



XXXI REUNIÓ ANUAL DE LA SOCIETAT CATALANA DE NEFROLOGIA

10, 11 i 12 de juny de 2015

Hospital de Sant Joan Despi Moisès Broggi

DENERVACIÓ EN LA HIPERTENSIÓ REFRACTÀRIA

Anna Oliveras

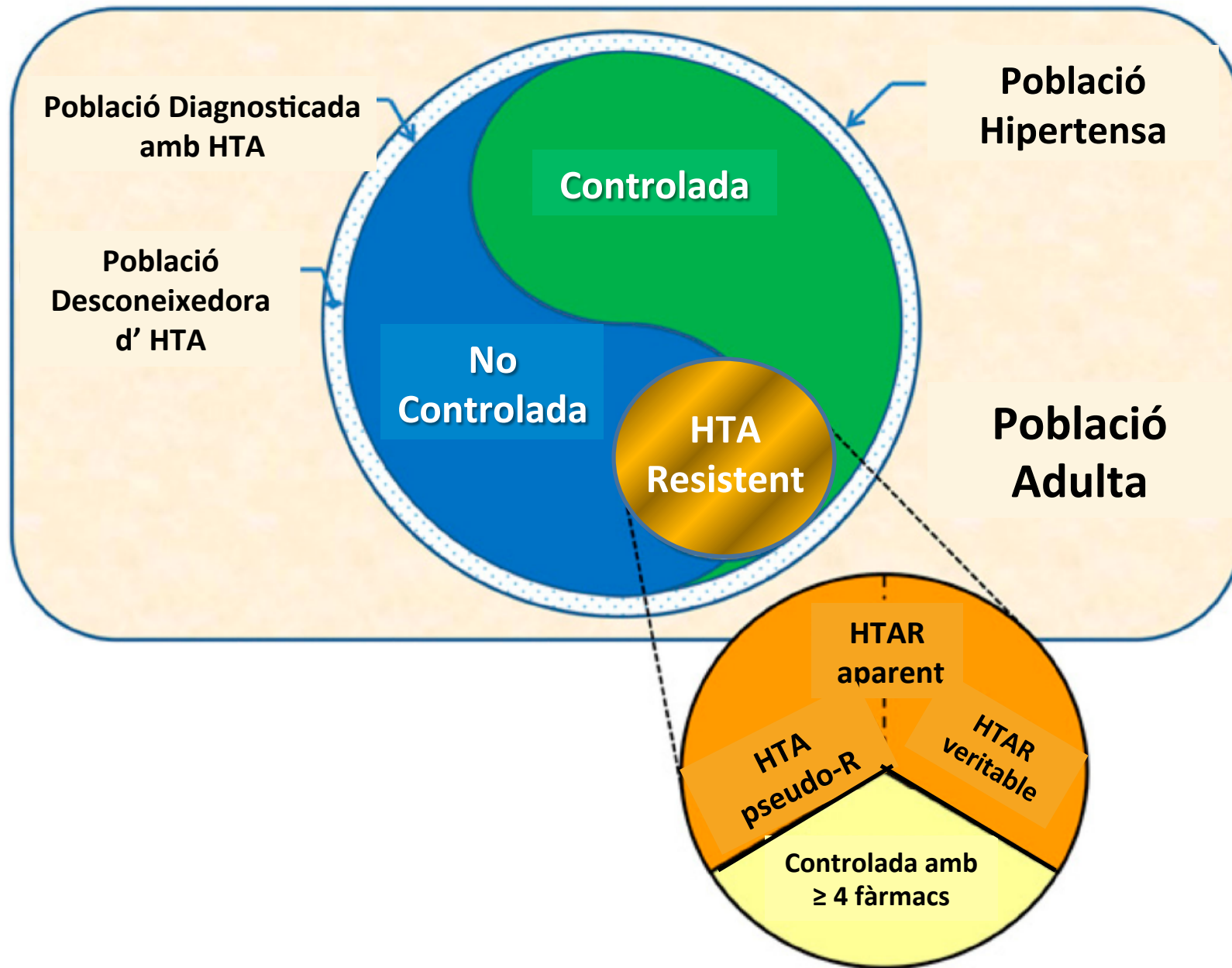
S. Nefrologia

Hospital del Mar - Parc de Salut Mar
Barcelona

12 de juny de 2015

1) HTA RESISTENT:

- CONCEPTE
- PREVALENÇA
- “CIRCUMSTÀNCIES ATENUANTS”



Matisos:

- **HTA aparentment resistent:** malalts amb PA clínica >140/90 mmHg rebent ≥ 3 fàrmacs antihipertensius
- **HTA pseudo-resistent:** persones amb mesures de PA clínica elevades com a resultat de
 - HTA “de bata blanca”,
 - mesura de PA inadequada, o
 - no-adherència terapèutica / prescripció inadequada
- **HTA veritablement resistent:** es pot diferenciar de la HTA aparentment resistent,
 - excloent la pseudo-resistència amb
 - verificant l'adequació de la mesura de PA clínica, i
 - confirmant l'adherència terapèutica.

10 – 15 % dels hipertensos

- **HTA refractària**: malalts amb PA clínica > 140/90 mmHg rebent \geq 5 fàrmacs antihipertensius

- **Prevalença:**

- **0.5%** dels hipertensos tractats
- **3.6%** dels malalts amb HTA resistent

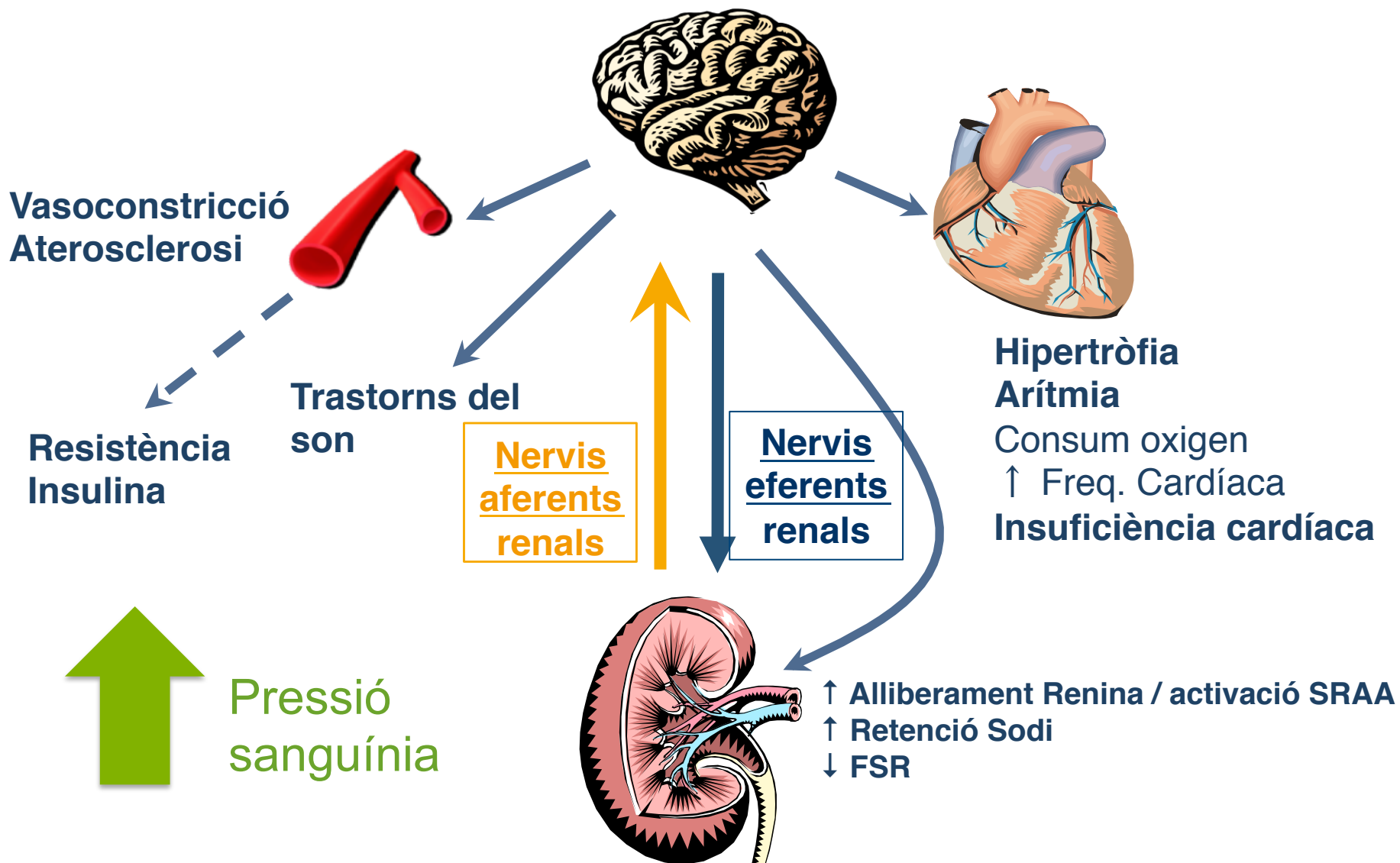
- **Característiques associades:**

- raça negra
- albuminúria
- diabetis

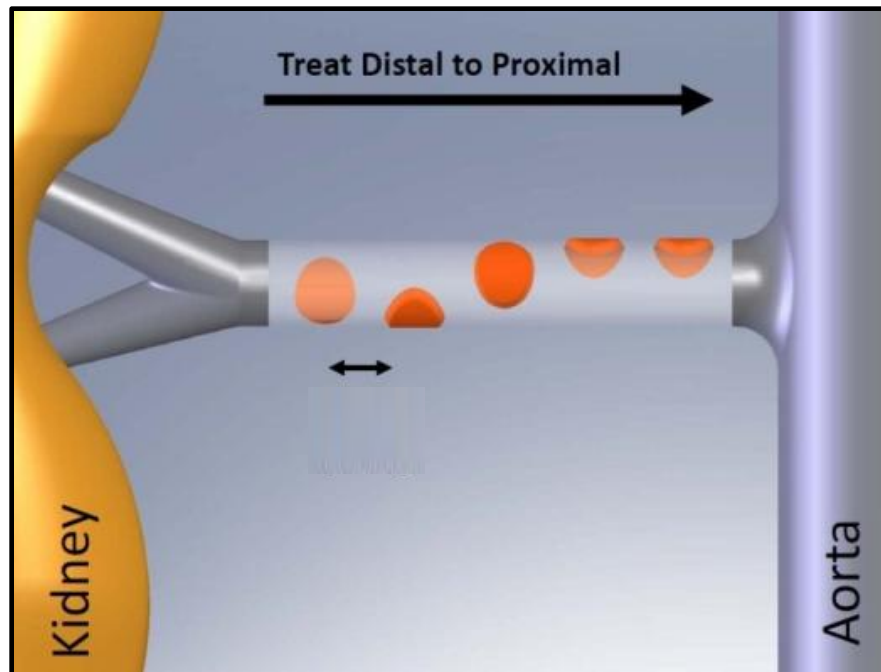
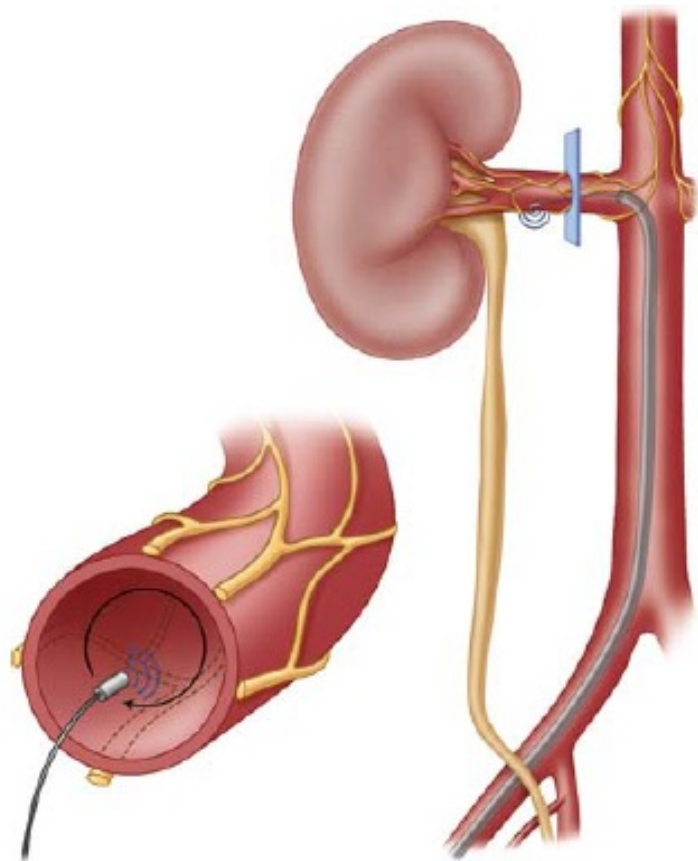
2) TRACTAMENTS DE LA HTA RESISTENT

- **FACTORS D'ESTIL DE VIDA**
- **FÀRMACS ANTIHIPERTENSIS**
- **DENERVACIÓ SIMPÀTICA RENAL**
- **ACTIVACIÓ BAROREFLEXA**
- **ABLACIÓ DEL COS CAROTIDI**
- **ANASTOMOSI ARTERIO-VENOSA**

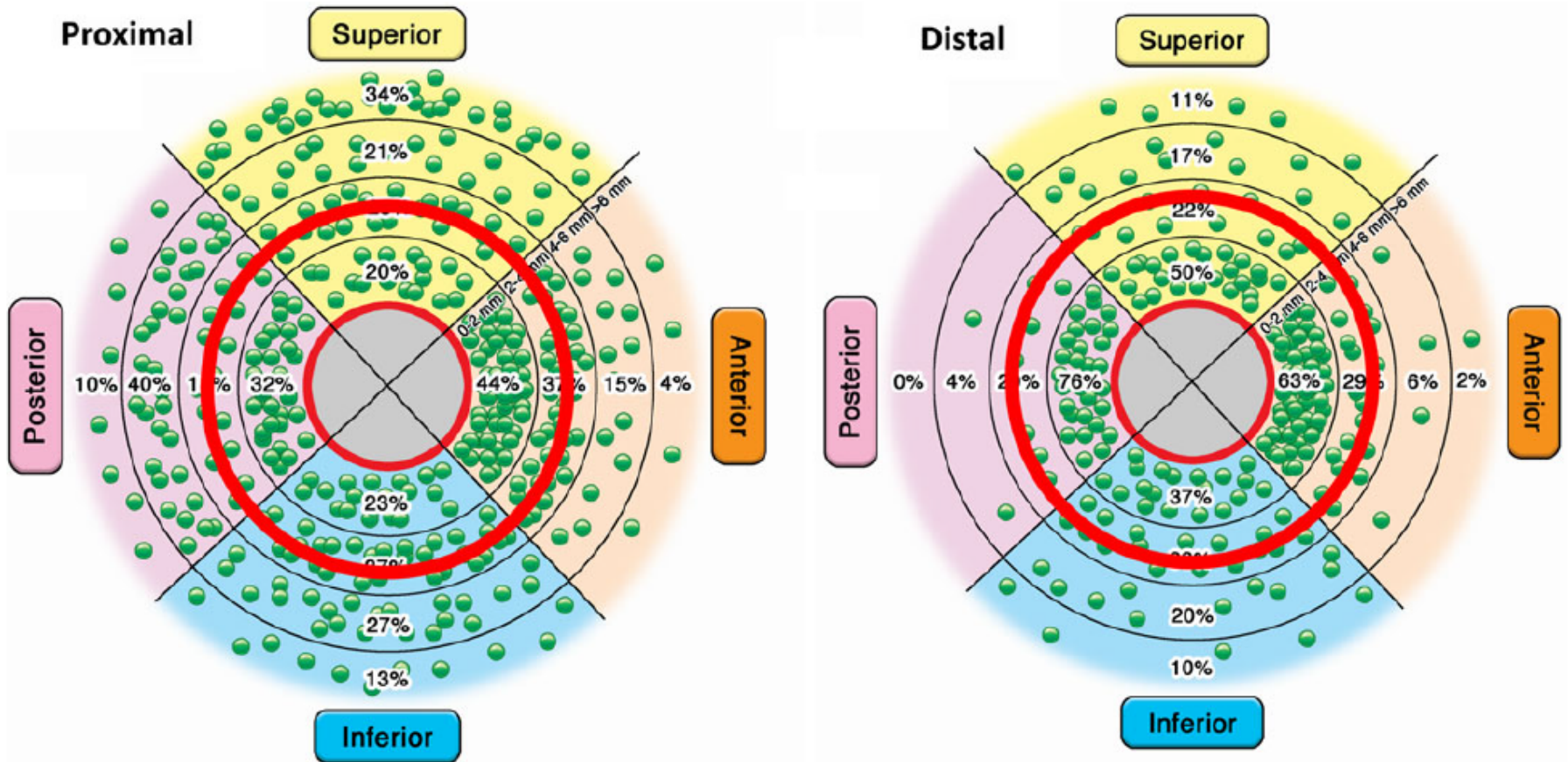
Denervació simpàtica renal mitjançant catèter percutani



Denervació simpàtica renal mitjançant catéter percutani



Cal aplicar les ablacions sobretot a nivell distal, a més de als 4 quadrants



3) DENERVACIÓ SIMPÀTICA RENAL (DSR) EN LA HTA RESISTENT :

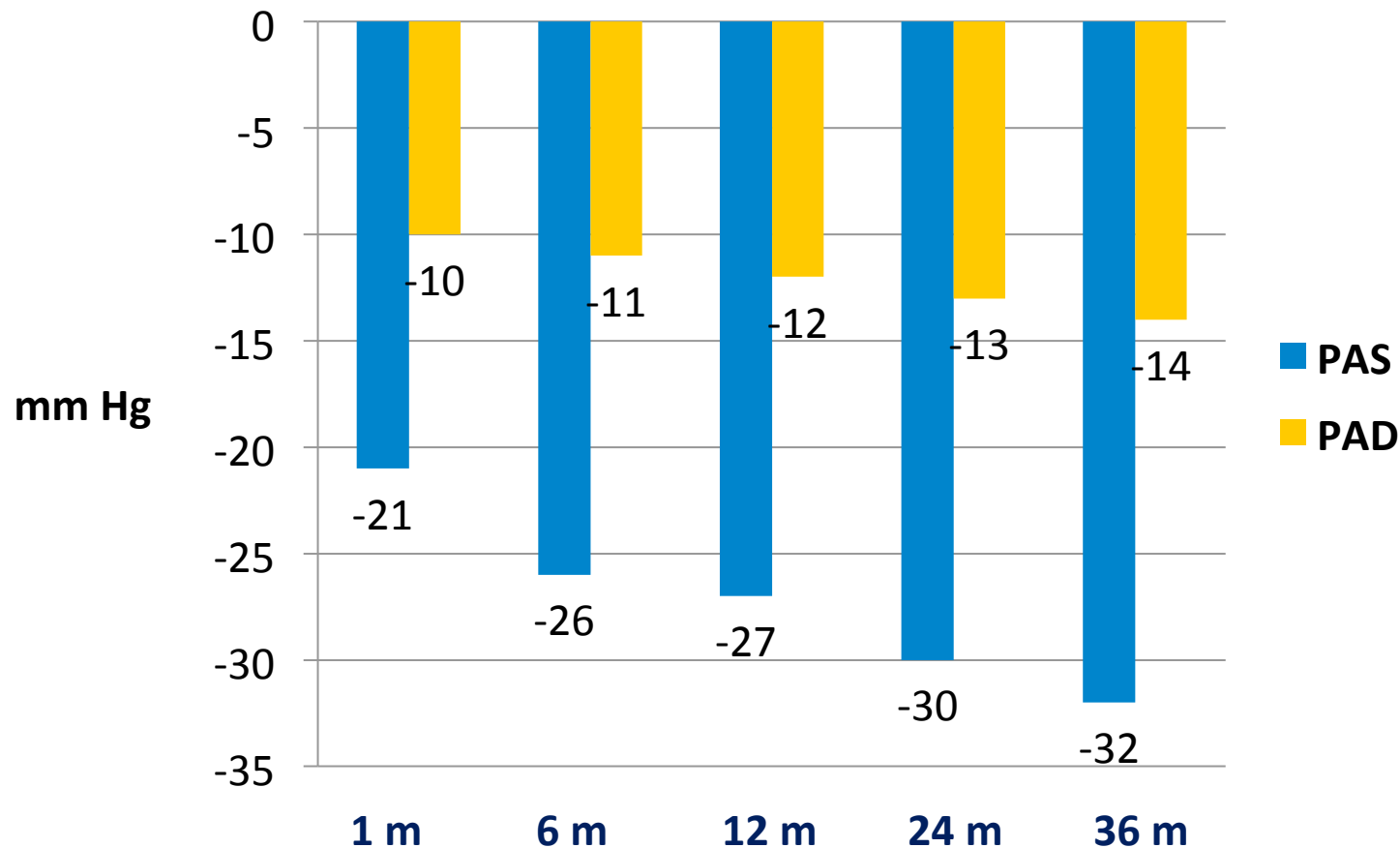
⇒ RESULTATS SEGONS PA CLÍNICA

⇒ RESULTATS SEGONS MAPA:

- RCT AMB BRANCA *sham*
- RCT AMB BRANCA DE tractament mèdic optimitzat

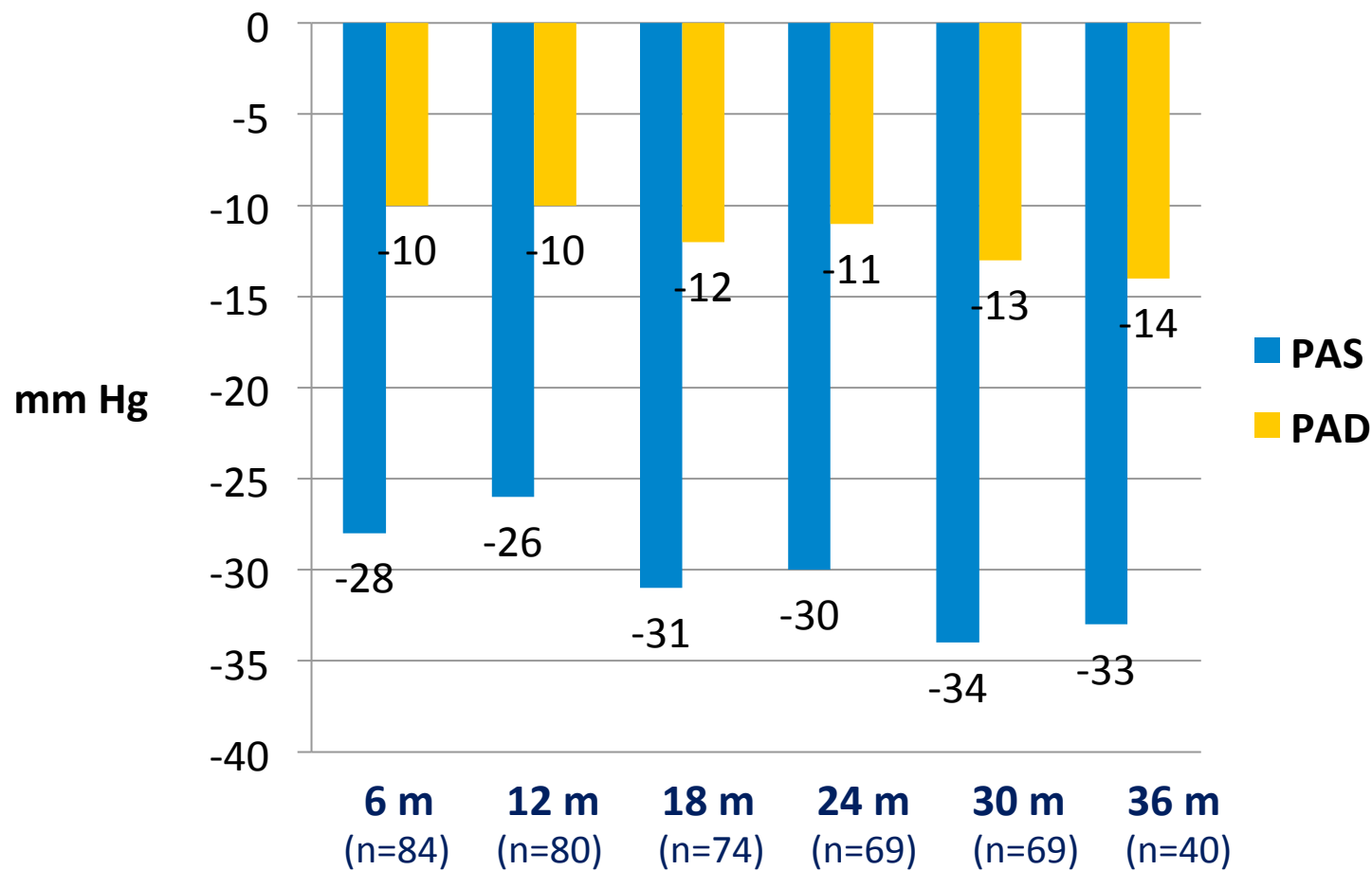
Resultats del Simplicity HTN – 1

- **n = 153** pacients amb HTA resistent
- seguiment a 36 mesos (**n = 88**)

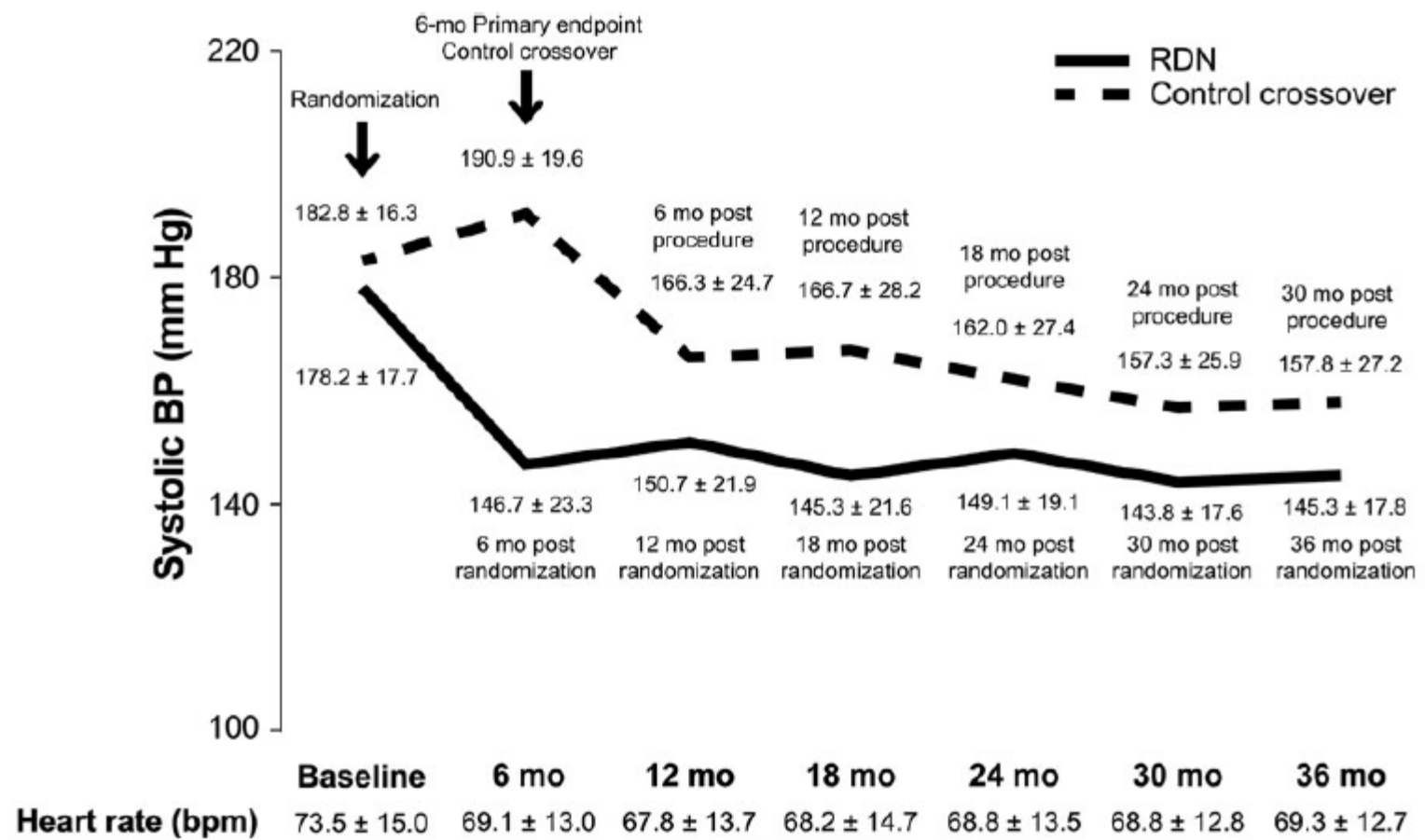


Symplicity HTN – 2: DSR amb grup control

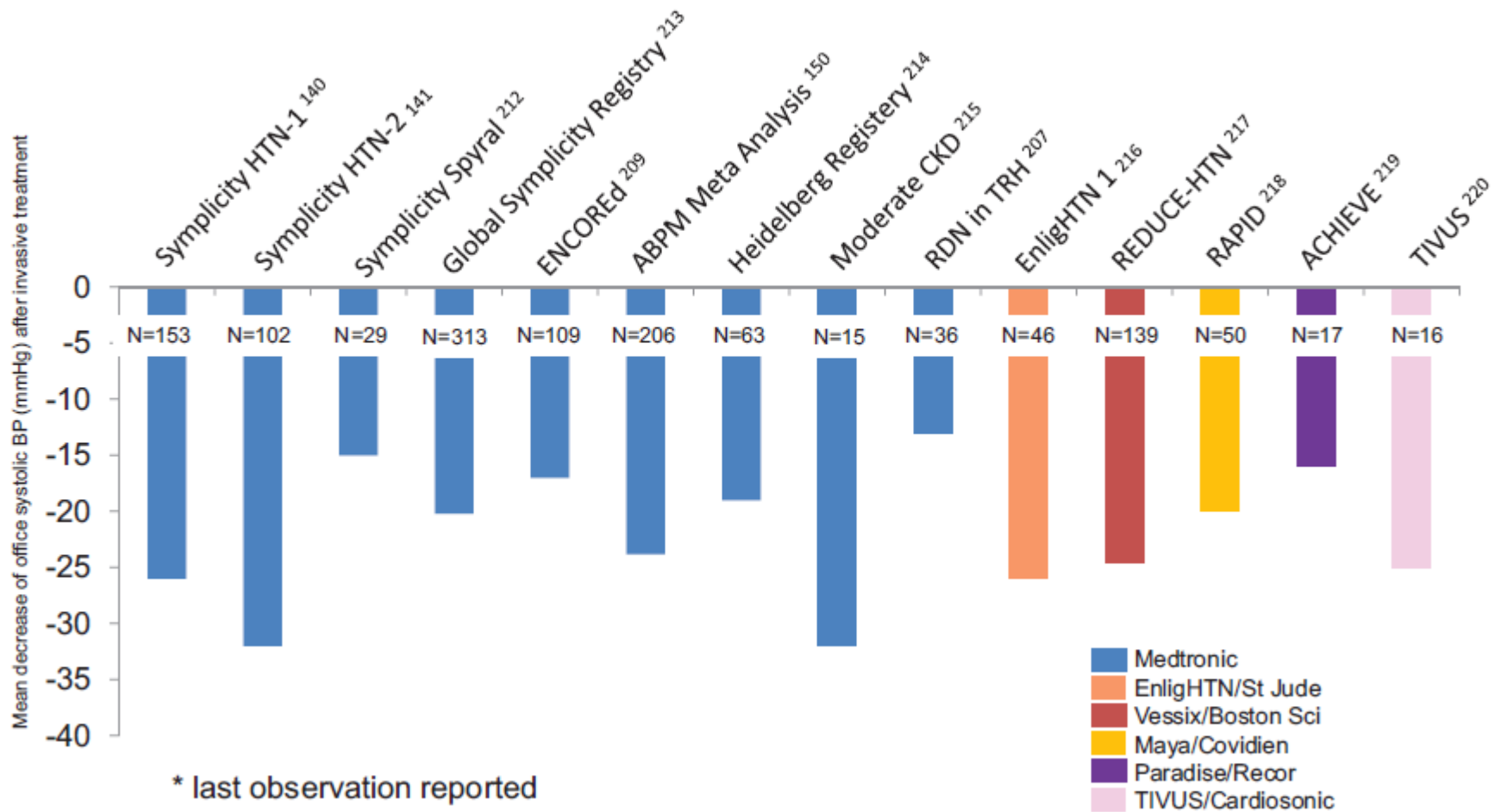
- **n = 52** pacients sotmesos a DSR + medicació antihipertensiva habitual
- **n = 54** pacients mantinguts amb la medicació antihipertensiva habitual



Symplicity HTN – 2: DSR amb grup control



Descens de PAS clínica després de DSR (diferents catèters)



3) DENERVACIÓ SIMPÀTICA RENAL (DSR) EN LA HTA RESISTENT :

⇒ RESULTATS SEGONS PA CLÍNICA

⇒ RESULTATS SEGONS MAPA:

- RCT AMB BRANCA *sham*
- RCT AMB BRANCA DE tractament mèdic optimitzat

A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension

Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., David E. Kandzari, M.D., William W. O'Neill, M.D.,
Ralph D'Agostino, Ph.D., John M. Flack, M.D., M.P.H., Barry T. Katzen, M.D.,
Martin B. Leon, M.D., Minglei Liu, Ph.D., Laura Mauri, M.D., Manuela Negoita, M.D.,
Sidney A. Cohen, M.D., Ph.D., Suzanne Oparil, M.D., Krishna Rocha-Singh, M.D.,
Raymond R. Townsend, M.D., and George L. Bakris, M.D.,
for the SYMPLICITY HTN-3 Investigators*

- N = 535 malalts amb HTAR:
 - ≥ 3 fàrmacs a dosis màximes tolerades, un d'ells un diürètic
 - descartada HTA secundària
 - PAS clínica ≥ 160 mmHg i PAS-24h ≥ 135 mmHg
- Estudi prospectiu, doble cec, multicèntric, randomitzat (2:1) a:
 - denervació simpàtica renal
 - procediment *sham*
- Seguiment: 6 mesos
- Objectiu primari: Δ PAS clínica
- Objectiu secundari: Δ PAS-24h



Simplicity HTN – 3: DSR amb grup control “sham”

EFICÀCIA

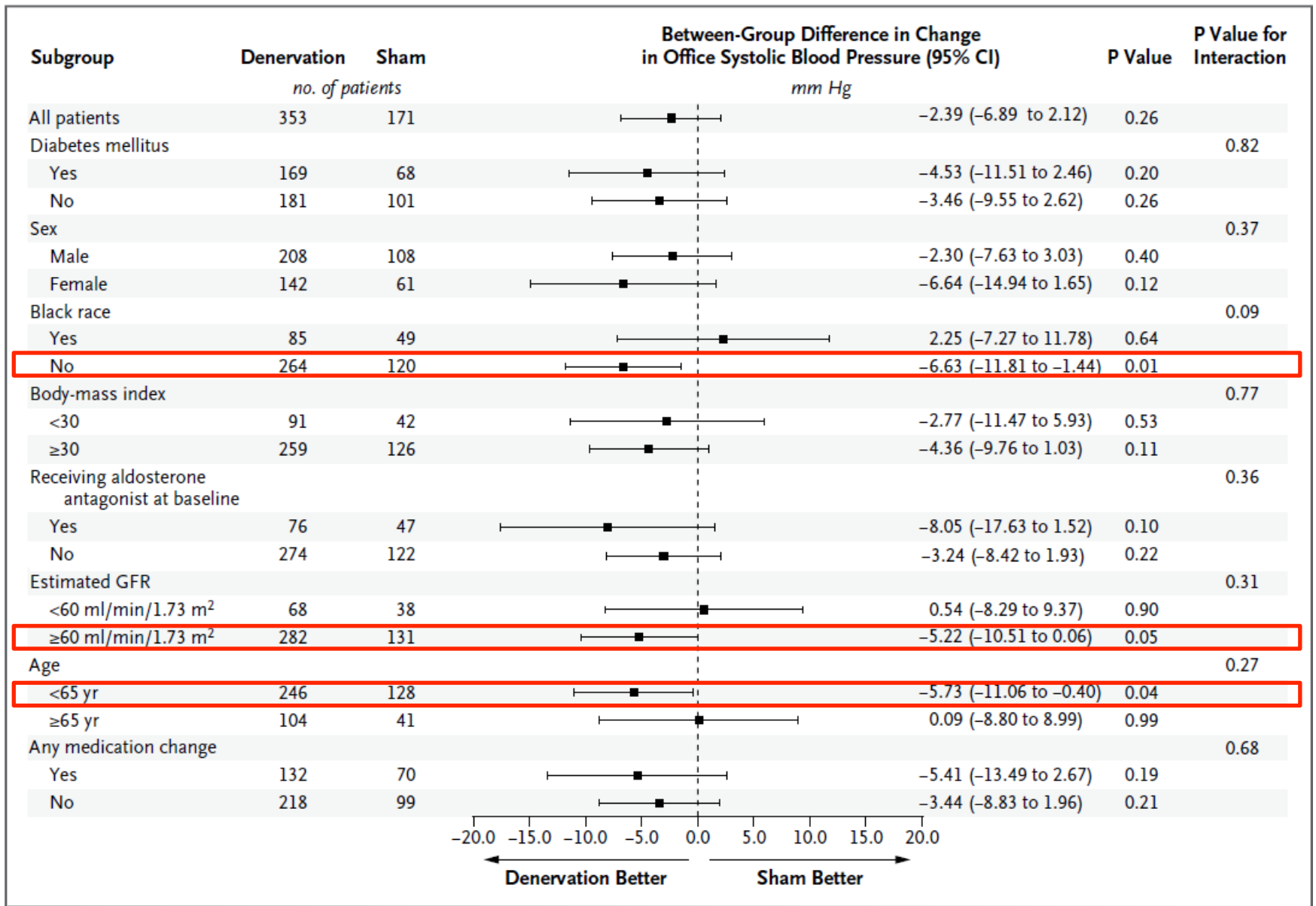
Δ PA als 6 mesos	DSR (n = 364)	Control (n = 171)	Δ PA en DSR vs. control	p
PAS clínica	-14.1 \pm 23.9*	-11.7 \pm 25.9*	-2.39	0.26
PAS-24h	-6.8 \pm 15.1*	-4.8 \pm 17.3*	-1.96	0.98

* $p < 0.001$ respecte a la PA basal

Simplicity HTN – 3: DSR amb grup control “sham”

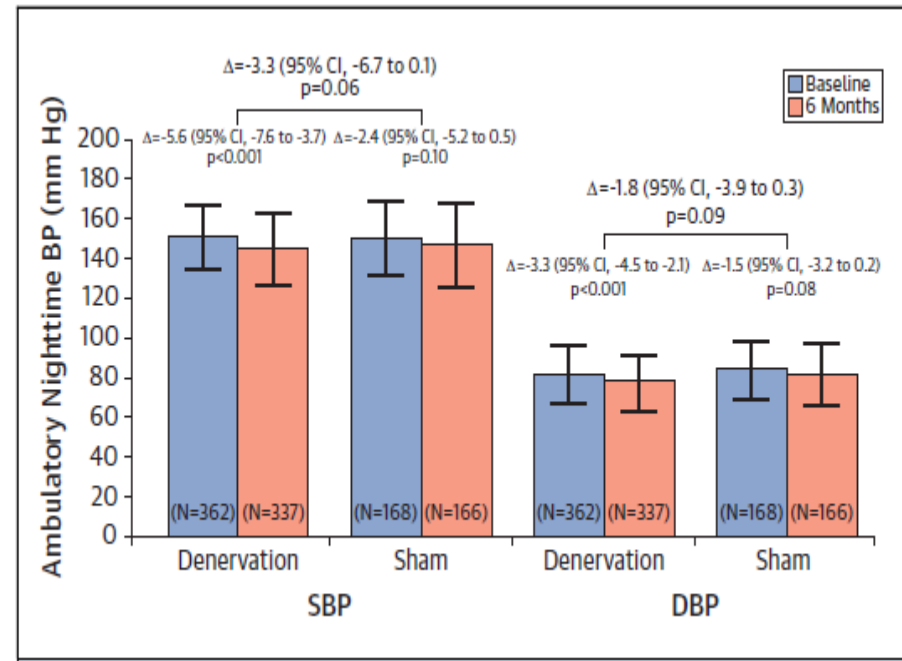
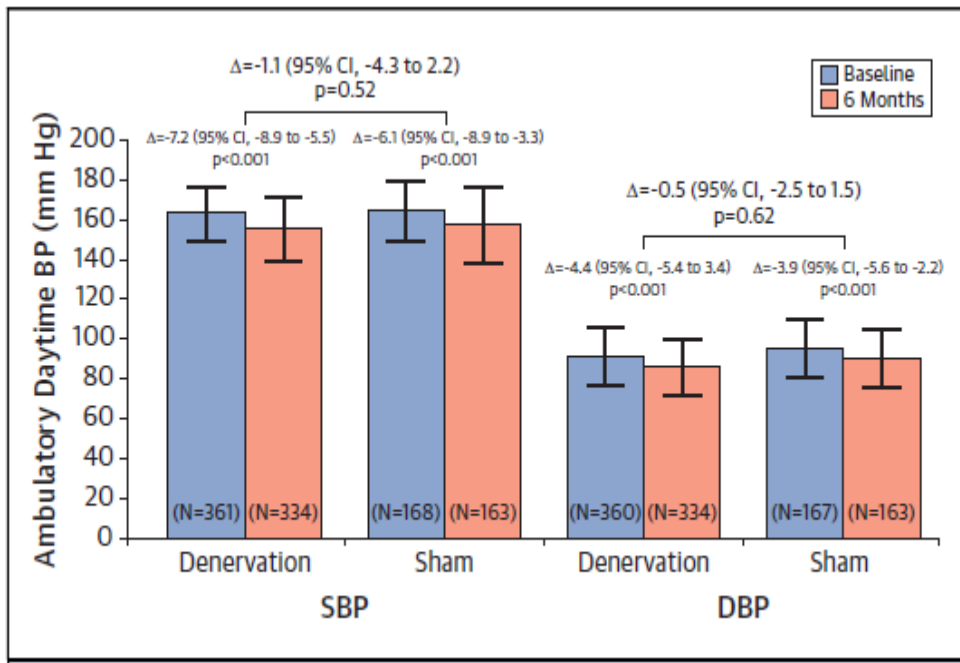
SEGURETAT

	DSR (n = 364)	Control (n = 171)	p
Efectes adversos majors	1.4	0.6	0.67
Compost de seguretat als 6 mesos	4.0	5.8	0.37



Δ PA dia

Δ PA nit



A tenir en compte ...

- Població heterogènia, sense haver descartat bé HTA secundària
- 30% de malalts, de raça Afro-Americana
- 2 setmanes de tractament antihipertensiu estable previ
- només el 78% rebien les dosis màximes tolerades de al menys 3 fàrmacs
- possible experiència insuficient en DSR per part dels intervencionistes
- els que van rebre >13 ablacions ven reduir la PA més que el grup sham
- canvis de medicació en un 40% de malalts (abans dels 6 mesos)



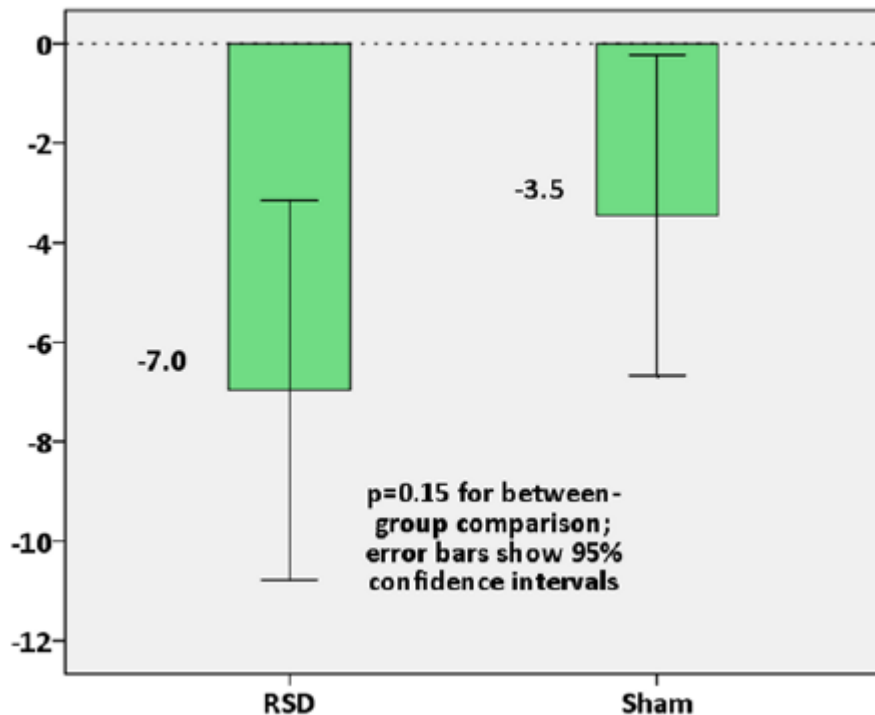
Randomized Sham-Controlled Trial of Renal Sympathetic Denervation in Mild Resistant Hypertension

- N = 67 malalts amb HTAR:
 - ≥ 3 fàrmacs a dosis màximes tolerades, un d'ells un diürètic
 - tractament estable ≥ 4 setmanes
 - PAS diürna 135-149 mmHg o PAD diürna 90-94 mmHg
- FGe > 45
- exclusió d'anomalies anatòmiques renals, estenosi severa, etc.
- Estudi prospectiu, randomitzat a:
 - denervació simpàtica renal
 - procediment *sham*
- Objectiu primari: Δ PAS-24h als 6 mesos entre els grups

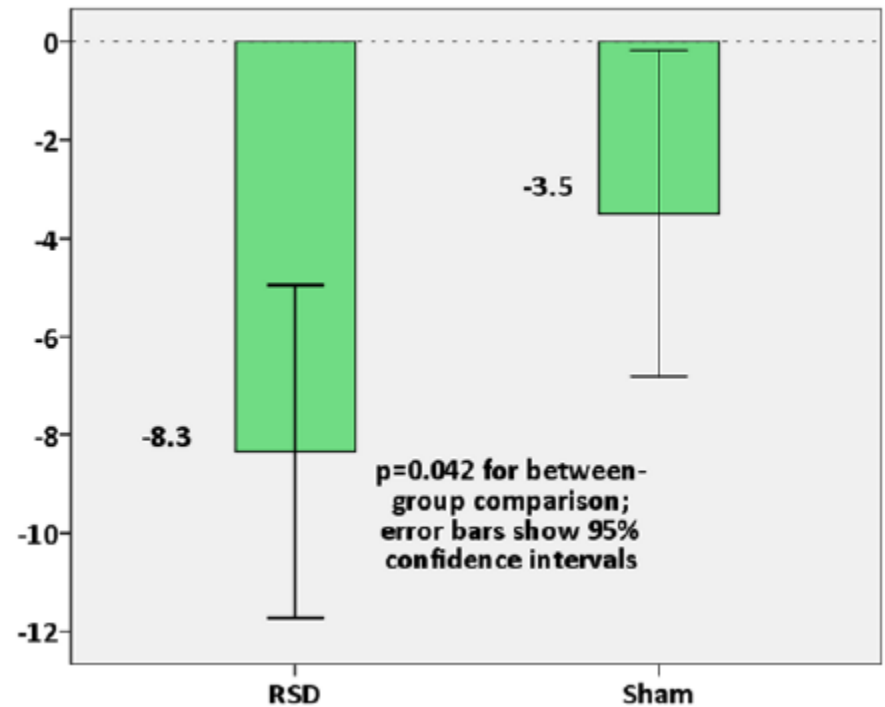


Δ PAS-24h als 6 mesos

Per intenció de tractar (n=67)

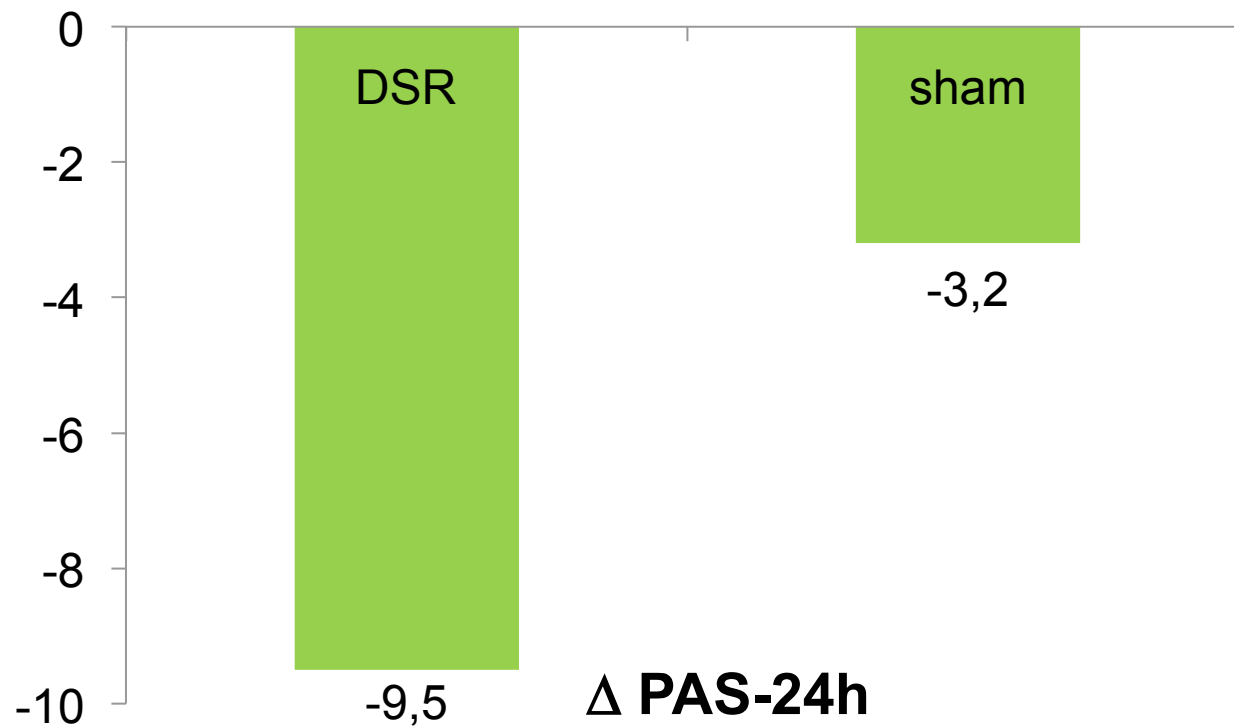


Per protocol (n=63)



Δ PAS-24h als 6 mesos

Per protocol, sense canvis en la medicació (n=22 DSR i n=29 sham)

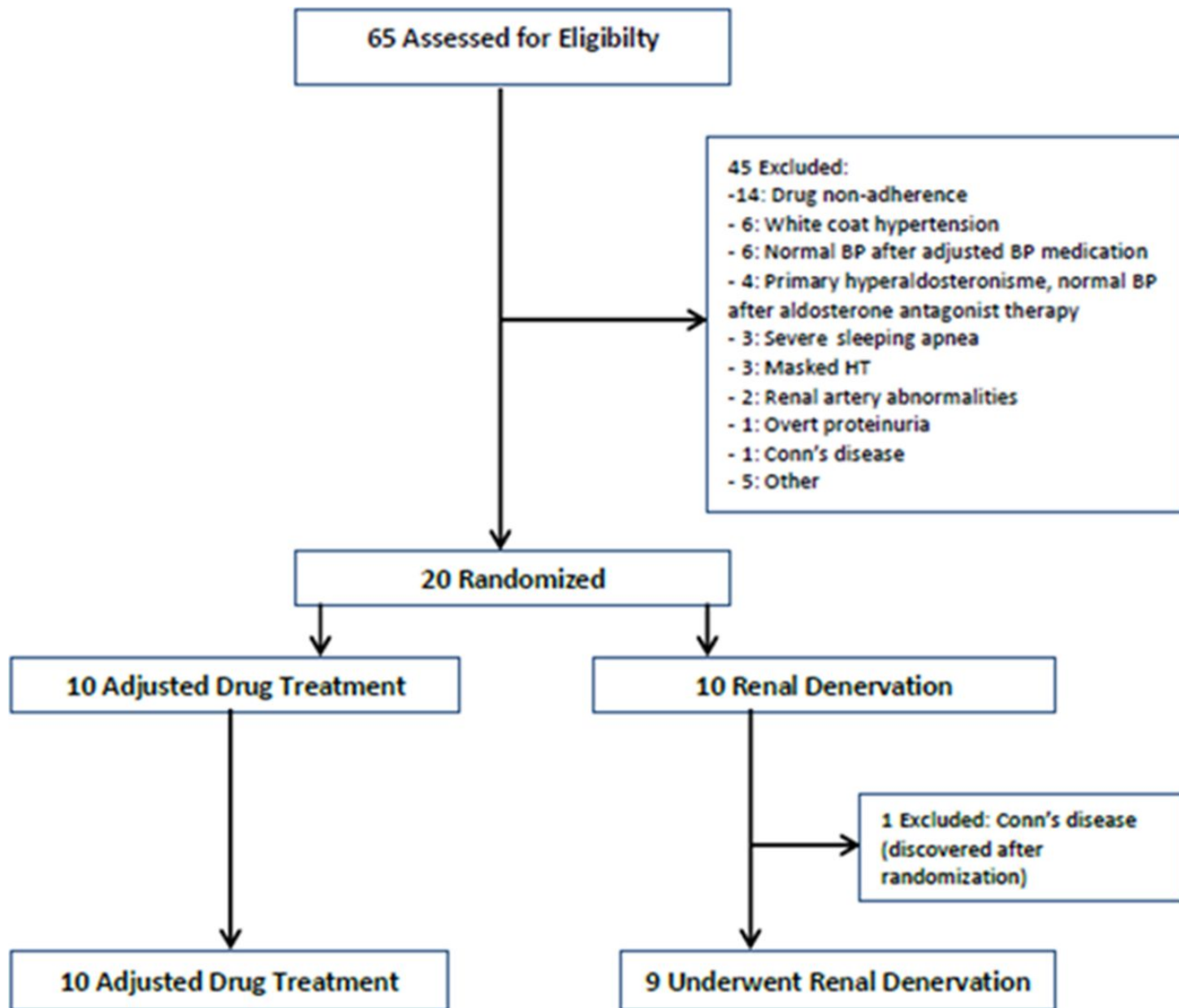


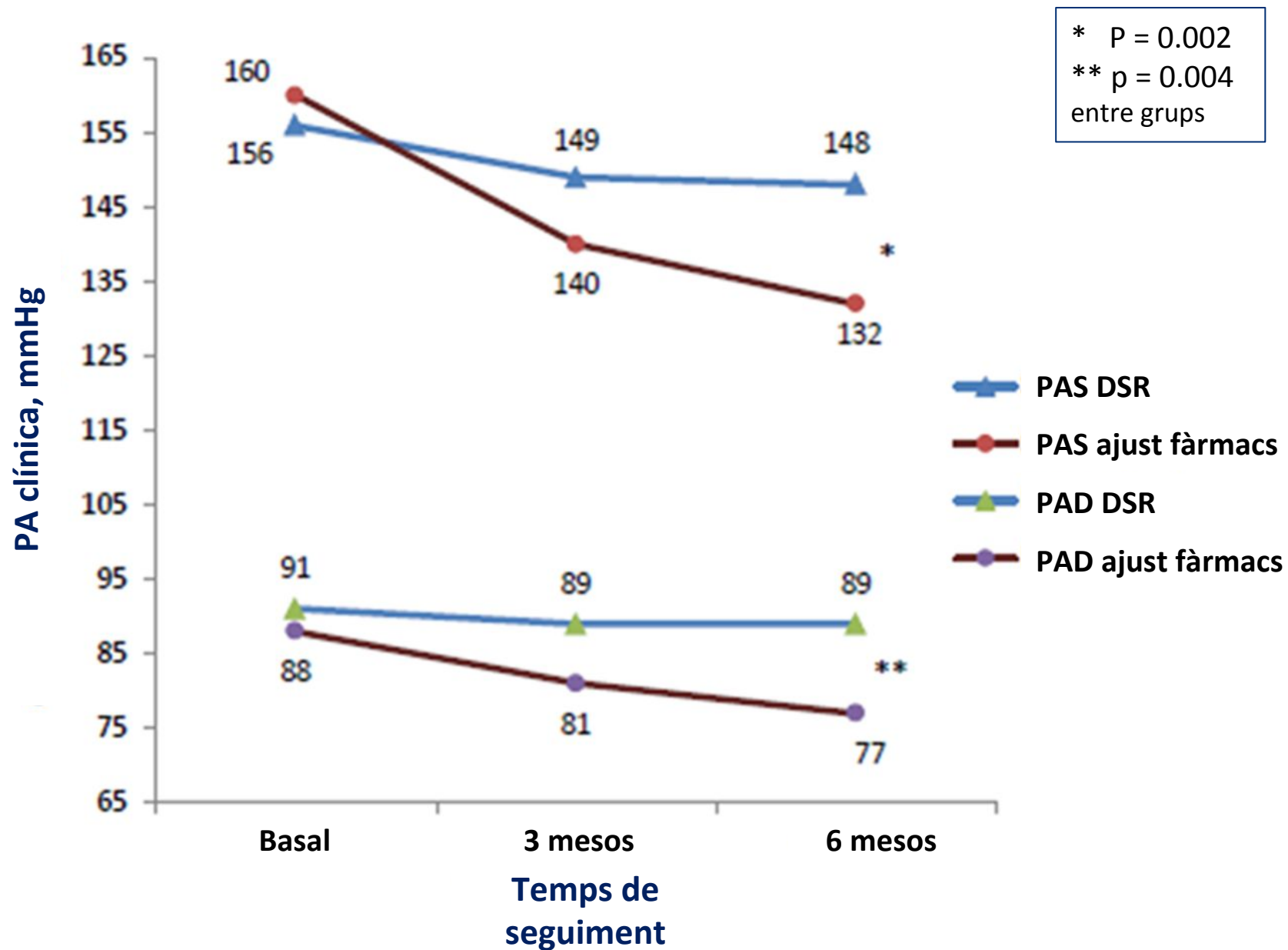
3) DENERVACIÓ SIMPÀTICA RENAL (DSR) EN LA HTA RESISTENT :

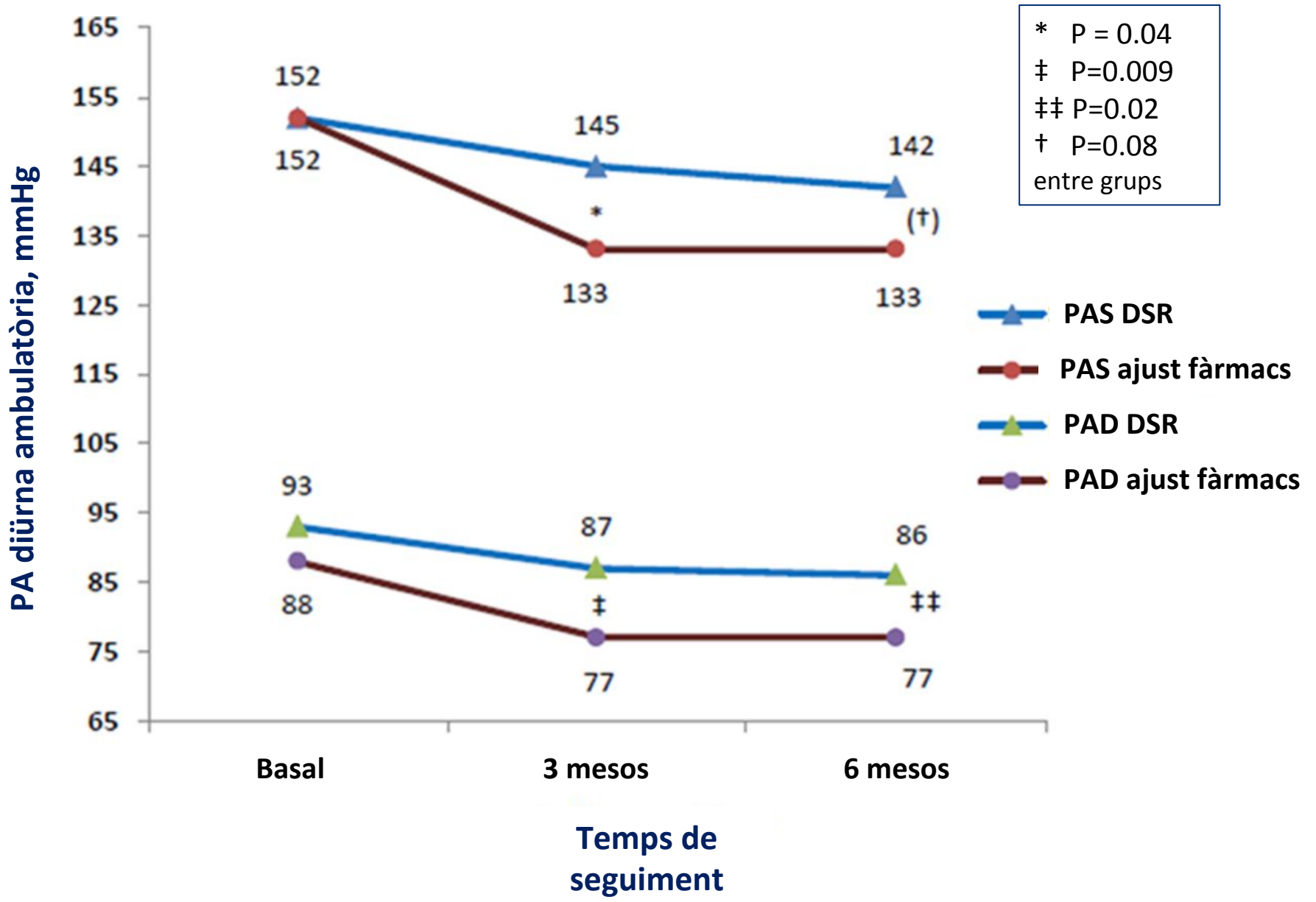
⇒ RESULTATS SEGONS PA CLÍNICA

⇒ RESULTATS SEGONS MAPA:

- RCT AMB BRANCA *sham*
- RCT AMB BRANCA DE tractament mèdic optimitzat







**Randomized Comparison of Renal Denervation
Versus Intensified Pharmacotherapy Including
Spironolactone in True-Resistant Hypertension
Six-Month Results From the Prague-15 Study**

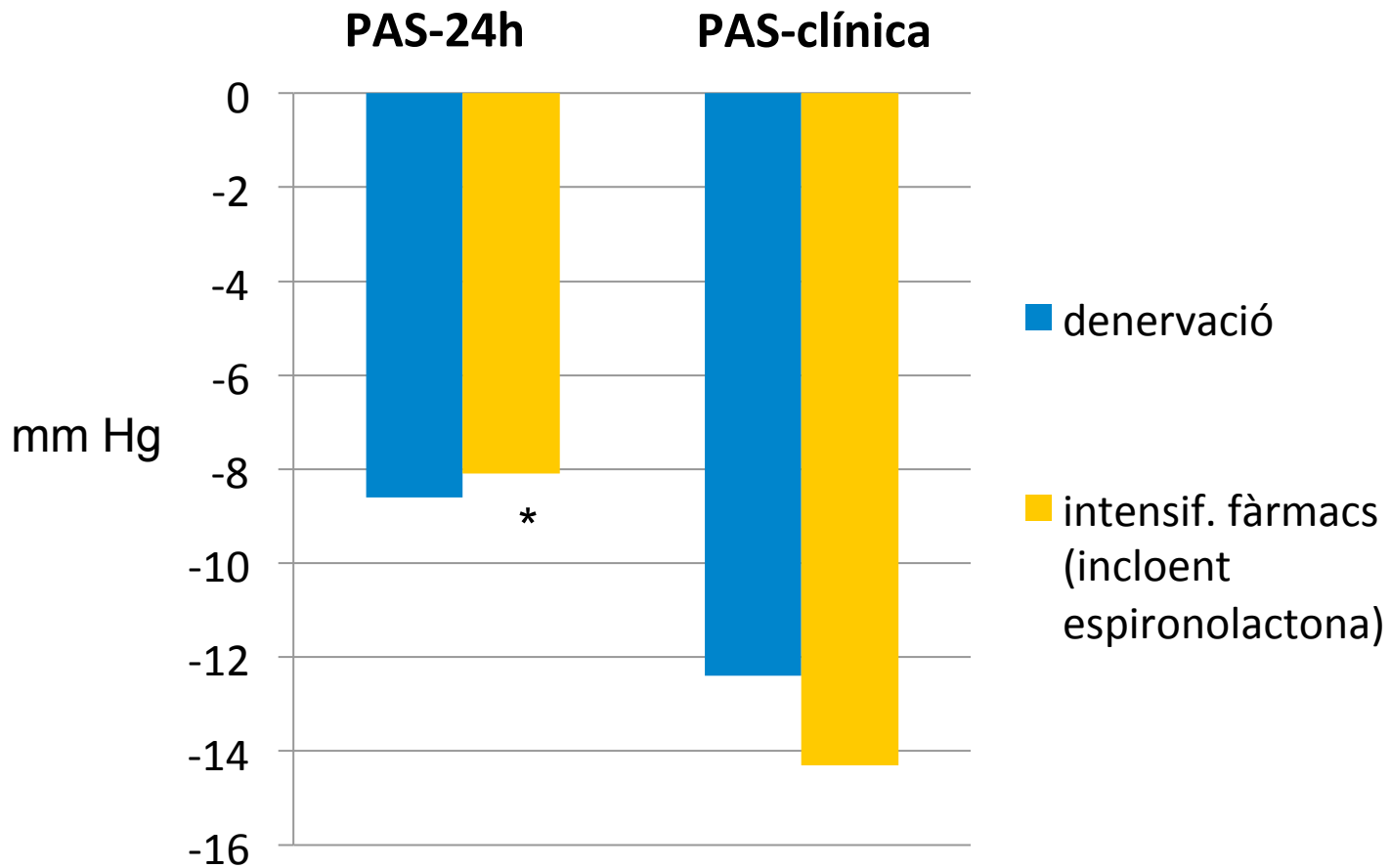
N = 106 malalts amb HTAR:

- PAS-24h > 130 mmHg
- descartada HTA secundària
- confirmació compliment (mesura fàrmacs en plasma)

Estudi prospectiu, obert, multicèntric, randomitzat a:

- denervació simpàtica renal (n=52)
- intensificació farmacològica, incloent espironolactona (n=54)

Seguiment: 6 mesos



* $p=0.001$ vs. valor basal
 $p<0.001$ per les demés comparacions
 $P = NS$ per a les comparacions entre els 2 grups



A tenir en compte ...

GRUP D'INTENSIFICACIÓ DEL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC:

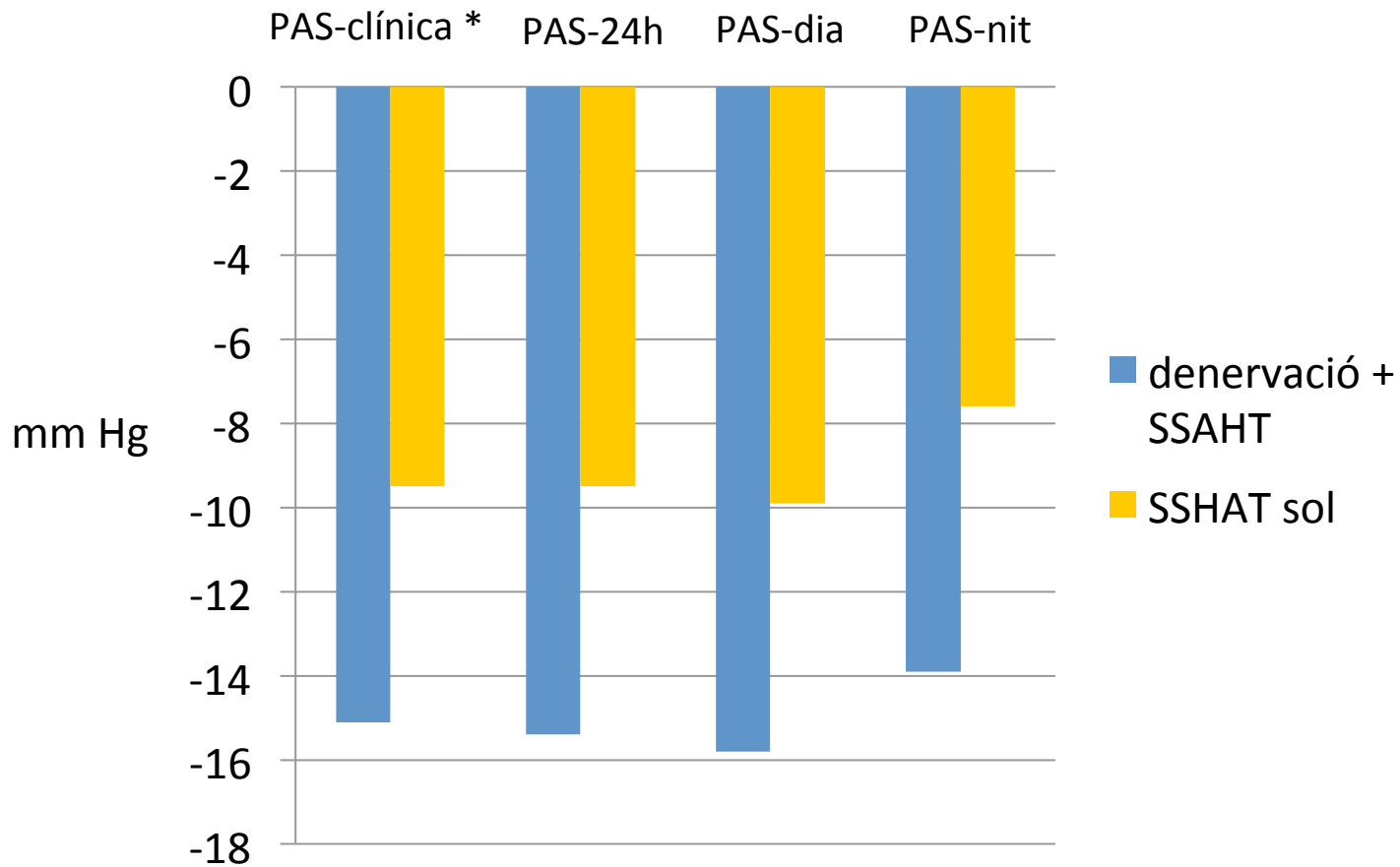
- ↑ nº de fàrmacs (+0.3 fàrmacs)
- ↑ creatinina plasmàtica i ↓ paral·lel en el FGe
- Es permet el tractament amb espironolactona:
 - basalment, un 24% de malalts (i un 27% del grup de RD);
 - als 6 mesos, aquests percentatges són del 61% i 24%, respectivament).
- El 39% dels malalts no van poder rebre tractament amb espironolactona
- La bona resposta en el ↓ PA es produeix sobretot en aquells malalts en que es va afegir espironolactona



Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial

- N = 106 malalts amb HTAR:
- Durant 6 setmanes, tractament estandarditzat amb indapamida 1,5 + ramipril 10 (o irbesartan 300 si intolerància) + amlodipino 10, i confirmació d'HTAR amb MAPA-24h.
- Després, randomització a
 - **DSR +** escalada terapèutica farmacològica estandarditzada (**SSAHT**) o a
 - **SSAHT sola.**
- La SSAHT consistia en afegir progressivament (si AMPA $\geq 135/85$ mmHg) espirolactona 25 mg, bisoprolol 10 mg, prazosin 5 mg o rilmenidina 1 mg.
- Seguiment: 6 mesos





Significació de les diferències entre ambdós grups respecte als respectius valors basals:

* P = NS

p<0.04 per les demás comparacions

A tenir en compte ...

- estudi prospectiu, obert, randomitzat , controlat, amb avaluació final cega
- disseny acurat, amb 6 setmanes prèvies de tractament estandarditzat
- s'inclouen 7,5 % dels malalts potencials candidats
- el criteri d'inclusió és PA \uparrow per MAPA (tant si és PAS com PAD)
- al cap de 6 mesos, el nº de fàrmacs antihipertensius i l'adherència va ser semblant en els dos grups, i un lleu \downarrow en el FGe
- el \downarrow de PA clínica és molt inferior al observat en el Symplicity HTN-2 (-15,1 mmHg)



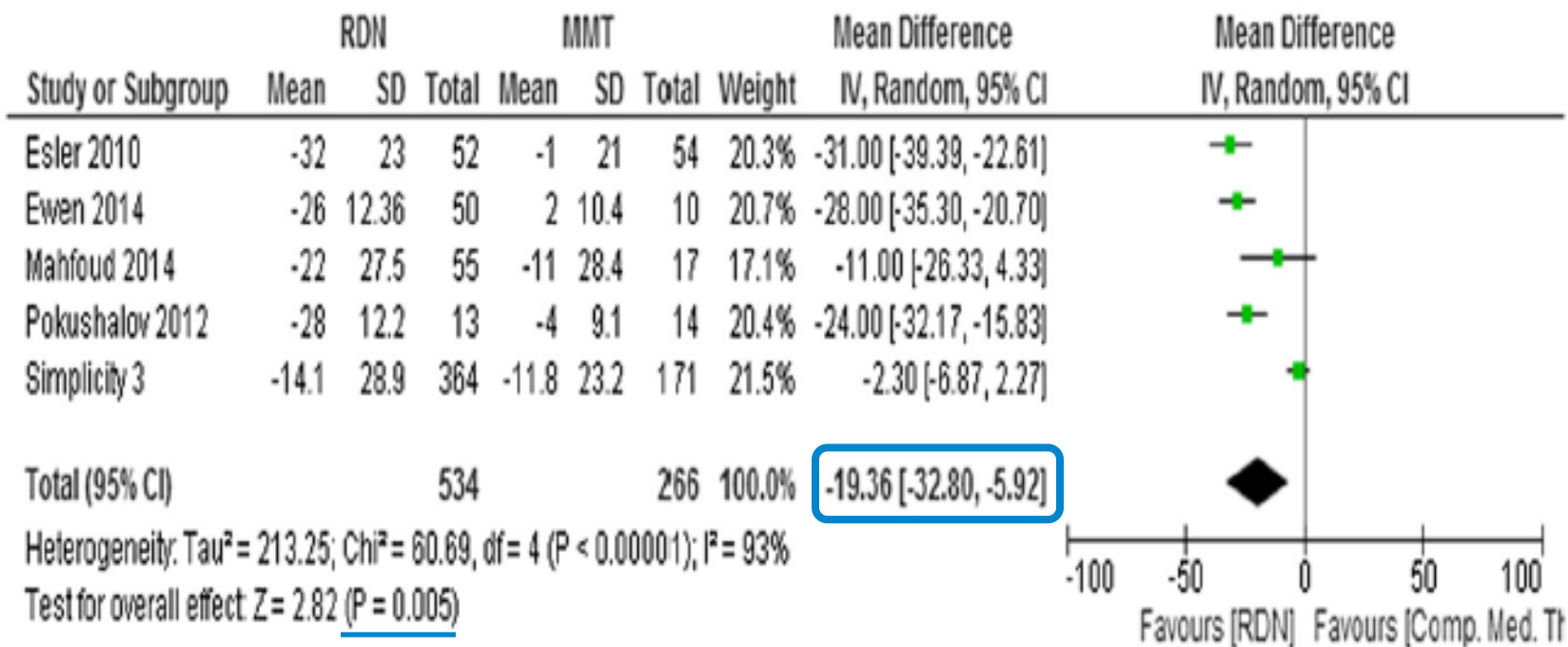
Meta-anàlisi dels efectes de la DSR en malalts amb HTAR en comparació amb tractament mèdic òptim

First Author	Year	Region	Design	BP Assessment	Catheter Type	RD (n)	Controls (n)
Esler (Simplicity 2)	2010	Er, Aust, NZ	RCT	O and A	Simplicity catheter	52	53
Ewen	2014	Germany	CT	O	Simplicity catheter	50	10
Mahfoud	2014	Germany, Aust	CT	O	Simplicity Flex system	55	17
Pokusholav	2012	Russia	RCT	O	Navistar ThermoCool	13	14
Bhatt (Simplicity 3)	2014	USA	RCT	O and A	Simplicity catheter	364	171

N = 800 malalts amb HTA resistent



Meta-anàlisi dels efectes de la DSR en malalts amb HTAR en comparació amb tractament mèdic òptim



Diferències en la reducció de PA entre malalts tractats amb DSR en comparació amb tractament mèdic òptim

	PAS (mmHg)	p	PAD (mmHg)	p	PP (mmHg)	p
Tots els estudis	-18.9	0.005	- 6.4	0.004	- 12.7	0.009

IC 95%	- 44.5 a 11.7	- 16.8 a 2.6	- 25.6 a 9.2
---------------	---------------	--------------	--------------



4) PREDICTORS DE RESPOSTA A LA DSR



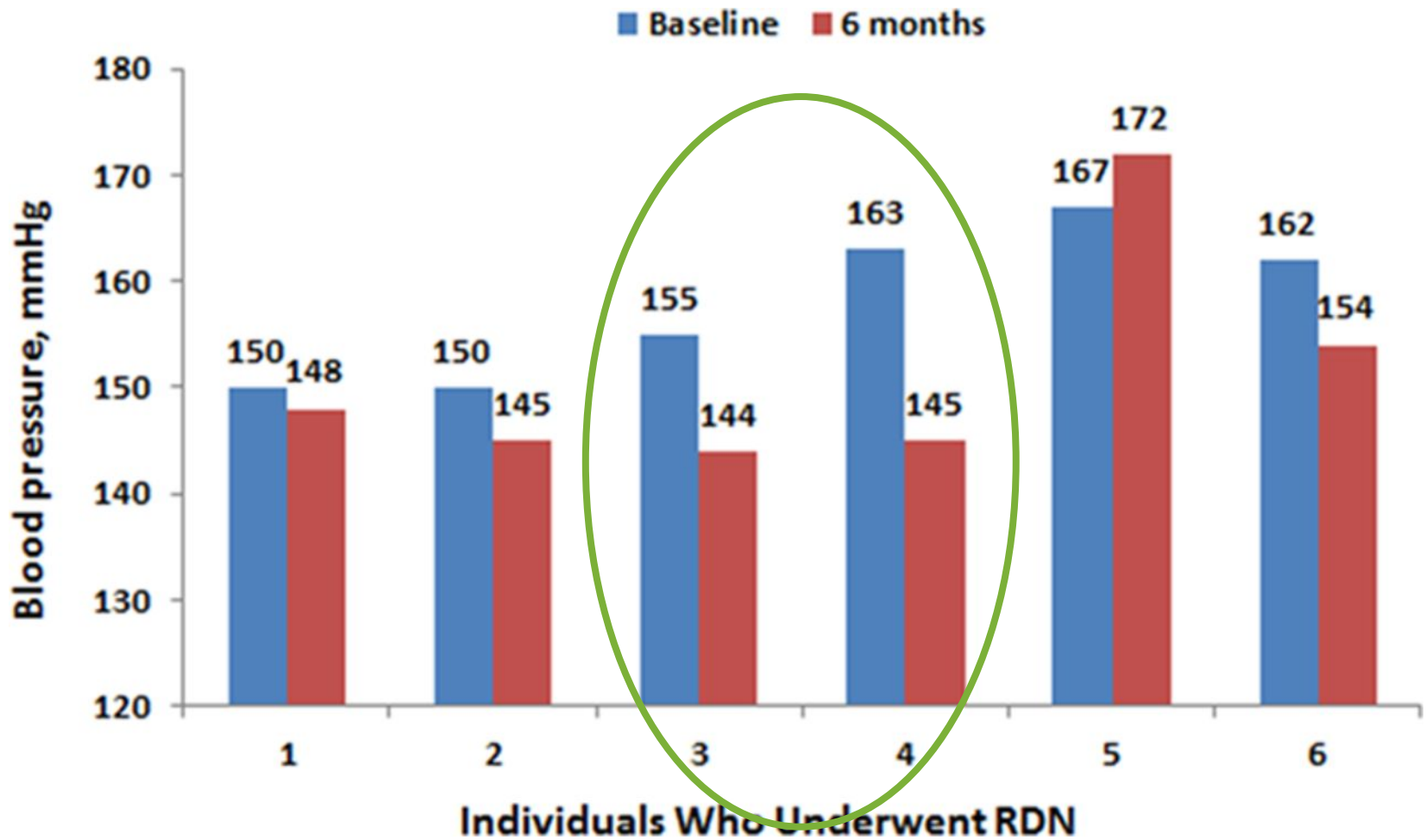
Renal Sympathetic Denervation in Patients With Treatment-Resistant Hypertension After Witnessed Intake of Medication Before Qualifying Ambulatory Blood Pressure Novelty and Significance

by Fadl Elmula Mohamed Fadl Elmula, Pavel Hoffmann, Eigil Fossum, Magne Brekke, Eyvind Gjønnæss, Ulla Hjørnholm, Vibeke N. Kjær, Morten Rostrup, Sverre E. Kjeldsen, Ingrid Os, Aud-E Stenehjem, and Aud Høiegggen

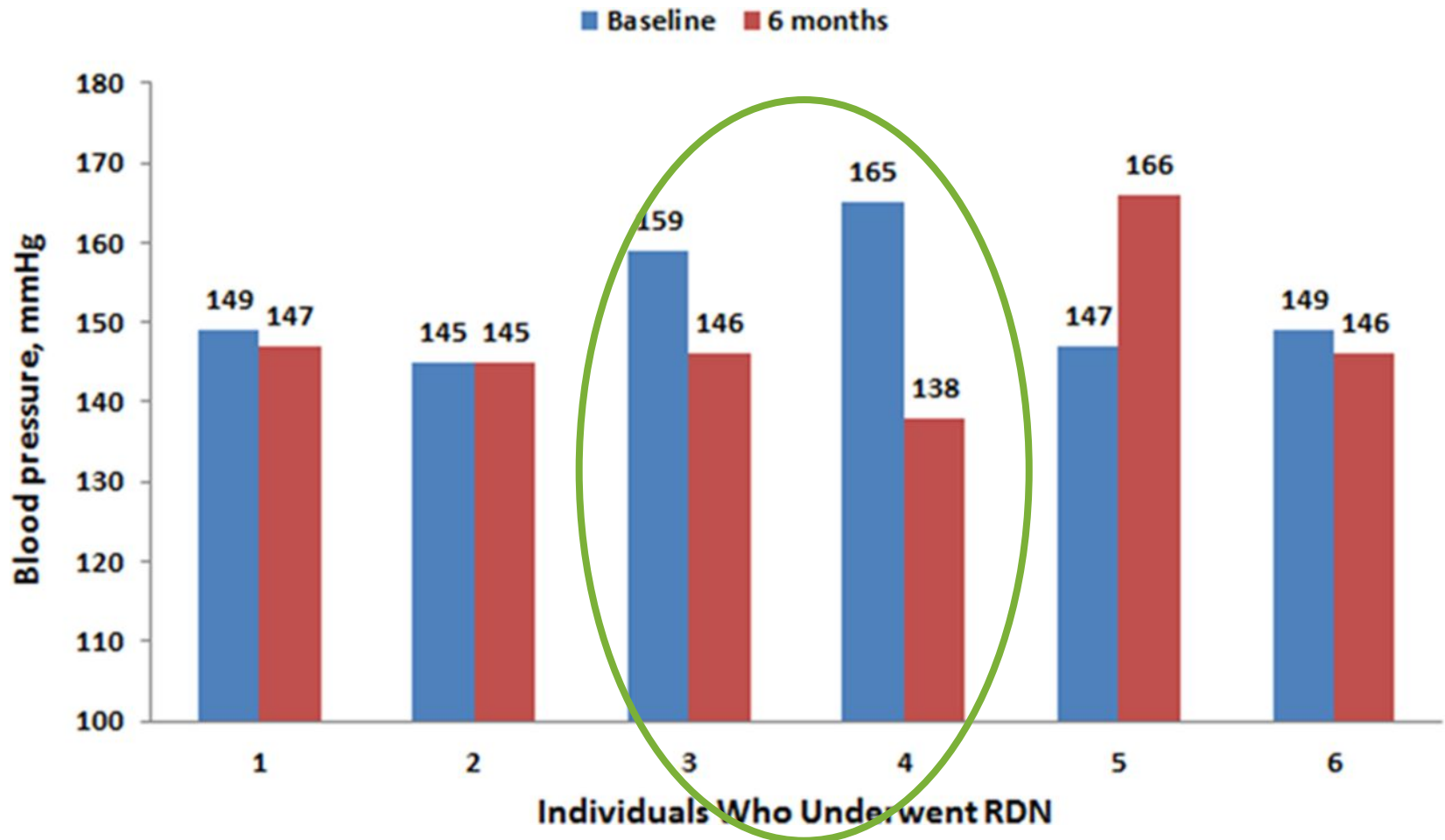
Hypertension
Volume 62(3):526-532
August 14, 2013



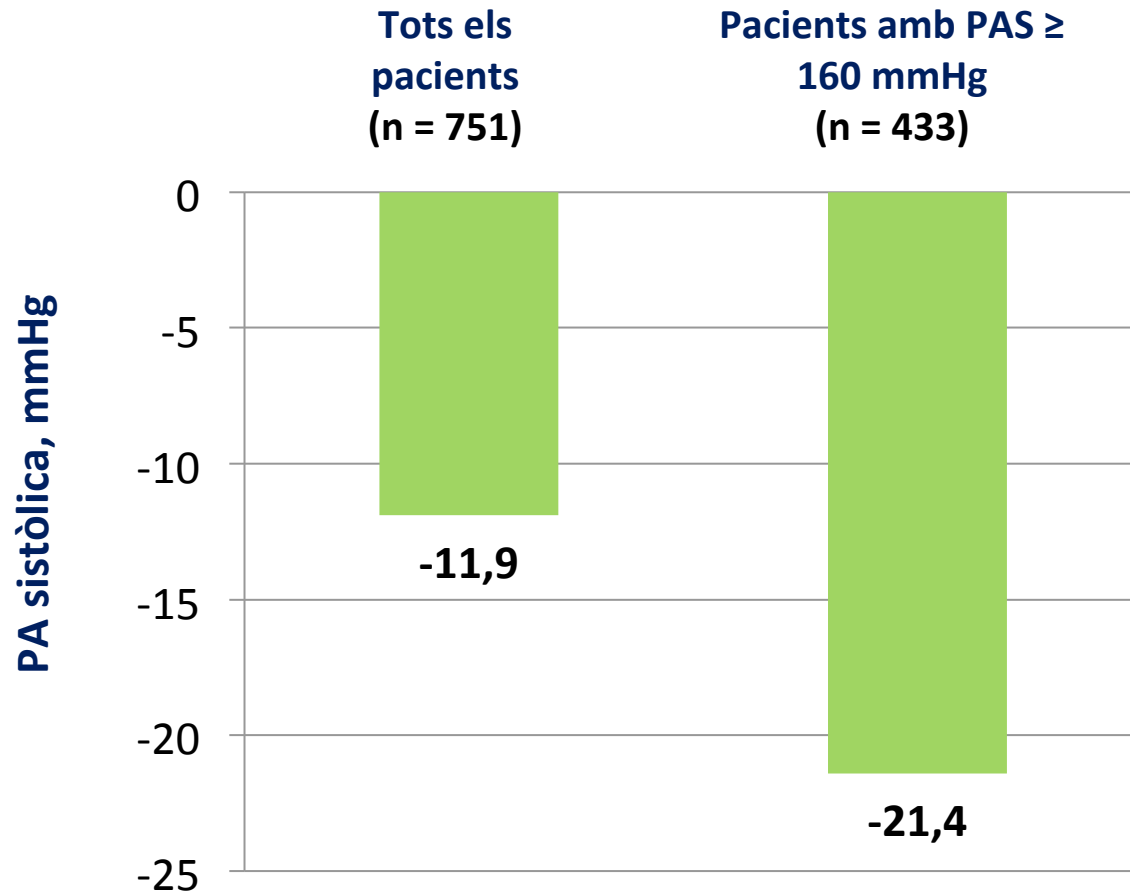
PAS clínicas individuals a l'inici de l'estudi i 6 mesos després de la denervació renal



PAS ambulatòries diürnes individuals a l'inici de l'estudi i 6 mesos després de la denervació renal



Global SYMPLICITY Registry: Δ PAS clínica 6 mesos post-DSR



Symplivity HTN-3: predictors de canvis en la PAS als 6 mesos

TOTS ELS MALALTS

Covariate	Estimate	95% Confidence interval	P-value
Pooled patients			
Office SBP change (n = 518)			
Randomized to RDN	-3.64	-7.96, 0.69	0.100
Baseline office SBP \geq 180 mmHg	-14.94	-19.06, -10.82	<0.0001
Aldosterone antagonist	-6.39	-11.24, -1.54	0.010
Vasodilator	5.49	1.26, 9.72	0.011
Ambulatory SBP change (n = 483)			
Randomized to RDN	-2.11	-5.10, 0.88	0.167
Baseline eGFR \geq 60 mL/min/1.73 m ²	-3.91	-7.39, -0.44	0.028
Aldosterone antagonist	-3.98	-7.24, -0.72	0.017



Symlicity HTN-3: predictors de canvis en la PAS als 6 mesos

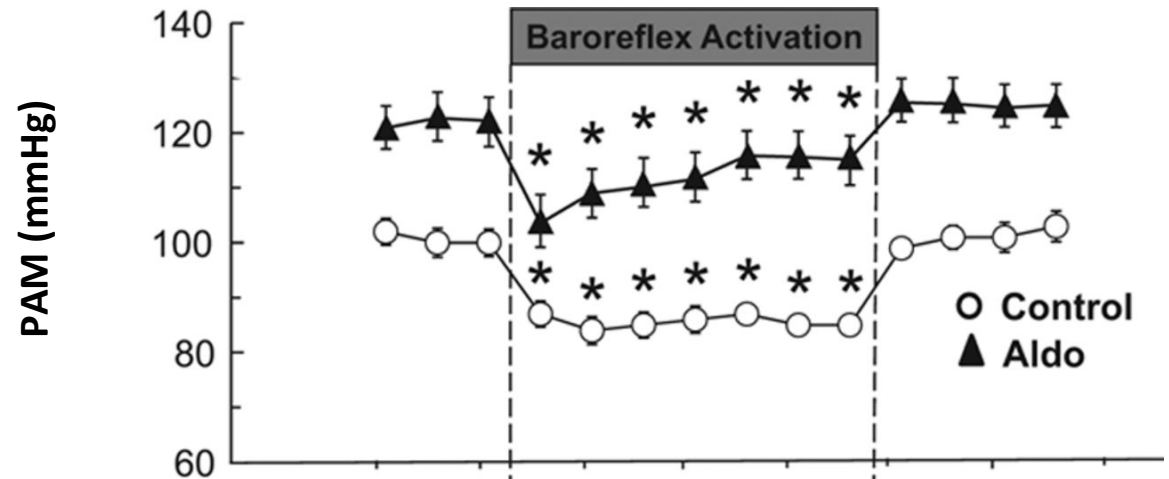
Covariate	Estimate	95% Confidence interval	P-value
Grup DSR			
Office SBP change (n = 318)			
Baseline office SBP \geq 180 mmHg	-14.31	-19.23, -9.39	<0.0001
Total number of ablation attempts	-0.94	-1.82, -0.05	0.040
Aldosterone antagonist	-9.77	-15.83, -3.72	0.002
Vasodilator	7.55	2.38, 12.72	0.005
Ambulatory SBP change (n = 293)			
Baseline eGFR \geq 60 mL/min/1.73 m ²	-4.56	-8.99, -0.13	0.044
Aldosterone antagonist	-5.19	-9.33, -1.06	0.014
Grup sham			
Office SBP change (n = 169)			
Baseline office SBP \geq 180 mmHg	-8.00	-16.42, 0.41	0.064
African-American race	-11.97	-19.81, -4.14	0.003
Alpha-1 blocker use	-12.00	-23.60, -0.40	0.044



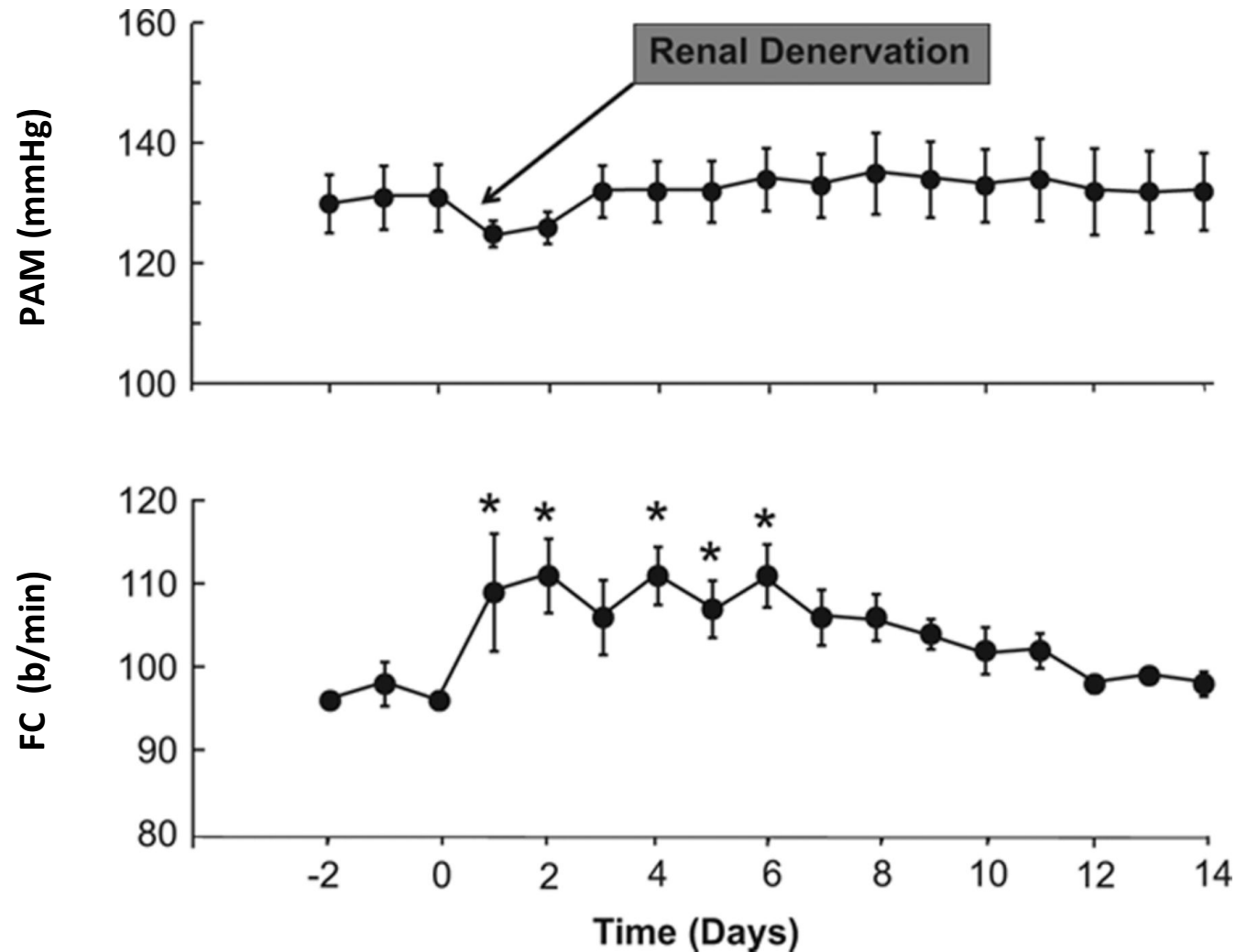
Efectes de l'activació baroreflexa prolongada sobre la PAM abans i després de la inducció d'HTA per aldosterona

- gossos
- mesura de la PA basal i de la concentració de NE
- 7 dies d'estimulació baroreflexa.
- període de recuperació, 10 dies
- Infusió d'aldosterona: 14 dies
- Infusió continuada d'aldosterona + BA: 7 dies
- Infusió continuada d'aldosterona: 4 dies, objectivant-se \uparrow de PA i d'aldosterona però no de NE.

Atenuació d'un 55% del descens de PA en resposta a la BA



Efectes de la denervació quirúrgica bilateral sobre la PAM i la FC en la hipertensió induïda per aldosterona



5) PERSPECTIVES DE LA DSR EN EL TRACTAMENT DE LA HTA RESISTENT



PACIENT:

- detecció acurada de l'adherència terapèutica
- despistatge de causes secundàries
- confirmació amb MAPA-24 hores
- manca de resposta a espirolactona

TÈCNICA:

- aprenentatge adequat per part de l'executor
- dispositius millors
- 4 quadrants / nº ablacions / conforme a l'anatomia
- paràmetre per confirmar que l'ablació ha estat correcta

SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: HTA risc moderat-alt
SPYRAL HTN-OFF MED (n=100) i *SPYRAL HTN-ON MED* (n=100)

PROSEGUIR EN LA RECERCA DE PREDICTORS DE RESPOSTA



