

Últimos avances terapéuticos en hipertensión arterial (denervación renal e inhibidores de la aldosterona sintetasa)

Iván Zamora Carrillo¹, María José Soler Romeo¹, Federico Yandian², Néstor Toapanta Gaibor¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

²Servicio de Nefrología. Hospital de Clínicas Doctor Manuel Quintela. Montevideo. Uruguay

NefroPlus 2024;16(1):14-24

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) es, probablemente, la enfermedad más prevalente en el mundo y un factor de riesgo identificado de enfermedades cardiovasculares. El aumento en la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) son dos de los principales factores determinantes para el desarrollo de la HTA. Para el tratamiento de la HTA existen gran cantidad de opciones farmacológicas. Sin embargo, a pesar del gran arsenal terapéutico, la HTA continúa siendo una enfermedad con una alta prevalencia y mal controlada en muchos casos. Actualmente, contamos con varios fármacos que tienen como objetivo el bloqueo del SRAA como estrategia de tratamiento de la HTA; además, recientemente se ha desarrollado un grupo de fármacos que bloquean la síntesis de la aldosterona con resultados prometedores. Las estrategias intervencionistas, como la denervación renal, que tiene por objetivo modular la actividad del sistema nervioso simpático, ha ganado evidencia acerca de su uso y es la primera terapia con dispositivos recomendada por las guías como tratamiento de la HTA. En esta revisión realizamos un análisis exhaustivo de la fisiopatología de la HTA, así como de los fundamentos en los que se basan las nuevas terapias de denervación renal y bloqueo de la síntesis de aldosterona. Además, examinamos detalladamente la evidencia disponible sobre la efectividad de estas terapias.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Denervación simpática renal. Inhibidores de la aldosterona-sintetasa. Nuevos tratamientos de la hipertensión arterial.

Latest Therapeutic Advances in Hypertension: Aldosterone Synthase Inhibitors and Renal Denervation.

ABSTRACT

Hypertension is likely the most prevalent disease worldwide and a recognized risk factor for cardiovascular diseases. Increased activation of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) are two of the main determinants for the development of hypertension. There are numerous pharmacological options for treating hypertension; however, despite the vast therapeutic arsenal, hypertension continues to be a highly prevalent disease that is poorly controlled in many cases. Currently, several drugs aim to block the RAAS as a treatment strategy for hyper-

Correspondencia: Néstor Toapanta

Servicio de Nefrología.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
nestor.toapanta@vallhebron.cat

Correspondencia: María José Soler

Servicio de Nefrología.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
mjsoler01@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

tension. Additionally, a new group of drugs that inhibit aldosterone synthesis has recently shown promising results. Interventional strategies, such as renal denervation, which aim to modulate sympathetic nervous system activity, have gained evidence regarding their use and are the first device-based therapy recommended by guidelines for hypertension treatment. In this review, we perform a comprehensive analysis of the pathophysiology of hypertension, as well as the rationale behind the new therapies of renal denervation and aldosterone synthesis inhibition. Furthermore, we thoroughly examine the available evidence on the effectiveness of these therapies.

Keywords: Hypertension. Renal sympathetic denervation. Aldosterone synthase inhibitors. New treatments for arterial hypertension.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo cardiovascular más frecuente, es la principal causa de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, ictus, enfermedad renal crónica y demencia vascular¹. Para su tratamiento contamos con una gran cantidad de fármacos que actúan en diferentes vías fisiopatológicas de la enfermedad. A pesar de los avances en el tratamiento de la HTA, ésta sigue siendo una enfermedad con un alto índice de mal control en muchos casos², un fenómeno conocido como «la paradoja de la HTA»¹.

El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) constituye una de las principales dianas terapéuticas en el manejo de la HTA³. En el ámbito de la inhibición del SRAA, se ha desarrollado un grupo de medicamentos que actúan como inhibidores selectivos de la aldosterona sintetasa⁴; actualmente, tres fármacos se encuentran en ensayos clínicos: lorundrostat⁵, baxdrostat⁶ y BI690517.

Además de las intervenciones farmacológicas, la denervación simpática renal (DSR) ha surgido como una opción de tratamiento intervencionista desde el año 2009⁸ y ha ido ganando evidencia sobre su efectividad con el paso del tiempo. En 2023, se autorizaron dos dispositivos de denervación renal (Simplicity Spyral y Paradise) para el manejo de la HTA⁹.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN

La presión arterial está determinada por dos factores: el gasto cardiaco y las resistencias vasculares periféricas¹⁰. El gasto cardiaco se define como el producto del volumen sistólico y de la frecuencia cardiaca. A su vez, el volumen sistólico está influido por una función cardiaca íntegra y el adecuado retorno venoso al corazón. Además, las resistencias vasculares periféricas, el otro determinante de la presión arterial, están reguladas por el volumen intravascular y diversos sistemas neurohumorales, entre los cuales se incluyen el sistema nervioso simpático (SNS), el SRAA, el óxido nítrico (ON) y las endotelinas^{10,11}. Estos factores interactúan entre sí para ajustar el gasto cardiaco y las resistencias vasculares periféricas según las demandas metabólicas de los tejidos¹² (figs. 1 y 2).

El desarrollo de la HTA surge como consecuencia de alteraciones en los mecanismos de regulación de la presión arterial, resultado de la interacción entre factores ambientales y genéticos que

conducen a su elevación³. La base fisiopatológica de la HTA implica una variedad de factores, lo que ha sido descrito como «la teoría del mosaico». Esto sugiere que su desarrollo no se puede atribuir a un único mecanismo, ya que múltiples procesos están involucrados en su patogenia¹¹.

El riñón en el control de la presión arterial

El funcionamiento renal correcto es fundamental para mantener un retorno venoso adecuado y un volumen intravascular óptimo, permitiendo así que otros mecanismos de regulación puedan operar normalmente¹⁰. El riñón desempeña un papel crucial en la regulación de la homeostasis del sodio y el agua a través de un proceso conocido como natriuresis por presión¹³. Cuando la presión arterial aumenta, se produce una mayor presión de perfusión y presión intersticial renal. Se cree que este aumento en la presión intersticial renal conduce a la liberación de diversas sustancias, como ON, bradicininas y prostaglandina E₂, mientras que la angiotensina II (AngII) se reduce. Esto provoca la interiorización de transportadores como el sodio-hidrógeno 3 (NHE3) y el cotransportador sodio-fósforo tipo II en el túbulo proximal, lo que impide la reabsorción de sodio^{11,13}.

Además, el riñón es el sitio de producción de la renina, la enzima que desencadena el SRAA. La renina se produce principalmente en el aparato yuxtglomerular¹⁴ y su producción se ve estimulada por la disminución en la perfusión renal, la reducción en la llegada de sodio a la mácula densa renal y el aumento en la estimulación simpática¹¹. Las principales hormonas efectoras del SRAA son la AngII y la aldosterona. Una de las funciones de la AngII es estimular la liberación de aldosterona desde la zona glomerular de la corteza suprarrenal. Otros estímulos que desencadenan la secreción de aldosterona incluyen el potasio y la hormona adrenocorticotrópica¹⁵.

Fisiología de la aldosterona

La aldosterona es una hormona mineralocorticoide, descubierta en 1953¹⁶. Su principal acción ocurre en las células epiteliales del riñón y el colon, donde ejerce sus efectos a través del receptor mineralocorticoide (RM). Este receptor también se encuentra en tejidos no epiteliales, como el corazón, adipocitos, podocitos, células inflamatorias, vasos sanguíneos y del cerebro^{14,17}.

En el riñón, la aldosterona actúa principalmente en el túbulo colector de la nefrona. En la membrana apical de las células

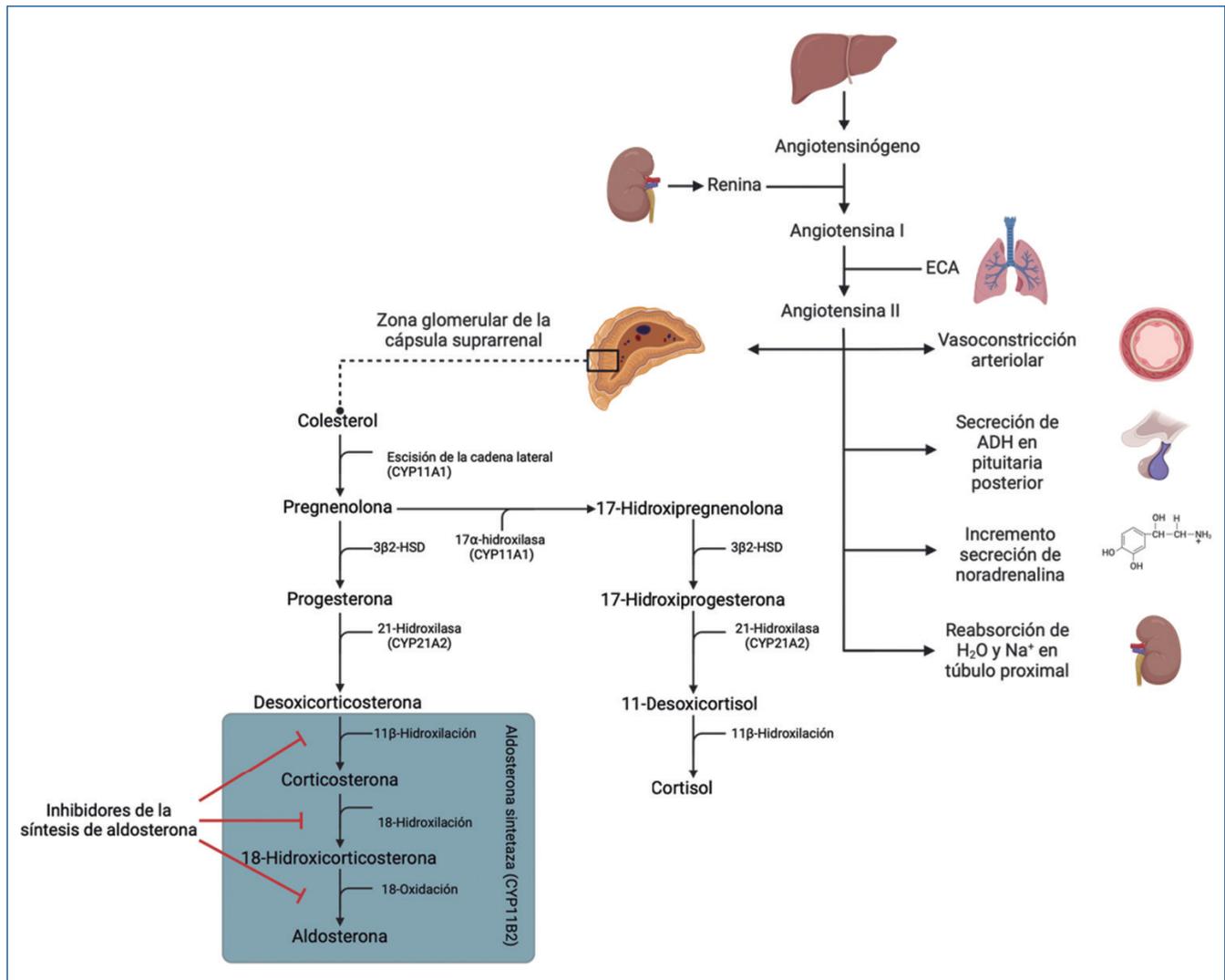


Figura 1. Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Creado con BioRender.com. ADH: hormona antidiurética; ECA: enzima convertidora de la angiotensina.

principales, aumenta la expresión del canal epitelial de sodio, lo que promueve la reabsorción de sodio hacia las células¹⁴. Además, en la membrana basolateral, estimula la bomba de Na⁺/K⁺-ATPasa, lo que aumenta la absorción de sodio hacia la circulación y la eliminación de potasio de la circulación. De esta manera, la aldosterona desempeña un papel crucial en la regulación del sodio y el agua²¹. Aunque la aldosterona es el principal ligando del RM, también puede unirse a los glucocorticoides y la progesterona¹⁵. Además, el RM puede activarse por estímulos no relacionados con los ligandos, como la hiperglucemia, el estrés oxidativo y los niveles elevados de sodio¹⁷.

Existen dos vías de acción de la aldosterona una vez que se une al RM: la vía clásica o genómica y la vía rápida no genómica¹⁵. En la vía clásica o genómica, se forma un complejo con el RM para promover la transcripción de proteínas en el núcleo, que es una vía lenta que requiere varias horas para manifestarse. Esta vía puede ser inhibida con fármacos inhibidores del RM²².

La activación del RM en tejidos no epiteliales, ya sea por aldosterona u otros activadores, se ha asociado con diversas acciones. En el cerebro, el RM actúa como modulador de la respuesta al estrés y está implicado en la función cognitiva y emocional²³. En el sistema cardiovascular y los riñones, se relaciona con inflamación y fibrosis¹⁷, y promueve estrés oxidativo, activación de células inflamatorias, remodelado vascular, fibrosis e hipertrofia miocárdica, entre otras acciones deletéreas^{16,17}.

La vía rápida de la acción de la aldosterona se realiza a través de distintos segundos mensajeros¹⁵, aunque los principales descritos son ERK1/2 y GPER^{15,16}. Esta vía puede contribuir a algunos de los efectos perjudiciales de la aldosterona en los tejidos no epiteliales¹⁶ y puede no ser inhibida por fármacos inhibidores del RM²⁴.

En la elección entre bloquear la aldosterona o su receptor, surge la cuestión de si existen efectos perjudiciales de la aldosterona que no se previenen con el bloqueo del RM y que podrían pre-

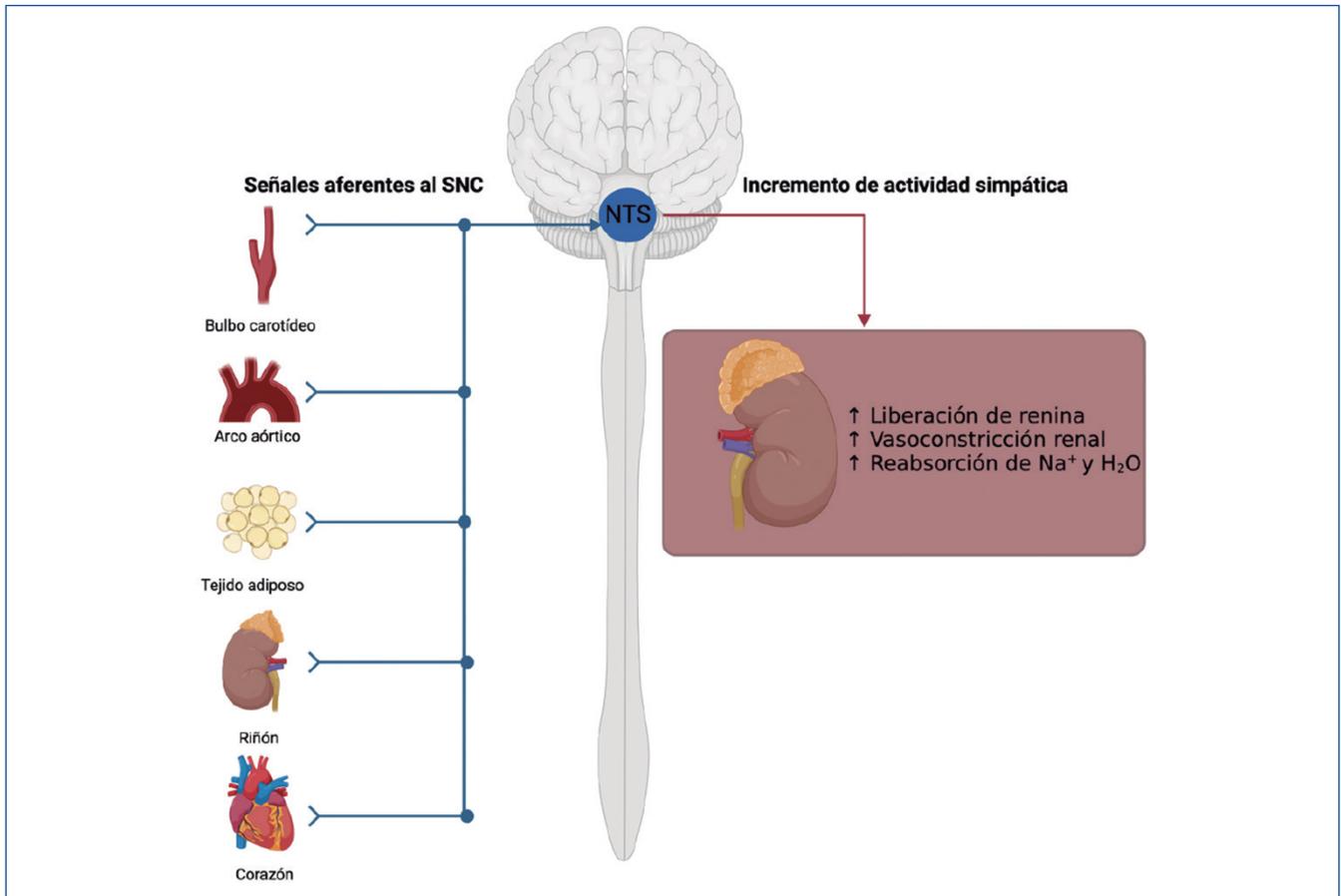


Figura 2. Sistema nervioso autónomo en la hipertensión. Creado con BioRender.com. Los barorreceptores del bulbo carotídeo, arco aórtico y los nervios aferentes del tejido adiposo, riñón y corazón llegan al núcleo del tracto solitario, donde inducen cambios en la actividad simpática que provocan un aumento de la presión arterial. NTS: núcleo del tracto solitario; SNC: sistema nervioso central.

venirse al impedir su síntesis. Aunque el bloqueo del RM ha demostrado beneficios en la prevención del riesgo cardiovascular y la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC)¹⁷, se plantea un interrogante sobre la existencia de efectos nocivos de la aldosterona que no se evitan con el bloqueo del RM y que probablemente se eliminarían al impedir su síntesis²⁵.

Sistema nervioso e hipertensión

El cerebro recibe señales aferentes de diversos sistemas, como los barorreceptores, quimiorreceptores, tejido adiposo, corazón y riñón, las cuales convergen en el núcleo del tracto solitario²⁶. Estas señales inducen la actividad del SNS para modular la presión arterial mediante cambios en las resistencias periféricas y el gasto cardíaco^{10,26}.

El aumento en la actividad del SNS contribuye al desarrollo de la HTA¹¹. Aunque no se han esclarecido todos los factores que contribuyen a este aumento, se sabe que, en la HTA, la AngII puede atravesar la barrera hematoencefálica y estimular la producción de especies reactivas del oxígeno en el cerebro, activando la vía de señalización Rho/Rho-cinasa, lo que a su vez conduce a una mayor activación simpática²⁶.

Los riñones son órganos altamente inervados, donde el 90% de las fibras nerviosas son eferentes. Estas neuronas ejercen efectos que promueven la vasoconstricción de los vasos renales, la reabsorción de agua y sodio, y la liberación de renina¹¹. La denervación renal tiene como objetivo reducir las señales aferentes y eferentes entre el riñón y el cerebro. Al disminuir las señales aferentes, se inhibe la actividad simpática y, como consecuencia, la actividad eferente en el riñón. Esto puede tener un efecto beneficioso en el manejo de la HTA al reducir la actividad del SNS y sus efectos vasoconstrictores y retenedores de sodio²⁷.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Las guías de práctica clínica actuales recomiendan el inicio del tratamiento farmacológico de la HTA con un objetivo de presión arterial sistólica inferior a 120 mmHg en pacientes con ERC sin necesidad de diálisis^{3,28}. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), bloqueadores beta, calcioantagonistas y diuréticos tiazídicos se consideran la base del tratamiento y pueden ser utilizados como primera línea, solos o en combinación³.

El exceso de aldosterona, tanto en la HTA como en otras enfermedades cardiovasculares y el abordaje del hiperaldosteronismo como un espectro²⁹ ha llevado a considerar el bloqueo de su acción como una estrategia terapéutica⁴. Actualmente, los fármacos utilizados para este fin son los antagonistas esteroideos del RM, como la espironolactona y la eplerenona, recomendados como cuarta línea de tratamiento en casos de HTA refractaria y HTA con fracción de eyección reducida³. Sin embargo, estos fármacos están limitados por sus efectos secundarios, principalmente la hipercalemia^{3,17,30}. La finerenona, un inhibidor no esteroideo del RM con mayor perfil de seguridad, ha demostrado efectividad en la reducción de eventos cardiovasculares y de progresión de la enfermedad renal diabética, pero con una baja potencia antihipertensiva¹⁷⁻²⁰.

Para abordar estos problemas, se ha desarrollado una nueva clase de fármacos, los inhibidores de la aldosterona sintetasa, que disminuyen la síntesis de aldosterona bloqueando la enzima responsable de su producción^{4,24}.

El LCI699 (osilodrostat) fue el primer inhibidor de la aldosterona sintetasa usado clínicamente, pero su uso se reorientó hacia el tratamiento del síndrome de Cushing debido a la insuficiencia suprarrenal que presentaron algunos pacientes en los ensayos clínicos²⁴. Posteriormente, se desarrollaron fármacos más específicos para la enzima CYP11 2 (enzima que interviene en el paso final de la biosíntesis de la aldosterona), como baxdrostat, lorundrostat y BI690517³¹.

El baxdrostat demostró una eficacia significativa en la reducción de la presión arterial en pacientes con HTA refractaria en el estudio BrigHTN⁶, aunque los resultados del estudio HALO TRIAL fueron menos concluyentes³². Debido a los resultados dispares en los estudios de baxdrostat y los problemas del estudio HALO, se encuentra en selección un estudio en fase III de baxdrostat (BaxHTN; NCT06034743).

El lorundrostat también mostró una disminución significativa en la presión arterial sistólica en el estudio TARGET-HTN⁵, especialmente en pacientes con obesidad. Un exceso en la producción de aldosterona en pacientes con obesidad puede explicar una mayor efectividad del fármaco. Actualmente se encuentra también en selección un estudio para evaluar la eficacia de londrostat solo y en combinación con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) para ERC (NCT06150924).

El BI690517 se evaluó solo o en combinación con iSGLT2 en pacientes con ERC, con o sin diabetes mellitus tipo 2 y en tratamiento con IECA o ARA-II, y mostró una reducción significativa de la albuminuria (hasta el 40% a partir de la sexta semana de tratamiento en pacientes en tratamiento concomitante con iSGLT2; e inclusive en monoterapia demostró una reducción del 37% de la albuminuria a partir de la sexta semana de tratamiento)⁷. Tras los resultados de este estudio se realizará el estudio EASi-KIDNEY, un estudio de fase III que iniciará la selección durante 2024 y cuyo objetivo es estudiar la eficacia de BI690517 sumado al tratamiento actual para ERC (tablas 1 y 2).

DENERVACIÓN RENAL

En la actualidad, se están investigando cuatro tipos de terapias con dispositivos para la HTA: la denervación renal, la estimulación de los receptores barorreflejos, las anastomosis arteriovenosas y la neuromodulación cardiaca a través de marcapasos³.

Las guías ESH2023 tienen un grado de recomendación IIB para la denervación renal, que sugiere su uso en pacientes con filtrado glomerular (FG) inferior a 40 ml/min/1,73 m² con HTA no controlada o si la medicación causa efectos adversos graves o una mala calidad de vida³. Sin embargo, las guías de ACC/AHA 2017 no la consideran²⁸.

En un posicionamiento conjunto de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) y la Asociación de Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (ACI-SEC) se recomienda considerar la denervación renal en pacientes con: crisis hipertensivas recurrentes, baja adherencia al tratamiento farmacológico, HTA asociada a daño de órgano diana, especialmente en estadios iniciales y pacientes con alto riesgo cardiovascular³³.

Desde la década de 1940 y 1950, se han realizado esfuerzos para regular la actividad del SNS como tratamiento para la HTA. Los primeros intentos fueron mediante la esplenectomía radical quirúrgica, que, si bien reducía las cifras de presión arterial, conllevaba numerosos efectos secundarios como hipotensión, incontinencia urinaria, fecal y disfunción eréctil^{34,35}. Este procedimiento fue abandonado y evolucionó hacia la denervación selectiva de las arterias renales, y en 2009 se publicó el caso del primer paciente tratado por medio de esta técnica³⁵.

Mecanismos de denervación renal

Se han descrito tres métodos de denervación renal: la ablación por radiofrecuencia, el ultrasonido o la ablación química por medio de una neurotoxina que se inyecta a la pared arterial. Todos se realizan a través de un acceso femoral y en sedación consciente⁸.

- **Ablación por radiofrecuencia:** se realiza con un catéter con forma en espiral y cuatro electrodos dispuestos radialmente separados. El catéter se inserta en las arterias renales y genera calor en los electrodos, que afecta a los nervios circundantes. El procedimiento se realiza en todas las arterias renales con un diámetro de 3 a 8 mm^{8,36}.
- **Ablación por ultrasonido:** utiliza un transductor piezoeléctrico dentro de un balón inflable para generar energía por ultrasonido y ablacionar los nervios circundantes a los vasos renales. Se realizan al menos dos ablaciones en cada arteria durante 7 s.
- **Ablación química:** consiste en un catéter con tres microagujas que se coloca en la arteria renal. Las microagujas se despliegan y se infunde etanol en el espacio periadventicio para ablacionar los nervios simpáticos. Este método de denervación no se encuentra aprobado para su uso. El sistema de ablación química Peregrine System se encuentra en estudio actualmente: TARGET BP I (NCT02910414).

Tabla 1. Estudios clínicos de fármacos bloqueadores de la síntesis de aldosterona

Nombre del estudio	Fármaco evaluado	Criterios de inclusión	Diseño	Metodología	Objetivo principal	Resultados	Efectos adversos
BRIGHT-HTN	Baxdrostat	PAS > 130/80 mmHg con al menos 3 fármacos incluyendo un diurético	Fase 2, doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo	n = 75 Dosis de 0,5 mg (n = 69); 1 mg (n = 70), y 2 mg (n = 67); placebo (n = 69)	Cambio en PAS a las 12 semanas	Dosis de 2 mg (-11 mmHg; p < 0,001) Dosis de 1 mg (-8,1 mmHg; p = 0,003)	2 episodios de hipercalcemia > 6 mmol/l, No insuficiencia suprarrenal
HALO-TRIAL	Baxdrostat	PAS > 140 mmHg IECA + tiazida o IECA + BCC	Fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo	n = 249 Dosis de 0,5 mg (n = 63); 1 mg (n = 62) y 2 mg (n = 60); placebo (n = 64)	Cambio en PAS sentado a las 8 semanas	Dosis de 0,5 mg (-0,5 mmHg), 1 mg (0,6 mmHg) y 2 mg (-3,2 mmHg) p ≥ 0,05	1 episodio de hipotensión, 3 episodios de hipercalcemia con dosis de 2 mg, 1 con dosis de 1 mg y 1 en placebo, hiponatremia en un paciente 1 mg
TARGET-HTN	Lorundirostat	PAS > 130 mmHg con al menos 2 fármacos	Fase 2, aleatorizado, controlado por placebo Cohorte 1: PRA ≤ 1 ng/ml/h y aldosterona > 1 ng/dl Cohorte 2: PRA > 1 ng/ml/h	n = 200 Placebo o dosis de 12,5 mg, 50 mg o 100 mg SID o BID	Disminución de la PAS de la AOBP a las 8 semanas	Dosis de 50 mg (-9,6 mmHg; p = 0,01); 100 mg (-7,8 mmHg; p = 0,04); Efecto en AOBP independiente de PRA Más efectivo en obesos	6 episodios de hipercalcemia > 6 mmol/l 1 hiponatremia que suspendió tratamiento No insuficiencia suprarrenal
Efficacy and safety of aldosterone synthase inhibition with and without empagliflozin for chronic kidney disease: a randomized, controlled, phase 2 trial	BI690517	ERC con o sin DMII y en tratamiento con IECA o ARA-II	Fase 2, doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo	n = 586 Dosis randomizadas, primero para recibir empagliflozina o placebo y segunda para recibir BI690517 (3,10 o 20 mg) o placebo	Cambio en UACR a las 14 semanas de seguimiento	Sin empagliflozina inicial, reducción del 22, el 39 y el 37% Con empagliflozina inicial, reducción del 19, el 46 y el 40%	Hipercalcemia 10% en 3 mg, 15% en 10 mg y 18% en 20 mg Insuficiencia suprarrenal en el 2%

AOBP: presión arterial automatizada tomada en el consultorio; ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina tipo 2; BCC: bloqueador de los canales del calcio; BID: dos veces al día; DMII: diabetes mellitus tipo 2; ERC: enfermedad renal crónica; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; PAS: presión arterial sistólica; PRA: actividad plasmática de la renina; SID: una vez al día; UACR: ratio de albúmina-creatinina urinaria.

Tabla 2. Estudios clínicos en marcha de inhibidores de la síntesis de aldosterona

Identificador del estudio	Fármaco	Diseño del estudio	Objetivo principal	Estado
BaxHTN NCT06034743	Baxdrostat	Fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo	Evaluar el efecto de baxdrostat 1 mg y 2 mg en PAS tras 12 semanas	En selección, se espera que se complete el 13-10-2025
NCT06153693	Lorundrostat	Fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo	Cambio en AOBP basal y a las 12 semanas	En selección, se espera que se complete en julio de 2025

AOBP: presión arterial automatizada tomada en el consultorio; PAS: presión arterial sistólica.

Evolución de la denervación renal

La evolución de la terapia de denervación renal se divide en dos generaciones. La primera, caracterizada por ensayos *proof-of-concept*, como SYMPLICITY HTN-1³⁷ y SYMPLICITY HTN-2³⁸, demostraron la seguridad y eficacia del procedimiento. Sin embargo, el estudio SYMPLICITY HTN-3³⁹ no logró mostrar una diferencia significativa entre el procedimiento de denervación renal y el falso procedimiento, debido a varios fallos identificados en el estudio^{35,40}.

En cambio, el estudio DEHNERHTN demostró resultados a favor de la denervación renal, lo que revitalizó la investigación en este campo⁴¹. Tras los resultados del estudio SYMPLICITY HTN-3, la investigación de la denervación renal casi se detuvo. La controversia creada por los resultados dispares entre estudios llevó a la publicación de un consenso de expertos para mejorar los aspectos relacionados con el procedimiento y el diseño de estudios relacionados con la denervación renal. El conocimiento de la anatomía neural renal³⁶ y la tecnología de los instrumentos para la denervación claramente ha avanzado, y se han llevado a cabo nuevos estudios clínicos, conocidos como estudios de segunda generación.

El SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal⁴² y el SPYRAL HTN-ON MED⁴³ demostraron de manera significativa una reducción en la presión arterial de 24 h a los 6 meses tras el procedimiento. La metodología usada fue ablación por radiofrecuencia mediante el sistema Symplicity Spyral (Medtronic) y se obtuvo la aprobación para su uso en EE. UU.

En cuanto a la ablación por ultrasonido, los estudios RADIANCE-HTN SOLO⁴⁴ y RADIANCE-HTN TRIO⁴⁵ han demostrado un mejor control de la presión arterial tras el procedimiento, que se mantiene a los 12 meses tras el procedimiento. Con la evidencia de estos dos estudios y del estudio RADIANCE II⁴⁶ realizado para eliminar el factor de confusión de la medicación, el dispositivo Paradise (Recor Medical) se ha aprobado también para uso en EE. UU.

El estudio RADIOSOUND-HTN ha comparado directamente los dos métodos y ha encontrado una eficacia mayor por el método de ultrasonido cuando la ablación se realizaba únicamente en

la arteria renal principal y la efectividad fue similar cuando se realizaba ablación en las ramas accesorias. Sin embargo, este estudio ha sido cuestionado por la falta de un grupo control, así como por el hecho de que no se evaluó la adherencia al tratamiento farmacológico³⁷ (tabla 3).

Eficacia a largo plazo de la denervación renal

Aunque en modelos animales se ha observado reinervación de las arterias renales tras el procedimiento, no se ha demostrado en seres humanos. El Global SYMPLICITY Registry (el registro de pacientes tratados con denervación renal que ya ha seleccionado actualmente a más de 2.000 pacientes) ha mostrado que la diferencia en la presión arterial se mantiene 3 años después del procedimiento. El seguimiento a más largo plazo de pacientes tratados con denervación renal es un seguimiento a 9 años, en el que también se observa la diferencia mantenida de presión arterial sistólica comparada con la presión arterial antes del procedimiento⁴⁷.

Efectos de la denervación renal sobre los eventos cardiovasculares

Aunque no se han diseñado ensayos clínicos para evaluar el efecto de la denervación renal sobre eventos cardiovasculares, datos del Global SYMPLICITY Registry sugieren una reducción en eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas después del procedimiento^{48,49}.

Posibles efectos adversos de la denervación renal

En todos los estudios de denervación renal se ha demostrado la seguridad del procedimiento. En un análisis de los estudios RADIANCE II, RADIANCE-HTN SOLO y RADIANCE-HTN TRIO se estableció que más del 98% de los participantes fueron dados de alta el mismo día o al día siguiente, y únicamente se publicaron tres efectos adversos graves⁵⁰.

Se ha propuesto que la energía aplicada a la pared arterial puede ocasionar daño vascular. Sin embargo, en un metanálisis realizado específicamente para valorar el daño arterial, se publicó una incidencia de estenosis arterial similar a la de la población con HTA⁵¹.

Tabla 3. Estudios notables en denervación renal

Nombre del estudio	Año	Tipo de procedimiento	Población estudiada	Metodología	Objetivo principal	Resultados	Efectos adversos
SPYRAL HTN-OFF MED	2017	Denervación por radiofrecuencia	MAPA, PAS de 140-170 mmHg Sin medicación antihipertensiva durante 4 semanas	Ensayo clínico aleatorizado controlado con procedimiento simulado	Cambio en PAS ambulatoria a 3 meses	- 3,9 mmHg (de - 6,1 a - 1,8) p < 0,0005	Ninguno relacionado con el procedimiento
SPYRAL HTN-ON MED	2018	Denervación por radiofrecuencia	MAPA, PAS de 140-170 mmHg Con 1-3 antihipertensivos	Ensayo clínico aleatorizado controlado con procedimiento simulado	Cambio en PAS ambulatoria a 6 meses	- 7,4 mmHg (de - 12,5 mmHg a - 2,3 mmHg) p = 0,0051	Ninguno relacionado con el procedimiento
RADIANCE-HTN SOLO	2018	Denervación por ultrasonido	PA > 135/85 mmHg y < 170/105 mmHg tras 4 semanas de haber dejado medicación	Ensayo clínico aleatorizado controlado con procedimiento simulado	Cambio en PAS diurna ambulatoria a 2 meses	- 6,3 mmHg (de - 9,4 mmHg a 3,1 mmHg) p = 0,0001	Dolor relacionado con el procedimiento: 11%
RADIANCE HTN-TRIO	2021	Denervación por ultrasonido	AOBP >140/90 mmHg en consultorio a pesar de tratamiento con tres fármacos	Ensayo clínico aleatorizado controlado con procedimiento simulado	Cambio en PAS diurna a 2 meses	- 4,5 mmHg (de - 8,5 mmHg a - 0,03 mmHg) p = 0,022	Un pseudoaneurisma tras el procedimiento 17% Dolor tras el procedimiento 1 Lesión renal aguda 25 Días tras el procedimiento
RADIANCE II	2022	Denervación por ultrasonido	PAS resistente y 135/85 mmHg y < 170/105 mmHg tras 4 semanas sin medicación	Ensayo clínico aleatorizado controlado con procedimiento simulado	Cambio en PAS diurna a 2 meses	- 7,9 mmHg (DE ± 11,6 mmHg)	Ningún efecto adverso mayor

AOBP: presión arterial automatizada tomada en el consultorio; DE: desviación estándar; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PAS: presión arterial sistólica.

En cuanto al efecto sobre la función renal, en un metanálisis se demostró que a 24 meses la creatinina y el filtrado glomerular se mantuvieron estables⁵². Puesto que la denervación renal actúa sobre uno de los mecanismos responsables de la progresión del deterioro de función renal en la ERC, se ha planteado la posibilidad de que la denervación renal pueda tener efectos nefroprotectores⁵³.

CONCLUSIONES

La gran prevalencia de HTA y la multitud de factores que intervienen en su desarrollo ha incentivado el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para su manejo.

La denervación renal y los inhibidores de la aldosterona sintetas representan avances prometedores en el tratamiento de la HTA. Aunque su papel actual no está completamente esclarecido, ambos acumulan evidencia a favor de su uso y se espera que los nuevos ensayos clínicos ayuden a definir su lugar en el tratamiento de la HTA.

Conflicto de intereses

M.J.S. informa honorarios por conferencias, consultoría desde AstraZeneca, Novo Nordisk, Esteve, Vifor, Bayer, Mundipharma, Ingelheim Lilly, Jansen, ICU Medical y Boehringer.

Los demás autores declaran no tener conflicto de intereses.

Conceptos clave

1. La HTA es el factor de riesgo cardiovascular más frecuente y contribuye al desarrollo de otras enfermedades. A pesar de su alta prevalencia, sigue siendo una enfermedad con un control inadecuado en muchos casos.
2. Entre los nuevos avances en el tratamiento de la HTA se encuentran los inhibidores de la aldosterona sintetas, que constituyen una nueva estrategia para inhibir el SRAA, y la denervación renal, una estrategia intervencionista que busca modular la actividad del SNS sobre los riñones.
3. Ambos tratamientos acumulan evidencia a favor de su uso. La denervación renal ya se encuentra contemplada en las guías de tratamiento de la HTA y los inhibidores de la aldosterona sintetas, en ensayos clínicos de fase III.
4. Aún no se ha definido completamente el perfil de pacientes que pueden beneficiarse de estos tratamientos. Los ensayos clínicos en curso ayudarán a determinar el papel que estos fármacos tendrán en el tratamiento de la HTA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Los artículos de particular interés han sido señalados con:

*De interés especial.

**De interés sobresaliente.

1. Touyz RM. Hypertension 2022 Update: Focusing on the Future. *Hypertension*. 2022;79:1559-62. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19564.
2. Rifkin DE. Lost in Translation: Why Are Rates of Hypertension Control Getting Worse Over Time? *Am J Kidney Dis*. 2024;83:101-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.06.004.
3. Mancia G, Kreutz R, Brunström 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. *J Hypertens*. 2023;41:1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
4. Williams B. A New Dawn for Aldosterone as a Therapeutic Target in Hypertension. *JAMA*. 2023;330:1138. doi: 10.1001/jama.2023.17087.*

Comentario editorial en el que se exponen puntos de vista interesantes sobre el uso de inhibidores de la aldosterona sintetas.

5. Laffin LJ, Rodman D, Luther JM, Vaidya A, Weir MR, Rajcic N, et al. Aldosterone Synthase Inhibition with Lorundrostat for Uncontrolled Hypertension. *JAMA*. 2023;330:1140. doi: 10.1001/jama.2023.16029.
6. Freeman MW, Halvorsen Y-D, Marshall W, Pater M, Isaacsohn J, Pearce C, et al. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. *N Eng J Med*. 2023;388:395-405. doi: 10.1056/NEJMoa2213169.
7. Tuttle KR, Hauske SJ, Canziani ME, Caramori ML, Cherney D, Cronin L, et al. Efficacy and safety of aldosterone synthase inhibition with and without empagliflozin for chronic kidney disease: a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2024;403:379-90. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02408-X.
8. Mahfoud F, Schlaich MP, Lobo MD. Device Therapy of Hypertension. *Circ Res*. 2021;128:1080-99. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318091.

9. Reuter Elise. The FDA approved 2 renal denervation devices. There are still questions about who will benefit. MedTech Dive. [acceso: 20 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.medtechdive.com/news/renal-denervation-recor-medtronic-evidence/702385/>.
10. Hall JE, Omoto ACM, Wang Z, Mouton A, Li X, Hall ME. Pathophysiology of Hypertension. En: Bakris GL, Sorrentino M, Laffin LJ, eds. Hypertension: A companion to Braunwald's heart disease. 4.ª ed. Philadelphia: Elsevier - Health Sciences Division, 2023; pp. 71-86.
11. Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Pathophysiology of Hypertension. *Circ Res.* 2021;128:847-63. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.121.318082.
12. Magder S. The meaning of blood pressure. *Crit Care.* 2018;22:257. doi: 10.1186/s13054-018-2171-1.
13. Baek EJ, Kim S. Current Understanding of Pressure Natriuresis. *Electrolyte Blood Pressure.* 2021;19:38. doi: 10.5049/EBP.2021.19.2.38.
14. Kanugula AK, Kaur J, Batra J, Ankireddyapalli AR, Velagapudi R. Renin-Angiotensin System: Updated Understanding and Role in Physiological and Pathophysiological States. *Cureus.* 2023;15:e40725. doi: 10.7759/cureus.40725.
15. Parksook WW, Williams GH. Aldosterone and Hypertension. En: Bakris GL, Sorrentino M, Laffin LJ, eds. Hypertension: A companion to Braunwald's heart disease. 4.ª ed. Philadelphia: Elsevier - Health Sciences Division, 2023; pp. 274-84.
16. Parksook WW, Williams GH. Aldosterone and cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res.* 2023;119:28-44. doi: 10.1093/cvr/cvac027.
17. Epstein M, Kovesdy CP, Clase CM, Sood MM, Pecoits-Filho R. Aldosterone, Mineralocorticoid Receptor Activation, and CKD: A Review of Evolving Treatment Paradigms. *Am J Kidney Dis.* 2022;80:658-66. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.04.016.*
Revisión muy completa de la evolución en el tratamiento del bloqueo de los receptores mineralocorticoides.
18. González-Juanatey JR, Górriz JL, Ortiz A, Valle A, Soler MJ, Facila L. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. *Ann Med.* 2023;55:502-13. doi: 10.1080/07853890.2023.2171110.
19. Górriz JL, González-Juanatey JR, Facila L, Soler MJ, Valle A, Ortiz A. Finerenone: towards a holistic therapeutic approach to patients with diabetic kidney disease. *Nefrología (Engl Ed).* 2023;43:386-98. doi: 10.1016/j.nefro.2023.09.002.
20. Ortiz A, Alcázar Arroyo R, Casado Escribano PP, Fernández-Fernández B, Martínez Debén F, Mediavilla JD, et al. Optimization of potassium management in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes on finerenone. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2023;16:519-31. doi: 10.1080/17512433.2023.2213888.
21. Pearce D, Soundararajan R, Trimpert C, Kashlan OB, Deen PMT, Kohan DE. Collecting Duct Principal Cell Transport Processes and Their Regulation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:135-46. doi: 10.2215/CJN.05760513.
22. Mihailidou AS, Tzakos AG, Ashton AW. Non-Genomic Effects of Aldosterone. *Vitam Horm.* 2019;109:133-49.
23. Paul SN, Wingenfeld K, Otte C, Meijer OC. Brain mineralocorticoid receptor in health and disease: From molecular signalling to cognitive and emotional function. *Br J Pharmacol.* 2022;179:3205-19. doi: 10.1111/bph.15835.
24. Ando H. Inhibition of aldosterone synthase: Does this offer advantages compared with the blockade of mineralocorticoid receptors? *Hypertens Res.* 2023;46:1056-7. doi: 10.1038/s41440-023-01188-z.**
25. Agarwal R. Blocking aldosterone or its receptor—what is the difference? *Lancet.* 2024;403:330-2. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02542-4.
26. Hirooka Y. Sympathetic Activation in Hypertension: Importance of the Central Nervous System. *Am J Hypertens.* 2020;33:914-26. doi: 10.1093/ajh/hpaa074.
27. Götzinger F, Kunz M, Lauder L, Mahfoud F, Böhm M. Radio frequency-based renal denervation: a story of simplicity? *Future Cardiol.* 2023;19:431-40. doi: 10.2217/fca-2023-0059.**
Se realiza una revisión histórica del desarrollo de la denervación renal.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99:S1-S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003.
29. Baudrand R, Guarda FJ, Fardella C, Hundemer G, Brown J, Williams G, et al. Continuum of Renin-Independent Aldosteronism in Normotension. *Hypertension.* 2017;69:950-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08952.
30. Chen C, Zhu X-Y, Li D, Lin Q, Zhou K. Clinical efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension. *Medicine.* 2020;99:e21694. doi: 10.1097/MD.00000000000021694.
31. Feldman JM, Frishman WH, Aronow WS. Emerging Therapies for Treatment-Resistant Hypertension: A Review of Lorundrostat and Related Selective Aldosterone Synthase Inhibitors. *Cardiol Rev.* 2024 Feb 15. doi: 10.1097/CRD.0000000000000665.*
Se analiza en profundidad el estudio Bright-HTN.
32. Zoccali C, Mallamaci F, De Nicola L, Minutolo R. New trials in resistant hypertension: mixed blessing stories. *Clin Kidney J.* 2024;17: sfad251. doi: 10.1093/ckj/sfad251.**
Analizan todas las terapias para el tratamiento de la hipertensión arterial resistente incluyendo los temas tratados en esta revisión y hacen un análisis de los últimos ensayos.
33. Rodríguez-Leor O, Jaén-Águila F, Segura J, Núñez-Gil IJ, García-Touchard A, Rubio E, et al. Renal denervation for the management of hypertension. Joint position statement from the SEH-LELHA and the ACI-SEC. REC: interventional cardiology (Eng Ed). 2022. doi: 10.24875/RECICE.M21000235.
34. Rao A, Krishnan N. Update on Renal Sympathetic Denervation for the Treatment of Hypertension. *Curr Cardiol Rep.* 2022;24:1261-71. doi: 10.1007/s11886-022-01753-x.
35. Lauder L, Azizi M, Kirtane AJ, Böhm M, Mahfoud F. Device-based therapies for arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:614-28. doi: 10.1038/s41569-020-0364-1.
36. Rey-García J, Townsend RR. Renal Denervation: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2022;80:527-35. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.03.015.
37. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373:1275-81. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3.
38. Symplicity HTN-2 Investigators 1; Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:1903-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.

39. 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. *N Eng J Med.* 2014;370:1393-401. doi: 10.1056/NEJMoa1402670.
40. Simonetti F, Piccolo R, Esposito G. Renal denervation and long-term results. *Eur Heart J Suppl.* 2023;25(Supplement_B):B85-9. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suad073.
41. Azizi M, Pereira H, Hamdidouche I, Gosse P, Monge M, Bobrie G, et al. Adherence to Antihypertensive Treatment and the Blood Pressure-Lowering Effects of Renal Denervation in the Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) Trial. *Circulation.* 2016;134:847-57. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022922.
42. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2020;395:1444-51. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30554-7.
43. 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;399:1401-10. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00455-X.
44. 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;391:2335-45. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31082-1.
45. 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. *Lancet.* 2021;397:2476-86. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00788-1.
46. Azizi M, Saxena M, Wang Y, Jenkins JS, Devireddy C, Rader F, et al. Endovascular Ultrasound Renal Denervation to Treat Hypertension. *JAMA.* 2023;329:651. doi: 10.1001/jama.2023.0713.
47. Dimitriadis K, Schmieder RE, Iliakis P, Nickel L, Tsioufis K, Weil J. Long-term efficacy and safety of renal denervation: an update from registries and randomised trials. *Blood Press.* 2023;32: 2266664. doi: 10.1080/08037051.2023.2266664.**
Se resumen los resultados de todos los estudios importantes de denervación renal y su eficacia a largo plazo.
48. Mahfoud F, Mancia G, Schmieder RE, Ruilope L, Narkiewicz K, Schlaich M, et al. Cardiovascular Risk Reduction After Renal Denervation According to Time in Therapeutic Systolic Blood Pressure Range. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80:1871-80. doi: 10.1016/j.jacc.2022.08.802.
49. Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, Narkiewicz K, Ruilope L, Hutton DW, et al. Clinical event reductions in high-risk patients after renal denervation projected from the global SYMPPLICITY registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2023;9:575-82. doi: 10.1093/ehjqcco/qcac056.
50. Kirtane AJ, Sharp ASP, Mahfoud F, Fisher NDL, Schmieder RE, Daemen J, et al. Patient-Level Pooled Analysis of Ultrasound Renal Denervation in the Sham-Controlled RADIANCE II, RADIANCE-HTN SOLO, and RADIANCE-HTN TRIO Trials. *JAMA Cardiol.* 2023;8:464. doi: 10.1001/jamacardio.2023.0338.
51. Townsend RR, Walton A, Hettrick DA, Hickey GL, Weil J, Sharp ASP, et al. Review and meta-analysis of renal artery damage following percutaneous renal denervation with radiofrequency renal artery ablation. *EuroIntervention.* 2020;16:89-96. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00902.
52. Nawar K, Mohammad A, Johns EJ, Abdulla MH. Renal denervation for atrial fibrillation: a comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens.* 2022;36:887-97. doi: 10.1038/s41371-022-00658-0.
53. Schmieder RE. Renal denervation in patients with chronic kidney disease: current evidence and future perspectives. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38:1089-96. doi: 10.1093/ndt/gfac189.