;65(2):407-13.

91. Rosa J, Widimský P, Waldauf P, Lambert L, Zelinka T, Táborský M, et al. Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. *Hypertension*. 2016;67(2):397-403.
92. Rosa J, Widimský P, Waldauf P, Zelinka T, Petrák O, Táborský M, et al. Renal denervation in comparison with intensified pharmacotherapy in true resistant hypertension: 2-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study. *Journal of Hypertension*. 2017;35(5):1093-9.
93. Warchol-Celinska E, Prejbisz A, Kadziela J, Florczak E, Januszewicz M, Michalowska I, et al. Renal Denervation in Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Randomized Proof-of-Concept Phase II Trial. *Hypertension*. 2018 Aug;72(2):381-90. PubMed PMID: 29941516.
94. Kandzari DE, Weber MA, Poulos C, Coulter J, Cohen SA, DeBruin V, et al. Patient Preferences for Pharmaceutical and Device-Based Treatments for Uncontrolled Hypertension: Discrete Choice Experiment. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2023;16(1):e008997-e.
95. Kario K, Kagitani H, Hayashi S, Hanamura S, Ozawa K, Kanegae H. A Japan nationwide web-based survey of patient preference for renal denervation for hypertension treatment. *Hypertension Research*. 2022;45(2):232-40.
96. 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. *Clinical Research in Cardiology*. 2019;108(12):1331-42.
97. Zhang Z, Zhang X, Ye R, Li X, Chen X. Patient preference for renal denervation therapy in hypertension: A cross-sectional survey in Chengdu, China. *Hypertension Research*. 2022;45(6):954-61.
98. Schmieder RE, Kandzari DE, Wang T-D, Lee Y-H, Lazarus G, Pathak A. Differences in patient and physician perspectives on pharmaceutical therapy and renal denervation for the management of hypertension. *Journal of Hypertension*. 2021;39(1):162-8.
99. 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). *European Heart Journal*. 2023;44(15):1313-30.
100. Ahmed M, Nudy M, Bussa R, Hajduczuk A, Naccarelli GV, Filippone EJ, et al. A systematic review, meta-analysis, and meta regression of the sham controlled renal denervation randomized controlled trials. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2022.

101. Mancia Chairperson G, Kreutz Co-Chair R, Brunstrom 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 European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023 Jun 21. PubMed PMID: 37345492.
102. Townsend RR, Walton A, Hettrick DA, Hickey GL, Weil J, Sharp AS, et al. Review and meta-analysis of renal artery damage following percutaneous renal denervation with radiofrequency renal artery ablation. *Eurointervention: Journal of European Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2020;16(1):89-96.
103. Zhang X, Wu N, Yan W, Zhou C, Guo H. The effects of renal denervation on resistant hypertension patients. *Blood Pressure Monitoring*. 2016;21(4):206-14.
104. 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(10022):957-67.
105. Schüssler P, Yassouridis A, Uhr M, Kluge M, Bleninger P, Holsboer F, et al. Sleep and Active Renin Levels – Interaction with Age, Gender, Growth Hormone and Cortisol. *Neuropsychobiology*. 2010;61(3):113-21.
106. Schutzer WE, Xue H, Reed JF, Mader SL. Effect of Age on Vascular  $\alpha_2$ -Adrenergic Receptor Desensitization Is Not Mediated by the Receptor Coupling to G $\alpha_i$  Proteins. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2006;61(9):899-906.
107. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Townsend RR, Weber MA, Schmieder RE, et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2022 Apr 9;399(10333):1401-10. PubMed PMID: 35390320.
108. Sesa-Ashton G, Nolde JM, Muenta I, Carnagarin R, Lee R, Macefield VG, et al. Catheter-based renal denervation: 9-year follow-up data on safety and blood pressure reduction in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2023;80(4):811-9.
109. Mahfoud F, Bohm 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 SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2019 Nov 1;40(42):3474-82. PubMed PMID: 30907413.
110. Percutaneous transluminal renal sympathetic denervation for resistant hypertension. London: NICE; 2023. [consultado. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg754>.

111. Haute Autorité Santé. Cathéter de dénervation rénale. Paris: Haute Autorité Santé; 2022. [consultado. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6836\\_SYMPPLICITY%20SPYRAL\\_7%20juin%202022\\_\(6836\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6836_SYMPPLICITY%20SPYRAL_7%20juin%202022_(6836)_avis.pdf).
112. Fadl Elmula M, Jin Y, Yang W-Y, Thijs L, Lu Y-C, Larstorp AC, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood Pressure*. 2015;24(5):263-74.
113. Hutchins R, Viera AJ, Sheridan SL, Pignone MP. Quantifying the Utility of Taking Pills for Cardiovascular Prevention. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2015;8(2):155-63.
114. Rogers RG, Everett BG, Onge JMS, Krueger PM. Social, behavioral, and biological factors, and sex differences in mortality. *Demography*. 2010;47(3):555-78.

# Anexos

## Anexo A. Estrategia de búsqueda

La revisión bibliográfica se ha actualizó en enero de 2023 con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

### BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS EN REVISIONES SISTEMÁTICAS

Cochrane Library (Wiley)

	Términos de búsqueda	Ítems
#1	((denervated AND kidney) or ((denervation or sympathectom*) AND (kidney or renal))):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	641
#2	((Systemic or Resistant or uncontrolled or Persistent or Severe) AND hypertension AND arter*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7616
#3	(elev* or high* or rais*) AND ("arterial pressure" or "blood pressure" or "diastolic pressure" or "systolic pressure") en Revisiones Cochrane, Protocolos Cochrane, Ensayos	45908
#4	#2 OR #3	51335
#5	#1 AND #4 en Revisiones Cochrane, Protocolos Cochrane	1

Epistemonikos

	Términos de búsqueda	Ítems
#1	(title:(renal OR kidney) AND (denervation OR sympathectom*)) OR abstract:(renal OR kidney) AND (denervation OR sympathectom*)) AND (title:(elev* OR high* OR rais*) AND ("arterial pressure" OR "blood pressure" OR "diastolic pressure" OR "systolic pressure")) OR abstract:(elev* OR high* OR rais*) AND ("arterial pressure" OR "blood pressure" OR "diastolic pressure" OR "systolic pressure"))	68
#2	(title:(renal OR kidney) AND (denervation OR sympathectom*)) OR abstract:(renal OR kidney) AND (denervation OR sympathectom*)) AND (title:(Systemic OR Resistant OR uncontrolled OR Persistent OR Severe) AND hypertension) OR abstract:(Systemic OR Resistant OR uncontrolled OR Persistent OR Severe) AND hypertension)	174
#3	#1 OR #2 Systematic reviews	74

### BASES DE DATOS GENERALES

La estrategia empleada en estas bases de datos, Medline y Embase, ha sido la misma, y que presentamos a continuación:

Medline (PubMed)

		Términos de búsqueda	Ítems
Paciente	#1	("Kidney"[Mesh] OR kidney[TIAB] OR renal[TIAB]) AND ("Sympathectomy"[Mesh] OR sympathectom*[TIAB] OR denervation[TIAB] OR denervated[TIAB])	4888
Intervención	#2	((elev*[TIAB] or high*[TIAB] or rais*[TIAB]) AND ("arterial pressure"[TIAB] or "blood pressure"[TIAB] or "diastolic pressure"[TIAB] or "systolic pressure"[TIAB])) OR ("Hypertension"[Mesh] OR hypertension[TIAB]) AND (systemic[TIAB] or resistant[TIAB] or uncontrolled[TIAB] or persistent[TIAB] or severe[TIAB])	275417
	#3	#1 AND #2	1929

		<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Ítems</b>
Filtro ensayos	#4	((("clinical"[Text Word] AND "trial"[Text Word]) OR ("singl*" [Text Word] OR "doubl*" [Text Word] OR "treb*" [Text Word] OR "tripl*" [Text Word]) AND ("blind*" [Text Word] OR "mask*" [Text Word])) OR "Placebos"[MeSH Terms] OR "placebo*" [Text Word] OR "randomly allocated" [Text Word] OR "allocated" [Text Word] AND "random*" [Text Word]) OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "clinical trial, phase i"[Publication Type] OR "clinical trial, phase ii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iv"[Publication Type] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "Random Allocation"[MeSH Terms] OR "Double-Blind Method"[MeSH Terms] OR "Single-Blind Method"[MeSH Terms] OR "Multicenter Study"[Publication Type] OR "Multicenter Studies as Topic"[MeSH Terms]) NOT (("animal*" [Title/Abstract] NOT ("animal*" [Title/Abstract] AND "human*" [Title/Abstract])) OR ("Animals"[MeSH Terms] NOT ("Animals"[MeSH Terms] AND "Humans"[MeSH Terms]))) NOT ("Historical Article"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Case Report"[Title/Abstract])	1638682
	#5	#3 AND #4	358
Filtro Revisiones Sistemáticas	#6	(systemat*[TIAB] AND review*[TIAB]) OR (systemat*[TIAB] AND overview*[TIAB]) OR (integrati*[TIAB] AND review*[TIAB]) OR (integrati*[TIAB] AND overview*[TIAB]) OR (quantitativ*[TIAB] AND review*[TIAB]) OR (quantitativ*[TIAB] AND overview*[TIAB]) OR (methodologic*[TIAB] AND review*[TIAB]) OR (methodologic* AND overview*[TIAB]) OR (manual[TIAB] AND search*[TIAB]) OR (collaborativ*[TIAB] AND review*[TIAB]) OR (collaborativ*[TIAB] AND overview*[TIAB]) OR (cochrane[tw] AND review[tw]) OR "hand searched"[tw] OR handsearch*[tw] OR "hand search"[tw] OR "hand searching"[tw] OR "pooled data"[tw] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR meta-analy* OR metaanal* OR meta analy* OR meta-analysis[pt] OR "Meta-Analysis as topic"[MeSH] OR systematic[sb])	647958
	#7	#3 AND #6	79
	#8	#5 OR #7	405
Filtro estudios económicos	#9	"Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[MH] OR "Economics, Nursing"[MH] OR "Economics, Medical"[mh] OR "Economics, Pharmaceutical"[mh] OR "Economics, Hospital"[mh] OR "Economics, Dental"[mh] OR "Fees and Charges"[mh] OR "Budgets"[mh] OR budget*[tiab] OR economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab] OR "pharmaco-economic*" [tiab] OR expenditure[tiab] OR expenditures[tiab] OR expense[tiab] OR expenses[tiab] OR financial[tiab] OR finance[tiab] OR finances[tiab] OR financed[tiab] OR "value for money"[tiab] OR "monetary value*" [tiab] OR "models, economic"[mh] OR "economic model*" [tiab] OR "markov chains"[mh] OR markov[tiab] OR "monte carlo method"[mh] OR "monte carlo"[tiab] OR "Decision Theory"[mh] OR "decision tree*" [TIAB] OR "decision analy*" [TIAB] OR "decision model*" [TIAB]	1422431
	#10	#3 AND #9	48
Filtro estudios cualitativos	#12	(((((«semi-structured» [Title/Abstract] OR semistructured[Title/Abstract] OR unstructured[Title/Abstract] OR informal[Title/Abstract] OR «in-depth» [Title/Abstract] OR indepth[Title/Abstract] OR «face-to-face» [Title/Abstract] OR structured[Title/Abstract] OR guide[Title/Abstract] AND (interview*[Title/Abstract] OR discussion*[Title/Abstract] OR questionnaire*[Title/Abstract]) OR focus group*[Title/Abstract] OR qualitative[Title/Abstract] OR ethnograph*[Title/Abstract] OR fieldwork[Title/Abstract] OR "field work"[Title/Abstract] OR "key informant"[Title/Abstract]) OR (Interview*[Title/Abstract] OR Experience*[Title/Abstract] AND (humans[Filter])) OR ("Interview" [Publication Type] OR "Interviews as Topic"[Mesh] OR "Attitude"[Mesh] OR "Attitude to Health"[Mesh] OR "Nursing Methodology Research"[Mesh] OR "Ethnology"[Mesh] OR "Focus Groups"[Mesh] OR "Personal Narratives as Topic"[Mesh] OR "Personal Narrative" [Publication Type])) OR ((("Qualitative Research"[Mesh]) OR "Surveys and Questionnaires"[Mesh]))	2924373
	#13	#3 AND #12	166
	#14	#8 OR #10 OR #13	538

## EMBASE (Ovid)

		<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Ítems</b>
Embase <1974 to 2023 January 20>			
Intervención	1	kidney denervation/	4920
	2	(denervated adj kidney).ab,ti,kf. or ((denervation or sympathectom*) adj2 (kidney or renal)).ab,kf,ti.	5387
	3	1 or 2	6124

		<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Ítems</b>	
Paciente	4	resistant hypertension/	5631	
	5	((elev\$ or high\$ or rais\$) adj3 ("arterial pressure" or "blood pressure" or "diastolic pressure" or "systolic pressure")).tw,kf. or ((Systemic or Resistant or uncontrolled or Persistent or Severe) adj3 hypertension adj3 arter*).ab,kf,ti.	79794	
	6	4 or 5	84815	
	7	3 and 6	2411	
Filtro ensayos	8	Clinical trial/ or Controlled clinical trial/ or multicenter study/ or phase 3 clinical trial/ or phase 4 clinical trial/	1389769	
	9	Randomized controlled trial/	757776	
	10	exp Randomization/	97853	
	11	Single blind procedure/	49664	
	12	Double blind procedure/	204526	
	13	Crossover procedure/	73119	
	14	Placebo/	395146	
	15	Randomi?ed controlled trial\$.tw.	309694	
	16	Rct.tw.	51021	
	17	(Random\$ adj2 allocat\$).tw.	52797	
	18	Randomly allocated.tw.	43792	
	19	Allocated randomly.tw.	2871	
	20	(allocated adj2 random).tw.	938	
	21	Single blind\$.tw.	30603	
	22	Double blind\$.tw.	239669	
	23	((treble or triple) adj blind\$).tw.	1742	
	24	Placebo\$.tw.	358652	
	25	Prospective study/	832302	
	26	or/8-25	2848486	
		27	Case study/	94625
		28	26 not 27	2835337
	Filtro revisiones	29	exp Meta Analysis/	275960
		30	((meta adj analys\$) or metaanalys\$).tw.	333933
		31	(systematic adj (review* or overview*)).tw.	335015
		32	or/29-31	549191
		33	cancerlit.ab.	747
34		cochrane.ab.	161806	
35		(embase or medline).ab.	269640	
36		(psychlit or psyclit).ab.	1010	
37		(psychinfo or psycinfo).ab.	53931	
38		(cinahl or cinhal).ab.	50840	
39		science citation index.ab.	4237	
40		bids.ab.	816	
		41	or/33-40	336749

		<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Ítems</b>
Filtro revisiones	42	reference lists.ab.	23258
	43	bibliograph\$.ab.	28136
	44	hand-search\$.ab.	10257
	45	manual search\$.ab.	6861
	46	relevant journals.ab.	1579
	47	or/42-46	63233
	48	data extraction.ab.	37787
	49	selection criteria.ab.	43787
	50	48 or 49	78969
	51	review.pt.	3002658
	52	50 and 51	36470
	53	letter.pt.	1275650
	54	editorial.pt.	752375
	55	animal/	1585008
	56	human/	24594678
	Combinaciones	57	55 not (55 and 56)
58		or/53-54,57	3172429
59		32 or 41 or 47 or 52	679341
60		59 not 58	662529
61		7 and 28	570
62		7 and 60	102
63		limit 61 to (english or spanish)	550
64		limit 62 to (english or spanish)	102
Filtro estudios económicos	65	63 or 64	588
	66	Socioeconomics/ or Cost benefit analysis/ or Cost effectiveness analysis/ or Cost of illness/ or Cost control/ or Economic aspect/ or Financial management/ or Health care cost/ or Health care financing/ or Health economics/ or Hospital cost/ or (fiscal or financial or finance or funding).tw. or Cost minimization analysis/ or (cost adj estimate\$).mp. or (cost adj variable\$).mp. or (unit adj cost\$).mp.	1080034
	67	7 and 66	80
Filtro cualitativos	68	qualitative research/ or exp questionnaire/ or exp interview/ or exp attitude/ or nursing methodology research/ or ethnographic research/ or ethnology/ or observational method/ or content analysis/ or personal experience/	2027125
	69	((("semi-structured" or semistructured or unstructured or informal or "in-depth" or indepth or "face-to-face" or structured or guide) adj3 (interview* or discussion* or questionnaire*)) or (focus group* or qualitative or ethnograph* or fieldwork or "field work" or "key informant")).ti.ab.	557041
	70	(Interview* or Experience*).af.	2324456
	71	68 or 69 or 70	3849257
	72	7 and 71	406
	73	65 or 67 or 72	929

## BASES DE DATOS ESPECÍFICAS DE ENSAYOS CLÍNICOS

Clinicaltrials.gov

	<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Ítems</b>
#1	AREA[ConditionSearch] hypertension AND AREA[InterventionSearch] ( denervation or sympathectomy AND kidney or renal )	41
#2	AREA[ConditionSearch] High Blood Pressure AND AREA[InterventionSearch] ( denervation or sympathectomy AND kidney or renal )	41
#3	AREA[ConditionSearch] Elevated Blood Pressure AND AREA[InterventionSearch] ( denervation or sympathectomy AND kidney or renal )	41
#4	AREA[ConditionSearch] Diastolic Hypertension AND AREA[InterventionSearch] ( denervation or sympathectomy AND kidney or renal )	2
#5	AREA[ConditionSearch] Systolic Hypertension Essential AND AREA[InterventionSearch] ( denervation or sympathectomy AND kidney or renal )	0
#6	AREA[ConditionSearch] Systolic Hypertension AND AREA[InterventionSearch] ( denervation or sympathectomy AND kidney or renal )	0

ICTRP (OMS)

	<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Ítems</b>
	[Condition] hypertension AND Intervention ((denervation or sympathectomy) AND (kidney or renal))	37
	[Condition] high blood pressure AND Intervention ((denervation or sympathectomy) AND (kidney or renal))	0
	[Condition] Elevated Blood Pressure AND Intervention ((denervation or sympathectomy) AND (kidney or renal))	0

## Anexo B. Tablas de evidencia

Ensayo clínico	Características del ensayo	Características de la población	Resultados	Conclusión																																																																																																																							
<b>DENER-HTN (70) 2015</b> <b>Francia</b> <b>NCT01570777</b>	<p><b>Diseño del ensayo:</b> Ensayo clínico controlado, aleatorizado, no ciego, paralelo.</p> <p><b>Tamaño muestral:</b> 1416 pacientes elegibles, 121 incluidos, 106 aleatorizados (53 en el grupo de denervación renal y 53 en el grupo control).</p> <p><b>Intervención:</b> Denervación renal mediante radiofrecuencia (Simplicity catheter, 4-6 ablaciones por arteria renal) y tratamiento antihipertensivo estandarizado (Triple terapia inicial (indapamida 1,5mg+ ramipril 10mg/ibersartan 300mg+amlodipina 10mg al día) + espironolactona 25 mg, bisoprolol 10mg, prazosin 5mg y rilmenidine 1mg al día secuenciado en caso de PA&gt;135/85 mmHg).</p> <p><b>Comparador:</b> Tratamiento antihipertensivo estandarizado (igual que el de grupo intervención).</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> 18-75 años con HTA-R (PA en consulta &gt;=140/90 mmHg).</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> HTA secundaria, eGFR&lt;40 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, historia de enfermedad cardiovascular o ACV en los tres meses previos, historia de contraindicación o intolerancia a la medicación del estudio, diabetes mellitus tipo 1, circunferencia braquial&gt;42 cm, fibrilación auricular, anatomía de la arteria renal subóptima (arterias renales accesorias&gt;3mm de longitud, estenosis de la arteria renal &gt;30% , intervención previa de la arteria renal, longitud del riñón&lt;90mm), descartado por angiografía por tomografía computarizada, angiograma por resonancia magnética o angiograma renal.</p> <p><b>Aleatorización:</b> asignación 1:1, generado por ordenador y estratificado por centro.</p> <p><b>Enmascaramiento:</b> No</p> <p><b>Variabes de resultado:</b> PA ambulatoria monitorizada durante el día y 24 horas; PA en consulta y en el domicilio; proporción de pacientes con PA controlada; eGFR; eventos adversos.</p> <p><b>Seguimiento:</b> 6 meses</p> <p><b>Pérdidas de seguimiento y abandono:</b> 5 pérdidas en el grupo de denervación renal (2 pérdidas en el seguimiento y 3 con PA desconocida).</p> <p><b>Financiación:</b> Ministerio de Sanidad de Francia</p>	<p><b>Número de pacientes aleatorizados/analizados:</b> 106/101 (48 en el grupo de denervación y 53 en el grupo control)</p> <p><u>Características sociodemográficas y clínicas-n (%)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación (n=48)</th> <th>Control (n=53)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad- media (SD)</td> <td>55.2 (10.8)</td> <td>55.2 (10.1)</td> </tr> <tr> <td>Hombres</td> <td>34 (64.2%)</td> <td>32 (60.4%)</td> </tr> <tr> <td>No fumadores</td> <td>23 (43.4%)</td> <td>25 (47.2%)</td> </tr> <tr> <td>DM2</td> <td>9 (17.0%)</td> <td>14 (26.4%)</td> </tr> <tr> <td>Hiperdislipemia</td> <td>28 (52.8%)</td> <td>21 (39.6%)</td> </tr> <tr> <td>Evento cardiovascular previo</td> <td>16 (30.2%)</td> <td>11 (20.8%)</td> </tr> <tr> <td>ACV previo</td> <td>7 (13.2%)</td> <td>4 (7.5%)</td> </tr> <tr> <td>Apnea del sueño</td> <td>16 (30.2%)</td> <td>13 (24.5%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Características biológicas- media (DS)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tasa de filtración glomerular</td> <td>88 (24)</td> <td>90 (24)</td> </tr> <tr> <td>Creatinina plasmática</td> <td>85 (23)</td> <td>83 (25)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Presión arterial al inicio- media (DS)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24 h</td> <td>151.6 (16,3)</td> <td>146.8 (15,2)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24 h</td> <td>90.2 (15,3)</td> <td>88.8 (10,6)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Tratamiento antihipertensivo al inicio-n (%)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Indapamida 1.5 mg</td> <td>53 (100%)</td> <td>53 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Ramipril 10 mg</td> <td>46 (86.8%)</td> <td>43 (81.1%)</td> </tr> <tr> <td>Irbesartan 300 mg</td> <td>7 (13.2%)</td> <td>10 (18.9%)</td> </tr> <tr> <td>Amlodipino 10 mg</td> <td>51 (96.2%)</td> <td>49 (92.5%)</td> </tr> <tr> <td>Amlodipino 5 mg</td> <td>2 (3.8%)</td> <td>4 (7.5%)</td> </tr> </tbody> </table>		Denervación (n=48)	Control (n=53)	Edad- media (SD)	55.2 (10.8)	55.2 (10.1)	Hombres	34 (64.2%)	32 (60.4%)	No fumadores	23 (43.4%)	25 (47.2%)	DM2	9 (17.0%)	14 (26.4%)	Hiperdislipemia	28 (52.8%)	21 (39.6%)	Evento cardiovascular previo	16 (30.2%)	11 (20.8%)	ACV previo	7 (13.2%)	4 (7.5%)	Apnea del sueño	16 (30.2%)	13 (24.5%)		Denervación	Control	Tasa de filtración glomerular	88 (24)	90 (24)	Creatinina plasmática	85 (23)	83 (25)		Denervación	Control	PAS ambulatoria 24 h	151.6 (16,3)	146.8 (15,2)	PAD ambulatoria 24 h	90.2 (15,3)	88.8 (10,6)		Denervación	Control	Indapamida 1.5 mg	53 (100%)	53 (100%)	Ramipril 10 mg	46 (86.8%)	43 (81.1%)	Irbesartan 300 mg	7 (13.2%)	10 (18.9%)	Amlodipino 10 mg	51 (96.2%)	49 (92.5%)	Amlodipino 5 mg	2 (3.8%)	4 (7.5%)	<p><b>Efectividad</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación (n=48)</th> <th>Control (n=53)</th> <th>Entre grupos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24 h -diferencia (IC95%)</td> <td>-15.4 (-19.1 a -11.7)</td> <td>-9.5 (-13.0 a -6.0)</td> <td>-5.9 (-11.0 a -0.8)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24 h -diferencia (IC95%)</td> <td>-9.7 (-12.0 a -7.4)</td> <td>-6.6 (-8.8 a -4.4)</td> <td>-3.1 (-6.3 a 0.05)</td> </tr> <tr> <td>Número de fármacos -media (rango)</td> <td>5.25 (1,48)</td> <td>5.36 (1,35)</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Disminución de eGFR -% (IQR)</td> <td>-4.0% (-13.8 a 3.9%)</td> <td>-6.2% (-14.5 a 3.1%)</td> <td>NR</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Seguridad</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total pacientes con eventos</td> <td>10</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Total eventos</td> <td>11</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Infarto de miocardio</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>ACV</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Crisis hipertensiva</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Síncope</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Dolor lumbar*</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hipocalemia</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hipercalemia</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Pancreatitis</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hematoma en ingle*</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>*relacionados con la intervención</p>		Denervación (n=48)	Control (n=53)	Entre grupos	PAS ambulatoria 24 h -diferencia (IC95%)	-15.4 (-19.1 a -11.7)	-9.5 (-13.0 a -6.0)	-5.9 (-11.0 a -0.8)	PAD ambulatoria 24 h -diferencia (IC95%)	-9.7 (-12.0 a -7.4)	-6.6 (-8.8 a -4.4)	-3.1 (-6.3 a 0.05)	Número de fármacos -media (rango)	5.25 (1,48)	5.36 (1,35)	NR	Disminución de eGFR -% (IQR)	-4.0% (-13.8 a 3.9%)	-6.2% (-14.5 a 3.1%)	NR		Denervación	Control	Total pacientes con eventos	10	6	Total eventos	11	5	Infarto de miocardio	1	1	ACV	1	0	Crisis hipertensiva	3	3	Síncope	0	1	Dolor lumbar*	2	0	Hipocalemia	1	0	Hipercalemia	1	0	Pancreatitis	1	0	Hematoma en ingle*	1	0	<p>En pacientes con HTA-R confirmada, la denervación renal junto con tratamiento antihipertensivo disminuyó significativamente la PA, en comparación con solo tratamiento antihipertensivo.</p>
				Denervación (n=48)	Control (n=53)																																																																																																																						
			Edad- media (SD)	55.2 (10.8)	55.2 (10.1)																																																																																																																						
			Hombres	34 (64.2%)	32 (60.4%)																																																																																																																						
			No fumadores	23 (43.4%)	25 (47.2%)																																																																																																																						
			DM2	9 (17.0%)	14 (26.4%)																																																																																																																						
			Hiperdislipemia	28 (52.8%)	21 (39.6%)																																																																																																																						
			Evento cardiovascular previo	16 (30.2%)	11 (20.8%)																																																																																																																						
			ACV previo	7 (13.2%)	4 (7.5%)																																																																																																																						
			Apnea del sueño	16 (30.2%)	13 (24.5%)																																																																																																																						
	Denervación	Control																																																																																																																									
Tasa de filtración glomerular	88 (24)	90 (24)																																																																																																																									
Creatinina plasmática	85 (23)	83 (25)																																																																																																																									
	Denervación	Control																																																																																																																									
PAS ambulatoria 24 h	151.6 (16,3)	146.8 (15,2)																																																																																																																									
PAD ambulatoria 24 h	90.2 (15,3)	88.8 (10,6)																																																																																																																									
	Denervación	Control																																																																																																																									
Indapamida 1.5 mg	53 (100%)	53 (100%)																																																																																																																									
Ramipril 10 mg	46 (86.8%)	43 (81.1%)																																																																																																																									
Irbesartan 300 mg	7 (13.2%)	10 (18.9%)																																																																																																																									
Amlodipino 10 mg	51 (96.2%)	49 (92.5%)																																																																																																																									
Amlodipino 5 mg	2 (3.8%)	4 (7.5%)																																																																																																																									
	Denervación (n=48)	Control (n=53)	Entre grupos																																																																																																																								
PAS ambulatoria 24 h -diferencia (IC95%)	-15.4 (-19.1 a -11.7)	-9.5 (-13.0 a -6.0)	-5.9 (-11.0 a -0.8)																																																																																																																								
PAD ambulatoria 24 h -diferencia (IC95%)	-9.7 (-12.0 a -7.4)	-6.6 (-8.8 a -4.4)	-3.1 (-6.3 a 0.05)																																																																																																																								
Número de fármacos -media (rango)	5.25 (1,48)	5.36 (1,35)	NR																																																																																																																								
Disminución de eGFR -% (IQR)	-4.0% (-13.8 a 3.9%)	-6.2% (-14.5 a 3.1%)	NR																																																																																																																								
	Denervación	Control																																																																																																																									
Total pacientes con eventos	10	6																																																																																																																									
Total eventos	11	5																																																																																																																									
Infarto de miocardio	1	1																																																																																																																									
ACV	1	0																																																																																																																									
Crisis hipertensiva	3	3																																																																																																																									
Síncope	0	1																																																																																																																									
Dolor lumbar*	2	0																																																																																																																									
Hipocalemia	1	0																																																																																																																									
Hipercalemia	1	0																																																																																																																									
Pancreatitis	1	0																																																																																																																									
Hematoma en ingle*	1	0																																																																																																																									

Ensayo clínico	Características del ensayo	Características de la población	Resultados	Conclusión																																																																																																																		
<b>DENERVHTA (87, 88) 2015</b> España NCT0203949 2	<p><b>Diseño del ensayo:</b> Ensayo clínico controlado, aleatorizado, no ciego, paralelo.</p> <p><b>Tamaño muestral:</b> 27 aleatorizados (13 en el grupo denervación renal y 14 en el grupo control).</p> <p><b>Intervención:</b> Denervación renal mediante radiofrecuencia (Simplicity Catheter System de un electrodo, 4-6 ablaciones por arteria renal) y tratamiento antihipertensivo de base.</p> <p><b>Comparador:</b> Espironolactona (50 mg/día) y tratamiento antihipertensivo de base.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> 18-80 años con HTA-R (PAS en consulta &gt;150 mmHg y PAS ambulatoria 24 horas &gt;140 mmHg a pesar de tratamiento con 3 o más antihipertensivos, mantenida durante 3 meses).</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> HTA secundaria, embarazo, eGFR&lt;45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, anatomía de la arteria renal subóptima (diámetro &lt;4 mm y longitud&lt;20 mm) incluyendo estenosis de la arteria renal (≥50%), stent en la arteria renal, un riñón funcional, nefrectomía previa, alergia a contraste, hipertiroidismo), tratamiento con bloqueante del receptor de aldosterona (espironolactona, eplerenona), potasio en suero ≥5,5mmol/L, anomalía vascular renal significativa, valvulopatía coronaria significativa, evento cardiovascular importante (infarto de miocardio, angina inestable o enfermedad cerebrovascular) en los 6 meses previos a la aleatorización.</p> <p><b>Aleatorización:</b> asignación 1:1, generado por ordenador y estratificado por centro.</p> <p><b>Enmascaramiento:</b> No</p> <p><b>Variables de resultado:</b> PA ambulatoria monitorizada durante el día, noche y 24 horas; PA en consulta; variabilidad de la PA; cambios en la función renal (eGFR, creatinina sérica, potasio sérico); cambios en marcadores preclínicos de daño orgánico (microalbuminuria, aumento de la velocidad de onda de pulso, hipertrofia del ventrículo izquierdo, placas carotídeas y/o aumento de grosor de la pared); eventos adversos.</p> <p><b>Seguimiento:</b> 6 meses</p> <p><b>Pérdidas de seguimiento y abandono:</b> 2 pérdidas en el grupo denervación (retiraron el consentimiento informado) y 2 pérdidas en el grupo control (1 hipercalemia, 1 PA desconocida).</p> <p><b>Financiación:</b> Ministerio de Sanidad de España</p>	<p><b>Número de pacientes aleatorizados/ analizados:</b> 27/24 (11 en el grupo denervación y 13 en el grupo control)</p> <p><u>Características sociodemográficas y clínicas-n (%)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Edad- media (SD)</b></td> <td>61.9 (6.6)</td> <td>64.9 (8.2)</td> </tr> <tr> <td><b>Hombres</b></td> <td>6 (55%)</td> <td>9 (69%)</td> </tr> <tr> <td><b>Fumadores</b></td> <td>5 (46%)</td> <td>4 (31%)</td> </tr> <tr> <td><b>DM2</b></td> <td>4 (36%)</td> <td>8 (62%)</td> </tr> <tr> <td><b>Dislipemia</b></td> <td>11 (100%)</td> <td>11 (85%)</td> </tr> <tr> <td><b>Evento cardiovascular previo</b></td> <td>2 (18%)</td> <td>3 (23%)</td> </tr> <tr> <td><b>Duración de la HTA en años</b></td> <td>13.6 (6.9)</td> <td>14.2 (7.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Características biológicas- media (DS)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>eGFR – mediana (IQR)</b></td> <td>74.6 (54.8-91.2)</td> <td>85 (68.1-95.8)</td> </tr> <tr> <td><b>Creatinina sérica</b></td> <td>86.7 (28.9)</td> <td>81.3 (13.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Presión arterial al inicio- media (DS)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PAS ambulatoria 24h</b></td> <td>149.2 (6.9)</td> <td>155.4 (9.9)</td> </tr> <tr> <td><b>PAD ambulatoria 24h</b></td> <td>81.3 (8.8)</td> <td>80.9 (9.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Tratamiento antihipertensivo al inicio</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Número de medicaciones antihipertensivas - media (SD)</b></td> <td>4.3 (0.8)</td> <td>3.9 (0.6)</td> </tr> <tr> <td><b>Bloqueadores del sistema renina-angiotensina</b></td> <td>11 (100%)</td> <td>12 (92%)</td> </tr> <tr> <td><b>Bloqueadores alfa adrenérgicos</b></td> <td>6 (55%)</td> <td>5 (39%)</td> </tr> <tr> <td><b>Betabloqueantes</b></td> <td>6 (55%)</td> <td>10 (77%)</td> </tr> <tr> <td><b>Bloqueadores del canal de calcio</b></td> <td>10 (91%)</td> <td>9 (69%)</td> </tr> <tr> <td><b>Diuréticos</b></td> <td>11 (100%)</td> <td>13 (100%)</td> </tr> <tr> <td><b>Medicaciones que actúan centralmente</b></td> <td>2 (18%)</td> <td>1 (8%)</td> </tr> </tbody> </table>		Denervación	Control	<b>Edad- media (SD)</b>	61.9 (6.6)	64.9 (8.2)	<b>Hombres</b>	6 (55%)	9 (69%)	<b>Fumadores</b>	5 (46%)	4 (31%)	<b>DM2</b>	4 (36%)	8 (62%)	<b>Dislipemia</b>	11 (100%)	11 (85%)	<b>Evento cardiovascular previo</b>	2 (18%)	3 (23%)	<b>Duración de la HTA en años</b>	13.6 (6.9)	14.2 (7.7)		Denervación	Control	<b>eGFR – mediana (IQR)</b>	74.6 (54.8-91.2)	85 (68.1-95.8)	<b>Creatinina sérica</b>	86.7 (28.9)	81.3 (13.2)		Denervación	Control	<b>PAS ambulatoria 24h</b>	149.2 (6.9)	155.4 (9.9)	<b>PAD ambulatoria 24h</b>	81.3 (8.8)	80.9 (9.7)		Denervación	Control	<b>Número de medicaciones antihipertensivas - media (SD)</b>	4.3 (0.8)	3.9 (0.6)	<b>Bloqueadores del sistema renina-angiotensina</b>	11 (100%)	12 (92%)	<b>Bloqueadores alfa adrenérgicos</b>	6 (55%)	5 (39%)	<b>Betabloqueantes</b>	6 (55%)	10 (77%)	<b>Bloqueadores del canal de calcio</b>	10 (91%)	9 (69%)	<b>Diuréticos</b>	11 (100%)	13 (100%)	<b>Medicaciones que actúan centralmente</b>	2 (18%)	1 (8%)	<p><b>Efectividad</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">6 meses</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Denervación (n=11)</th> <th>Control (n=13)</th> <th>Diferencia entre grupos (IC95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PAS ambulatoria 24h- diferencia media (IC95%)</b></td> <td>-5.7 (-14.8 a 3.4)</td> <td>-23.6 (-31.9 a -15.3)</td> <td>-17.9 (-30.9 a -6.1)</td> </tr> <tr> <td><b>PAD ambulatoria 24h- diferencia media (IC95%)</b></td> <td>-3.7 (-8.2 a 0.9)</td> <td>-10.2 (-14.4 a -6.1)</td> <td>-6.6 (-12.9 a -0.3)</td> </tr> <tr> <td><b>eGFR - diferencia media (IC95%)</b></td> <td>-3 (-9.8 a 3.9)</td> <td>-13.7 (-20.0 a -7.4)</td> <td>-10.7 (-20.1 a -1.4)</td> </tr> <tr> <td><b>Creatinina sérica-diferencia media (IC95%)</b></td> <td>5.9 (-2.3 a 14.1)</td> <td>14.9 (7.4 a -22.4)</td> <td>9 (-2.5 a 20.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Seguridad</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Eventos Adversos relacionados con la intervención</b></td> </tr> <tr> <td><b>Hematoma inguinal leve</b></td> <td>3</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Eventos Adversos Generales</b></td> </tr> <tr> <td><b>Hipotensión sintomática transitoria</b></td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td><b>Hiponatremia</b></td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td><b>Calambres musculares</b></td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td><b>Disminución del 25% eGFR</b></td> <td>0</td> <td>5 (39%)</td> </tr> </tbody> </table>	6 meses					Denervación (n=11)	Control (n=13)	Diferencia entre grupos (IC95%)	<b>PAS ambulatoria 24h- diferencia media (IC95%)</b>	-5.7 (-14.8 a 3.4)	-23.6 (-31.9 a -15.3)	-17.9 (-30.9 a -6.1)	<b>PAD ambulatoria 24h- diferencia media (IC95%)</b>	-3.7 (-8.2 a 0.9)	-10.2 (-14.4 a -6.1)	-6.6 (-12.9 a -0.3)	<b>eGFR - diferencia media (IC95%)</b>	-3 (-9.8 a 3.9)	-13.7 (-20.0 a -7.4)	-10.7 (-20.1 a -1.4)	<b>Creatinina sérica-diferencia media (IC95%)</b>	5.9 (-2.3 a 14.1)	14.9 (7.4 a -22.4)	9 (-2.5 a 20.4)		Denervación	Control	<b>Eventos Adversos relacionados con la intervención</b>			<b>Hematoma inguinal leve</b>	3	-	<b>Eventos Adversos Generales</b>			<b>Hipotensión sintomática transitoria</b>	3	1	<b>Hiponatremia</b>	0	1	<b>Calambres musculares</b>	0	1	<b>Disminución del 25% eGFR</b>	0	5 (39%)	<p>En pacientes con HTA-R, la adición de espironolactona al tratamiento farmacológico antihipertensivo de base redujo la PAS ambulatoria de 24 horas a los 6 meses más que la denervación renal.</p>
	Denervación	Control																																																																																																																				
<b>Edad- media (SD)</b>	61.9 (6.6)	64.9 (8.2)																																																																																																																				
<b>Hombres</b>	6 (55%)	9 (69%)																																																																																																																				
<b>Fumadores</b>	5 (46%)	4 (31%)																																																																																																																				
<b>DM2</b>	4 (36%)	8 (62%)																																																																																																																				
<b>Dislipemia</b>	11 (100%)	11 (85%)																																																																																																																				
<b>Evento cardiovascular previo</b>	2 (18%)	3 (23%)																																																																																																																				
<b>Duración de la HTA en años</b>	13.6 (6.9)	14.2 (7.7)																																																																																																																				
	Denervación	Control																																																																																																																				
<b>eGFR – mediana (IQR)</b>	74.6 (54.8-91.2)	85 (68.1-95.8)																																																																																																																				
<b>Creatinina sérica</b>	86.7 (28.9)	81.3 (13.2)																																																																																																																				
	Denervación	Control																																																																																																																				
<b>PAS ambulatoria 24h</b>	149.2 (6.9)	155.4 (9.9)																																																																																																																				
<b>PAD ambulatoria 24h</b>	81.3 (8.8)	80.9 (9.7)																																																																																																																				
	Denervación	Control																																																																																																																				
<b>Número de medicaciones antihipertensivas - media (SD)</b>	4.3 (0.8)	3.9 (0.6)																																																																																																																				
<b>Bloqueadores del sistema renina-angiotensina</b>	11 (100%)	12 (92%)																																																																																																																				
<b>Bloqueadores alfa adrenérgicos</b>	6 (55%)	5 (39%)																																																																																																																				
<b>Betabloqueantes</b>	6 (55%)	10 (77%)																																																																																																																				
<b>Bloqueadores del canal de calcio</b>	10 (91%)	9 (69%)																																																																																																																				
<b>Diuréticos</b>	11 (100%)	13 (100%)																																																																																																																				
<b>Medicaciones que actúan centralmente</b>	2 (18%)	1 (8%)																																																																																																																				
6 meses																																																																																																																						
	Denervación (n=11)	Control (n=13)	Diferencia entre grupos (IC95%)																																																																																																																			
<b>PAS ambulatoria 24h- diferencia media (IC95%)</b>	-5.7 (-14.8 a 3.4)	-23.6 (-31.9 a -15.3)	-17.9 (-30.9 a -6.1)																																																																																																																			
<b>PAD ambulatoria 24h- diferencia media (IC95%)</b>	-3.7 (-8.2 a 0.9)	-10.2 (-14.4 a -6.1)	-6.6 (-12.9 a -0.3)																																																																																																																			
<b>eGFR - diferencia media (IC95%)</b>	-3 (-9.8 a 3.9)	-13.7 (-20.0 a -7.4)	-10.7 (-20.1 a -1.4)																																																																																																																			
<b>Creatinina sérica-diferencia media (IC95%)</b>	5.9 (-2.3 a 14.1)	14.9 (7.4 a -22.4)	9 (-2.5 a 20.4)																																																																																																																			
	Denervación	Control																																																																																																																				
<b>Eventos Adversos relacionados con la intervención</b>																																																																																																																						
<b>Hematoma inguinal leve</b>	3	-																																																																																																																				
<b>Eventos Adversos Generales</b>																																																																																																																						
<b>Hipotensión sintomática transitoria</b>	3	1																																																																																																																				
<b>Hiponatremia</b>	0	1																																																																																																																				
<b>Calambres musculares</b>	0	1																																																																																																																				
<b>Disminución del 25% eGFR</b>	0	5 (39%)																																																																																																																				

Ensayo clínico	Características del ensayo	Características de la población	Resultados	Conclusión																																																																																		
<b>SYMPPLICITY HTN-Japan (84, 85) 2015</b> <b>Japón</b> <b>NCT01644604</b>	<p><b>Diseño del ensayo:</b> Ensayo clínico controlado, no ciego, aleatorizado, paralelo.</p> <p><b>Tamaño muestral:</b> 81 elegibles, 41 aleatorizados (22 en el grupo denervación y 19 en el grupo control)</p> <p><b>Intervención:</b> Denervación renal mediante radiofrecuencia (Symplicity RDN System, 4-6 ablaciones por arteria renal) y tratamiento antihipertensivo de base.</p> <p><b>Comparador:</b> Tratamiento antihipertensivo de base.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> 20-80 años con HTA-R (PAS en consulta <math>\geq</math>160 mmHg a pesar de tratamiento con 3 o más antihipertensivos durante al menos 6 semanas antes de la aleatorización).</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> eGFR&lt;45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, anatomía subóptima de las arterias renales (diámetro &lt;4mm o longitud &lt;20 mm), arterias renales múltiples, estenosis de la arteria renal &gt;50% o aneurisma de la arteria renal, historia previa de intervención de la arteria renal, &gt;1 ingreso hospitalario por crisis hipertensiva no relacionada con la no adherencia al tratamiento en el año previo, diabetes mellitus tipo 1, <math>\geq</math>1 episodios de hipotensión ortostática no relacionada con cambios en la medicación, HTA secundaria.</p> <p><b>Aleatorización:</b> 1:1 estratificado por centro</p> <p><b>Enmascaramiento:</b> No</p> <p><b>Variables de resultado:</b> cambio en la PA en consulta, cambio en la PA ambulatoria en domicilio y durante 24h, eventos adversos.</p> <p><b>Seguimiento:</b> 6 meses</p> <p><b>Pérdidas de seguimiento y abandono:</b> no se registraron pérdidas.</p> <p><b>Financiación:</b> Medtronic (honorarios, implicación en la recogida de datos y en el análisis estadístico).</p>	<p><b>Número de pacientes aleatorizados/analizados:</b> 41/41 (22 grupo denervación, 19 grupo control)</p> <p><u>Características sociodemográficas y clínicas-n (%)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad- media (SD)</td> <td>59.5 (11.9)</td> <td>56.0 (13.0)</td> </tr> <tr> <td>Hombres</td> <td>15 (68.2%)</td> <td>16 (84.2%)</td> </tr> <tr> <td>DM2</td> <td>8 (36.4%)</td> <td>12 (63.2%)</td> </tr> <tr> <td>Consumo de tabaco</td> <td>7 (31.8%)</td> <td>6 (31.6%)</td> </tr> <tr> <td>Hipercolesterolemia</td> <td>6 (27.3%)</td> <td>7 (36.8%)</td> </tr> <tr> <td>ACV previo</td> <td>3 (13.6%)</td> <td>4 (21.2%)</td> </tr> <tr> <td>Apnea del sueño</td> <td>2 (9.1%)</td> <td>2 (10.5%)</td> </tr> <tr> <td>Insuficiencia renal</td> <td>1 (4.5%)</td> <td>3 (15.8%)</td> </tr> <tr> <td>Hospitalización por crisis hipertensiva</td> <td>0 (0%)</td> <td>5.3 (1%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Presión arterial al inicio- media (DS)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24h</td> <td>164.7 (18.3)</td> <td>163.3 (17.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Tratamiento antihipertensivo al inicio-%</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inhibidores de la encima convertidora de angiotensina</td> <td>9.1</td> <td>15.8</td> </tr> <tr> <td>Bloqueantes del receptor de la angiotensina</td> <td>100</td> <td>94.7</td> </tr> <tr> <td>Antagonista de la aldosterona</td> <td>45.5</td> <td>36.8</td> </tr> <tr> <td>Bloqueadores de alfa adrenérgicos</td> <td>22.7</td> <td>42.1</td> </tr> <tr> <td>Betabloqueantes</td> <td>81.8</td> <td>68.4</td> </tr> <tr> <td>Diuréticos</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Número de medicaciones antihipertensivas -media (SD)</td> <td>4.9 (1.5)</td> <td>4.9 (1.8)</td> </tr> </tbody> </table>		Denervación	Control	Edad- media (SD)	59.5 (11.9)	56.0 (13.0)	Hombres	15 (68.2%)	16 (84.2%)	DM2	8 (36.4%)	12 (63.2%)	Consumo de tabaco	7 (31.8%)	6 (31.6%)	Hipercolesterolemia	6 (27.3%)	7 (36.8%)	ACV previo	3 (13.6%)	4 (21.2%)	Apnea del sueño	2 (9.1%)	2 (10.5%)	Insuficiencia renal	1 (4.5%)	3 (15.8%)	Hospitalización por crisis hipertensiva	0 (0%)	5.3 (1%)		Denervación	Control	PAS ambulatoria 24h	164.7 (18.3)	163.3 (17.2)		Denervación	Control	Inhibidores de la encima convertidora de angiotensina	9.1	15.8	Bloqueantes del receptor de la angiotensina	100	94.7	Antagonista de la aldosterona	45.5	36.8	Bloqueadores de alfa adrenérgicos	22.7	42.1	Betabloqueantes	81.8	68.4	Diuréticos	100	100	Número de medicaciones antihipertensivas -media (SD)	4.9 (1.5)	4.9 (1.8)	<p><b>Efectividad</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">6 meses</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Denervación (n=22)</th> <th>Control (n=19)</th> <th>Entre grupos (media (IC95%))</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24 h - diferencia media (SD)</td> <td>-7.5 (12.0)</td> <td>-1.4 (0..)</td> <td>-6.2 (-13.2 a 0.9)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24 h - diferencia media (SD)</td> <td>-4.2 (7.4)</td> <td>-0.4 (6.7)</td> <td>-3.8 (-8.3 a 0.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Seguridad</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aumento del 50% en la eGFR</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	6 meses					Denervación (n=22)	Control (n=19)	Entre grupos (media (IC95%))	PAS ambulatoria 24 h - diferencia media (SD)	-7.5 (12.0)	-1.4 (0..)	-6.2 (-13.2 a 0.9)	PAD ambulatoria 24 h - diferencia media (SD)	-4.2 (7.4)	-0.4 (6.7)	-3.8 (-8.3 a 0.6)		Denervación	Control	Aumento del 50% en la eGFR	1	0	<p>Se produjo una reducción significativa de la PA en los sujetos aleatorizados al grupo denervación renal. No se observaron reducciones significativas en la PA en los controles.</p>
	Denervación	Control																																																																																				
Edad- media (SD)	59.5 (11.9)	56.0 (13.0)																																																																																				
Hombres	15 (68.2%)	16 (84.2%)																																																																																				
DM2	8 (36.4%)	12 (63.2%)																																																																																				
Consumo de tabaco	7 (31.8%)	6 (31.6%)																																																																																				
Hipercolesterolemia	6 (27.3%)	7 (36.8%)																																																																																				
ACV previo	3 (13.6%)	4 (21.2%)																																																																																				
Apnea del sueño	2 (9.1%)	2 (10.5%)																																																																																				
Insuficiencia renal	1 (4.5%)	3 (15.8%)																																																																																				
Hospitalización por crisis hipertensiva	0 (0%)	5.3 (1%)																																																																																				
	Denervación	Control																																																																																				
PAS ambulatoria 24h	164.7 (18.3)	163.3 (17.2)																																																																																				
	Denervación	Control																																																																																				
Inhibidores de la encima convertidora de angiotensina	9.1	15.8																																																																																				
Bloqueantes del receptor de la angiotensina	100	94.7																																																																																				
Antagonista de la aldosterona	45.5	36.8																																																																																				
Bloqueadores de alfa adrenérgicos	22.7	42.1																																																																																				
Betabloqueantes	81.8	68.4																																																																																				
Diuréticos	100	100																																																																																				
Número de medicaciones antihipertensivas -media (SD)	4.9 (1.5)	4.9 (1.8)																																																																																				
6 meses																																																																																						
	Denervación (n=22)	Control (n=19)	Entre grupos (media (IC95%))																																																																																			
PAS ambulatoria 24 h - diferencia media (SD)	-7.5 (12.0)	-1.4 (0..)	-6.2 (-13.2 a 0.9)																																																																																			
PAD ambulatoria 24 h - diferencia media (SD)	-4.2 (7.4)	-0.4 (6.7)	-3.8 (-8.3 a 0.6)																																																																																			
	Denervación	Control																																																																																				
Aumento del 50% en la eGFR	1	0																																																																																				

Ensayo clínico	Características del ensayo	Características de la población	Resultados	Conclusión																																																																																																																																															
<b>INSPIRED (82) 2017</b> <b>Bélgica</b> <b>NCT01505010</b>	<p><b>Diseño del ensayo:</b> Ensayo clínico controlado, aleatorizado, paralelo.</p> <p><b>Tamaño muestral:</b> 25 pacientes elegibles, 17 aleatorizados (8 en el grupo denervación y 9 en el grupo control)</p> <p><b>Intervención:</b> Denervación renal mediante radiofrecuencia (EnligHTN, sistema multielectrodo, 8-12 ablaciones por arteria renal) y tratamiento antihipertensivo de base.</p> <p><b>Comparador:</b> Tratamiento antihipertensivo de base.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> &lt;70 años con HTA-R (PAS en consulta <math>\geq 160</math> mmHg a pesar de tratamiento optimizado con 3 o más antihipertensivos durante al menos 6 semanas antes de la aleatorización).</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> eGFR&lt;45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, embarazo, HTA secundaria, anatomía subóptima de las arterias renales (diámetro &lt;4 mm o longitud &lt;20 mm), estenosis de la arteria renal <math>\geq 50</math>, stent en arteria renal, un solo riñón funcional, HTA aislada, IMC<math>\geq 40</math> kg/m<sup>2</sup>, diabetes mellitus no controlada, eventos cardiovasculares significativos en los 6 meses previos, enfermedad grave, abuso de cualquier sustancia incluido el alcohol, enfermedad psiquiátrica, en lista de espera para cirugía.</p> <p><b>Aleatorización:</b> función aleatoria computarizada con restricción de tamaño de bloque, estratificado por centro y edad.</p> <p><b>Enmascaramiento:</b> No</p> <p><b>Variables de resultado:</b> PAS ambulatoria 24h, cambio en eGFR, proporción de pacientes con PA controlada, seguridad de la intervención, estenosis de la arteria renal &gt;60%, disminución en eGFR<math>\geq 25\%</math>, eventos cardiovasculares, calidad de vida (EQ-5D-5L).</p> <p><b>Seguimiento:</b> 6 meses</p> <p><b>Pérdidas de seguimiento y abandono:</b> 2 pérdidas en el grupo denervación (una pérdida en el seguimiento, una por displasia fibromuscular)</p> <p><b>Financiación:</b> Unión Europea, Ministry of the Flemish Community, Studies Coordinating Center in Leuven. Daiichi-Sankyo proporcionó medicación antihipertensiva.</p>	<p><b>Número de pacientes aleatorizados/analizados:</b> 17/15 (6 en el grupo denervación, 9 en el grupo control)</p> <p><u>Características sociodemográficas y clínicas-n (%)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad- media (SD)</td> <td>48.4 (10.8)</td> <td>47.9 (8.8)</td> </tr> <tr> <td>Hombres</td> <td>3 (60.0%)</td> <td>4 (44.4%)</td> </tr> <tr> <td>Fumadores</td> <td>54 (66.7%)</td> <td>1 (11.1%)</td> </tr> <tr> <td>DM2</td> <td>0</td> <td>3 (33.3%)</td> </tr> <tr> <td>Hipercolesterolemia</td> <td>4 (66.7%)</td> <td>4 (44.4%)</td> </tr> <tr> <td>eGFR- media (SD)</td> <td>93.5 (12.4)</td> <td>80.1 (23.9)</td> </tr> <tr> <td>Creatinina sérica-media (SD)</td> <td>0.87 (0.22)</td> <td>1.00 (0.32)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Presión arterial al inicio- media (SD)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24 h</td> <td>161.3 (14.5)</td> <td>157.6 (20.7)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24 h</td> <td>100.9 (9.4)</td> <td>95.4 (9.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Tratamiento antihipertensivo al inicio-%</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bloqueantes del receptor de la angiotensina</td> <td>6 (100%)</td> <td>9 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Betabloqueantes</td> <td>4 (66.7%)</td> <td>7 (77.8%)</td> </tr> <tr> <td>Diuréticos</td> <td>6 (100%)</td> <td>7 (77.8%)</td> </tr> <tr> <td>Bloqueador de los canales del calcio</td> <td>6 (100%)</td> <td>8 (88.9%)</td> </tr> <tr> <td>Número de medicaciones antihipertensivas-media (SD)</td> <td>4.0 (3.0-5.0)</td> <td>4.0 (3.0-5.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Calidad de vida- % de personas que tenían problemas en cada ámbito.</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Problemas relacionados con:</th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Movilidad</td> <td>67</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>Autocuidado</td> <td>17</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>Actividad diaria</td> <td>83</td> <td>67</td> </tr> <tr> <td>Dolor o disconfort</td> <td>83</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>Ansiedad/depresión</td> <td>50</td> <td>67</td> </tr> <tr> <td>Escala analógica visual - media (SD)*</td> <td>64.2 (21.5)</td> <td>53.9 (28.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Autoevaluación de salud (de 0 a 100 puntos)</p>		Denervación	Control	Edad- media (SD)	48.4 (10.8)	47.9 (8.8)	Hombres	3 (60.0%)	4 (44.4%)	Fumadores	54 (66.7%)	1 (11.1%)	DM2	0	3 (33.3%)	Hipercolesterolemia	4 (66.7%)	4 (44.4%)	eGFR- media (SD)	93.5 (12.4)	80.1 (23.9)	Creatinina sérica-media (SD)	0.87 (0.22)	1.00 (0.32)		Denervación	Control	PAS ambulatoria 24 h	161.3 (14.5)	157.6 (20.7)	PAD ambulatoria 24 h	100.9 (9.4)	95.4 (9.6)		Denervación	Control	Bloqueantes del receptor de la angiotensina	6 (100%)	9 (100%)	Betabloqueantes	4 (66.7%)	7 (77.8%)	Diuréticos	6 (100%)	7 (77.8%)	Bloqueador de los canales del calcio	6 (100%)	8 (88.9%)	Número de medicaciones antihipertensivas-media (SD)	4.0 (3.0-5.0)	4.0 (3.0-5.0)	Problemas relacionados con:	Denervación	Control	Movilidad	67	44	Autocuidado	17	22	Actividad diaria	83	67	Dolor o disconfort	83	78	Ansiedad/depresión	50	67	Escala analógica visual - media (SD)*	64.2 (21.5)	53.9 (28.5)	<p><b>Efectividad</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">6 meses</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Denervación (n=6)</th> <th>Control (n=9)</th> <th>Entre grupos (media (IC95%))</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24h - diferencia media (IC95%)</td> <td>-21.7 (-33.4 a -9.9)</td> <td>0.7 (-12.0 a 13.4)</td> <td>22.4 (5,6 a 39,1)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24h - diferencia media (IC95%)</td> <td>-12.8 (-23.1 a -2.4)</td> <td>0,3 (-8.8 a 9.4)</td> <td>13.1 (0.4 a 25.7)</td> </tr> <tr> <td>Creatinina sérica - media (SD)</td> <td>0.86 (0.24)</td> <td>0.99 (0.35)</td> <td>-0.02 (-0,13 a 0,09)</td> </tr> <tr> <td>eGFR - media (SD)</td> <td>92.4 (15.9)</td> <td>81.6 (24.1)</td> <td>2.5 (-7.0 a 12.1)</td> </tr> <tr> <td>Número de antihipertensivos - mediana (rango)</td> <td>3.0 (2.0-4.0)</td> <td>4.0 (4.0-6.0)</td> <td>1.7 (0.1-3.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Calidad de vida (%)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Problemas relacionados con:</th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> <th>Diferencia entre grupos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Movilidad</td> <td>50</td> <td>44</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Autocuidado</td> <td>17</td> <td>22</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Actividad diaria</td> <td>67</td> <td>44</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dolor o disconfort</td> <td>84</td> <td>89</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ansiedad/depresión</td> <td>50</td> <td>54</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Escala analógica visual - media (SD)*</td> <td>75.0 (14.1)</td> <td>53.8 (22.3)</td> <td>13.6 (-7.4 a 34.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Autoevaluación de salud (de 0 a 100 puntos)</p> <p><b>Seguridad</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Irregularidades leves en la arteria renal</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Síncope tras denervación</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Caída accidental</td> <td>1</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Espasmos renales</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	6 meses					Denervación (n=6)	Control (n=9)	Entre grupos (media (IC95%))	PAS ambulatoria 24h - diferencia media (IC95%)	-21.7 (-33.4 a -9.9)	0.7 (-12.0 a 13.4)	22.4 (5,6 a 39,1)	PAD ambulatoria 24h - diferencia media (IC95%)	-12.8 (-23.1 a -2.4)	0,3 (-8.8 a 9.4)	13.1 (0.4 a 25.7)	Creatinina sérica - media (SD)	0.86 (0.24)	0.99 (0.35)	-0.02 (-0,13 a 0,09)	eGFR - media (SD)	92.4 (15.9)	81.6 (24.1)	2.5 (-7.0 a 12.1)	Número de antihipertensivos - mediana (rango)	3.0 (2.0-4.0)	4.0 (4.0-6.0)	1.7 (0.1-3.3)	Problemas relacionados con:	Denervación	Control	Diferencia entre grupos	Movilidad	50	44		Autocuidado	17	22		Actividad diaria	67	44		Dolor o disconfort	84	89		Ansiedad/depresión	50	54		Escala analógica visual - media (SD)*	75.0 (14.1)	53.8 (22.3)	13.6 (-7.4 a 34.6)		Denervación	Control	Irregularidades leves en la arteria renal	1	0	Síncope tras denervación	1	0	Caída accidental	1	3	Espasmos renales	4	0	<p>La diferencia entre grupos en el cambio de PA no fue estadísticamente significativa. La adherencia al tratamiento y la calidad de vida fueron similares entre grupos.</p>
	Denervación	Control																																																																																																																																																	
Edad- media (SD)	48.4 (10.8)	47.9 (8.8)																																																																																																																																																	
Hombres	3 (60.0%)	4 (44.4%)																																																																																																																																																	
Fumadores	54 (66.7%)	1 (11.1%)																																																																																																																																																	
DM2	0	3 (33.3%)																																																																																																																																																	
Hipercolesterolemia	4 (66.7%)	4 (44.4%)																																																																																																																																																	
eGFR- media (SD)	93.5 (12.4)	80.1 (23.9)																																																																																																																																																	
Creatinina sérica-media (SD)	0.87 (0.22)	1.00 (0.32)																																																																																																																																																	
	Denervación	Control																																																																																																																																																	
PAS ambulatoria 24 h	161.3 (14.5)	157.6 (20.7)																																																																																																																																																	
PAD ambulatoria 24 h	100.9 (9.4)	95.4 (9.6)																																																																																																																																																	
	Denervación	Control																																																																																																																																																	
Bloqueantes del receptor de la angiotensina	6 (100%)	9 (100%)																																																																																																																																																	
Betabloqueantes	4 (66.7%)	7 (77.8%)																																																																																																																																																	
Diuréticos	6 (100%)	7 (77.8%)																																																																																																																																																	
Bloqueador de los canales del calcio	6 (100%)	8 (88.9%)																																																																																																																																																	
Número de medicaciones antihipertensivas-media (SD)	4.0 (3.0-5.0)	4.0 (3.0-5.0)																																																																																																																																																	
Problemas relacionados con:	Denervación	Control																																																																																																																																																	
Movilidad	67	44																																																																																																																																																	
Autocuidado	17	22																																																																																																																																																	
Actividad diaria	83	67																																																																																																																																																	
Dolor o disconfort	83	78																																																																																																																																																	
Ansiedad/depresión	50	67																																																																																																																																																	
Escala analógica visual - media (SD)*	64.2 (21.5)	53.9 (28.5)																																																																																																																																																	
6 meses																																																																																																																																																			
	Denervación (n=6)	Control (n=9)	Entre grupos (media (IC95%))																																																																																																																																																
PAS ambulatoria 24h - diferencia media (IC95%)	-21.7 (-33.4 a -9.9)	0.7 (-12.0 a 13.4)	22.4 (5,6 a 39,1)																																																																																																																																																
PAD ambulatoria 24h - diferencia media (IC95%)	-12.8 (-23.1 a -2.4)	0,3 (-8.8 a 9.4)	13.1 (0.4 a 25.7)																																																																																																																																																
Creatinina sérica - media (SD)	0.86 (0.24)	0.99 (0.35)	-0.02 (-0,13 a 0,09)																																																																																																																																																
eGFR - media (SD)	92.4 (15.9)	81.6 (24.1)	2.5 (-7.0 a 12.1)																																																																																																																																																
Número de antihipertensivos - mediana (rango)	3.0 (2.0-4.0)	4.0 (4.0-6.0)	1.7 (0.1-3.3)																																																																																																																																																
Problemas relacionados con:	Denervación	Control	Diferencia entre grupos																																																																																																																																																
Movilidad	50	44																																																																																																																																																	
Autocuidado	17	22																																																																																																																																																	
Actividad diaria	67	44																																																																																																																																																	
Dolor o disconfort	84	89																																																																																																																																																	
Ansiedad/depresión	50	54																																																																																																																																																	
Escala analógica visual - media (SD)*	75.0 (14.1)	53.8 (22.3)	13.6 (-7.4 a 34.6)																																																																																																																																																
	Denervación	Control																																																																																																																																																	
Irregularidades leves en la arteria renal	1	0																																																																																																																																																	
Síncope tras denervación	1	0																																																																																																																																																	
Caída accidental	1	3																																																																																																																																																	
Espasmos renales	4	0																																																																																																																																																	

Ensayo clínico	Características del ensayo	Características de la población	Resultados	Conclusión																																																																																																																																				
<b>OSLO RDN (73, 74, 80) 2014</b> <b>Noruega</b> <b>NCT01673516</b>	<p><b>Diseño del ensayo:</b> Ensayo clínico controlado, aleatorizado, paralelo.</p> <p><b>Tamaño muestral:</b> 20 pacientes aleatorizados (10 pacientes en el grupo denervación y 10 pacientes en el grupo control)</p> <p><b>Intervención:</b> Denervación renal mediante radiofrecuencia (Symplicity catheter system, 6-11 ablaciones por arteria renal) y tratamiento antihipertensivo de base (hasta los 12 meses, a los pacientes que seguían con HTA-R se les optimizó el tratamiento).</p> <p><b>Comparador:</b> Optimización del tratamiento antihipertensivo.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> 18-80 años con HTA-R (PAS en consulta <math>\geq</math>140 mmHg a pesar de tratamiento con 3 o más antihipertensivos).</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> HTA secundaria o espuria, hiperaldosteronismo primario sin tratamiento, eGFR&lt;45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, razón albúmina/creatinina en orina &gt;50 mg/mmol, diabetes mellitus tipo 1, estenosis de válvula cardíaca, infarto de miocardio, angina inestable o ACV en los 6 meses previos, anormalidad de la arteria renal anatómica y hemodinámicamente significativa o estenosis &gt;50% o intervención renal previa, HT pulmonar primaria, feocromocitoma, enfermedad de Cushing, coartación de la aorta, hipertiroidismo o hiperparatiroidismo.</p> <p><b>Aleatorización:</b> lista de bloques permutados.</p> <p><b>Enmascaramiento:</b> No</p> <p><b>Variables de resultado:</b> PA ambulatoria 24 h, PA en consulta, PA diurna, normalización de los valores hemodinámicos, eventos adversos.</p> <p><b>Seguimiento:</b> 7 años</p> <p><b>Pérdidas de seguimiento y abandono:</b> 1 pérdida en el grupo denervación por enfermedad de Conn.</p> <p><b>Financiación:</b> The South-Eastern Norway Regional Health Authority. Honorarios y financiación recibida anteriormente por los autores de parte de Medtronic, Hemo Sapiens, Mercj Sharpe, St. Jude, Boston Scientific SE, AstraZeneca, Bayer, Dome, Takeda, Amgen, Pronova, Novartis.</p>	<p><b>Número de pacientes aleatorizados/analizados:</b> 20/19 (9 en el grupo denervación, 10 en el grupo control)</p> <p><u>Características sociodemográficas y clínicas-n (%)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad - media (SD)</td> <td>57.0 (10.9)</td> <td>62.7 (5.1)</td> </tr> <tr> <td>Hombres</td> <td>7 (78%)</td> <td>10 (100%)</td> </tr> <tr> <td>DM2</td> <td>(22%)</td> <td>(30%)</td> </tr> <tr> <td>Hipercolesterolemia</td> <td>(22%)</td> <td>(40%)</td> </tr> <tr> <td>Enfermedad cardíaca</td> <td>(11%)</td> <td>(60%)</td> </tr> <tr> <td>ACV previo</td> <td>(11%)</td> <td>(10%)</td> </tr> <tr> <td>eGFR - media (SD)</td> <td>90.1 (10.0)</td> <td>89.1 (6.6)</td> </tr> <tr> <td>Creatinina sérica - media (SD)</td> <td>91.6 (6.7)</td> <td>88.9 (12.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Presión arterial al inicio- media (SD)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24h</td> <td>149 (9.3)</td> <td>151 (11.7)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24h</td> <td>89 (7.2)</td> <td>85 (6.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Tratamiento antihipertensivo al inicio-%</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bloqueantes de receptor de angiotensina II</td> <td>100</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>Inhibidores de la encima convertidora de la angiotensina</td> <td>33</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>Alfa-bloqueantes</td> <td>56</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>Simpaticolíticos de actuación central</td> <td>56</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Vasodilatadores</td> <td>0</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>Diuréticos</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Antagonistas de la aldosterona</td> <td>33</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>Inhibidores directos de la renina</td> <td>22</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Otros diuréticos</td> <td>11</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Número de medicaciones antihipertensivas - media (SD)</td> <td>6.0 (2.1)</td> <td>5.0 (1.4)</td> </tr> </tbody> </table>		Denervación	Control	Edad - media (SD)	57.0 (10.9)	62.7 (5.1)	Hombres	7 (78%)	10 (100%)	DM2	(22%)	(30%)	Hipercolesterolemia	(22%)	(40%)	Enfermedad cardíaca	(11%)	(60%)	ACV previo	(11%)	(10%)	eGFR - media (SD)	90.1 (10.0)	89.1 (6.6)	Creatinina sérica - media (SD)	91.6 (6.7)	88.9 (12.2)		Denervación	Control	PAS ambulatoria 24h	149 (9.3)	151 (11.7)	PAD ambulatoria 24h	89 (7.2)	85 (6.5)		Denervación	Control	Bloqueantes de receptor de angiotensina II	100	70	Inhibidores de la encima convertidora de la angiotensina	33	30	Alfa-bloqueantes	56	20	Simpaticolíticos de actuación central	56	40	Vasodilatadores	0	20	Diuréticos	100	100	Antagonistas de la aldosterona	33	60	Inhibidores directos de la renina	22	0	Otros diuréticos	11	0	Número de medicaciones antihipertensivas - media (SD)	6.0 (2.1)	5.0 (1.4)	<p><b>Efectividad</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">6 meses</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Denervación (n=9)</th> <th>Control (n=10)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24h - media (SD)</td> <td>139 (10.5)</td> <td>130 (11.6)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24h - media (SD)</td> <td>83 (3.4)</td> <td>74 (6.7)</td> </tr> <tr> <td>Creatinina sérica - media (SD)</td> <td>92.0 (12.3)</td> <td>101.0 (22.0)</td> </tr> <tr> <td>eGFR - media (SD)</td> <td>90.4 (11.5)</td> <td>85.0 (9.4)</td> </tr> <tr> <td>Número de antihipertensivos - media (SD)</td> <td>5.9 (2.3)</td> <td>6.0 (1.4)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">36 meses</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Denervación (n=9)</th> <th>Control (n=10)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24h - media (SD)</td> <td>137 (13.4)</td> <td>132 (14.8)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24h - media (SD)</td> <td>81 (10.5)</td> <td>77 (6.0)</td> </tr> <tr> <td>Creatinina sérica - media (SD)</td> <td>89.8 (12.6)</td> <td>93.7 (20.8)</td> </tr> <tr> <td>eGFR - media (SD)</td> <td>91.3 (10.7)</td> <td>87.8 (8.4)</td> </tr> <tr> <td>Número de antihipertensivos - media (SD)</td> <td>5.1 (2.0)</td> <td>5.4 (1.5)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">7 años</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Denervación (n=9)</th> <th>Control (n=10)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24h</td> <td>140 (13.4)</td> <td>133 (13.8)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24h</td> <td>83 (9.6)</td> <td>78 (7.2)</td> </tr> <tr> <td>Creatinina sérica</td> <td>87.4 (11.7)</td> <td>105.8 (36.5)</td> </tr> <tr> <td>eGFR</td> <td>76.3 (14.2)</td> <td>66.9 (22.3)</td> </tr> <tr> <td>Número de antihipertensivos</td> <td>3.9 (2.3)</td> <td>4.7 (1.5)</td> </tr> </tbody> </table>	6 meses				Denervación (n=9)	Control (n=10)	PAS ambulatoria 24h - media (SD)	139 (10.5)	130 (11.6)	PAD ambulatoria 24h - media (SD)	83 (3.4)	74 (6.7)	Creatinina sérica - media (SD)	92.0 (12.3)	101.0 (22.0)	eGFR - media (SD)	90.4 (11.5)	85.0 (9.4)	Número de antihipertensivos - media (SD)	5.9 (2.3)	6.0 (1.4)	36 meses				Denervación (n=9)	Control (n=10)	PAS ambulatoria 24h - media (SD)	137 (13.4)	132 (14.8)	PAD ambulatoria 24h - media (SD)	81 (10.5)	77 (6.0)	Creatinina sérica - media (SD)	89.8 (12.6)	93.7 (20.8)	eGFR - media (SD)	91.3 (10.7)	87.8 (8.4)	Número de antihipertensivos - media (SD)	5.1 (2.0)	5.4 (1.5)	7 años				Denervación (n=9)	Control (n=10)	PAS ambulatoria 24h	140 (13.4)	133 (13.8)	PAD ambulatoria 24h	83 (9.6)	78 (7.2)	Creatinina sérica	87.4 (11.7)	105.8 (36.5)	eGFR	76.3 (14.2)	66.9 (22.3)	Número de antihipertensivos	3.9 (2.3)	4.7 (1.5)	<p>No se produjeron complicaciones a corto ni a largo plazo asociadas a la denervación renal. La denervación renal no parece arrojar resultados superiores en comparación con la optimización del tratamiento antihipertensivo, sobre todo teniendo en cuenta que a 7/9 pacientes del grupo denervación les optimizaron el tratamiento tras un año por la falta de efecto de la denervación.</p>
			Denervación	Control																																																																																																																																				
		Edad - media (SD)	57.0 (10.9)	62.7 (5.1)																																																																																																																																				
		Hombres	7 (78%)	10 (100%)																																																																																																																																				
		DM2	(22%)	(30%)																																																																																																																																				
		Hipercolesterolemia	(22%)	(40%)																																																																																																																																				
		Enfermedad cardíaca	(11%)	(60%)																																																																																																																																				
		ACV previo	(11%)	(10%)																																																																																																																																				
		eGFR - media (SD)	90.1 (10.0)	89.1 (6.6)																																																																																																																																				
		Creatinina sérica - media (SD)	91.6 (6.7)	88.9 (12.2)																																																																																																																																				
			Denervación	Control																																																																																																																																				
		PAS ambulatoria 24h	149 (9.3)	151 (11.7)																																																																																																																																				
		PAD ambulatoria 24h	89 (7.2)	85 (6.5)																																																																																																																																				
			Denervación	Control																																																																																																																																				
		Bloqueantes de receptor de angiotensina II	100	70																																																																																																																																				
		Inhibidores de la encima convertidora de la angiotensina	33	30																																																																																																																																				
		Alfa-bloqueantes	56	20																																																																																																																																				
		Simpaticolíticos de actuación central	56	40																																																																																																																																				
Vasodilatadores	0	20																																																																																																																																						
Diuréticos	100	100																																																																																																																																						
Antagonistas de la aldosterona	33	60																																																																																																																																						
Inhibidores directos de la renina	22	0																																																																																																																																						
Otros diuréticos	11	0																																																																																																																																						
Número de medicaciones antihipertensivas - media (SD)	6.0 (2.1)	5.0 (1.4)																																																																																																																																						
6 meses																																																																																																																																								
	Denervación (n=9)	Control (n=10)																																																																																																																																						
PAS ambulatoria 24h - media (SD)	139 (10.5)	130 (11.6)																																																																																																																																						
PAD ambulatoria 24h - media (SD)	83 (3.4)	74 (6.7)																																																																																																																																						
Creatinina sérica - media (SD)	92.0 (12.3)	101.0 (22.0)																																																																																																																																						
eGFR - media (SD)	90.4 (11.5)	85.0 (9.4)																																																																																																																																						
Número de antihipertensivos - media (SD)	5.9 (2.3)	6.0 (1.4)																																																																																																																																						
36 meses																																																																																																																																								
	Denervación (n=9)	Control (n=10)																																																																																																																																						
PAS ambulatoria 24h - media (SD)	137 (13.4)	132 (14.8)																																																																																																																																						
PAD ambulatoria 24h - media (SD)	81 (10.5)	77 (6.0)																																																																																																																																						
Creatinina sérica - media (SD)	89.8 (12.6)	93.7 (20.8)																																																																																																																																						
eGFR - media (SD)	91.3 (10.7)	87.8 (8.4)																																																																																																																																						
Número de antihipertensivos - media (SD)	5.1 (2.0)	5.4 (1.5)																																																																																																																																						
7 años																																																																																																																																								
	Denervación (n=9)	Control (n=10)																																																																																																																																						
PAS ambulatoria 24h	140 (13.4)	133 (13.8)																																																																																																																																						
PAD ambulatoria 24h	83 (9.6)	78 (7.2)																																																																																																																																						
Creatinina sérica	87.4 (11.7)	105.8 (36.5)																																																																																																																																						
eGFR	76.3 (14.2)	66.9 (22.3)																																																																																																																																						
Número de antihipertensivos	3.9 (2.3)	4.7 (1.5)																																																																																																																																						

Ensayo clínico	Características del ensayo	Características de la población	Resultados	Conclusión																																																									
			<p><b>Seguridad</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Eventos Adversos de la intervención</b></td> </tr> <tr> <td>Hematomas moderados-graves en el lugar de punción</td> <td>4</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Bradicardia</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Eventos Adversos generales</b></td> </tr> <tr> <td>Hipotensión sintomática</td> <td>1</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Disfunción sexual</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Embolismo pulmonar</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Hipotensión ortostática</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Espasmos de la arteria coronaria</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Melanoma maligno</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Infarto de miocardio</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Traumatismo craneoencefálico</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Claudicación</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Hiperplasia benigna de próstata</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Apnea del sueño</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Hiperaldosteronismo primario</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Fibrilación auricular</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Muerte</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>		Denervación	Control	<b>Eventos Adversos de la intervención</b>			Hematomas moderados-graves en el lugar de punción	4	-	Bradicardia	1	-	<b>Eventos Adversos generales</b>			Hipotensión sintomática	1	4	Disfunción sexual	2	0	Embolismo pulmonar	0	1	Hipotensión ortostática	1	0	Espasmos de la arteria coronaria	1	0	Melanoma maligno	1	0	Infarto de miocardio	1	0	Traumatismo craneoencefálico	0	1	Claudicación	0	1	Hiperplasia benigna de próstata	0	2	Apnea del sueño	0	1	Hiperaldosteronismo primario	0	1	Fibrilación auricular	0	2	Muerte	0	1	
	Denervación	Control																																																											
<b>Eventos Adversos de la intervención</b>																																																													
Hematomas moderados-graves en el lugar de punción	4	-																																																											
Bradicardia	1	-																																																											
<b>Eventos Adversos generales</b>																																																													
Hipotensión sintomática	1	4																																																											
Disfunción sexual	2	0																																																											
Embolismo pulmonar	0	1																																																											
Hipotensión ortostática	1	0																																																											
Espasmos de la arteria coronaria	1	0																																																											
Melanoma maligno	1	0																																																											
Infarto de miocardio	1	0																																																											
Traumatismo craneoencefálico	0	1																																																											
Claudicación	0	1																																																											
Hiperplasia benigna de próstata	0	2																																																											
Apnea del sueño	0	1																																																											
Hiperaldosteronismo primario	0	1																																																											
Fibrilación auricular	0	2																																																											
Muerte	0	1																																																											

Ensayo clínico	Características del ensayo	Características de la población	Resultados	Conclusión																																																																												
<b>Prague-15 (90-92)</b> <b>2015</b> <b>República Checa</b> <b>NCT01560312</b>	<p><b>Diseño del ensayo:</b> Ensayo clínico controlado, aleatorizado, paralelo.</p> <p><b>Tamaño muestral:</b> 106 pacientes aleatorizados (52 al grupo denervación, 54 al grupo control)</p> <p><b>Intervención:</b> Denervación renal mediante radiofrecuencia (Symplicity catheter system, 4-6 ablaciones por arteria renal) y tratamiento antihipertensivo optimizado.</p> <p><b>Comparador:</b> Intensificación del tratamiento antihipertensivo, incluyendo espironolactona.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> ≥18 años con HTA-R (PAS en consulta &gt;140 mmHg a pesar de tratamiento con 3 o más antihipertensivos).</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> HTA secundaria, no adherencia al tratamiento, presencia de alguna enfermedad renal crónica (creatinina sérica &gt;200 micromol/L), embarazo, historia previa de infarto de miocardio o ACV en los últimos 6 meses, estenosis severa de la válvula cardíaca, anomalía anatómica de las arterias renales (aneurisma, diámetro &lt;4 mm, longitud &lt;20 mm), riesgo de hemorragia incrementado (trombocitopenia &lt;50.000 plaquetas/microL y INR &gt;1,5)</p> <p><b>Aleatorización:</b> 1:1</p> <p><b>Enmascaramiento:</b> No</p> <p><b>VARIABLES DE RESULTADO:</b> PA ambulatoria 24h, PA en consulta, número medio de medicaciones antihipertensivas, función renal (creatinina sérica, aclaramiento de la creatinina)</p> <p><b>Seguimiento:</b> 24 meses</p> <p><b>Pérdidas de seguimiento y abandono:</b> 20 pérdidas, 10 del grupo denervación y 10 del grupo control.</p> <p><b>Financiación:</b> Proyectos de investigación Charles University, Ministerio de Sanidad de la República Checa.</p>	<p><b>Número de pacientes aleatorizados/analizados:</b> 106/86 (42 en el grupo denervación, 44 en el grupo control a los 2 años)</p> <p><u>Características sociodemográficas y clínicas-n (%)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad - media (SD)</td> <td>56 (12)</td> <td>59 (9)</td> </tr> <tr> <td>Hombres</td> <td>40 (77%)</td> <td>34 (36%)</td> </tr> <tr> <td>Fumadores</td> <td>8 (15%)</td> <td>8 (15%)</td> </tr> <tr> <td>DM2</td> <td>12 (22%)</td> <td>9 (17%)</td> </tr> <tr> <td>Enfermedad cardíaca</td> <td>3 (6%)</td> <td>4 (7%)</td> </tr> <tr> <td>Creatinina sérica-mediana (rango)</td> <td>87 (78-97)</td> <td>84 (72-94)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Presión arterial al inicio- media (SD)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24h</td> <td>149 (12)</td> <td>147 (13)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24h</td> <td>86 (10)</td> <td>84 (10)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tratamiento antihipertensivo al inicio-%</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Número de medicaciones antihipertensivas</td> <td>5.1 (1.2)</td> <td>5.4 (1.2)</td> </tr> </tbody> </table>		Denervación	Control	Edad - media (SD)	56 (12)	59 (9)	Hombres	40 (77%)	34 (36%)	Fumadores	8 (15%)	8 (15%)	DM2	12 (22%)	9 (17%)	Enfermedad cardíaca	3 (6%)	4 (7%)	Creatinina sérica-mediana (rango)	87 (78-97)	84 (72-94)		Denervación	Control	PAS ambulatoria 24h	149 (12)	147 (13)	PAD ambulatoria 24h	86 (10)	84 (10)		Denervación	Control	Número de medicaciones antihipertensivas	5.1 (1.2)	5.4 (1.2)	<p><b>Efectividad</b></p> <p><b>6 meses</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación (n=52)</th> <th>Control (n=54)</th> <th>Entre grupos (media (IC95%))</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24h - diferencia media (IC95%)</td> <td>-8.6 (-11.8 a -5.3)</td> <td>-14.3 (-19.7 a -8.9)</td> <td>1.9 (-5.2 a 9)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24h - diferencia media (IC95%)</td> <td>-5.7 (-7.9 a -3.4)</td> <td>-4.5 (-6.8 a -2.3)</td> <td>-0.5 (-6.1 a 5.2)</td> </tr> <tr> <td>Creatinina sérica - diferencia media (IC95%)</td> <td>-0.4 (-3.1 a 2.3)</td> <td>5.3 (0.1 a 10.5)</td> <td>-5.7 (-11.6 a 0.2)</td> </tr> <tr> <td>Número de antihipertensivos - diferencia media (IC95%)</td> <td>-0.02 (-0.2 a 0.1)</td> <td>0.3 (0.2 a 0.5)</td> <td>-0.3 (-0.6 a -0.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>12 meses</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación (n=51)</th> <th>Control (n=50)</th> <th>Entre grupos (media (IC95%))</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24h- diferencia media (IC95%)</td> <td>-6.4 (-10.1 a -2.7)</td> <td>-8.2 (-13.2 a -3.3)</td> <td>1.9 (-4.2 a 8.0)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24h- diferencia media (IC95%)</td> <td>-5.6 (-7.8 a -3.3)</td> <td>-6.0 (-8.8 a -3.2)</td> <td>0.4 (-3.1 a 4.0)</td> </tr> <tr> <td>Creatinina sérica-diferencia media (IC95%)</td> <td>-1.6 (-4.6 a 1.3)</td> <td>6.1 (-0.8 a 13)</td> <td>-7.8 (-15 a -0.4)</td> </tr> <tr> <td>Número de antihipertensivos-diferencia media (IC95%)</td> <td>0.1 (-0.06 a 0.3)</td> <td>0.2 (-0.2 a 0.6)</td> <td>-0.1 (-0.5 a 0.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Se ofrece crossover para ambos grupos tras los 12 meses.</p>		Denervación (n=52)	Control (n=54)	Entre grupos (media (IC95%))	PAS ambulatoria 24h - diferencia media (IC95%)	-8.6 (-11.8 a -5.3)	-14.3 (-19.7 a -8.9)	1.9 (-5.2 a 9)	PAD ambulatoria 24h - diferencia media (IC95%)	-5.7 (-7.9 a -3.4)	-4.5 (-6.8 a -2.3)	-0.5 (-6.1 a 5.2)	Creatinina sérica - diferencia media (IC95%)	-0.4 (-3.1 a 2.3)	5.3 (0.1 a 10.5)	-5.7 (-11.6 a 0.2)	Número de antihipertensivos - diferencia media (IC95%)	-0.02 (-0.2 a 0.1)	0.3 (0.2 a 0.5)	-0.3 (-0.6 a -0.1)		Denervación (n=51)	Control (n=50)	Entre grupos (media (IC95%))	PAS ambulatoria 24h- diferencia media (IC95%)	-6.4 (-10.1 a -2.7)	-8.2 (-13.2 a -3.3)	1.9 (-4.2 a 8.0)	PAD ambulatoria 24h- diferencia media (IC95%)	-5.6 (-7.8 a -3.3)	-6.0 (-8.8 a -3.2)	0.4 (-3.1 a 4.0)	Creatinina sérica-diferencia media (IC95%)	-1.6 (-4.6 a 1.3)	6.1 (-0.8 a 13)	-7.8 (-15 a -0.4)	Número de antihipertensivos-diferencia media (IC95%)	0.1 (-0.06 a 0.3)	0.2 (-0.2 a 0.6)	-0.1 (-0.5 a 0.3)	<p>Tras dos años de seguimiento, la adición de espironolactona al tratamiento para ser más efectivo en la reducción de la PA que la denervación renal.</p>
	Denervación	Control																																																																														
Edad - media (SD)	56 (12)	59 (9)																																																																														
Hombres	40 (77%)	34 (36%)																																																																														
Fumadores	8 (15%)	8 (15%)																																																																														
DM2	12 (22%)	9 (17%)																																																																														
Enfermedad cardíaca	3 (6%)	4 (7%)																																																																														
Creatinina sérica-mediana (rango)	87 (78-97)	84 (72-94)																																																																														
	Denervación	Control																																																																														
PAS ambulatoria 24h	149 (12)	147 (13)																																																																														
PAD ambulatoria 24h	86 (10)	84 (10)																																																																														
	Denervación	Control																																																																														
Número de medicaciones antihipertensivas	5.1 (1.2)	5.4 (1.2)																																																																														
	Denervación (n=52)	Control (n=54)	Entre grupos (media (IC95%))																																																																													
PAS ambulatoria 24h - diferencia media (IC95%)	-8.6 (-11.8 a -5.3)	-14.3 (-19.7 a -8.9)	1.9 (-5.2 a 9)																																																																													
PAD ambulatoria 24h - diferencia media (IC95%)	-5.7 (-7.9 a -3.4)	-4.5 (-6.8 a -2.3)	-0.5 (-6.1 a 5.2)																																																																													
Creatinina sérica - diferencia media (IC95%)	-0.4 (-3.1 a 2.3)	5.3 (0.1 a 10.5)	-5.7 (-11.6 a 0.2)																																																																													
Número de antihipertensivos - diferencia media (IC95%)	-0.02 (-0.2 a 0.1)	0.3 (0.2 a 0.5)	-0.3 (-0.6 a -0.1)																																																																													
	Denervación (n=51)	Control (n=50)	Entre grupos (media (IC95%))																																																																													
PAS ambulatoria 24h- diferencia media (IC95%)	-6.4 (-10.1 a -2.7)	-8.2 (-13.2 a -3.3)	1.9 (-4.2 a 8.0)																																																																													
PAD ambulatoria 24h- diferencia media (IC95%)	-5.6 (-7.8 a -3.3)	-6.0 (-8.8 a -3.2)	0.4 (-3.1 a 4.0)																																																																													
Creatinina sérica-diferencia media (IC95%)	-1.6 (-4.6 a 1.3)	6.1 (-0.8 a 13)	-7.8 (-15 a -0.4)																																																																													
Número de antihipertensivos-diferencia media (IC95%)	0.1 (-0.06 a 0.3)	0.2 (-0.2 a 0.6)	-0.1 (-0.5 a 0.3)																																																																													

Ensayo clínico	Características del ensayo	Características de la población	Resultados	Conclusión																																																			
			<p><b>Seguridad (2 años)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Eventos Adversos del procedimiento</b></td> </tr> <tr> <td>Espasmos tras radiofrecuencia</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Diseción de la arterial renal</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Pseudoaneurisma post-punción</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Fistula arteriovenosa</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Espasmo laríngeo tras sedación</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Bradicardia asintomática tras el procedimiento</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Flebitis asociada a la vía periférica</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Eventos Adversos generales</b></td> </tr> <tr> <td>ACV isquémico</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Infarto de miocardio sin elevación ST</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Angina inestable</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Hipercalemia</td> <td>0</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Empeoramiento de la función renal</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Efecto antiandrógeno de la espironolactona</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Reducción sintomática de la presión arterial</td> <td>0</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>		Denervación	Control	<b>Eventos Adversos del procedimiento</b>			Espasmos tras radiofrecuencia	4	0	Diseción de la arterial renal	1	0	Pseudoaneurisma post-punción	2	0	Fistula arteriovenosa	1	0	Espasmo laríngeo tras sedación	1	0	Bradicardia asintomática tras el procedimiento	2	0	Flebitis asociada a la vía periférica	1	0	<b>Eventos Adversos generales</b>			ACV isquémico	1	0	Infarto de miocardio sin elevación ST	1	0	Angina inestable	0	1	Hipercalemia	0	6	Empeoramiento de la función renal	0	1	Efecto antiandrógeno de la espironolactona	0	1	Reducción sintomática de la presión arterial	0	5	
	Denervación	Control																																																					
<b>Eventos Adversos del procedimiento</b>																																																							
Espasmos tras radiofrecuencia	4	0																																																					
Diseción de la arterial renal	1	0																																																					
Pseudoaneurisma post-punción	2	0																																																					
Fistula arteriovenosa	1	0																																																					
Espasmo laríngeo tras sedación	1	0																																																					
Bradicardia asintomática tras el procedimiento	2	0																																																					
Flebitis asociada a la vía periférica	1	0																																																					
<b>Eventos Adversos generales</b>																																																							
ACV isquémico	1	0																																																					
Infarto de miocardio sin elevación ST	1	0																																																					
Angina inestable	0	1																																																					
Hipercalemia	0	6																																																					
Empeoramiento de la función renal	0	1																																																					
Efecto antiandrógeno de la espironolactona	0	1																																																					
Reducción sintomática de la presión arterial	0	5																																																					

Ensayo clínico	Características del ensayo	Características de la población	Resultados	Conclusión																																																																																																																														
<b>ReSET2015 (77, 86, 89)</b> <b>2015</b> <b>Dinamarca</b> <b>NCT01459900</b>	<p><b>Diseño del ensayo:</b> Ensayo clínico controlado, aleatorizado, paralelo.</p> <p><b>Tamaño muestral:</b> 87 elegibles, 69 aleatorizados (36 en el grupo denervación y 33 en el grupo control)</p> <p><b>Intervención:</b> Denervación renal mediante radiofrecuencia (Symplicity catheter system, 4-6 ablaciones por arteria renal) y tratamiento antihipertensivo de base.</p> <p><b>Comparador:</b> Procedimiento simulado con angiografía. Se dejó el catéter 15-20 minutos a mayores y tratamiento antihipertensivo de base.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> 30-70 años con HTA-R (PAS ambulatoria <math>\geq</math>145 mmHg a pesar de tratamiento con 3 o más antihipertensivos, durante al menos 14 días comprobando la adherencia al tratamiento).</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> embarazo, no adherencia al tratamiento, insuficiencia cardíaca (NYHA 3 a 4), fracción de eyección del ventrículo izquierdo <math>&lt;</math>50%, enfermedad coronaria inestable, intervención coronaria en los 6 meses previos, infarto de miocardio en los 6 meses previos, claudicación, síncope ortostático en los 6 meses previos, HTA secundaria, fibrilación auricular permanente, valvulopatía cardíaca significativa, valores anormales de electrolitos, hemoglobina, enzimas hepáticas y TSH, bloqueo cardíaco de 2º y 3º grado, hematuria macroscópica, estenosis coronaria proximal significativa, anatomía de las arterias renales subóptima para ablación renal (diámetro <math>&lt;</math>4 mm, longitud <math>&lt;</math>20 mm, arterias renales múltiples, calcificaciones severas)</p> <p><b>Aleatorización:</b> 1:1</p> <p><b>Enmascaramiento:</b> Si, doble ciego (participantes y personal sanitario)</p> <p><b>Variables de resultado:</b> PA ambulatoria diurna, nocturna y durante 24 horas, hormonas vasoactivas, reserva de flujo coronario, función ventricular diastólica y sistólica, hipertrofia ventricular izquierda, índice LVM, velocidad de onda de pulso, índice de aumento, estimaciones de PA central, disminución de <math>\geq</math>25% en eGFR, seguridad.</p> <p><b>Seguimiento:</b> 6 meses</p> <p><b>Pérdidas de seguimiento y abandono:</b> 1 pérdida en el grupo denervación</p> <p><b>Financiación:</b> Tha Danish Heart Foundation. Medtronic (honorarios)</p>	<p><b>Número de pacientes aleatorizados/analizados:</b> 69/68 (35 en el grupo denervación, 33 en el grupo control)</p> <p><u>Características sociodemográficas y clínicas-n (%)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación (n=36)</th> <th>Control (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad -media (SD)</td> <td>54.3 (7.8)</td> <td>57.1 (9.6)</td> </tr> <tr> <td>Hombres</td> <td>27 (75%)</td> <td>24 (73%)</td> </tr> <tr> <td>Fumadores</td> <td>7 (19%)</td> <td>5 (15%)</td> </tr> <tr> <td>DM2</td> <td>9 (25%)</td> <td>10 (31%)</td> </tr> <tr> <td>Enfermedad cardíaca previa</td> <td>2 (6%)</td> <td>5 (15%)</td> </tr> <tr> <td>ACV previo</td> <td>1 (3%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Apnea del sueño</td> <td>3 (8%)</td> <td>4 (12%)</td> </tr> <tr> <td>Creatinina</td> <td>81 (27)</td> <td>87 (23)</td> </tr> <tr> <td>eGFR <math>\geq</math>60 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup></td> <td>33 (92%)</td> <td>27 (82%)</td> </tr> <tr> <td>eGFR 45-60 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup></td> <td>2 (5%)</td> <td>3 (9%)</td> </tr> <tr> <td>eGFR 30-45 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup></td> <td>1 (3%)</td> <td>3 (9%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Presión arterial al inicio- media (SD)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24h</td> <td>152 (12)</td> <td>153 (13)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24h</td> <td>91 (9)</td> <td>89 (11)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Tratamiento antihipertensivo al inicio-%</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Número de medicaciones antihipertensivas -media (SD)</td> <td>4.1 (1.2)</td> <td>4.2 (1.1)</td> </tr> <tr> <td>Número de medicaciones antihipertensivas (DDD) -media (SD)</td> <td>6.9 (2.9)</td> <td>6.8 (2.5)</td> </tr> <tr> <td>Inhibidor ACE</td> <td>53%</td> <td>45%</td> </tr> <tr> <td>Bloqueante del receptor de la angiotensina</td> <td>61%</td> <td>61%</td> </tr> <tr> <td>Bloqueante de los canales del calcio</td> <td>53%</td> <td>85%</td> </tr> <tr> <td>Betabloqueante</td> <td>81%</td> <td>76%</td> </tr> <tr> <td>diurético</td> <td>86%</td> <td>85%</td> </tr> <tr> <td>Inhibidor de la aldosterona</td> <td>22%</td> <td>21%</td> </tr> <tr> <td>Bloqueante alfa adrenérgico</td> <td>11%</td> <td>21%</td> </tr> <tr> <td>Inhibidor de la renina</td> <td>3%</td> <td>6%</td> </tr> </tbody> </table>		Denervación (n=36)	Control (n=33)	Edad -media (SD)	54.3 (7.8)	57.1 (9.6)	Hombres	27 (75%)	24 (73%)	Fumadores	7 (19%)	5 (15%)	DM2	9 (25%)	10 (31%)	Enfermedad cardíaca previa	2 (6%)	5 (15%)	ACV previo	1 (3%)	0 (0%)	Apnea del sueño	3 (8%)	4 (12%)	Creatinina	81 (27)	87 (23)	eGFR $\geq$ 60 ml/min per 1,73 m <sup>2</sup>	33 (92%)	27 (82%)	eGFR 45-60 ml/min per 1,73 m <sup>2</sup>	2 (5%)	3 (9%)	eGFR 30-45 ml/min per 1,73 m <sup>2</sup>	1 (3%)	3 (9%)		Denervación	Control	PAS ambulatoria 24h	152 (12)	153 (13)	PAD ambulatoria 24h	91 (9)	89 (11)		Denervación	Control	Número de medicaciones antihipertensivas -media (SD)	4.1 (1.2)	4.2 (1.1)	Número de medicaciones antihipertensivas (DDD) -media (SD)	6.9 (2.9)	6.8 (2.5)	Inhibidor ACE	53%	45%	Bloqueante del receptor de la angiotensina	61%	61%	Bloqueante de los canales del calcio	53%	85%	Betabloqueante	81%	76%	diurético	86%	85%	Inhibidor de la aldosterona	22%	21%	Bloqueante alfa adrenérgico	11%	21%	Inhibidor de la renina	3%	6%	<p><b>Efectividad</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">6 meses</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Denervación (n=35)</th> <th>Control (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24h -diferencia media (SD)</td> <td>-3.7 (16.4)</td> <td>-2.6 (12.8)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24h -diferencia media (SD)</td> <td>-1.7 (8.6)</td> <td>-2.6 (7.5)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">6 meses</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Número de antihipertensivos - media (SD)</td> <td>4.1 (1.2)</td> <td>4.2 (1.3)</td> </tr> <tr> <td>Número de antihipertensivos (DDD) -media (SD)</td> <td>6.5 (2.8)</td> <td>7.1 (2.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Seguridad</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Eventos Adversos del procedimiento</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Hematoma femoral en 2 participantes, no especifican de qué grupo</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Eventos Adversos generales</b></td> </tr> <tr> <td>Incremento PA que requirió ingreso hospitalario</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>ACV</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Angina inestable</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Síntomas inespecíficos (cansancio, cefalea, dolor en el pecho, muscle convulsions y fatiga)</td> <td>5</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>	6 meses				Denervación (n=35)	Control (n=33)	PAS ambulatoria 24h -diferencia media (SD)	-3.7 (16.4)	-2.6 (12.8)	PAD ambulatoria 24h -diferencia media (SD)	-1.7 (8.6)	-2.6 (7.5)	6 meses				Denervación	Control	Número de antihipertensivos - media (SD)	4.1 (1.2)	4.2 (1.3)	Número de antihipertensivos (DDD) -media (SD)	6.5 (2.8)	7.1 (2.5)		Denervación	Control	<b>Eventos Adversos del procedimiento</b>			<b>Hematoma femoral en 2 participantes, no especifican de qué grupo</b>			<b>Eventos Adversos generales</b>			Incremento PA que requirió ingreso hospitalario	1	2	ACV	0	1	Angina inestable	1	0	Síntomas inespecíficos (cansancio, cefalea, dolor en el pecho, muscle convulsions y fatiga)	5	6	<p>La denervación renal no ha mostrado una reducción significativa de la PA en comparación con el grupo control.</p>
				Denervación (n=36)	Control (n=33)																																																																																																																													
Edad -media (SD)	54.3 (7.8)	57.1 (9.6)																																																																																																																																
Hombres	27 (75%)	24 (73%)																																																																																																																																
Fumadores	7 (19%)	5 (15%)																																																																																																																																
DM2	9 (25%)	10 (31%)																																																																																																																																
Enfermedad cardíaca previa	2 (6%)	5 (15%)																																																																																																																																
ACV previo	1 (3%)	0 (0%)																																																																																																																																
Apnea del sueño	3 (8%)	4 (12%)																																																																																																																																
Creatinina	81 (27)	87 (23)																																																																																																																																
eGFR $\geq$ 60 ml/min per 1,73 m <sup>2</sup>	33 (92%)	27 (82%)																																																																																																																																
eGFR 45-60 ml/min per 1,73 m <sup>2</sup>	2 (5%)	3 (9%)																																																																																																																																
eGFR 30-45 ml/min per 1,73 m <sup>2</sup>	1 (3%)	3 (9%)																																																																																																																																
	Denervación	Control																																																																																																																																
PAS ambulatoria 24h	152 (12)	153 (13)																																																																																																																																
PAD ambulatoria 24h	91 (9)	89 (11)																																																																																																																																
	Denervación	Control																																																																																																																																
Número de medicaciones antihipertensivas -media (SD)	4.1 (1.2)	4.2 (1.1)																																																																																																																																
Número de medicaciones antihipertensivas (DDD) -media (SD)	6.9 (2.9)	6.8 (2.5)																																																																																																																																
Inhibidor ACE	53%	45%																																																																																																																																
Bloqueante del receptor de la angiotensina	61%	61%																																																																																																																																
Bloqueante de los canales del calcio	53%	85%																																																																																																																																
Betabloqueante	81%	76%																																																																																																																																
diurético	86%	85%																																																																																																																																
Inhibidor de la aldosterona	22%	21%																																																																																																																																
Bloqueante alfa adrenérgico	11%	21%																																																																																																																																
Inhibidor de la renina	3%	6%																																																																																																																																
6 meses																																																																																																																																		
	Denervación (n=35)	Control (n=33)																																																																																																																																
PAS ambulatoria 24h -diferencia media (SD)	-3.7 (16.4)	-2.6 (12.8)																																																																																																																																
PAD ambulatoria 24h -diferencia media (SD)	-1.7 (8.6)	-2.6 (7.5)																																																																																																																																
6 meses																																																																																																																																		
	Denervación	Control																																																																																																																																
Número de antihipertensivos - media (SD)	4.1 (1.2)	4.2 (1.3)																																																																																																																																
Número de antihipertensivos (DDD) -media (SD)	6.5 (2.8)	7.1 (2.5)																																																																																																																																
	Denervación	Control																																																																																																																																
<b>Eventos Adversos del procedimiento</b>																																																																																																																																		
<b>Hematoma femoral en 2 participantes, no especifican de qué grupo</b>																																																																																																																																		
<b>Eventos Adversos generales</b>																																																																																																																																		
Incremento PA que requirió ingreso hospitalario	1	2																																																																																																																																
ACV	0	1																																																																																																																																
Angina inestable	1	0																																																																																																																																
Síntomas inespecíficos (cansancio, cefalea, dolor en el pecho, muscle convulsions y fatiga)	5	6																																																																																																																																

Ensayo clínico	Características del ensayo	Características de la población	Resultados	Conclusión																																																																																																																																																																													
<b>SYMPATHY (75, 76)</b> <b>2016</b> <b>Países Bajos</b> <b>NTC01850901</b>	<p><b>Diseño del ensayo:</b> Ensayo clínico controlado, aleatorizado, paralelo.</p> <p><b>Tamaño muestral:</b> 139 aleatorizados (95 en el grupo denervación y 44 en el grupo control)</p> <p><b>Intervención:</b> Denervación renal mediante radiofrecuencia (EnligHTN catheter) y tratamiento antihipertensivo de base.</p> <p><b>Comparador:</b> Tratamiento antihipertensivo de base.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> ≥18 años con HTA-R (PAS en consulta ≥140 mmHg o PAS ambulatoria ≥135 mmHg, a pesar de tratamiento con 3 o más antihipertensivos durante más de 3 meses).</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> embarazo, diabetes mellitus tipo 1, eGFR&lt;20, ventilación mecánica o aporte de oxígeno crónica, hipertensión pulmonar primaria, HTA de bata blanca, denervación renal previa, HTA secundaria, anomalías renovasculares significativas. Infarto de miocardio, angina inestable o ACV en los 180 días previos, anomalías de coagulación de la sangre, esperanza de vida &lt;12 meses, arterial renales de &lt;4 mm de diámetro o &lt;20 mm de longitud o arterias renales múltiples si aportan &lt;75% del flujo sanguíneo al riñón, pheochromocytoma, enfermedad de Cushing, coartación aórtica.</p> <p><b>Aleatorización:</b> 2:1, usando un método computerizado, estratificado por hospital y tasa de filtración glomerular.</p> <p><b>Enmascaramiento:</b> No.</p> <p><b>Variables de resultado:</b> PAS ambulatoria diurna y durante 24h, PAS en consulta, secreción de sodio en orina en 24h, cambios en la medicación antihipertensiva, cambio en eGFR, nivel de adherencia, complicaciones del procedimiento.</p> <p><b>Seguimiento:</b> 6 meses</p> <p><b>Pérdidas de seguimiento y abandono:</b> 9 pérdidas en el grupo denervación y 4 del grupo control</p> <p><b>Financiación:</b> ZonMw, Dutch Kidney Foundation, Medtronic.</p>	<p><b>Número de pacientes aleatorizados/analizados:</b> 139/124 (83 en el grupo denervación y 41 en el grupo control).</p> <p><u>Características sociodemográficas y clínicas-n (%)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad – media (SD)</td> <td>62 (12)</td> <td>60 (10)</td> </tr> <tr> <td>Hombres</td> <td>40 (42.1%)</td> <td>13 (29.5%)</td> </tr> <tr> <td>Fumadores</td> <td>22 (23.2%)</td> <td>10 (22.7%)</td> </tr> <tr> <td>DM2</td> <td>26 (27.4%)</td> <td>14 (31.8%)</td> </tr> <tr> <td>Enfermedad cardíaca previa</td> <td>41 (43.2%)</td> <td>19 (43.2%)</td> </tr> <tr> <td>Creatinina – media (SD)</td> <td>87 (36)</td> <td>88 (27)</td> </tr> <tr> <td>eGFR – media (SD)</td> <td>77 (19)</td> <td>80 (21)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Presión arterial al inicio- media (DS)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24h</td> <td>157,3 (15,6)</td> <td>155,8 (17,4)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24h</td> <td>90,1 (14,3)</td> <td>91,4 (12,6)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Tratamiento antihipertensivo al inicio-n (%)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Número de medicaciones antihipertensivas – media (SD)</td> <td>3,7 (1,5)</td> <td>3,4 (1,5)</td> </tr> <tr> <td>Número de medicaciones antihipertensivas (DDD) – media (SD)</td> <td>5,5 (4,0)</td> <td>5,3 (3,4)</td> </tr> <tr> <td>Inhibidor ACE</td> <td>25 (26.3%)</td> <td>15 (34.1%)</td> </tr> <tr> <td>Bloqueante del receptor de la angiotensina</td> <td>57 (60%)</td> <td>26 (59.1%)</td> </tr> <tr> <td>Betabloqueante</td> <td>60 (63.2%)</td> <td>26 (59.1%)</td> </tr> <tr> <td>diurético</td> <td>69 (72.6%)</td> <td>26 (59.1%)</td> </tr> <tr> <td>Antagonista de la aldosterona</td> <td>5 (5.3%)</td> <td>3 (6.8%)</td> </tr> <tr> <td>Bloqueante alfa adrenérgico</td> <td>30 (31.6%)</td> <td>11 (25.0%)</td> </tr> <tr> <td>Inhibidor de la renina</td> <td>3 (3.2%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> </tbody> </table>		Denervación	Control	Edad – media (SD)	62 (12)	60 (10)	Hombres	40 (42.1%)	13 (29.5%)	Fumadores	22 (23.2%)	10 (22.7%)	DM2	26 (27.4%)	14 (31.8%)	Enfermedad cardíaca previa	41 (43.2%)	19 (43.2%)	Creatinina – media (SD)	87 (36)	88 (27)	eGFR – media (SD)	77 (19)	80 (21)		Denervación	Control	PAS ambulatoria 24h	157,3 (15,6)	155,8 (17,4)	PAD ambulatoria 24h	90,1 (14,3)	91,4 (12,6)		Denervación	Control	Número de medicaciones antihipertensivas – media (SD)	3,7 (1,5)	3,4 (1,5)	Número de medicaciones antihipertensivas (DDD) – media (SD)	5,5 (4,0)	5,3 (3,4)	Inhibidor ACE	25 (26.3%)	15 (34.1%)	Bloqueante del receptor de la angiotensina	57 (60%)	26 (59.1%)	Betabloqueante	60 (63.2%)	26 (59.1%)	diurético	69 (72.6%)	26 (59.1%)	Antagonista de la aldosterona	5 (5.3%)	3 (6.8%)	Bloqueante alfa adrenérgico	30 (31.6%)	11 (25.0%)	Inhibidor de la renina	3 (3.2%)	0 (0%)	<p><b>Efectividad</b></p> <p><b>6 meses</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación (n=83)</th> <th>Control (n=41)</th> <th>Entre grupos (media (IC95%))</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24h (diferencia media e IC95%)</td> <td>-5.6 (-10.2 a -0.9)</td> <td>-6.6 (-13.3 a -0.2)</td> <td>1.0 (-7.1 a 9.1)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24h (diferencia media e IC95%)</td> <td>-3.5 (-6.3 a -0.8)</td> <td>-3.9 (-7.7 a -0.1)</td> <td>0.4 (-4.3 a 5.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>6 meses</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación (n=51)</th> <th>Control (n=32)</th> <th>Entre grupos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Número de antihipertensivos prescritos (diferencia media y SD)</td> <td>0,3 (0.1)</td> <td>0,4 (0.2)</td> <td>-0.1 (-0.4 a 0.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Seguridad</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Eventos Adversos del procedimiento</b></td> </tr> <tr> <td>Complicaciones vasculares</td> <td>4</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Hematoma</td> <td>6</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Otras complicaciones hematológicas</td> <td>2</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Dolor de espalda</td> <td>3</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Dolor en ingle</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Hipotensión</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Ingreso hospitalario prolongado</td> <td>4</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Eventos Adversos generales</b></td> </tr> <tr> <td>Desprendimiento de retina</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Arritmia</td> <td>4</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Carcinoma</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ACV</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Colapso</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Colapso y pérdida de peso</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Cordis descompensado</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Diarrea</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Disnea con fiebre</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Angiografía coronaria electiva</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Bypass electivo de arteria coronaria</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Ingreso hospitalario para ajustar medicación antihipertensiva</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Cirugía</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Traumatismo epiléptico</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Intoxicación</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Anemia microcítica</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Pericarditis</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Readmisión debido a sangrado</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Recanalización de stent obstruido</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Trauma</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		Denervación (n=83)	Control (n=41)	Entre grupos (media (IC95%))	PAS ambulatoria 24h (diferencia media e IC95%)	-5.6 (-10.2 a -0.9)	-6.6 (-13.3 a -0.2)	1.0 (-7.1 a 9.1)	PAD ambulatoria 24h (diferencia media e IC95%)	-3.5 (-6.3 a -0.8)	-3.9 (-7.7 a -0.1)	0.4 (-4.3 a 5.1)		Denervación (n=51)	Control (n=32)	Entre grupos	Número de antihipertensivos prescritos (diferencia media y SD)	0,3 (0.1)	0,4 (0.2)	-0.1 (-0.4 a 0.1)		Denervación	Control	<b>Eventos Adversos del procedimiento</b>			Complicaciones vasculares	4	-	Hematoma	6	-	Otras complicaciones hematológicas	2	-	Dolor de espalda	3	-	Dolor en ingle	1	-	Hipotensión	1	-	Ingreso hospitalario prolongado	4	-	<b>Eventos Adversos generales</b>			Desprendimiento de retina	1	0	Arritmia	4	1	Carcinoma	1	0	ACV	2	0	Colapso	0	1	Colapso y pérdida de peso	0	2	Cordis descompensado	1	0	Diarrea	1	0	Disnea con fiebre	1	0	Angiografía coronaria electiva	0	1	Bypass electivo de arteria coronaria	0	1	Ingreso hospitalario para ajustar medicación antihipertensiva	2	1	Cirugía	4	4	Traumatismo epiléptico	2	0	Intoxicación	1	0	Anemia microcítica	0	1	Pericarditis	1	0	Readmisión debido a sangrado	1	0	Recanalización de stent obstruido	2	0	Trauma	1	0	<p>La denervación renal no es superior al tratamiento habitual en la reducción de PA con HTA-R.</p>
		Denervación	Control																																																																																																																																																																														
	Edad – media (SD)	62 (12)	60 (10)																																																																																																																																																																														
	Hombres	40 (42.1%)	13 (29.5%)																																																																																																																																																																														
	Fumadores	22 (23.2%)	10 (22.7%)																																																																																																																																																																														
	DM2	26 (27.4%)	14 (31.8%)																																																																																																																																																																														
	Enfermedad cardíaca previa	41 (43.2%)	19 (43.2%)																																																																																																																																																																														
	Creatinina – media (SD)	87 (36)	88 (27)																																																																																																																																																																														
	eGFR – media (SD)	77 (19)	80 (21)																																																																																																																																																																														
		Denervación	Control																																																																																																																																																																														
PAS ambulatoria 24h	157,3 (15,6)	155,8 (17,4)																																																																																																																																																																															
PAD ambulatoria 24h	90,1 (14,3)	91,4 (12,6)																																																																																																																																																																															
	Denervación	Control																																																																																																																																																																															
Número de medicaciones antihipertensivas – media (SD)	3,7 (1,5)	3,4 (1,5)																																																																																																																																																																															
Número de medicaciones antihipertensivas (DDD) – media (SD)	5,5 (4,0)	5,3 (3,4)																																																																																																																																																																															
Inhibidor ACE	25 (26.3%)	15 (34.1%)																																																																																																																																																																															
Bloqueante del receptor de la angiotensina	57 (60%)	26 (59.1%)																																																																																																																																																																															
Betabloqueante	60 (63.2%)	26 (59.1%)																																																																																																																																																																															
diurético	69 (72.6%)	26 (59.1%)																																																																																																																																																																															
Antagonista de la aldosterona	5 (5.3%)	3 (6.8%)																																																																																																																																																																															
Bloqueante alfa adrenérgico	30 (31.6%)	11 (25.0%)																																																																																																																																																																															
Inhibidor de la renina	3 (3.2%)	0 (0%)																																																																																																																																																																															
	Denervación (n=83)	Control (n=41)	Entre grupos (media (IC95%))																																																																																																																																																																														
PAS ambulatoria 24h (diferencia media e IC95%)	-5.6 (-10.2 a -0.9)	-6.6 (-13.3 a -0.2)	1.0 (-7.1 a 9.1)																																																																																																																																																																														
PAD ambulatoria 24h (diferencia media e IC95%)	-3.5 (-6.3 a -0.8)	-3.9 (-7.7 a -0.1)	0.4 (-4.3 a 5.1)																																																																																																																																																																														
	Denervación (n=51)	Control (n=32)	Entre grupos																																																																																																																																																																														
Número de antihipertensivos prescritos (diferencia media y SD)	0,3 (0.1)	0,4 (0.2)	-0.1 (-0.4 a 0.1)																																																																																																																																																																														
	Denervación	Control																																																																																																																																																																															
<b>Eventos Adversos del procedimiento</b>																																																																																																																																																																																	
Complicaciones vasculares	4	-																																																																																																																																																																															
Hematoma	6	-																																																																																																																																																																															
Otras complicaciones hematológicas	2	-																																																																																																																																																																															
Dolor de espalda	3	-																																																																																																																																																																															
Dolor en ingle	1	-																																																																																																																																																																															
Hipotensión	1	-																																																																																																																																																																															
Ingreso hospitalario prolongado	4	-																																																																																																																																																																															
<b>Eventos Adversos generales</b>																																																																																																																																																																																	
Desprendimiento de retina	1	0																																																																																																																																																																															
Arritmia	4	1																																																																																																																																																																															
Carcinoma	1	0																																																																																																																																																																															
ACV	2	0																																																																																																																																																																															
Colapso	0	1																																																																																																																																																																															
Colapso y pérdida de peso	0	2																																																																																																																																																																															
Cordis descompensado	1	0																																																																																																																																																																															
Diarrea	1	0																																																																																																																																																																															
Disnea con fiebre	1	0																																																																																																																																																																															
Angiografía coronaria electiva	0	1																																																																																																																																																																															
Bypass electivo de arteria coronaria	0	1																																																																																																																																																																															
Ingreso hospitalario para ajustar medicación antihipertensiva	2	1																																																																																																																																																																															
Cirugía	4	4																																																																																																																																																																															
Traumatismo epiléptico	2	0																																																																																																																																																																															
Intoxicación	1	0																																																																																																																																																																															
Anemia microcítica	0	1																																																																																																																																																																															
Pericarditis	1	0																																																																																																																																																																															
Readmisión debido a sangrado	1	0																																																																																																																																																																															
Recanalización de stent obstruido	2	0																																																																																																																																																																															
Trauma	1	0																																																																																																																																																																															

Ensayo clínico	Características del ensayo	Características de la población	Resultados	Conclusión																																																																																																																																									
<b>SYMPPLICITY HTN-2 (36, 78, 79)</b> <b>2010</b> <b>Europa, Australia, Nueva Zelanda</b> <b>NCT00888433</b>	<p><b>Diseño del ensayo:</b> Ensayo clínico controlado, aleatorizado, paralelo.</p> <p><b>Tamaño muestral:</b> 190 elegibles, 106 aleatorizados (52 al grupo denervación y 54 al grupo control)</p> <p><b>Intervención:</b> Denervación renal mediante radiofrecuencia (Symplicity catheter system, 4-6 ablaciones por arteria renal) y tratamiento antihipertensivo.</p> <p><b>Comparador:</b> Tratamiento antihipertensivo de base.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> 18-85 años con HTA-R (PAS <math>\geq</math>160 mmHg, a pesar de tratamiento con 3 o más antihipertensivos)</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> eGFR&lt;45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, diabetes mellitus tipo 1, contraindicaciones para realizar una resonancia magnética, estenosis de válvula cardíaca, embarazo, historia previa de infarto de miocardio, angina inestable o ACV en los últimos 6 meses, estenosis de la arteria renal con repercusión hemodinámica, intervención de la arteria renal previa o anatomía de la arteria renal no elegible para la intervención (&lt;4 mm de diámetro, &lt;20 mm de longitud o arterias renales múltiples)</p> <p><b>Aleatorización:</b> 1:1</p> <p><b>Enmascaramiento:</b> No</p> <p><b>Variables de resultado:</b> PAS ambulatoria diurna y durante 24h, PAS en consulta, secreción de sodio en orina en 24 h, cambios en la medicación antihipertensiva, cambio en eGFR, nivel de adherencia, complicaciones del procedimiento,</p> <p><b>Seguimiento:</b> 6 meses (seguimiento a los 12 y a los 36 de los pacientes que recibieron denervación renal inicialmente y del grupo crossover, no del grupo control)</p> <p><b>Pérdidas de seguimiento y abandono:</b> 3 pérdidas en el grupo denervación y 3 pérdidas en el grupo control</p> <p><b>Financiación:</b> Ardian</p>	<p><b>Número de pacientes aleatorizados/analizados:</b> 106/100 (49 en el grupo denervación y 51 en el grupo control a los 6 meses de seguimiento)</p> <p><u>Características sociodemográficas y clínicas-n (%)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad -media (SD)</td> <td>58 (12)</td> <td>58 (12)</td> </tr> <tr> <td>Hombres</td> <td>34 (65%)</td> <td>27 (50%)</td> </tr> <tr> <td>DM2</td> <td>21 (40%)</td> <td>15 (28%)</td> </tr> <tr> <td>Hipercolesterolemia</td> <td>27 (52%)</td> <td>28 (52%)</td> </tr> <tr> <td>Enfermedad de las arterias coronarias</td> <td>10 (19%)</td> <td>4 (7%)</td> </tr> <tr> <td>Creatinina -media (SD)</td> <td>91 (25)</td> <td>78 (18)</td> </tr> <tr> <td>eGFR-media (SD)</td> <td>77 (19)</td> <td>86 (3)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Presión arterial al inicio- media (SD)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24h</td> <td>178 (18)</td> <td>178 (16)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24h</td> <td>97 (16)</td> <td>98 (17)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Tratamiento antihipertensivo al inicio-%</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Número de medicaciones antihipertensivas -media (SD)</td> <td>5.2 (1.5)</td> <td>5.3 (1.3)</td> </tr> <tr> <td>Inhibidor ACE</td> <td>50 (96%)</td> <td>51 (94%)</td> </tr> <tr> <td>Betabloqueante</td> <td>43 (83%)</td> <td>37 (69%)</td> </tr> <tr> <td>diurético</td> <td>46 (89%)</td> <td>49 (91%)</td> </tr> <tr> <td>Bloqueante alfa adrenérgico</td> <td>17 (33%)</td> <td>10 (19%)</td> </tr> <tr> <td>Bloqueantes de los canales del calcio</td> <td>41 (79%)</td> <td>45 (83%)</td> </tr> </tbody> </table>		Denervación	Control	Edad -media (SD)	58 (12)	58 (12)	Hombres	34 (65%)	27 (50%)	DM2	21 (40%)	15 (28%)	Hipercolesterolemia	27 (52%)	28 (52%)	Enfermedad de las arterias coronarias	10 (19%)	4 (7%)	Creatinina -media (SD)	91 (25)	78 (18)	eGFR-media (SD)	77 (19)	86 (3)		Denervación	Control	PAS ambulatoria 24h	178 (18)	178 (16)	PAD ambulatoria 24h	97 (16)	98 (17)		Denervación	Control	Número de medicaciones antihipertensivas -media (SD)	5.2 (1.5)	5.3 (1.3)	Inhibidor ACE	50 (96%)	51 (94%)	Betabloqueante	43 (83%)	37 (69%)	diurético	46 (89%)	49 (91%)	Bloqueante alfa adrenérgico	17 (33%)	10 (19%)	Bloqueantes de los canales del calcio	41 (79%)	45 (83%)	<p><b>Efectividad</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">6 meses</th> </tr> <tr> <th>Denervación (n=20)</th> <th>Control (n=25)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>n=20</td> <td>n=25</td> </tr> <tr> <td>PAS ambulatoria 24h -diferencia media (SD)</td> <td>-11 (15)</td> <td>-3 (19)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24h -diferencia media (SD)</td> <td>-7 (11)</td> <td>-1 (12)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>n=49</td> <td>n=51</td> </tr> <tr> <td>eGFR -diferencia media (SD)</td> <td>0.2 (11)</td> <td>0.9 (12)</td> </tr> <tr> <td>Creatinina sérica -diferencia media (SD)</td> <td>0.2 (17.6)</td> <td>-1.1 (10.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Seguridad (hasta 36 meses)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación*</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Eventos Adversos del procedimiento</b></td> </tr> <tr> <td>Hematoma femoral</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Pseudoaneurisma de la arteria femoral</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Hipotensión post-procedimiento</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Infección del tracto urinario</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Parestesia</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Dolor lumbar</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Bradicardia transitoria durante el procedimiento</td> <td>5</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Diseción de la arteria renal</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Eventos Adversos generales</b></td> </tr> <tr> <td>Reducción &gt;25% eGFR</td> <td>2</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Hipotensión con hospitalización</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Angina</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Crisis hipertensiva</td> <td>14</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>AIT</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Fallo renal agudo</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Fibrilación auricular (ingreso hospitalario)</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Náuseas y edemas (ingreso)</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Muertes</td> <td>3 (1 debido a shock cardiogénico)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		6 meses		Denervación (n=20)	Control (n=25)		n=20	n=25	PAS ambulatoria 24h -diferencia media (SD)	-11 (15)	-3 (19)	PAD ambulatoria 24h -diferencia media (SD)	-7 (11)	-1 (12)		n=49	n=51	eGFR -diferencia media (SD)	0.2 (11)	0.9 (12)	Creatinina sérica -diferencia media (SD)	0.2 (17.6)	-1.1 (10.3)		Denervación*	Control	<b>Eventos Adversos del procedimiento</b>			Hematoma femoral	1	-	Pseudoaneurisma de la arteria femoral	1	-	Hipotensión post-procedimiento	1	-	Infección del tracto urinario	1	-	Parestesia	1	-	Dolor lumbar	1	-	Bradicardia transitoria durante el procedimiento	5	-	Diseción de la arteria renal	1	-	<b>Eventos Adversos generales</b>			Reducción >25% eGFR	2	3	Hipotensión con hospitalización	1	0	Angina	1	1	Crisis hipertensiva	14	2	AIT	1	2	Fallo renal agudo	2	0	Fibrilación auricular (ingreso hospitalario)	2	0	Náuseas y edemas (ingreso)	1	0	Muertes	3 (1 debido a shock cardiogénico)	0	<p>Se demuestra la seguridad y efectividad a largo plazo de la denervación renal a los 3 años (30 meses en el grupo crossover).</p>
	Denervación	Control																																																																																																																																											
Edad -media (SD)	58 (12)	58 (12)																																																																																																																																											
Hombres	34 (65%)	27 (50%)																																																																																																																																											
DM2	21 (40%)	15 (28%)																																																																																																																																											
Hipercolesterolemia	27 (52%)	28 (52%)																																																																																																																																											
Enfermedad de las arterias coronarias	10 (19%)	4 (7%)																																																																																																																																											
Creatinina -media (SD)	91 (25)	78 (18)																																																																																																																																											
eGFR-media (SD)	77 (19)	86 (3)																																																																																																																																											
	Denervación	Control																																																																																																																																											
PAS ambulatoria 24h	178 (18)	178 (16)																																																																																																																																											
PAD ambulatoria 24h	97 (16)	98 (17)																																																																																																																																											
	Denervación	Control																																																																																																																																											
Número de medicaciones antihipertensivas -media (SD)	5.2 (1.5)	5.3 (1.3)																																																																																																																																											
Inhibidor ACE	50 (96%)	51 (94%)																																																																																																																																											
Betabloqueante	43 (83%)	37 (69%)																																																																																																																																											
diurético	46 (89%)	49 (91%)																																																																																																																																											
Bloqueante alfa adrenérgico	17 (33%)	10 (19%)																																																																																																																																											
Bloqueantes de los canales del calcio	41 (79%)	45 (83%)																																																																																																																																											
	6 meses																																																																																																																																												
	Denervación (n=20)	Control (n=25)																																																																																																																																											
	n=20	n=25																																																																																																																																											
PAS ambulatoria 24h -diferencia media (SD)	-11 (15)	-3 (19)																																																																																																																																											
PAD ambulatoria 24h -diferencia media (SD)	-7 (11)	-1 (12)																																																																																																																																											
	n=49	n=51																																																																																																																																											
eGFR -diferencia media (SD)	0.2 (11)	0.9 (12)																																																																																																																																											
Creatinina sérica -diferencia media (SD)	0.2 (17.6)	-1.1 (10.3)																																																																																																																																											
	Denervación*	Control																																																																																																																																											
<b>Eventos Adversos del procedimiento</b>																																																																																																																																													
Hematoma femoral	1	-																																																																																																																																											
Pseudoaneurisma de la arteria femoral	1	-																																																																																																																																											
Hipotensión post-procedimiento	1	-																																																																																																																																											
Infección del tracto urinario	1	-																																																																																																																																											
Parestesia	1	-																																																																																																																																											
Dolor lumbar	1	-																																																																																																																																											
Bradicardia transitoria durante el procedimiento	5	-																																																																																																																																											
Diseción de la arteria renal	1	-																																																																																																																																											
<b>Eventos Adversos generales</b>																																																																																																																																													
Reducción >25% eGFR	2	3																																																																																																																																											
Hipotensión con hospitalización	1	0																																																																																																																																											
Angina	1	1																																																																																																																																											
Crisis hipertensiva	14	2																																																																																																																																											
AIT	1	2																																																																																																																																											
Fallo renal agudo	2	0																																																																																																																																											
Fibrilación auricular (ingreso hospitalario)	2	0																																																																																																																																											
Náuseas y edemas (ingreso)	1	0																																																																																																																																											
Muertes	3 (1 debido a shock cardiogénico)	0																																																																																																																																											

\*Se juntaron los eventos adversos de los grupos intervención y crossover

Ensayo clínico	Características del ensayo	Características de la población	Resultados	Conclusión																																																																																																																																																									
<b>SYMPPLICITY HTN-3 (37, 41, 71, 72, 81, 83, 84)</b> <b>2014</b> <b>EE. UU.</b> <b>NCT01418261</b>	<p><b>Diseño del ensayo:</b> Ensayo clínico controlado, aleatorizado, paralelo.</p> <p><b>Tamaño muestral:</b> 1441 pacientes elegibles, 535 pacientes aleatorizados (364 en el grupo denervación y 171 en el grupo control)</p> <p><b>Intervención:</b> Denervación renal mediante radiofrecuencia (Symplicity catheter system, 4-6 ablaciones por arteria renal) y tratamiento antihipertensivo.</p> <p><b>Comparador:</b> Procedimiento simulado (angiografía renal) y tratamiento antihipertensivo de base.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> 18-80 años con HTA-R (PAS en consulta <math>\geq</math>160 mmHg o PAS ambulatoria en 24 h <math>\geq</math>135 mmHg, a pesar de tratamiento con 3 o más antihipertensivos durante más de 3 meses).</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> HTA secundaria o más de un ingreso hospitalario por emergencia hipertensiva en el último año, hipertensión pulmonar primaria, eGFR &lt;45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, diabetes mellitus tipo 1, administración de oxígeno crónica o ventilación mecánica diferente a soporte ventilatorio nocturno en apnea del sueño, estenosis de la arteria renal &gt;50%, aneurisma renal, intervención de arteria renal previa, arterias renales múltiples, diámetro de las arterias renales &lt;4 mm y longitud &lt;20 mm, infarto de miocardio, angina inestable, síncope o ACV en los 6 meses previos, historia previa de pheochromocytoma, enfermedad de Cushing, coartación aórtica, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, embarazo, lactancia o embarazo planeado.</p> <p><b>Aleatorización:</b> 2:1</p> <p><b>Enmascaramiento:</b> Si (participantes y personal sanitario que mide la PA), hasta los 6 meses post-intervención.</p> <p><b>Variables de resultado:</b> PA ambulatoria en 24h, PAS en consulta, PA diurna y nocturna, eventos adversos.</p> <p><b>Seguimiento:</b> 12 meses</p> <p><b>Pérdidas de seguimiento y abandono:</b> 7 pérdidas en el grupo denervación y 13 en el grupo control (a los 12 meses de seguimiento).</p> <p><b>Financiación:</b> Medtronic (implicación en la recogida y análisis de los datos)</p>	<p><b>Número de pacientes aleatorizados/analizados:</b> 535/531 (361 en el grupo denervación y 170 en el grupo control a los 6 meses de seguimiento)</p> <p><u>Características sociodemográficas y clínicas-n (%)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación (n=364)</th> <th>Control (n=171)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad -media (SD)</td> <td>57.9 (10.4)</td> <td>56.2 (11.2)</td> </tr> <tr> <td>Hombres</td> <td>215 (59.1%)</td> <td>110 (64.3%)</td> </tr> <tr> <td>DM2</td> <td>171 (47.0%)</td> <td>70 (40.9%)</td> </tr> <tr> <td>Insuficiencia renal</td> <td>34 (9.3%)</td> <td>17 (9.9%)</td> </tr> <tr> <td>Enfermedad de las arterias coronarias</td> <td>101 (27.7%)</td> <td>43 (25.1%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Presión arterial al inicio- media (SD)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24h</td> <td>159.1 (13.2)</td> <td>159.5 (15.3)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24h</td> <td>88.0 (14.0)</td> <td>90.9 (14.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Tratamiento antihipertensivo al inicio-%</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Número de medicaciones antihipertensivas -media (SD)</td> <td>5.1 (1.4)</td> <td>5.2 (1.4)</td> </tr> <tr> <td>Inhibidor ACE</td> <td>179 (49.2%)</td> <td>71 (41.5%)</td> </tr> <tr> <td>Bloqueadores de la angiotensina</td> <td>182 (50.0%)</td> <td>91 (53.2%)</td> </tr> <tr> <td>Antagonistas de la aldosterona</td> <td>82 (22.5%)</td> <td>49 (28.7%)</td> </tr> <tr> <td>Bloqueante alfa adrenérgico</td> <td>40 (11.0%)</td> <td>23 (13.5%)</td> </tr> <tr> <td>Betabloqueantes</td> <td>310 (85.2%)</td> <td>147 (86.0%)</td> </tr> <tr> <td>Bloqueadores de los canales del calcio</td> <td>254 (69.8%)</td> <td>147 (86.0%)</td> </tr> <tr> <td>Diuréticos</td> <td>363 (99.7%)</td> <td>171 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Inhibidores de la renina</td> <td>26 (7.1%)</td> <td>12 (7.0%)</td> </tr> </tbody> </table>		Denervación (n=364)	Control (n=171)	Edad -media (SD)	57.9 (10.4)	56.2 (11.2)	Hombres	215 (59.1%)	110 (64.3%)	DM2	171 (47.0%)	70 (40.9%)	Insuficiencia renal	34 (9.3%)	17 (9.9%)	Enfermedad de las arterias coronarias	101 (27.7%)	43 (25.1%)		Denervación	Control	PAS ambulatoria 24h	159.1 (13.2)	159.5 (15.3)	PAD ambulatoria 24h	88.0 (14.0)	90.9 (14.4)		Denervación	Control	Número de medicaciones antihipertensivas -media (SD)	5.1 (1.4)	5.2 (1.4)	Inhibidor ACE	179 (49.2%)	71 (41.5%)	Bloqueadores de la angiotensina	182 (50.0%)	91 (53.2%)	Antagonistas de la aldosterona	82 (22.5%)	49 (28.7%)	Bloqueante alfa adrenérgico	40 (11.0%)	23 (13.5%)	Betabloqueantes	310 (85.2%)	147 (86.0%)	Bloqueadores de los canales del calcio	254 (69.8%)	147 (86.0%)	Diuréticos	363 (99.7%)	171 (100%)	Inhibidores de la renina	26 (7.1%)	12 (7.0%)	<p><b>Efectividad</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">6 meses</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Denervación (n=334)</th> <th>Control (n=163)</th> <th>Entre grupos (media (IC95%))</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24h- diferencia media (IC95%)</td> <td>-7.2 (-8.9 a -5.5)</td> <td>-6.1 (-8.9 a -3.3)</td> <td>-1.1 (-4.3 a 2.2)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24h- diferencia media (IC95%)</td> <td>-4.4 (-5.4 a 3.4)</td> <td>-3.9 (-5.6 a -2.2)</td> <td>-0.5 (-2.5 a 1.5)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">12 meses</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Denervación* (n=247)</th> <th>Control (n=48)</th> <th>Entre grupos (media (IC95%))</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24h- diferencia media</td> <td>-7.6</td> <td>-6.1</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24h- diferencia media</td> <td>-4.7</td> <td>-2.9</td> <td>NR</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Se elimina el grupo crossover</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">36 meses**</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Denervación (n=256)</th> <th>Control (n=119)</th> <th>Entre grupos (media (IC95%))</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24h- diferencia media (SD)</td> <td>-15.6 (20.8)</td> <td>-0.3 (15.1)</td> <td>-16.5 (-20.5 a -12.5)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24h- diferencia media</td> <td>NR</td> <td>NR</td> <td>NR</td> </tr> </tbody> </table> <p>**Los valores del grupo control son imputados de la última medición de PA de los sujetos crossover (97 valores imputados).</p> <p><b>Seguridad hasta 48 meses:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Crossover</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Muerte</td> <td>18</td> <td>6</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Enfermedad renal terminal</td> <td>11</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Daño orgánico tras embolia</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Complicación vascular</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Reintervención de la arteria renal</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Crisis hipertensiva</td> <td>36</td> <td>8</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Infarto de miocardio**</td> <td>6</td> <td>-</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Incremento eGFR&gt;50%**</td> <td>5</td> <td>-</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>ACV**</td> <td>4</td> <td>-</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Hospitalización por insuficiencia cardiaca**</td> <td>9</td> <td>-</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Hospitalización por fibrilación auricular**</td> <td>5</td> <td>-</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>**A los 6 meses se seguimiento</p>	6 meses					Denervación (n=334)	Control (n=163)	Entre grupos (media (IC95%))	PAS ambulatoria 24h- diferencia media (IC95%)	-7.2 (-8.9 a -5.5)	-6.1 (-8.9 a -3.3)	-1.1 (-4.3 a 2.2)	PAD ambulatoria 24h- diferencia media (IC95%)	-4.4 (-5.4 a 3.4)	-3.9 (-5.6 a -2.2)	-0.5 (-2.5 a 1.5)	12 meses					Denervación* (n=247)	Control (n=48)	Entre grupos (media (IC95%))	PAS ambulatoria 24h- diferencia media	-7.6	-6.1	NR	PAD ambulatoria 24h- diferencia media	-4.7	-2.9	NR	36 meses**					Denervación (n=256)	Control (n=119)	Entre grupos (media (IC95%))	PAS ambulatoria 24h- diferencia media (SD)	-15.6 (20.8)	-0.3 (15.1)	-16.5 (-20.5 a -12.5)	PAD ambulatoria 24h- diferencia media	NR	NR	NR		Denervación	Crossover	Control	Muerte	18	6	5	Enfermedad renal terminal	11	0	0	Daño orgánico tras embolia	1	0	0	Complicación vascular	1	0	0	Reintervención de la arteria renal	3	0	0	Crisis hipertensiva	36	8	9	Infarto de miocardio**	6	-	3	Incremento eGFR>50%**	5	-	1	ACV**	4	-	2	Hospitalización por insuficiencia cardiaca**	9	-	3	Hospitalización por fibrilación auricular**	5	-	1	<p>No se ve una mayor reducción en la PA que en la medicación.</p>
	Denervación (n=364)	Control (n=171)																																																																																																																																																											
Edad -media (SD)	57.9 (10.4)	56.2 (11.2)																																																																																																																																																											
Hombres	215 (59.1%)	110 (64.3%)																																																																																																																																																											
DM2	171 (47.0%)	70 (40.9%)																																																																																																																																																											
Insuficiencia renal	34 (9.3%)	17 (9.9%)																																																																																																																																																											
Enfermedad de las arterias coronarias	101 (27.7%)	43 (25.1%)																																																																																																																																																											
	Denervación	Control																																																																																																																																																											
PAS ambulatoria 24h	159.1 (13.2)	159.5 (15.3)																																																																																																																																																											
PAD ambulatoria 24h	88.0 (14.0)	90.9 (14.4)																																																																																																																																																											
	Denervación	Control																																																																																																																																																											
Número de medicaciones antihipertensivas -media (SD)	5.1 (1.4)	5.2 (1.4)																																																																																																																																																											
Inhibidor ACE	179 (49.2%)	71 (41.5%)																																																																																																																																																											
Bloqueadores de la angiotensina	182 (50.0%)	91 (53.2%)																																																																																																																																																											
Antagonistas de la aldosterona	82 (22.5%)	49 (28.7%)																																																																																																																																																											
Bloqueante alfa adrenérgico	40 (11.0%)	23 (13.5%)																																																																																																																																																											
Betabloqueantes	310 (85.2%)	147 (86.0%)																																																																																																																																																											
Bloqueadores de los canales del calcio	254 (69.8%)	147 (86.0%)																																																																																																																																																											
Diuréticos	363 (99.7%)	171 (100%)																																																																																																																																																											
Inhibidores de la renina	26 (7.1%)	12 (7.0%)																																																																																																																																																											
6 meses																																																																																																																																																													
	Denervación (n=334)	Control (n=163)	Entre grupos (media (IC95%))																																																																																																																																																										
PAS ambulatoria 24h- diferencia media (IC95%)	-7.2 (-8.9 a -5.5)	-6.1 (-8.9 a -3.3)	-1.1 (-4.3 a 2.2)																																																																																																																																																										
PAD ambulatoria 24h- diferencia media (IC95%)	-4.4 (-5.4 a 3.4)	-3.9 (-5.6 a -2.2)	-0.5 (-2.5 a 1.5)																																																																																																																																																										
12 meses																																																																																																																																																													
	Denervación* (n=247)	Control (n=48)	Entre grupos (media (IC95%))																																																																																																																																																										
PAS ambulatoria 24h- diferencia media	-7.6	-6.1	NR																																																																																																																																																										
PAD ambulatoria 24h- diferencia media	-4.7	-2.9	NR																																																																																																																																																										
36 meses**																																																																																																																																																													
	Denervación (n=256)	Control (n=119)	Entre grupos (media (IC95%))																																																																																																																																																										
PAS ambulatoria 24h- diferencia media (SD)	-15.6 (20.8)	-0.3 (15.1)	-16.5 (-20.5 a -12.5)																																																																																																																																																										
PAD ambulatoria 24h- diferencia media	NR	NR	NR																																																																																																																																																										
	Denervación	Crossover	Control																																																																																																																																																										
Muerte	18	6	5																																																																																																																																																										
Enfermedad renal terminal	11	0	0																																																																																																																																																										
Daño orgánico tras embolia	1	0	0																																																																																																																																																										
Complicación vascular	1	0	0																																																																																																																																																										
Reintervención de la arteria renal	3	0	0																																																																																																																																																										
Crisis hipertensiva	36	8	9																																																																																																																																																										
Infarto de miocardio**	6	-	3																																																																																																																																																										
Incremento eGFR>50%**	5	-	1																																																																																																																																																										
ACV**	4	-	2																																																																																																																																																										
Hospitalización por insuficiencia cardiaca**	9	-	3																																																																																																																																																										
Hospitalización por fibrilación auricular**	5	-	1																																																																																																																																																										

Ensayo clínico	Características del ensayo	Características de la población	Resultados	Conclusión																																																																																												
<b>Warchol (93) 2015</b> <b>Polonia</b> <b>NCT01366625</b>	<p><b>Diseño del ensayo:</b> Ensayo clínico controlado, aleatorizado, paralelo.</p> <p><b>Tamaño muestral:</b> 414 elegibles, 60 aleatorizados (30 en el grupo denervación y 30 en el grupo control)</p> <p><b>Intervención:</b> Denervación renal mediante radiofrecuencia (Symplicity catheter system, media de 6.1 ablaciones por arteria renal) y tratamiento antihipertensivo.</p> <p><b>Comparador:</b> Tratamiento antihipertensivo.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> 18-70 años con HTA-R (PAS en consulta <math>\geq</math>140 mmHg o PAS ambulatoria <math>\geq</math>135 mmHg, a pesar de tratamiento con 3 o más antihipertensivos durante más de 4 semanas) y con apnea obstructiva del sueño moderada-grave.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> anomalía en arterias renales, eGFR&lt;60 mL/min, AIT previo, ACV, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus tipo 1, marcapasos o desfibrilador implantado.</p> <p><b>Aleatorización:</b> 1:1, no estratificado.</p> <p><b>Enmascaramiento:</b> No</p> <p><b>Variabes de resultado:</b> PA en consulta, PA ambulatoria diurna, nocturna y de 24 h, cambio en la severidad de la apnea obstructiva del sueño, glucemia y concentración de insulina en ayunas, ecocardiografía, eGFR, eventos cardiovasculares y arritmias. Anatomía de las arterias renales subóptima (&lt;4 mm de diámetro, &lt;20 mm de longitud, estenosis de la arteria renal).</p> <p><b>Seguimiento:</b> 6 meses</p> <p><b>Pérdidas de seguimiento y abandono:</b> 2 en el grupo denervación y 6 en el grupo control</p> <p><b>Financiación:</b> National Science Centre</p>	<p><b>Número de pacientes aleatorizados/analizados:</b> 60/52 (28 en el grupo denervación y 24 en el grupo control)</p> <p><u>Características sociodemográficas y clínicas-n (%)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad -media (SD)</td> <td>55.9 (9.4)</td> <td>54.5 (9.2)</td> </tr> <tr> <td>Hombres</td> <td>24 (80%)</td> <td>24 (80%)</td> </tr> <tr> <td>Fumadores</td> <td>16 (53%)</td> <td>10 (33%)</td> </tr> <tr> <td>DM 2</td> <td>14 (47%)</td> <td>9 (30%)</td> </tr> <tr> <td>Hiperdislipemia</td> <td>28 (93%)</td> <td>28 (93%)</td> </tr> <tr> <td>Enfermedad cardíaca</td> <td>12 (40%)</td> <td>7 (23%)</td> </tr> <tr> <td>Creatinina plasmática -media (SD)</td> <td>85 (19)</td> <td>77 (14)</td> </tr> <tr> <td>eGFR -media (SD)</td> <td>97.9 (21.6)</td> <td>87.0 (26.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Presión arterial al inicio- media (DS)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24h</td> <td>150 (15)</td> <td>148 (15)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24h</td> <td>86 (11)</td> <td>90 (11)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Medicación antihipertensiva- n (%)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Número de medicaciones antihipertensivas -mediana (rango)</td> <td>5 (4.75-6)</td> <td>4 (4-5)</td> </tr> <tr> <td>Inhibidores ACE</td> <td>14(47%)</td> <td>90 (11%)</td> </tr> <tr> <td>Betabloqueantes</td> <td>28 (93%)</td> <td>27 (90%)</td> </tr> <tr> <td>Antagonistas del calcio</td> <td>27 (90%)</td> <td>27 (90%)</td> </tr> <tr> <td>Antagonistas de aldosterona</td> <td>8 (27%)</td> <td>3 (10%)</td> </tr> <tr> <td>Alfa bloqueantes</td> <td>17 (57%)</td> <td>21 (70%)</td> </tr> <tr> <td>Diuréticos loop</td> <td>7 (23%)</td> <td>13 (43%)</td> </tr> </tbody> </table>		Denervación	Control	Edad -media (SD)	55.9 (9.4)	54.5 (9.2)	Hombres	24 (80%)	24 (80%)	Fumadores	16 (53%)	10 (33%)	DM 2	14 (47%)	9 (30%)	Hiperdislipemia	28 (93%)	28 (93%)	Enfermedad cardíaca	12 (40%)	7 (23%)	Creatinina plasmática -media (SD)	85 (19)	77 (14)	eGFR -media (SD)	97.9 (21.6)	87.0 (26.6)		Denervación	Control	PAS ambulatoria 24h	150 (15)	148 (15)	PAD ambulatoria 24h	86 (11)	90 (11)		Denervación	Control	Número de medicaciones antihipertensivas -mediana (rango)	5 (4.75-6)	4 (4-5)	Inhibidores ACE	14(47%)	90 (11%)	Betabloqueantes	28 (93%)	27 (90%)	Antagonistas del calcio	27 (90%)	27 (90%)	Antagonistas de aldosterona	8 (27%)	3 (10%)	Alfa bloqueantes	17 (57%)	21 (70%)	Diuréticos loop	7 (23%)	13 (43%)	<p><b>Efectividad</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">6 meses</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> <th>Diferencia media</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS ambulatoria 24h (diferencia media e IC95%)</td> <td>-12 (-17 a -7)</td> <td>-3 (-8 a -2)</td> <td>-9 (-17 a -3)</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoria 24h (diferencia media e IC95%)</td> <td>-7 (-17 a -1)</td> <td>-2 (-5 a -2)</td> <td>-5 (-10 a 0)</td> </tr> <tr> <td>Número de medicaciones antihipertensivas (mediana y rango)</td> <td>5 (5-6)</td> <td>5 (4-5)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Seguridad</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Denervación</th> <th>Control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Eventos Adversos del procedimiento</b></td> </tr> <tr> <td>Bradicardia asintomática</td> <td>5</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Espasmo de la arteria renal</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	6 meses					Denervación	Control	Diferencia media	PAS ambulatoria 24h (diferencia media e IC95%)	-12 (-17 a -7)	-3 (-8 a -2)	-9 (-17 a -3)	PAD ambulatoria 24h (diferencia media e IC95%)	-7 (-17 a -1)	-2 (-5 a -2)	-5 (-10 a 0)	Número de medicaciones antihipertensivas (mediana y rango)	5 (5-6)	5 (4-5)			Denervación	Control	<b>Eventos Adversos del procedimiento</b>			Bradicardia asintomática	5	-	Espasmo de la arteria renal	1	-	<p>En pacientes con apnea obstructiva del sueño moderada-grave, la denervación renal disminuye de forma significativa la PA en comparación con el grupo control.</p> <p>Se observaron mejoras en la apnea.</p>
	Denervación	Control																																																																																														
Edad -media (SD)	55.9 (9.4)	54.5 (9.2)																																																																																														
Hombres	24 (80%)	24 (80%)																																																																																														
Fumadores	16 (53%)	10 (33%)																																																																																														
DM 2	14 (47%)	9 (30%)																																																																																														
Hiperdislipemia	28 (93%)	28 (93%)																																																																																														
Enfermedad cardíaca	12 (40%)	7 (23%)																																																																																														
Creatinina plasmática -media (SD)	85 (19)	77 (14)																																																																																														
eGFR -media (SD)	97.9 (21.6)	87.0 (26.6)																																																																																														
	Denervación	Control																																																																																														
PAS ambulatoria 24h	150 (15)	148 (15)																																																																																														
PAD ambulatoria 24h	86 (11)	90 (11)																																																																																														
	Denervación	Control																																																																																														
Número de medicaciones antihipertensivas -mediana (rango)	5 (4.75-6)	4 (4-5)																																																																																														
Inhibidores ACE	14(47%)	90 (11%)																																																																																														
Betabloqueantes	28 (93%)	27 (90%)																																																																																														
Antagonistas del calcio	27 (90%)	27 (90%)																																																																																														
Antagonistas de aldosterona	8 (27%)	3 (10%)																																																																																														
Alfa bloqueantes	17 (57%)	21 (70%)																																																																																														
Diuréticos loop	7 (23%)	13 (43%)																																																																																														
6 meses																																																																																																
	Denervación	Control	Diferencia media																																																																																													
PAS ambulatoria 24h (diferencia media e IC95%)	-12 (-17 a -7)	-3 (-8 a -2)	-9 (-17 a -3)																																																																																													
PAD ambulatoria 24h (diferencia media e IC95%)	-7 (-17 a -1)	-2 (-5 a -2)	-5 (-10 a 0)																																																																																													
Número de medicaciones antihipertensivas (mediana y rango)	5 (5-6)	5 (4-5)																																																																																														
	Denervación	Control																																																																																														
<b>Eventos Adversos del procedimiento</b>																																																																																																
Bradicardia asintomática	5	-																																																																																														
Espasmo de la arteria renal	1	-																																																																																														

## Anexo C. Referencias incluidas en la revisión

Publicación	Ensayo clínico
Azizi, M., Sapoval, M., Gosse, P., Monge, M., Bobrie, G., Delsart, P., Midulla, M., Mounier-Véhier, C., Courand, P. Y., Lantelme, P., Denolle, T., Dourmap-Collas, C., Trillaud, H., Pereira, H., Plouin, P. F., & Chatellier, G. (2015). Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. <i>Lancet</i> , 385(9981), 1957–1965. <a href="https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61942-5">https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61942-5</a>	DENER-HTN
Oliveras, A., Armario, P., Sans, L., Clarà, A., Vázquez, S., Molina, L., Pareja, J., de la Sierra, A., & Pascual, J. (2018). Organ damage changes in patients with resistant hypertension randomized to renal denervation or spironolactone: The DENERVHTA (Denervación en Hipertensión arterial) study. <i>J Clin Hypertens (Greenwich)</i> , 20(1), 69–75. <a href="https://doi.org/10.1111/jch.13156">https://doi.org/10.1111/jch.13156</a> Oliveras, A., Armario, P., Clarà, A., Sans-Atxer, L., Vázquez, S., Pascual, J., & De la Sierra, A. (2016). Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVHTA study - a randomized controlled trial. <i>J Hypertens</i> , 34(9), 1863–1871. <a href="https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001025">https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001025</a>	DENERVHTA
Kario, K., Ogawa, H., Okumura, K., Okura, T., Saito, S., Ueno, T., Haskin, R., Negoita, M., & Shimada, K. (2015). SYMPLICITY HTN-Japan - First Randomized Controlled Trial of Catheter-Based Renal Denervation in Asian Patients. <i>Circ J</i> , 79(6), 1222–1229. <a href="https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0150">https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0150</a> Kario, K., Bhatt, D. L., Brar, S., Cohen, S. A., Fahy, M., & Bakris, G. L. (2015). Effect of Catheter-Based Renal Denervation on Morning and Nocturnal Blood Pressure: Insights From SYMPLICITY HTN-3 and SYMPLICITY HTN-Japan. <i>Hypertension</i> , 66(6), 1130–1137. <a href="https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.06260">https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.06260</a>	SYMPLICITY HTN-JAPAN
Jacobs, L., Persu, A., Huang, Q. F., Lengel, J. P., Thijs, L., Hammer, F., Yang, W. Y., Zhang, Z. Y., Renkin, J., Sinnaeve, P., Wei, F. F., Pasquet, A., Fadl Elmula, F. E. M., Carlier, M., Elvan, A., Wunder, C., Kjeldsen, S. E., Toennes, S. W., Janssens, S., ... Staessen, J. A. (2017). Results of a randomized controlled pilot trial of intravascular renal denervation for management of treatment-resistant hypertension. <i>Blood Press</i> , 26(6), 321–331. <a href="https://doi.org/10.1080/08037051.2017.1320939">https://doi.org/10.1080/08037051.2017.1320939</a>	INSPIRED
Bergland, O. U., Søråas, C. L., Larstorp, A. C. K., Halvorsen, L. V., Hjørnholm, U., Hoffman, P., Høieggen, A., & Fadl Elmula, F. E. M. (2021). The randomised Oslo study of renal denervation vs. Antihypertensive drug adjustments: efficacy and safety through 7 years of follow-up. <i>Blood Pressure</i> , 30(1), 41–50. <a href="https://doi.org/10.1080/08037051.2020.1828818">https://doi.org/10.1080/08037051.2020.1828818</a> Fadl Elmula, F. E., Hoffmann, P., Larstorp, A. C., Fossum, E., Brekke, M., Kjeldsen, S. E., Gjønnæss, E., Hjørnholm, U., Kjaer, V. N., Rostrop, M., Os, I., Stenehem, A., & Høieggen, A. (2014). Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. <i>Hypertension</i> , 63(5), 991–999. <a href="https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.114.03246">https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.114.03246</a> Bergo, K. K., Larstorp, A. C., Hoffmann, P., Hjørnholm, U., Cataliotti, A., Høieggen, A., Rostrop, M., & Fadl Elmula, F. E. M. (2021). Renal sympathetic denervation lowers systemic vascular resistance in true treatment-resistant hypertension. <i>Blood Pressure</i> , 30(1), 31–40. <a href="https://doi.org/10.1080/08037051.2020.1789446">https://doi.org/10.1080/08037051.2020.1789446</a>	OSLO RDN
Rosa, J., Widimský, P., Waldauf, P., Zelinka, T., Petrák, O., Táborský, M., Branny, M., Toušek, P., Čurila, K., Lambert, L., Bednář, F., Holaj, R., Štrauch, B., Václavík, J., Kociánová, E., Nykl, I., Jiravský, O., Rappová, G., Indra, T., ... Widimský Jr., J. (2017). Renal denervation in comparison with intensified pharmacotherapy in true resistant hypertension: 2-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study. <i>J Hypertens</i> , 35(5), 1093–1099. <a href="https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001257">https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001257</a> Rosa, J., Widimský, P., Waldauf, P., Lambert, L., Zelinka, T., Táborský, M., Branny, M., Toušek, P., Petrák, O., Čurila, K., Bednář, F., Holaj, R., Štrauch, B., Václavík, J., Nykl, I., Krátká, Z., Kociánová, E., Jiravský, O., Rappová, G., ... Widimský Jr., J. (2016). Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. <i>Hypertension</i> , 67(2), 397–403. <a href="https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.06526">https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.06526</a> Rosa, J., Widimský, P., Toušek, P., Petrák, O., Čurila, K., Waldauf, P., Bednář, F., Zelinka, T., Holaj, R., Štrauch, B., Šomliová, Z., Táborský, M., Václavík, J., Kociánová, E., Branny, M., Nykl, I., Jiravský, O., & Widimský Jr., J. (2015). Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. <i>Hypertension</i> , 65(2), 407–413. <a href="https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.114.04019">https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.114.04019</a>	PRAGUE-15
Peters, C. D., Mathiassen, O. N., Vase, H., Bech, Nørgaard, J., Christensen, K. L., Schroeder, A. P., Rickers, H., Opstrup, U. K., Poulsen, P. L., Langfeldt, S., Andersen, G., Hansen, K. W., Bøtker, H. E., Engholm, M., Bertelsen, J. B., Pedersen, E. B., Kalsoft, A., & Buus, N. H. (2017). The effect of renal denervation on arterial stiffness, central blood pressure and heart rate variability in treatment resistant essential hypertension: a substudy of a randomized sham-controlled double-blinded trial (the ReSET trial). <i>Blood Press</i> , 26(6), 366–380. <a href="https://doi.org/10.1080/08037051.2017.1368368">https://doi.org/10.1080/08037051.2017.1368368</a> Engholm, M., Bertelsen, J. B., Mathiassen, O. N., Bøtker, H. E., Vase, H., Peters, C. D., Bech, J. N., Buus, N. H., Schroeder, A. P., Rickers, H., Hansen, K. W., Poulsen, P. L., Kalsoft, A., & Christensen, K. L. (2018). Effects of renal denervation on coronary flow reserve and forearm dilation capacity in patients with treatment-resistant hypertension. A randomized, double-blinded, sham-controlled clinical trial. <i>Int J Cardiol</i> , 250, 29–34. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.09.200">https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.09.200</a> Mathiassen, O. N., Vase, H., Bech, J. N., Christensen, K. L., Buus, N. H., Schroeder, A. P., Lederballe, O., Rickers, H., Kampmann, U., Poulsen, P. L., Hansen, K. W., Btker, H. E., Peters, C. D., Engholm, M., Bertelsen, J. B., Lassen, J. F., Langfeldt, S., Andersen, G., Pedersen, E. B., & Kalsoft, A. (2016). Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. <i>J Hypertens</i> , 34(8), 1639–1647. <a href="https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000977">https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000977</a>	RESET

Publicación	Ensayo clínico
<p>de Jager, R. L., de Beus, E., Beeftink, M. M., Sanders, M. F., Vonken, E. J., Voskuil, M., van Maarseveen, E. M., Bots, M. L., &amp; Blankestijn, P. J. (2017). Impact of Medication Adherence on the Effect of Renal Denervation: The SYMPATHY Trial. <i>Hypertension</i>, 69(4), 678–684. <a href="https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.08818">https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.08818</a></p> <p>de Beus, E., de Jager, R. L., Beeftink, M. M., Sanders, M. F., Spiering, W., Vonken, E. J., Voskuil, M., Bots, M. L., &amp; Blankestijn, P. J. (2017). Salt intake and blood pressure response to percutaneous renal denervation in resistant hypertension. <i>J Clin Hypertens (Greenwich)</i>, 19(11), 1125–1133. <a href="https://doi.org/10.1111/jch.13085">https://doi.org/10.1111/jch.13085</a></p>	SYMPATHY
<p>Esler, M. D., Böhm, M., Sievert, H., Rump, C. L., Schmieder, R. E., Krum, H., Mahfoud, F., &amp; Schlaich, M. P. (2014). Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. <i>Eur Heart J</i>, 35(26), 1752–1759. <a href="https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu209">https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu209</a></p> <p>Esler, M. D., Krum, H., Sobotka, P. A., Schlaich, M. P., Schmieder, R. E., &amp; Böhm, M. (2010). Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. <i>Lancet</i>, 376(9756), 1903–1909. <a href="https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62039-9">https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62039-9</a></p> <p>Esler, M. D., Krum, H., Schlaich, M., Schmieder, R. E., Böhm, M., &amp; Sobotka, P. A. (2012). Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. <i>Circulation</i>, 126(25), 2976–2982. <a href="https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.130880">https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.130880</a></p>	SYMPLICITY HTN-2
<p>Bhatt, D. L., Vaduganathan, M., Kandzari, D. E., Leon, M. B., Rocha-Singh, K., Townsend, R. R., Katzen, B. T., Oparil, S., Brar, S., DeBruin, V., Fahy, M., Bakris, G. L., Bhatt, D. L., Bakris, G., Cohen, S. A., D'Agostino, R., Esler, M., Flack, J., Kandzari, D. E., ... Zidar, F. (2022). Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPLICITY HTN-3 Trial. <i>The Lancet</i>, 400(10361), 1405–1416. <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01787-1">https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01787-1</a></p> <p>Bakris, G. L., Townsend, R. R., Flack, J. M., Brar, S., Cohen, S. A., D'Agostino, R., Kandzari, D. E., Katzen, B. T., Leon, M. B., Mauri, L., Negoita, M., O'Neill, W. W., Oparil, S., Rocha-Singh, K., &amp; Bhatt, D. L. (2015). 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPLICITY HTN-3 trial. <i>J Am Coll Cardiol</i>, 65(13), 1314–1321. <a href="https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.037">https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.037</a></p> <p>Kandzari, D. E., Bhatt, D. L., Brar, S., Devireddy, C. M., Esler, M., Fahy, M., Flack, J. M., Katzen, B. T., Lea, J., Lee, D. P., Leon, M. B., Ma, A., Massaro, J., Mauri, L., Oparil, S., O'Neill, W. W., Patel, M. R., Rocha-Singh, K., Sobotka, P. A., ... Bakris, G. L. (2015). Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. <i>Eur Heart J</i>, 36(4), 219–227. <a href="https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu441">https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu441</a></p> <p>Kario, K., Bhatt, D. L., Brar, S., Cohen, S. A., Fahy, M., &amp; Bakris, G. L. (2015). Effect of Catheter-Based Renal Denervation on Morning and Nocturnal Blood Pressure: Insights From SYMPLICITY HTN-3 and SYMPLICITY HTN-Japan. <i>Hypertension</i>, 66(6), 1130–1137. <a href="https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.06260">https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.06260</a></p> <p>Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, Leon MB, Rocha-Singh K, Townsend RR, et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPLICITY HTN-3 Trial. <i>Lancet</i>. 2022;400(10361):1405-16.</p> <p>Flack, J. M., Bhatt, D. L., Kandzari, D. E., Brown, D., Brar, S., Choi, J. W., D'Agostino, R., East, C., Katzen, B. T., Lee, L., Leon, M. B., Mauri, L., O'Neill, W. W., Oparil, S., Rocha-Singh, K., Townsend, R. R., &amp; Bakris, G. (2015). An analysis of the blood pressure and safety outcomes to renal denervation in African Americans and Non-African Americans in the SYMPLICITY HTN-3 trial. <i>J Am Soc Hypertens</i>, 9(10), 769–779. <a href="https://doi.org/10.1016/j.jash.2015.08.001">https://doi.org/10.1016/j.jash.2015.08.001</a></p> <p>Bakris, G. L., Townsend, R. R., Liu, M., Cohen, S. A., D'Agostino, R., Flack, J. M., Kandzari, D. E., Katzen, B. T., Leon, M. B., Mauri, L., Negoita, M., O'Neill, W. W., Oparil, S., Rocha-Singh, K., &amp; Bhatt, D. L. (2014). Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPLICITY HTN-3. <i>J Am Coll Cardiol</i>, 64(11), 1071–1078. <a href="https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.012">https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.012</a></p>	SYMPLICITY HTN-3
<p>Warchol-Celinska, E., Prejbisz, A., Kadziela, J., Florczak, E., Januszewicz, M., Michalowska, I., Dobrowolski, P., Kabat, M., Sliwinski, P., Klisiewicz, A., Topor-Madry, R., Narkiewicz, K., Somers, V. K., Sobotka, P. A., Witkowski, A., &amp; Januszewicz, A. (2018). Renal Denervation in Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Randomized Proof-of-Concept Phase II Trial. <i>Hypertension</i>, 72(2), 381–390. <a href="https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.11180">https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.11180</a></p>	WARCHOL

\*Se incluyeron 27 publicaciones, pero una de ellas hace referencia a dos ensayos incluidos y se ha referenciado por duplicado en esta tabla

## Anexo D. Artículos excluidos

Cita	Causa de exclusión
azizi M, Daemen J, Lobo MD, Mahfoud F, Sharp ASP, Schmieder RE, et al. 12-Month Results From the Unblinded Phase of the RADIANCE-HTN SOLO Trial of Ultrasound Renal Denervation. <i>JACC: Cardiovascular Interventions</i> . 2020;13(24):2922-33.	Los participantes no cumplen con los criterios de selección preestablecidos: los participantes recibían tratamiento que incluía entre uno y dos medicamentos antihipertensivos.
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. <i>Lancet</i> . 2021;397(10293):2476-86.	Los participantes no cumplen con los criterios de selección preestablecidos: los participantes registraron niveles de PA superiores a 135/85 mmHg.
Böhm M, Townsend RR, Kario K, Kandzari D, Mahfoud F, Weber MA, et al. Rationale and design of two randomized sham-controlled trials of catheter-based renal denervation in subjects with uncontrolled hypertension in the absence (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal) and presence (SPYRAL HTN-ON MED Expansion) of antihypertensive medication. <i>Clinical Research in Cardiology</i> . 2020;109(3):289-302.	Protocolo.
Böhm M, Tsioufis K, Kandzari DE, Kario K, Weber MA, Schmieder RE. Effect of Heart Rate on the Outcome of Renal Denervation in Patients With Uncontrolled Hypertension. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2021;78(10):1028-38.	No reporta resultados de interés.
Bosch A, Schmid A, Ott C, Kannenkeril D, Karg MV, Ditting T, et al. Copeptin Levels in Patients With Treatment-Resistant Hypertension Before and 6 Months After Renal Denervation. <i>American Journal of Hypertension</i> . 2020;33(2):182-9.	No es un ECA.
Gao J-Q, Zhang H, Li L-Y, Wang X, Ye J, Liu Z-J. Comparison of a 5 F Microtube-Irrigated Ablation Catheter and a General Ablation Catheter in the Treatment of Resistant Hypertension with Renal Denervation. <i>Cardiovascular Innovations and Applications</i> . 2021;6(2):81-9.	Compara catéteres de denervación renal.
Hanssen PA, Subbotina A, Miroslawska A, Solbu MD, Steigen TK. Quality of life following renal sympathetic denervation in treatment-resistant hypertensive patients: a two-year follow-up study. <i>Scandinavian Cardiovascular Journal</i> . 2022;56(1):174-9.	No es un ECA.
Janas A, Król M, Hochul M, Jochymczyk M, Hayward-Costa C, Parise H. Evaluation of Transcatheter Alcohol-Mediated Perivascular Renal Denervation to Treat Resistant Hypertension. <i>J Clin Med</i> . 2020;9(6):1881.	Estudio de cohortes.
Kim CJ, Chang K, Kim BK, Park CG, Open-label JYA, Single a. Multicenter Feasibility Study Evaluating the Safety of Catheter-based Renal Denervation with DENEXTM in Patients with Uncontrolled Hypertension on Standard Medical Therapy. <i>Korean Circ J</i> . 2021;51(1):43-55.	Brazo único.
Kario K, Weber MA, Böhm M, Townsend RR, Mahfoud F, Schmieder RE, et al. Effect of renal denervation in attenuating the stress of morning surge in blood pressure: post-hoc analysis from the SPYRAL HTN-ON MED trial. <i>Clinical Research in Cardiology</i> . 2021;110(5):725-31.	Los participantes no cumplen con los criterios de selección preestablecidos: los participantes recibían tratamiento que incluía entre uno y tres medicamentos antihipertensivos.
Kario K, Yokoi Y, Okamura K, Fujihara M, Ogoyama Y, Yamamoto E, et al. Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: the randomized, controlled REQUIRE trial. <i>Hypertension Research</i> . 2022;45(2):221-31.	Seguimiento de tres meses.
Liu Y, Zhu B, Zhu L, Zhao L, Ding D, Liu Z, et al. Clinical outcomes of laparoscopic-based renal denervation plus adrenalectomy vs adrenalectomy alone for treating resistant hypertension caused by unilateral aldosterone-producing adenoma. <i>J Clin Hypertens (Greenwich)</i> . 2020;22(9):1606-15.	No compara con fármacos, compara con cirugía.
Liu Y, Zhu B, Zhu L, Zhao L, Fan Z, Ding D, et al. Thirty-six-month results of laparoscopic-based renal denervation plus unilateral laparoscopic adrenalectomy for the treatment of patients with resistant hypertension caused by unilateral aldosterone-producing adenoma. <i>The Journal of Clinical Hypertension</i> . 2021;23(5):946-53.	No compara con fármacos, compara con cirugía.
Lyu T-J, Li L-Y, Wang X, Ye J, Gao J-Q, Liu Z-J. Main Renal Artery Plus Branch Ablation in the Treatment of Resistant Hypertension with Renal Denervation. <i>Cardiovascular Innovations and Applications</i> . 2021;6(2):91-8.	Compara procedimientos.
Mahfoud F, Renkin J, Sievert H, Bertog S, Ewen S, Böhm M, et al. Alcohol-Mediated Renal Denervation Using the Peregrine System Infusion Catheter for Treatment of Hypertension. <i>JACC Cardiovasc Interv</i> . 2020;13(4):471-84.	Brazo único.
Mahfoud F, Mancía G, Schmieder R, Narkiewicz K, Ruilope L, Schlaich M. Renal Denervation in High-Risk Patients With Hypertension. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2020;75(23):2879-88.	Registro.

Cita	Causa de exclusión
Mahfoud F, Sievert H, Bertog S, Lauder L, Ewen S, Lengelé J-P, et al. Long-Term Results up to 12 Months After Catheter-Based Alcohol-Mediated Renal Denervation for Treatment of Resistant Hypertension. <i>Circulation: Cardiovascular Interventions</i> . 2021;14(9).	Brazo único.
Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Townsend RR, Weber MA, Schmieder RE. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs. <i>Lancet</i> . 2022;399(10333):1401-10.	Los participantes no cumplen con los criterios de selección preestablecidos: los participantes recibían tratamiento que incluía entre uno y tres medicamentos antihipertensivos.
Orehov AU, Sabitov YT, Karazhanova LK. Renal denervation in resistant hypertension treatment. <i>Bratisl Lek Listy</i> . 2022;123(10):710-5.	Compara catéteres de denervación renal.
Persu A, Maes F, Toennes SW, Ritscher S, Georges C, Wallemacq P, et al. Impact of drug adherence on blood pressure response to alcohol-mediated renal denervation. <i>Blood Press</i> . 2022;31(1):109-17.	Brazo único.
Rodríguez-Leor O, Segura J, García Donaire JA, Gutiérrez-Ibañes E, Oliveras A, Mediavilla JD, et al. Renal denervation for the treatment of resistant hypertension in Spain. The Flex-Spyral Registry. <i>Rev Esp Cardiol</i> . 2019;73(8):615-22.	Registro.
Solbu MD, Miroslawska A, V NJ, Eriksen BO, Steigen TK. Kidney function and markers of renal damage after renal denervation. Does method of measurement matter? The Reshape CV-Risk Study. <i>J Clin Hypertens (Greenwich)</i> . 2021;23(5):954-62.	Brazo único
Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, Losik D, Ivanickiy E, Kropotkin E. Effect of Renal Denervation and Catheter Ablation vs Catheter Ablation Alone on Atrial Fibrillation Recurrence Among Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation and Hypertension: the ERADICATE-AF Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> . 2020;323(3):248-55.	Denervación renal con un objetivo diferente a reducir la PA.
Weber MA, Kirtane AJ, Weir MR, Radhakrishnan J, Das T, Berk M. The REDUCE HTN: REINFORCE. <i>JACC: Cardiovascular Interventions</i> . 2020;13(4):461-70.	Los participantes no cumplen con los criterios de selección preestablecidos: los participantes seleccionados registraron PAS ambulatoria mayor o igual a 135 tras 4 semanas sin tratamiento antihipertensivo.
Weber MA, Schmieder RE, Kandzari DE, Townsend RR, Mahfoud F, Tsioufis K, et al. Hypertension urgencies in the SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal trial. <i>Clinical Research in Cardiology</i> . 2022.	Los participantes no cumplen con los criterios de selección preestablecidos: los participantes seleccionados registraron PAS ambulatoria mayor o igual a 135 tras 4 semanas sin tratamiento antihipertensivo.

\*ECA: ensayo clínico aleatorizado; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica.

## Anexo E. Tablas de calidad de la evidencia según GRADE

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Denervación renal	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>SEGURIDAD</b>												
<i>Infarto de miocardio</i>												
4	Ensayos aleatorios	Serio <sup>a,b,c,d,e,f</sup>	No es serio	No es serio	Serio <sup>g</sup>	n/a <sup>h</sup>	9/458 (2.0%)	4/284 (1.4%)	<b>RR 1.31</b> (0.45 a 3.84)	<b>4 más por 1000</b> (de 8 menos a 40 más )	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
<i>Accidente cerebrovascular</i>												
5	Ensayos aleatorios	Serio <sup>a,b,c,d,e,f,i</sup>	No es serio	No es serio	Serio <sup>g</sup>	n/a <sup>h</sup>	7/534 (1.3%)	5/358 (1.4%)	<b>RR 0.98</b> (0.33 a 2.95)	<b>0 menos por 1000</b> (de 9 menos a 27 más )	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
<i>Fibrilación auricular</i>												
3	Ensayos aleatorios	Serio <sup>a,b,c,d,e,i,j</sup>	No es serio	No es serio	Serio <sup>g,k</sup>	n/a <sup>h</sup>	7/410 (1.7%)	3/232 (1.3%)	<b>RR 0.64</b> (0.28 a 8.32)	<b>5 menos por 1000</b> (de 9 menos a 95 más )	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
<i>Crisis hipertensivas</i>												
4	Ensayos aleatorios	Serio <sup>a,b,c,d,e,f,i</sup>	No es serio	No es serio	Serio <sup>g</sup>	n/a <sup>h</sup>	51/382 (13.4%)	12/170 (7.1%)	<b>RR 1.12</b> (0.58 a 2.17)	<b>8 más por 1000</b> (de 30 menos a 83 más )	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
<i>Hipotensión</i>												
3	Ensayos aleatorios	Serio <sup>a,b,c,e,i,j</sup>	No es serio	No es serio	No es serio	n/a <sup>h</sup>	3/100 (3.0%)	9/105 (8.6%)	<b>RR 0.52</b> (0.11 a 2.40)	<b>41 menos por 1000</b> (de 76 menos a 120 más )	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
<i>Angina inestable</i>												
3	Ensayos aleatorios	Serio <sup>a,b,c,e,f,i,j</sup>	No es serio	No es serio	No es serio	n/a <sup>h</sup>	1/126 (0.8%)	4/128 (3.1%)	<b>RR 0.40</b> (0.08 a 2.08)	<b>19 menos por 1000</b> (de 29 menos a 34 más )	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
<b>EFFECTIVIDAD</b>												
<i>Presión arterial sistólica ambulatoria media durante 24h: 6 meses</i>												
11	Ensayos aleatorios	Serio <sup>a,b,c,d,e,f,i,j</sup>	Serio <sup>l</sup>	No es serio	Serio <sup>k</sup>	Ninguno	643	443	-	<b>DM 2.14 menor</b> (6.3 menor a 2.03 más alto.)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
<i>Presión arterial diastólica ambulatoria media durante 24h: 6 meses</i>												
11	Ensayos aleatorios	Serio <sup>a,b,c,d,e,f,i,j</sup>	Serio <sup>l</sup>	No es serio	No es serio	Ninguno	648	444	-	<b>DM 0.8 menor</b> (3.13 menor a 1.52 más alto.)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Denervación renal	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<i>Hipertrofia ventricular izquierda</i>												
3	Ensayos aleatorios	Serio <sup>a,b,d,e,f,i,j</sup>	No es serio	No es serio	Serio <sup>k</sup>	n/a <sup>h</sup>	65	64	-	DM <b>5.97 más alto.</b> (3.13 menor a 15.07 más alto.)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
<i>Función renal: Creatinina plasmática 6 meses</i>												
6	Ensayos aleatorios	Serio <sup>a,b,c,d,e,i</sup>	No es serio	No es serio	Serio <sup>g</sup>	n/a <sup>h</sup>	491	308	-	DM <b>0.03 menor</b> (0.42 menor a 0.35 más alto.)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
<i>Función renal: Tasa de filtración glomerular estimada 6 meses</i>												
7	Ensayos aleatorios	Serio <sup>a,b,c,e,i,j</sup>	No es serio	No es serio	Serio <sup>g</sup>	Ninguno	516	370	-	DM <b>0.41 menor</b> (2.2 menor a 1.38 más alto.)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
<i>Disminución del tratamiento antihipertensivo a los 6 meses</i>												
4	Ensayos aleatorios	Serio <sup>a,b,c,d,e,f,i,j</sup>	No es serio	No es serio	No es serio	n/a <sup>h</sup>	147	129	-	MD <b>0.18 menor</b> (0.37 menor a 0 )	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO

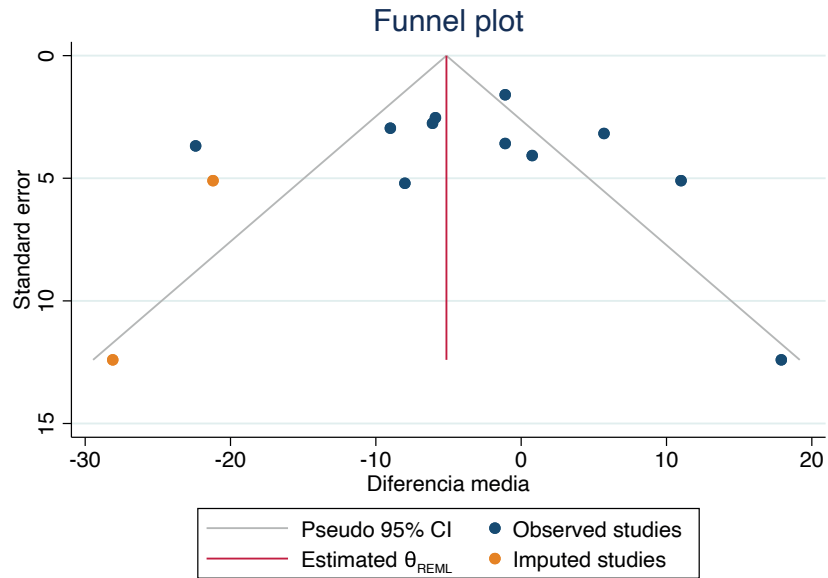
**Abreviaturas:** n/a: no aplicable; RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza al 95%; DM: diferencia media.

**Explicaciones:**

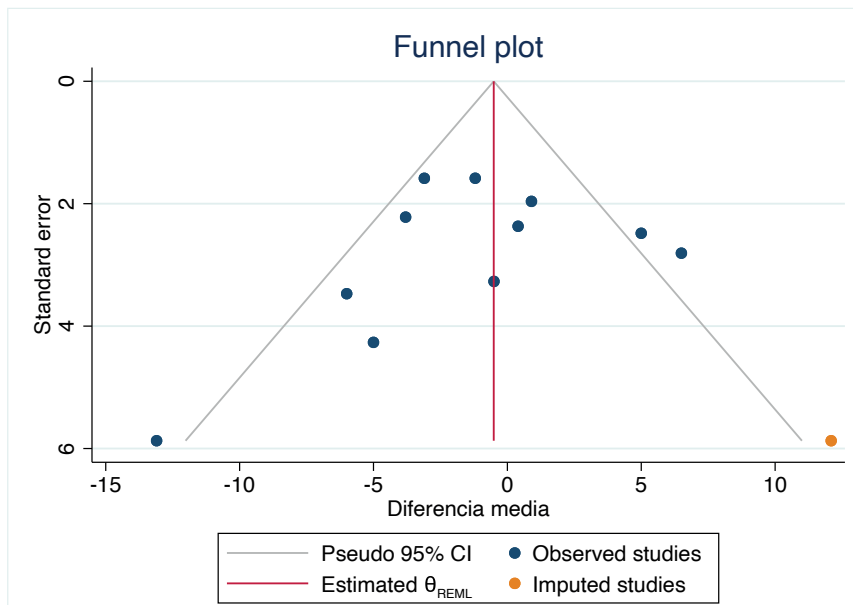
- a. Dudosa ocultación en la asignación
- b. Alto riesgo de sesgo de cegamiento de pacientes o personal
- c. Alto riesgo de datos incompletos
- d. Financiación por la industria
- e. Dudosa secuencia de aleatorización
- f. Riesgo de notificación selectiva
- g. Uno de los estudios representa más del 60% de la muestra
- h. n/a (no aplicable), se realizó el análisis de publicación solo en metanálisis con más de 5 estudios
- i. Dudosa cegamiento del evaluador
- j. Alto riesgo de sesgo del cegamiento del evaluador
- k. Intervalo de confianza muy grande
- l. Alta heterogeneidad que podría estar explicada en función de la edad de los pacientes

## Anexo F. Análisis del sesgo de publicación.

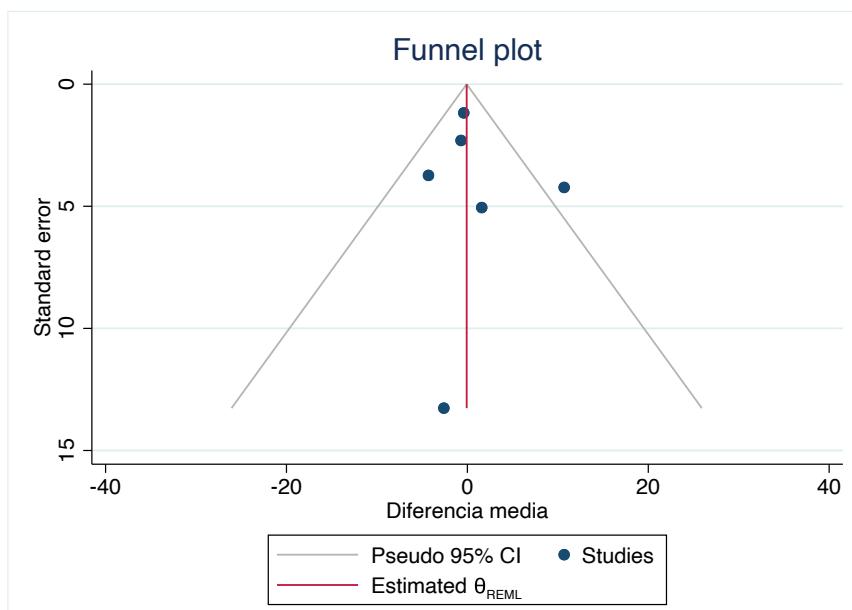
### PAS ambulatoria 24 h tras 6 meses



### PAD ambulatoria 24 h tras 6 meses



## Tasa de filtración glomerular tras 6 meses



## Anexo G. Análisis de sensibilidad

### PAS ambulatoria 24 h a los 6 meses

Estudio omitido	Diferencia media	IC95%		p-valor
DENER-HTN	-2.583	-8.694	3.529	0.408
DENERVHTA	-3.759	-9.142	1.625	0.171
HTN-JAPAN	-2.567	-8.664	3.529	0.409
INSPIRED	-1.467	-5.352	2.418	0.459
Oslo RDN	-4.338	-9.507	0.830	0.100
Prague-15	-3.988	-9.606	1.630	0.164
ReSET 2015	-3.123	-9.188	2.941	0.313
SYMPATHY	-3.319	-9.299	2.661	0.277
SYMPPLICITY HTN-2	-2.493	-8.422	3.436	0.410
SYMPPLICITY HTN-3	-3.142	-9.288	3.004	0.316
Warchol 2014	-2.277	-8.232	3.678	0.454

### PAD ambulatoria 24 h a los 6 meses

Estudio omitido	Diferencia media	IC95%		p-valor
DENER-HTN	-0.663	-3.353	2.028	0.629
DENERVHTA	-1.503	-3.569	0.563	0.154
HTN-JAPAN	-0.612	-3.203	1.979	0.644
INSPIRED	-0.503	-2.783	1.776	0.665
Oslo RDN	-1.492	-3.698	0.713	0.185
Prague-15	-0.973	-3.797	1.850	0.499
ReSET 2015	-1.224	-3.968	1.520	0.382
SYMPATHY	-1.143	-3.878	1.592	0.413
SYMPPLICITY HTN-2	-0.542	-2.964	1.881	0.661
SYMPPLICITY HTN-3	-1.020	-3.688	1.649	0.454
Warchol 2014	-0.707	-3.206	1.793	0.579

### Tasa de filtración glomerular a los 6 meses

Estudio omitido	Diferencia media	IC95%		p-valor
DENER-HTN 2015	0.555	-3.924	5.033	0.808
DENERVHTA	-0.663	-2.594	1.269	0.501
INSPIRED	0.575	-3.032	4.182	0.755
Oslo RDN 2014	1.485	-2.635	5.606	0.480
SYMPPLICITY HTN-2 2010	1.216	-4.170	6.603	0.658
SYMPPLICITY HTN-3 2014	1.232	-4.451	6.916	0.671

