Archivos de Cardiología de México

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Estado actual de la denervación renal simpática en el tratamiento de la hipertensión

The current state of renal sympathetic denervation in hypertension

Jaime A. Gómez-Rosero[1], Laura Duque-González[1,2] y Juan M. Senior-Sánchez[3,4]*

[1]Departamento de Cardiología, Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín; [2]Departamento de Cardiología, Hospital San Vicente Fundación Rionegro, Rionegro; [3]Departamento de Cardiología, Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista, Hospital San Vicente Fundación Rionegro, Rionegro; [4]Departamento de Cardiología, Universidad de Antioquia, Medellín. Colombia

Resumen

Esta revisión brinda una síntesis de la eficacia y la seguridad de la denervación simpática renal como enfoque terapéutico para la hipertensión resistente. A pesar del entusiasmo inicial generado por los resultados de los primeros ensayos clínicos, la eficacia de esta terapia se vio comprometida por los hallazgos negativos del estudio Symplicity HTN-3. Sin embargo, recientes avances en la tecnología de catéteres y una refinada selección de los pacientes han proporcionado resultados más prometedores. Estudios posteriores, como SPYRAL HTN-OFF MED y RADIANCE II, demostraron reducciones significativas en la presión arterial, incluso en pacientes con hipertensión de leve a moderada. A pesar de la falta de datos sólidos sobre desenlaces clínicos importantes, las investigaciones sobre el tiempo en rango terapéutico de los pacientes sometidos a denervación simpática renal sugirieron posibles beneficios cardiovasculares. No obstante, se requiere una mayor investigación para comprender a fondo el impacto a largo plazo, evaluar la relación costo-efectividad y determinar con precisión qué subgrupos de pacientes podrían obtener los mayores beneficios de esta terapia.

Palabras clave: *Hipertensión resistente. Denervación simpática renal. Tratamiento no farmacológico. Hipertensión arterial. Tiempo en rango terapéutico. Desenlaces cardiovasculares.*

Abstract

This review provides an overview of the efficacy and safety of renal sympathetic denervation as a therapeutic approach for resistant hypertension. While the initial enthusiasm was sparked by the results of early clinical trials, it was dampened by the findings of the Symplicity HTN-3 study. However, recent advances in catheter technology and more refined patient selection criteria have yielded more promising results. Subsequent studies, such as SPYRAL HTN-OFF MED and RADIANCE II, demonstrated significant reductions in blood pressure, even in patients with mild to moderate hypertension. Despite the lack of robust data on major clinical outcomes, investigations into the time in therapeutic range for patients undergoing renal sympathetic denervation suggested potential cardiovascular benefits. Nevertheless, further research is needed to thoroughly understand the long-term impact, assess cost-effectiveness, and accurately identify which patient subgroups may derive the greatest benefits from this therapy.

Keywords: *Resistant hypertension. Renal sympathetic denervation. Non-pharmacological treatment. Arterial hypertension. Time in therapeutic range. Cardiovascular outcomes.*

***Correspondencia:**
Jaime A. Gómez-Rosero
E-mail: jaime.gomez.ro@gmail.com

Fecha de recepción: 02-09-2023
Fecha de aceptación: 03-11-2023
DOI: 10.24875/ACM.23000191

Disponible en internet: 14-02-2024
Arch Cardiol Mex. 2024;94(3):366-372
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2023 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad altamente prevalente, en aumento y con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares. Según la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente 1200 millones de personas sufren HTA en el mundo, y de todos ellos, aproximadamente el 50% conocen el diagnóstico, el 40% reciben tratamiento y solo el 20% se encuentra en metas. Es claro que no todo paciente fuera de metas tiene hipertensión resistente, dado que previo a este diagnóstico se deben descartar causas secundarias, pseudorresistencia y falta de adherencia al tratamiento; sin embargo, si se tiene en cuenta el criterio clásico de HTA resistente (presión arterial > 140/90 mmHg, pese a estar con tres antihipertensivos a las máximas dosis toleradas, siendo uno de ellos un diurético), en torno al 5-10% de todos los pacientes con diagnóstico de HTA cumplirán este criterio, lo que conlleva que unos 65 millones de personas en el mundo tendrán HTA resistente[1].

Considerando este problema, es fundamental hablar acerca de la evidencia de medidas no farmacológicas que puedan ser efectivas en aliviarlo. En este artículo se revisa el papel de la denervación simpática renal a partir de la evidencia publicada a la fecha. En la figura 1 se destacan los mensajes claves de la revisión.

Historia

Si bien la denervación simpática renal pareciera ser una terapia novedosa, el principio del sistema nervioso simpático como diana terapéutica fue abordado desde principios del siglo xx, y la primera simpatectomía documentada para el manejo de la HTA fue realizada en 1923[2]. En 1949, Grimson et al.[3] publicaron su estudio de 113 pacientes tratados con simpatectomía, en el que lograron un área denervada en promedio del 77%; sin embargo, 12 pacientes murieron en el posoperatorio de seguimiento y el resto de los pacientes sufrieron hipotensión postural y otras complicaciones relacionadas. En 1953 se publicó en JAMA[4] un estudio que comparó la simpatectomía quirúrgica con el manejo médico, en el cual se encontró un mejor resultado para la simpatectomía; sin embargo, para la época el manejo médico consistía en dieta baja en sal o el uso de medicamentos tales como barbitúricos, sedantes y hexametonio, entre otros, cuyo efecto antihipertensivo era resultado más de un efecto adverso que de un efecto primario. Posterior a eso se inició el desarrollo a gran velocidad de antihipertensivos modernos, como los diuréticos, los betabloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas del calcio, entre otros, lo que puso fin a las investigaciones sobre la simpatectomía quirúrgica. Aun así, en el año 2009 se publicó una cohorte australiana y europea de 45 pacientes con HTA resistente sometidos a denervación renal selectiva por vía percutánea, basándose en la hipótesis generada por investigaciones no publicadas de la empresa Ardian Inc., la cual desarrolló el catéter y probó el procedimiento en cerdos, en los que obtuvieron mediciones de noradrenalina renal un 85% más bajas en comparación con las basales. A partir de estos hallazgos preclínicos, Krum et al.[5] describieron los resultados de esta cohorte, en la que observaron una disminución significativa de la presión arterial sistólica (PAS) y de la presión arterial diastólica (PAD) en un gran porcentaje de los pacientes, y una disminución del 47% de la noradrenalina renal. Este estudio generó la hipótesis de una posible eficacia del procedimiento y a partir de entonces se reinició el interés que llevó al desarrollo de los estudios que abordaremos más adelante en este artículo.

Evidencia en la hipertensión resistente

En el año 2011 se publicó el estudio Symplicity HTN-1[6], que básicamente fue una continuación de la cohorte inicial de 45 pacientes, pero esta vez con una muestra de 153 pacientes con hipertensión resistente sometidos al procedimiento. Este estudio descriptivo demostró unas bajas tasas de complicaciones y una efectividad significativa en la reducción de la PAS y la PAD.

El primer estudio aleatorizado, pero no cegado, que se diseñó fue el Symplicity HTN-2[7], con el objetivo de evaluar el cambio en la PAS medida en el consultorio a los 6 meses luego del procedimiento. Se reclutaron 106 pacientes con una PAS > 160 mmHg a pesar de estar en tratamiento con tres antihipertensivos, de los cuales 52 se asignaron aleatoriamente al grupo de denervación renal y 54 al grupo control. A los 6 meses, el 84% de los pacientes sometidos a denervación renal lograron una reducción de al menos 10 mmHg en la PAS, en comparación con solo el 35% en el grupo control, sin efectos adversos relevantes.

A pesar de la evidencia alentadora hasta ese momento, se reconoció la necesidad de un ensayo clínico aleatorizado a gran escala, con un grupo de control simulado (*sham* en inglés). Así se concibió el Symplicity HTN-3[8], en el que se aleatorizaron 535 pacientes en una relación 2:1 para recibir denervación renal o control simulado, respectivamente. El desenlace primario fue

la reducción de la PAS en el consultorio a los 6 meses, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (diferencia de −2.39 mmHg; intervalo de confianza del 95%: −6.89 a 2.12; p = 0.26). Los resultados secundarios relacionados con el cambio en la presión ambulatoria tampoco mostraron diferencias significativas entre los grupos.

Estos resultados negativos fueron objeto de críticas y cuestionamientos. En primer lugar, se señaló el uso de un catéter de primera generación (el cual era más dependiente del operador que los de nueva generación); en segundo lugar, la falta de experiencia en dicho procedimiento de los operadores; y tercero, la ausencia de confirmación de la efectividad de la denervación renal mediante biomarcadores u hormonas. Se sugirió además que la inclusión de pacientes con perfiles fisiopatológicos diferentes, como aquellos con obesidad o de raza negra, pudo haber influido en los resultados, ya que estos grupos pueden responder de manera diferente al procedimiento[9-11].

En un seguimiento posterior a los primeros 6 meses del estudio, el cual se publicó en 2022, se observó una posible eficacia de la denervación renal a los 12, 24 y 36 meses[12]. Sin embargo, se destacó que estos resultados estuvieron sujetos a los sesgos inherentes a un estudio observacional[12].

Un año después del SIMPLICITY HTN-3 se publicó el estudio DENERHTN[13], un estudio aleatorizado no cegado en el cual se estandarizó el tratamiento farmacológico antihipertensivo para evitar que los medicamentos influyeran en la efectividad del procedimiento. A los 6 meses, el grupo asignado de manera aleatoria a denervación renal experimentó una disminución estadísticamente significativa de aproximadamente 6 mmHg en la PAS ambulatoria, en comparación con el grupo que recibió el manejo antihipertensivo solo.

Posteriormente se desarrolló un nuevo catéter, conocido como Spyral, que presentó mejoras técnicas que hicieron al procedimiento menos dependiente del operador y, por ende, más objetivo. Utilizando este catéter se realizó el estudio SPYRAL HTN-ON MED[14], que incluyó pacientes con hipertensión no controlada a pesar de estar bajo tratamiento antihipertensivo (sin cumplir criterios estrictos de HTA resistente). Este estudio mostró que el grupo sometido a denervación renal presentaba una disminución estadísticamente significativa en la PAS, en torno a 7 mmHg más, en comparación con el grupo control. En el seguimiento a los 36 meses, esta diferencia fue de 10 mmHg, sin problemas de seguridad[15].

El último cambio significativo en la técnica fue el reemplazo de la radiofrecuencia por el ultrasonido utilizando el sistema Paradise. Con este último avance se diseñó el estudio RADIANCE-HTN TRIO[16], que reclutó 136 pacientes con HTA resistente y una tasa de filtración glomerular (TFG) > 40 ml/min. Después de homogeneizar el tratamiento farmacológico mediante una dosis fija diaria de un medicamento combinado (antagonista del calcio, bloqueador del receptor de la angiotensina y tiazida), se aleatorizaron 69 pacientes para recibir denervación renal y 67 pacientes para el control simulado. En este estudio se encontró que la denervación renal redujo el promedio de la PAS en el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) en 4.5 mmHg más que el grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa[16].

En la tabla 1 se resumen las principales características de los estudios de denervación renal simpática en la HTA resistente.

Evidencia en la hipertensión de leve a moderada

Si bien la terapia se diseñó para la HTA resistente y, por ende, para pacientes con múltiples medicamentos, siempre se cuestionó la influencia de estos en los resultados de la denervación. Por tal razón, se diseñó el estudio SPYRAL HTN-OFF MED[17], en el cual se reclutaron 80 pacientes con PAS entre 150 y 180 mmHg sin uso de medicamentos antihipertensivos, que fueron aleatorizados para recibir denervación renal con radiofrecuencia o control simulado, y se evidenció una diferencia estadísticamente significativa de −5 mmHg en la PAS y de −4.4 mmHg en la PAD a favor del grupo de denervación renal. Posteriormente, Azizi et al.[16] publicaron el estudio RADIANCE-HTN TRIO utilizando el sistema Paradise, en el cual encontraron una diferencia de −6.3 mmHg en la PAS ambulatoria durante el día, favoreciendo a la denervación renal. Finalmente, en el más reciente estudio publicado, el RADIANCE II[18], en el que se aleatorizaron 224 pacientes con PAS entre 135 y 170 mmHg sin medicamentos antihipertensivos, se evidenció de nuevo un resultado favorable en el grupo de denervación renal, con una diferencia estadísticamente significativa de aproximadamente 6 mmHg en la PAS ambulatoria.

Evidencia en los desenlaces cardiovasculares

A finales de 2022 se publicó un estudio realizado para evaluar el impacto de la denervación renal por

Tabla 1. Compilación de los principales estudios sobre la denervación renal simpática en la hipertensión arterial resistente

	Simplicity-HTN1	Simplicity-HTN2	Simplicity-HTN3	DENERHTN	SPYRAL HTN-ON MED	RADIANCE-HTN TRIO
Tipo de estudio	Observacional	ECA abierto	ECA con control simulado	ECA abierto	ECA con control simulado	ECA con control simulado
N.º participantes	153	106	535	106	80	136
Tratamiento adicional	3 antihipertensivos, incluyendo diurético	3 o más antihipertensivos	3 antihipertensivos, incluyendo diurético	3 antihipertensivos, incluyendo diurético	1 a 3 antihipertensivos	Dosis combinada diaria de amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida
Criterios de exclusión relevantes	NA	TFG < 45 ml/min Enfermedad cardiaca valvular estenótica, historia de IAM	HTA secundaria Emergencia hipertensiva en el año previo, estenosis de arteria renal > 50%, aneurisma renal, arteria renal < 4 mm de diámetro	HTA secundaria TFG < 40 ml/min	Anatomía renal inapropiada, TFG < 45 ml/min, diabetes mal controlada, hipotensión ortostática, evento cardiovascular en los últimos 3 meses	Diámetro de arteria renal < 3.5 mm, riñón único, tumores renales, aneurisma renal, TFG < 40 ml/min, historia de accidente vascular cerebral o IAM, HTA secundaria, Diabetes mal controlada Emergencia hipertensiva en los últimos 3 meses
Catéter utilizado	Flex	Flex	Flex	Flex	Spyral	Sistema Paradise
Método	Radiofrecuencia	Radiofrecuencia	Radiofrecuencia	Radiofrecuencia	Radiofrecuencia	Ultrasonido
Desenlace primario	Cambios en la PAS en el consultorio durante el seguimiento	Cambios en la PAS en el consultorio a los 6 meses	Cambios en la PAS en el consultorio a los 6 meses	Cambios en la PAS ambulatoria durante el día evaluada mediante MAPA a los 6 meses	Cambios en la PAS en el promedio de 24 h evaluada mediante MAPA a los 6 meses	Cambios en la PAS ambulatoria durante el día evaluada mediante MAPA a los 2 meses
Resultado	Positivo: a los 36 meses, la PAS disminuyó en promedio –32 mmHg (IC95%: –35.7 a –28.2)	Positivo: a los 6 meses, la PAS disminuyó 33 mmHg más que en el grupo control (p < 0.0001)	Negativo: a los 6 meses, la PAS disminuyó –2.39 mmHg más que en el grupo control (IC95%: –6.89 a –2.12; p = 0.26)	Positivo: a los 6 meses, la PAS del día disminuyó –5.9 mmHg más que en el grupo control (IC95%: –11 a –0.5; p = 0.0329)	Positivo: a los 6 meses, la PAS de 24 h disminuyó –7.4 mmHg más que en el grupo control (IC95%: –12 a –2.3; p = 0.0051)	Positivo: a los 2 meses, la PAS durante el día disminuyó –4.5 mmHg más que en el grupo control (IC95%: –8.5 a –0.3; p = 0.022)

ECA: ensayo clínico aleatorizado; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo al miocardio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MAPA: monitoreo ambulatorio de la presión arterial; NA: no aplica (sin información); PAS: presión arterial sistólica; TFG: tasa de filtrado glomerular.

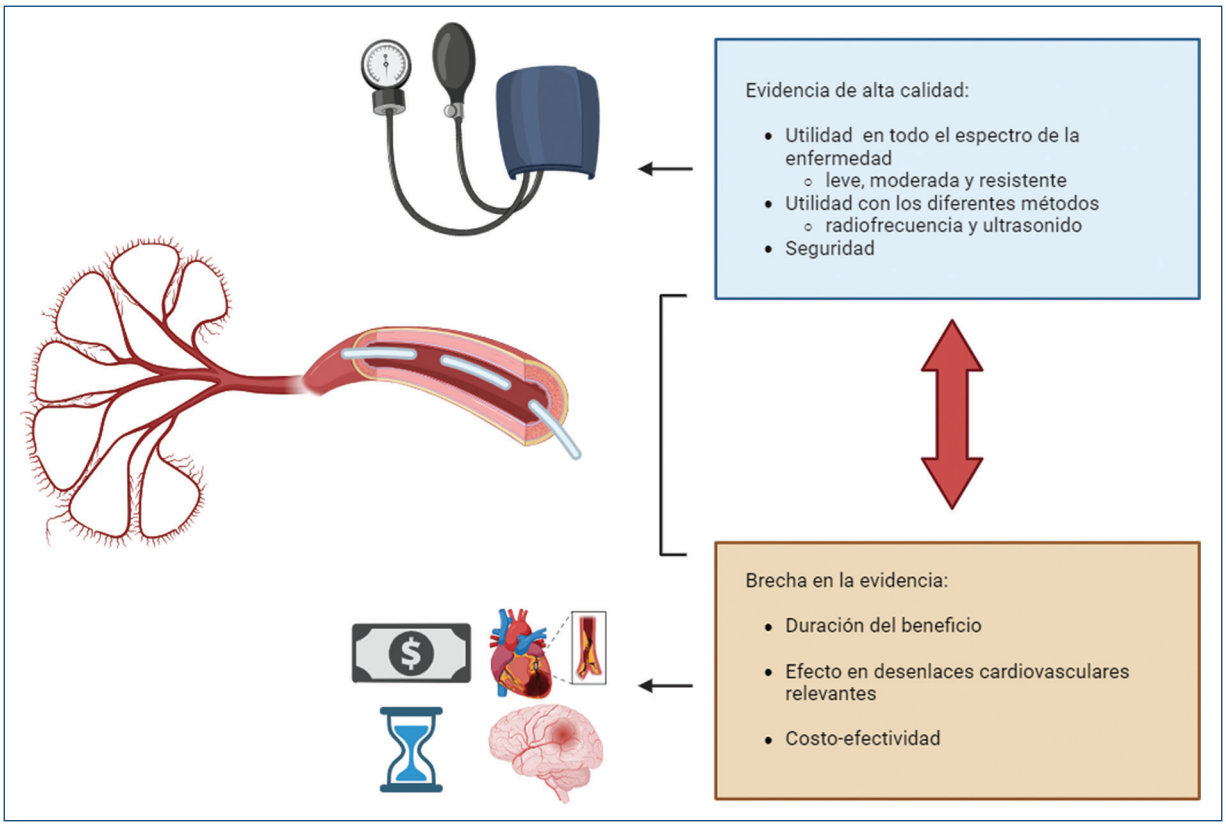

Figure 2. Contraste de la evidencia sólida (cuadro azul) con los escenarios donde hace falta mayor investigación (cuadro café).

catéter en el tiempo en rango terapéutico y su asociación con los resultados cardiovasculares en el Registro Global SYMPLICITY[19]. El tiempo en rango terapéutico se refiere al porcentaje de tiempo que los pacientes mantienen su presión arterial dentro de un rango específico (≤ 140 mmHg para la PAS en la clínica y ≤ 130 mmHg para la PAS ambulatoria). El estudio reveló que una mejora del 10% en el tiempo en rango terapéutico después de la denervación renal se asoció con una reducción significativa del 15% en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores ($p < 0.001$), un 11% en la muerte de causa cardiovascular ($p = 0.010$), un 6% en la mortalidad por cualquier causa ($p = 0.041$), un 15% en el infarto de miocardio ($p = 0.023$) y un 23% en el accidente vascular cerebral ($p < 0.001$). Además, demostró que la denervación renal llevó a una mejora del tiempo en rango terapéutico, aumentando de un valor inicial del 28% al 35% a los 36 meses de seguimiento. Estos hallazgos proporcionan evidencia indirecta sobre el posible beneficio cardiovascular de la denervación renal en los pacientes con HTA.

Si bien este estudio ofrece perspectivas prometedoras sobre la mejora del tiempo en rango terapéutico y su relación con la reducción de los eventos cardiovasculares tras la denervación renal, se requiere una mayor investigación para establecer de manera definitiva la relación entre la denervación renal y los desenlaces cardiovasculares en un contexto más riguroso. Idealmente, esto debería abordarse a través de un estudio aleatorizado controlado con simulación y seguimiento cegado a largo plazo, que aún no ha sido realizado, representando una brecha en la evidencia actual.

Seguridad

Los principales riesgos de la terapia incluyen la posibilidad de daño a la arteria renal (como estenosis a largo plazo o disección en el corto plazo), nefropatía inducida por contraste y disminución de la TFG. Sin embargo, en ninguno de los estudios controlados con simulación se observó una tasa más alta de eventos adversos importantes en el grupo de denervación renal comparado con el grupo control simulado.

Un metaanálisis de 50 ensayos con más de 10,000 pacientes estimó una incidencia anual del 0.2% de

estenosis de la arteria renal después de la denervación renal, que es similar a la reportada en pacientes con HTA sin denervación renal[20]. Finalmente, en cuanto a la incidencia de empeoramiento de la función renal, según los datos del Registro Global Symplicity, la disminución observada en la TFG a 3 años se encontró dentro de lo esperado para la edad[21].

Recomendaciones basadas en las guías

La guía europea de hipertensión publicada en 2023 considera como una opción la denervación renal por radiofrecuencia o ultrasonido sumada al manejo farmacológico o como alternativa a este, con una recomendación IIB para pacientes con HTA resistente confirmada mediante MAPA, con TFG > 40 ml/min/1.73 m^2 y después de excluir HTA secundaria. Además, toma en consideración aquellos pacientes a quienes el tratamiento farmacológico les produce efectos secundarios graves o una mala calidad de vida[22].

Por su parte, la guía americana publicada en 2017 no dio ninguna recomendación a esta terapia, posiblemente basándose en la poca evidencia publicada hasta esa fecha[23].

Conclusiones

La denervación renal simpática percutánea ha demostrado ser efectiva para reducir las cifras de presión arterial en todo el espectro de la HTA y usando diferentes catéteres y métodos. Sin embargo, es importante destacar que aún existen áreas de incertidumbre en la evidencia, como la efectividad a largo plazo, la relación con desenlaces cardiovasculares relevantes, la mejoría en la calidad de vida y el costo-efectividad. Por el momento, esta terapia podría ser considerada en pacientes con HTA resistente en quienes se haya descartado hipertensión secundaria y en aquellos con intolerancia grave a los antihipertensivos que tengan buena función renal y una anatomía adecuada en las arterias renales.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021;398:957-80.
2. Torkildsen A. Neurosurgical treatment of essential hypertension. Acta Psychiatr Scand. 1934;9:489-93.
3. Grimson KS, Orgain ES, Anderson B, Broome RA, Longino FH. Results of treatment of patients with hypertension by total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy. Ann Surg. 1949;129:850-71.
4. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. J Am Med Assoc. 1953;152:1501-4.
5. 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.
6. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. Hypertens Dallas Tex 1979. 2011;57:911-7.
7. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2010;376:1903-9.
8. 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 Engl J Med. 2014;370:1393-401.
9. Kotsis V, Stabouli S. Renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med. 2014;371:183.
10. Rodríguez-Leor O, Bonet J, Bayés-Genís A. Renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med. 2014;371:182-3.
11. Schillaci G, Boschetti E. Renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med. 2014;371:182.
12. 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;400:1405-16.
13. 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;385:1957-65.
14. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. Lancet. 2018;391:2346-55.
15. 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.
16. 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.

17. 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.
18. Azizi M, Saxena M, Wang Y, Jenkins JS, Devireddy C, Rader F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension: the RADIANCE II randomized clinical trial. JAMA. 2023;329: 651-61.
19. 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.
20. 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.
21. Mahfoud F, Böhm 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 SYMPLICITY Registry. Eur Heart J. 2019;40:3474-82.
22. 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 Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). J Hypertens. 2023; 41:1874-2071.
23. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 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 Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018 Jun;71(6):1269-1324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066.