



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Denervación simpática renal mediante ablación endovascular por radiofrecuencia para hipertensión arterial refractaria

*Endovascular Radiofrequency Denervation of the Renal Sympathetic
Nerve in Refractory Arterial Hypertension*

Informe de Respuesta Rápida N°351

Esta es una Actualización del
Informe de Respuesta Rápida
N° 307. Junio de 2013

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Junio de 2014

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dr. Viviana Brito
 Dr. Federico Augustovski
 Dr. Ariel Bardach
 Dra. Andrea Alcaraz
 Dr. Andrés Pichón-Riviere
 Dr. Sebastián García Martí
 Dr. Agustín Ciapponi
 Dra. Analía López

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida Nº 351

Denervación simpática renal mediante ablación endovascular por radiofrecuencia para hipertensión arterial refractaria.

Fecha de realización: Junio de 2014
 ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel. /Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Este documento es un informe técnico del Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria

Dirección

Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Demián Glujovsky
Dr. Lucas González
Dra. Analía López
Dra. Virginia Meza
Dra. Cecilia Mengarelli
Lic. Daniela Moraes Morelli
Dra. Anastasia Secco
Dr. Alejandro Regueiro
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Marina Romano
Lic. María Urtasun Lanza
Dra. Pilar Valanzasca

Para Citar este informe:

Brito V, Augustovski F, Bardach A, Alcaraz A, Pichón-Riviere A, García Martí S, Ciapponi A, López A. ***Denervación simpática renal mediante ablación endovascular por radiofrecuencia para hipertensión arterial refractaria.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 351, Buenos Aires, Argentina. Junio 2014. Disponible en www.iecs.org.ar.

RESUMEN

Denervación simpática renal mediante ablación endovascular por radiofrecuencia para hipertensión arterial refractaria:

Introducción

La Hipertensión Arterial (HTA) tiene una carga global calculada en mil millones de casos en todo el mundo, provocando anualmente 7,5 millones de muertes (12,8% del total de muertes). En Argentina la prevalencia es del 34,8% en mayores de 18 años. Se define como HTA refractaria (HTAR) al fracaso en el control de la tensión arterial (TA) tras la administración de al menos 3 fármacos con diferentes mecanismos de acción, incluyendo un diurético, estimándose que corresponde al 10% de la población de hipertensos. Para este grupo de pacientes se postula que la denervación simpática de la arteria renal mediante ablación endovascular por radiofrecuencia (DRAR) puede mejorar el control de la TA al reducir la hiperactividad adrenérgica.

Tecnología

El rol de la hiperactividad simpática es central en el inicio, progresión y persistencia de la HTA. La DRAR es una intervención mínimamente invasiva, que consiste en la introducción de un electrodo mediante un catéter percutáneo endovascular hasta las arterias renales y el uso subsecuente de corriente alterna de alta frecuencia para provocar necrosis coagulativa del tejido neural.

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de la denervación simpática de la arterial renal mediante ablación endovascular por radiofrecuencia para la hipertensión arterial refractaria.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas DARE, NHS EED en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GCP) y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.

Resultados

En el siguiente reporte se incluyeron una RS, dos ECAs junto con una serie de casos publicados posteriormente, seis GPC, seis ETS y una política de cobertura de financiadores de salud.

En 2014, un ECA evaluó la eficacia y seguridad de la DRAR en el tratamiento de la HTAR a seis meses. El grupo intervención (n= 364 sujetos) y el grupo control (n=171 angiografía renal sin DRAR) recibieron tratamiento médico similar con un promedio de cinco drogas. No hubo diferencias significativas entre ambas estrategias de tratamiento en la variación de la TA sistólica en consultorio (Diferencia (Dif.) -2,39 mmHg, IC 95%: -6,89 a 2,12), TA ambulatoria de 24 horas (Dif: -1,96 mmHg; IC 95%: -4,97 a 1,06), ni en el desarrollo de eventos adversos (Dif. 0,8 %; IC

95: -0,9% a 2,5%).

En 2014 un ECA evaluó la eficacia de la DRAR comparada al tratamiento farmacológico ajustado según hallazgos de la cardiografía de impedancia en 19 individuos con diagnóstico de HTAR. La TA de consultorio en el grupo con tratamiento farmacológico varió significativamente (TA sistólica y diastólica: $160\pm 14/ 88\pm 13$ mmHg basales vs $132\pm 10/ 77\pm 8$ mmHg a seis meses), a diferencia del grupo recibiendo DRAR (TA sistólica y diastólica: $156\pm 13/ 91\pm 15$ mmHg basales vs $148\pm 7/ 89\pm 8$ mmHg a seis meses). Se observó un comportamiento similar en la TA ambulatoria.

En 2013 una RS basada en estudios controlados y series de casos evaluó la eficacia de la DRAR en el tratamiento de la HTAR, incluyendo un total de 561 participantes con seguimiento a seis meses. La DRAR se asoció a una reducción significativa de la TA tanto al considerar solo el grupo de estudios controlados contra tratamiento médico (Dif. Medias TA sistólicas y diastólicas: -28,9; IC 95%: -37,2 a -20,6 mmHg; y, -11,0 mmHg; IC 95%: -16,4 a -5,7 mmHg respectivamente), como las series de casos (Dif de Medias TA sistólica y diastólica pre y post-intervención: -25,0; IC 95%: -29,9 a -20,1 mmHg, y: -10,0; IC 95%: -12,5 a -7,5 mmHg respectivamente).

En 2014 una serie de casos evaluó la eficacia terapéutica a seis meses de la DRAR en la HTAR. Se evaluaron en 109 sujetos, enrolados consecutivamente en instituciones integrantes de la Red Europea Coordinadora de Investigación en Denervación Renal, los cambios de la TA pre y posterior a la intervención. Se observó disminución significativa en la TA de consultorio (Dif. Medias sistólicas y diastólicas: -14,2; IC 95%: -17,7 a -10,6 mmHg y, -6,5; IC 95%: -8,8 a -4,2 mmHg respectivamente) y, la ambulatoria de 24 horas (Dif Medias TA sistólicas y diastólicas: -5,2; IC 95%: -7,9 a -2,6 mmHg y, - 3,1; IC 95%: - 4,7 a -1,4 mmHg respectivamente). Niveles de creatinina $> 20 \text{ mmol/l}^{-1}$ se asociaron significativamente a una menor chance de disminuir la TA sistólica de consultorio (OR: 1,80 IC 95%: 1,11 a 2,91) como ambulatoria (OR: 1,66; IC 95%: 1,11 a 2,49).

El costo de DRAR es de AR\$136.000 (pesos argentinos/Mayo 2014), equivalentes a aproximadamente USD 16.900 (dólares estadounidenses/Mayo 2014).

CONCLUSIONES

La evidencia encontrada fue de moderada calidad metodológica, existiendo inconsistencia sobre la eficacia de la DRAR en el tratamiento de la HTAR. Los estudios más recientes y de mejor calidad metodológica reportan una ausencia de efecto significativo a seis meses de la DRAR sobre los valores de TA en sujetos con HTAR comparada al tratamiento médico. Las GPC y ETS relevadas basan sus recomendaciones en la evidencia previa y no se encuentran actualizadas.

ABSTRACT**Endovascular Radiofrequency Denervation of the Renal Sympathetic Nerve in Refractory Arterial Hypertension****Introduction**

Arterial Hypertension (AHT) has an overall burden of a thousand million cases around the world, resulting in 7.5 million deaths per year (12.8% of total deaths). In Argentina, its prevalence is 34.8% in individuals over 18 years old. Refractory AHT (RAHT) is defined as failure to control blood pressure (BP) in spite of administering three drugs with different mechanisms of action, including one diuretic, estimating that it corresponds to 10% of the hypertense population. For this group of patients, it is stated that Endovascular Radiofrequency Denervation of the Renal Sympathetic Nerve (RDN) may improve BP control by reducing adrenergic hyperactivity.

Technology

The role of sympathetic hyperactivity is key to the beginning, progression and persistence of AHT. RDN is a minimally invasive intervention that consists in introducing an electrode through an endovascular percutaneous catheter up to the renal arteries and subsequent use of high-frequency alternate current to obtain a coagulative necrosis of the neural tissue.

Purpose

To assess the available evidence on the efficacy, safety and coverage policy related aspects regarding the use of radiofrequency renal sympathetic denervation in refractory arterial hypertension.

Methods

A bibliographic search was carried out on the main databases: DARE, NHS EED, on Internet general search engines, in health technology evaluation agencies and health sponsors. Priority was given to the inclusion of systematic reviews (SRs); controlled, randomized clinical trials (RCTs); health technology assessments (HTAs), economic evaluations (EEs), clinical practice guidelines (CPGs) and coverage policies of other health systems.

Results

The following report includes one SR, two RCTs along with a case series published at a later date, six CPGs, six EEs and one coverage policy from health sponsors.

In 2014, one RCT assessed the efficacy and safety of RDN for the treatment of RAHT at six months. The intervention group (n= 364 subjects) and the control group (n=171 renal angiography without RDN) received similar medical treatment with an average of five different drugs. There were no significant differences between both treatment strategies in terms of systolic BP variation at the medical office (Difference [Diff.] -2.39 mmHg, 95% CI: -6.89 to 2.12), 24-hour ambulatory BP (Diff: - 1.96 mmHg, 95% CI: -4.97 to 1.06), or in the development of adverse events (Diff 0.8 %; 95% CI: - 0.9% to 2.5%).

In 2014 one RCT assessed the efficacy of RDN compared with drug therapy adjusted to the impedance cardiography findings in 19 individuals diagnosed with RAHT. BP at the medical office in

the group of drug therapy significantly varied (systolic and diastolic BP: Baseline 160±14/ 88±13 mmHg vs. 132±10/ 77±8 mmHg at six months), in contrast with the group receiving RDN (systolic and diastolic BP: baseline 56±13/ 91±15 mmHg vs. 148±7/ 89 ±8 mmHg at six months). A similar behavior was observed in ambulatory BP.

In 2013, one SR based on controlled trials and case series assessed the efficacy of RDN for the treatment of RAHT, including a total of 561 participants with follow up at six months. RDN was associated to a significant reduction in BP both when considering the control trial group, where denervation was compared against medical treatment (Mean systolic and diastolic BP Diff: - 28.9; 95% CI: -37.2 to - 20.6 mmHg; and, -11.0 mmHg; 95% CI: -16.4 to - 5.7 mmHg respectively) as well as in the case series (Mean systolic and diastolic BP Diff pre and post-intervention: - 25.0; 95% CI: -29.9 to -20.1 mmHg, and: -10.0; 95% CI: -12.5 to -7.5 mmHg, respectively).

In 2014, one case series assessed the therapeutic efficacy of RDN in RAHT at six months. Changes in BP pre and post-intervention were assessed in 109 subjects, consecutively enrolled at institutions belonging to the European Network for Coordinating Research on Renal Denervation. A significant reduction in the BP at the medical office was observed. (Mean systolic and diastolic BP Diff: -14.2; 95% CI: -17.7 to -10.6 mmHg and, -6.5; 95% CI: -8.8 to -4.2 mmHg, respectively) and, ambulatory BP at 24 hours (Mean systolic and diastolic BP Diff: - 5.2; 95% CI: -7.9 to -2.6 mmHg and, -3.1; 95% CI: -4.7 to -1.4 mmHg, respectively). Creatinine levels > 20 mmol/l⁻¹ were significantly associated to a lower chance of reducing the systolic BP at the medical office (OR: 1.80 95% CI: 1.11 to 2.91) as well as the ambulatory BP (OR: 1.66; 95% CI: 1.11 to 2.49).

The cost of RDN is approximately AR\$136,000 (Argentine pesos/May, 2014), approximately USD16,900 (US dollars/ May, 2014).

CONCLUSIONS

The evidence found was of moderate methodological quality. There is inconsistency on the efficacy of RDN for the treatment of RAHT. Most recent studies with better methodological quality report the lack of significant effect of RDN on BP values at six months in subjects with RAHT when compared with medical treatment. The GCPs and the HTAs assessed, based their recommendations on the previous evidence and they are not updated.

RESUMO

Denervação simpática renal através de ablação endovascular por radiofrequência para tratamento da hipertensão arterial refratária:

Introdução

A Hipertensão Arterial (HTA) tem uma carga global calculada em milhões de casos em todo o mundo; provocando anualmente 7,5 milhões de mortes (12,8% do total de mortes). Na Argentina a prevalência é de 34,8% nos maiores de 18 anos. Se define como HTA refratária (HTAR) ao fracasso no controle da pressão arterial (PA) depois da administração de ao menos 3 fármacos com diferentes mecanismos de ação, incluindo um diurético; estima-se que a HTAR atinge cerca de 10% da população de hipertensos. Para esse grupo de pacientes postula-se que a denervação simpática da artéria renal através da ablação endovascular por radiofrequência (DRAR) pode melhorar o controle da PA ao reduzir a hiperatividade adrenérgica.

Tecnologia

O papel da hiperatividade simpática é central no início, progressão e persistência da HTA. A DRAR é uma intervenção minimamente invasiva que consiste na introdução de um eletrodo, através de um cateter percutâneo endovascular, até as artérias renais pelos quais se administra corrente alternada de alta frequência para provocar necrose do tecido neural por coagulação.

Objetivo

Avaliar a evidência disponível sobre a eficácia, segurança e aspectos relacionados às políticas de cobertura da denervação simpática renal através de ablação endovascular por radiofrequência para tratamento da hipertensão arterial refratária.

Métodos

Realizou-se uma busca nas principais bases de dados bibliográficos DARE, NHS EED, em buscadores genéricos de Internet, agências de avaliação de tecnologias sanitárias e financiadores de saúde. Priorizou-se a inclusão de revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos controlados aleatorizados (ECAs), avaliações de tecnologias sanitárias e econômicas (ETS/EE), guias de práticas clínicas (GPC) e políticas de cobertura de outros sistemas de saúde

Resultados

No presente informe incluíram-se uma RS, dois ECAS junto com uma série de casos publicados a posteriori, seis GPC, seis ETS e uma política de cobertura de financiadores de saúde.

Em 2014 um ECA avaliou a eficácia e segurança da DRAR, aos seis meses, no tratamento da HTAR. O grupo intervenção (n=364) e o grupo controle (n=171; angiografia renal sem DRAR) receberam tratamento médico similar com em média cinco drogas. Não houve diferença significativa entre ambas as estratégias de tratamento na variação da PA sistólica em consultório. (Diferença (Dif): -2,39 mmHg, IC 95% -6,89 a 2,12); PA ambulatorial de 24 horas (Dif -,196 mmHg; IC 95%: -4,97 a 1,06), nem no desenvolvimento de eventos adversos (Dif 0,8%, IC 95%:-0,9% a 2,5%).

Em 2014 um ECA avaliou a eficácia da DRAR comparada ao tratamento farmacológico ajustado

segundo os resultados da impedância cardiográfica em 19 indivíduos com diagnóstico de HTAR. A PA de consultório no grupo com tratamento farmacológico variou significativamente (PA sistólica e diastólica: $160\pm 14/ 88\pm 13$ mmHg basais vs $132\pm 10/ 77\pm 8$ mmHg aos seis meses), a diferença do grupo que recebeu DRAR (TA sistólica y diastólica: $156\pm 13/ 91\pm 15$ mmHg basais vs $148\pm 7/ 89 \pm 8$ mmHg aos seis meses). Observou-se um comportamento semelhante na PA ambulatorial.

Em 2013 uma RS baseada em estudos controlados e séries de casos avaliou a eficácia da DRAR no tratamento da HTAR incluindo um total de 561 participantes com seguimento aos seis meses. A DRAR associou-se a uma redução significativa da PA tanto para o grupo de estudos controlados contra tratamento médico (Dif. Médias PA sistólica e diastólica: - 28,9; IC95%: - 37,2 a - 20,6 mmHg; e, -11,0 mmHg; IC95%: -16,4 a - 5,7 mmHg, respectivamente), como no grupo das séries de casos (Dif de Médias PA sistólica e diastólica pré y pós-intervenção: - 25,0; IC95%: -29,9 a -20,1 mmHg, e - 10,0; IC95%: -12,5 a -7,5 mmHg, respectivamente).

Em 2014 uma série de casos avaliou a eficácia terapêutica da DRAR na HTAR aos seis meses. Avaliaram as mudanças da PA pré e pós-intervenção em 109 sujeitos incluídos consecutivamente em instituições integrantes da Rede Europeia Coordenadora de pesquisa em Denervação Renal. Se observou diminuição significativa da PA de consultório (Dif. Médias Sistólica e Diastólica: -14,2; IC95%: -17,7 a -10,6 mmHg e, -6,5; IC95%: -8,8 a -4,2 mmHg, respectivamente) e, PA ambulatorial de 24 horas (Dif Médias PA Sistólica e Diastólica: - 5,2; IC95%: -7,9 a -2,6 mmHg e, - 3,1; IC95%: - 4,7 a -1,4 mmHg, respectivamente). Níveis de creatinina > 20 mmol/l⁻¹ se associaram significativamente a uma menor chance de diminuição tanto da PA sistólica de consultório (OR: 1,80 IC95%: 1,11 a 2,91) como da ambulatorial (OR: 1,66; IC95%: 1,11 a 2,49).

O custo da DRAR é de AR\$136.000 (pesos argentinos/Maio 2014), equivalentes a aproximadamente US\$ 16.900 (dólares estadunidenses/Maio 2014).

CONCLUSÕES

A evidência encontrada é de moderada qualidade metodológica, existindo inconsistência sobre a eficácia da DRAR no tratamento da HTAR. Os estudos mais recentes e de melhor qualidade metodológica reportam ausência de efeito significativo aos seis meses da DRAR sobre os valores de PA em sujeitos com HTAR comparada ao tratamento médico. As GPC e ATS relevadas baseiam suas recomendações na evidência prévia e não se encontram atualizadas.

1. CONTEXTO CLÍNICO

La Hipertensión Arterial (HTA) tiene una carga global calculada mil millones de casos en todo el mundo y provoca 7,5 millones de muertes (12,8% del total de muertes) por año.^{1-3 4} En Argentina la HTA tiene una prevalencia reportada del 34,8% en mayores de 18 años según la encuesta nacional de factores de riesgo realizada en el año 2009.^{5,6}

Es un importante factor de riesgo modificable de enfermedad cardiovascular (CV), y en particular para el accidente cerebrovascular (ACV), cardiopatía isquémica, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, aneurisma aórtico, y enfermedad arterial periférica. Se estima que la disminución de tan sólo 5 mm Hg en la presión arterial sistólica reduce la mortalidad por ACV en un 9% y las muertes cardiovasculares en un 12%.^{1 4}

La regulación de la presión arterial comprende una compleja interacción de elementos del sistema cardiovascular, endocrino, renal y neurológico. Se considera que más del 90% de la población hipertensa adulta tiene hipertensión primaria (esencial), por lo que no es posible identificar una causa específica. En el resto de los sujetos se encuentra un factor desencadenante.⁷

La hipertensión arterial resistente (HTAR) se define como la hipertensión arterial que requiere la administración de dosis máximas de tres o más antihipertensivos, uno de los cuales es un diurético. Los datos de la encuesta estadounidense NHANES de 2008, revelan que el 61,4% de los pacientes con hipertensión recibían medicación específica, y sólo el 35,1% tenían valores de tensión arterial menores a 140/90.⁷ Estos datos implican que un gran número de individuos hipertensos no lograban controlar los niveles de presión arterial incluso recibiendo algún tipo de tratamiento.^{8,9} Más de dos tercios de los individuos hipertensos no se pueden controlar con una sola droga y requerirán dos o más agentes con diferentes grupos de acción. El conocido estudio ALLHAT⁴ mostró que el 60% de los sujetos con la tensión arterial controlada (<140/90 mmHg) recibieron dos o más agentes, y sólo el 30% fueron controlados con sólo un fármaco. Se estima que aproximadamente el 10% de los pacientes con hipertensión presenta HTAR.^{1 4}

El rol de la hiperactividad simpática es central en el inicio, progresión y persistencia de la enfermedad. Se ha propuesto a la denervación –ablación- simpática de arterial renal por radiofrecuencia (DRAR) como terapia para reducir la hiperactividad simpática en pacientes con HTAR.^{2,3}

2. LA TECNOLOGÍA

La activación simpática tiene un papel importante en el inicio, desarrollo y mantenimiento de la hipertensión. Los nervios eferentes simpáticos renales tienen un papel central en el manejo del volumen y en la homeostasis de la tensión arterial ya que inervan los túbulos renales, la vasculatura, y el aparato yuxtaglomerular.² Durante varios años la simpatectomía quirúrgica fue utilizada para el tratamiento de la "hipertensión maligna" antes de la aparición de drogas antihipertensivas. Sin embargo, esta terapéutica traía aparejados efectos secundarios importantes tales como la hipotensión postural, síncope e impotencia.¹⁰

La mayoría de los pacientes en los que se propone la intervención debe tener arterias renales macroscópicamente normales. Los diferentes pasos del proceso son: cateterización de la arteria femoral en la zona inguinal; angiografía para valorar el estado anatómico de las arterias renales y cateterismo selectivo de la arteria renal. Se utiliza un catéter guía por el cual se introduce el correspondiente catéter que se utilizará para emitir la radiofrecuencia. La punta distal del electrodo entrega la corriente de radiofrecuencia en la arteria renal, provocando lisis de los tejidos neurales. Se realiza una angiografía posterior de control.^{3,11,12}

Asimismo se requiere un cuerpo médico y profesional de enfermería entrenados. Se trata de un procedimiento doloroso; existe por lo tanto una necesidad de sedación y analgesia para el paciente. El paciente debe recibir instrucciones específicas de los síntomas clínicos asociados a potenciales complicaciones.^{3,13} Una de las principales complicaciones es el daño de la arteria renal tal como su perforación o disección).¹⁴

Los catéteres requeridos para la intervención se encuentran aprobados en Argentina por la Administración Nacional de Alimentos Medicamentos y Tecnología Médica (disposición 4495/12)¹⁵, y en E.E.U.U. por la Administración de Drogas y Alimentos.¹⁶

3. OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de la ablación por radiofrecuencia de la inervación simpática de arterias renales para hipertensión arterial refractaria al tratamiento médico.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: *(Sympathectomy[Mesh] OR Sympathectom*[tiab] OR Denervation[Mesh] OR Denervat*[tiab] OR Nerve block*[tiab]) AND (Hypertension[Mesh] OR High Blood[tiab] OR Hypertens*[tiab])*

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados, guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.

5. RESULTADOS

Se identificaron dos revisiones sistemáticas (RS) ^{17,18} y, dos ECAs^{19,20} junto con una serie de casos²¹ publicados todos ellos posteriormente a las RS. Se incluyeron en base a la calidad y tipo de análisis desarrollados una de las RS¹⁸, los dos ECAs ^{19,20} y la serie de casos²¹.

Bhatt y col. publicaron en el año 2014 un ECA simple ciego evaluando la eficacia y seguridad con un seguimiento a seis meses de la DRAR (estudio Symplicity HTN-3)¹⁹. Se incluyeron sujetos con TA sistólica igual o mayor a 160 mmHg medicados con dosis máximas toleradas de al menos tres drogas, una de las cuales debía ser un diurético. El punto final primario de eficacia fue la diferencia entre las variaciones basales y, a seis meses de la TA sistólica en consultorio del grupo sometido a DRAR y del grupo control sometido a angiografía renal sin intervención, y en forma secundaria el cambio del promedio de la TA sistólica ambulatoria de 24 horas. Se pre-estableció considerar como un margen de superioridad de la DRAR el hallazgo de una diferencia igual a 5 mmHg en la TA sistólica medida en consultorio y, de 2 mmHg para la TA sistólica ambulatoria.. Se incluyeron 535 sujetos con un 60% de los integrantes hombres y, un 45% de diabéticos tipo 2. El promedio de drogas antihipertensivas administradas en ambos grupos fue cinco, de las cuales cuatro drogas se encontraban en las dosis máximas toleradas. No se halló diferencia significativa entre ambos grupos en el cambio de la TA sistólica medida en consultorio a seis meses, resultando la misma inferior al margen de superioridad de 5 mmHg pre-establecido (grupo DRAR: -14,13 ± 23,93 vs grupo Control: -11,74± 25,94; Dif. -2,39 mmHg, IC 95%: -6,89 a 2,12; p= 0,26). En forma similar no se halló diferencia entre ambos grupos en la variación de TA sistólica ambulatoria de 24 horas a seis meses, resultando la misma inferior al margen de superioridad pre-establecido de 2 mmHg

(Grupo DRAR: $-6,75 \pm 15,11$ vs Grupo Control $-4,79 \pm 17,25$ mmHg; Dif: $-1,96$ mmHg; IC 95%: $-4,97 - 1,06$; $p= 0,98$) La diferencia entre ambos grupos en el porcentaje de eventos adversos combinados tales como muerte, insuficiencia renal terminal, daño de órgano secundario a embolia, complicaciones reno-vasculares, crisis hipertensivas dentro del primer mes o estenosis renal significativa de novo dentro de los primeros seis meses tampoco resultó significativa (Dif. $0,8\%$; IC 95: $-0,9\%$ a $2,5\%$; $p= 0,67$)

Elmula y col. publicaron en el año 2014 un ECA²⁰ evaluando la eficacia de la DRAR comparada al tratamiento farmacológico clínicamente ajustado mediante cardiografía de impedancia en el tratamiento de la HTAR verdadera. De una población de 65 individuos derivados para realizar DRAR, se asignaron aleatorizadamente 19 sujetos a DRAR ($n= 9$) o tratamiento clínico ajustado ($n= 10$) tras excluir a aquellos individuos con HTAR falsa o de causa secundaria. Tanto la TA sistólica como la diastólica medidas en consultorio a seis meses cambiaron significativamente en el grupo con tratamiento clínico ajustado (TA sistólica basal vs 6 meses: 160 ± 14 mmHg vs 132 ± 10 mmHg; $p= 0,01$ y TA diastólica basal vs seis meses: 88 ± 13 mmHg vs 77 ± 8 ; $p= 0,02$), a diferencia de lo observado en el grupo recibiendo DRAR (TA sistólica basal vs seis meses: 156 ± 13 mmHg vs 148 ± 7 mmHg; $p= 0,42$ y TA diastólica basal vs seis meses: 91 ± 15 mmHg vs 89 ± 8 ; $p= 0,48$). Las cifras de TA sistólica y diastólica resultaron significativamente más bajas en el grupo con tratamiento clínico ajustado comparado al grupo tratado con DRAR, siendo además los cambios en los valores absolutos de la TA sistólica significativamente mayores en el grupo con tratamiento clínico ajustado. El estudio se decidió finalizar en forma temprana debido a la incertidumbre de la DRAR sobre la reducción de la TA.

Davis y col publicaron en el año 2013 una RS y meta-análisis¹⁸ evaluando primariamente la reducción en la presión arterial sistólica y diastólica tras la DRAR con una mediana de seguimiento de seis meses. La misma incluyó dos ECAs no ciegos, un estudio observacional controlado y nueve series de casos, comprendiendo un total de 561 pacientes con HTAR. El promedio de la edad de los participantes fue 60 años, perteneciendo el 60% al género masculino. El 35% de los sujetos padecía diabetes tipo 2 y un 18% enfermedad coronaria. El promedio de fármacos antihipertensivos administrados fue de cinco drogas diferentes. Al considerar solo los estudios con grupo control, la DRAR comparada al tratamiento médico evidenció una reducción en la TA sistólica y diastólica a seis meses (Dif. Media TA sistólica: $-28,9$ mmHg; IC 95%: $-37,2$ a $-20,6$ mmHg; $p= 0,01$ y, Dif. Media TA diastólica: $-11,0$ mmHg; IC 95%: $-16,4$ a $-5,7$ mmHg; $p= 0,01$). En los estudios no controlados, la reducción en la TA sistólica y diastólica a seis meses fue favorable tras la DRAR al compararse con los valores previos a la intervención (Dif de Media TA sistólica: $-25,0$; IC 95%: $-29,9$ a $-20,1$ mmHg; $p= 0,01$, y Dif de Media TA diastólica: $-10,0$ mmHg (IC 95%: $-12,5$ a $-7,5$ mmHg; $p= 0,01$). La respuesta de la TA tras la DRAR comparada al tratamiento médico no resultó diferente al

considerar en el análisis los diferentes tipos de catéteres empleados (-36,00 (IC 95%: -49,86 a -22,14).

Persú y col. publicaron en el año 2014 una serie de casos ²¹, en la misma se evaluó la evolución de la TA luego de seis meses tras la realización de una DRAR. Se incluyó la información de 109 sujetos consecutivos enrolados en 10 de los centros integrantes de la Red Europea Coordinadora de Investigación en Denervación Renal (ENCOReD, *del inglés European Network COordinating research on Renal Denervation*). Los sujetos participantes fueron aquellos con diagnóstico de HTAR tratados mediante DRAR, de quienes se disponían mediciones de la TA en consultorio y ambulatoria previas y posteriores a la intervención, y que resultaban candidatos para la terapia con DRAR según los criterios del Consenso Europeo²². Se observó a seis meses de la intervención mediante DRAR la disminución en la TA sistólica (Dif. -14,2; IC 95%: -17,7 a -10,6; p= 0,01) y diastólica (Dif. -6,5; IC 95%: -8,8 a -4,2; p= 0,01) medida en el consultorio médico, al igual que en la TA ambulatoria de 24 horas (Dif TA sistólica: - 5,2; IC 95%: -7,9 a -2,6; p= 0,01; Dif. TA diastólica: - 3,1; IC 95%: - 4,7 a -1,4; p= 0,01). Las concentraciones de creatinina > 20 mmol/l⁻¹ resultaron predictores independientes de una menor probabilidad de observar disminución de la TA sistólica en consultorio (OR: 1,80 IC 95%: 1,11 a 2,91, p=≤0,05) y, especialmente en la determinación ambulatoria de 24 horas (OR: 1,66; IC 95%: 1.11 a 2,49; p= 0,01) a los seis meses de la DRAR.

5.1 Guías de práctica clínica

Las recomendaciones en relación a la DRAR²³ para el tratamiento de la HTAR del Grupo de Trabajo del Programa de Educación Canadiense sobre Hipertensión publicado en el año 2014 señalaron que en sujetos con TA sistólica \geq 160 mmHg o \geq 150 mmHg en presencia de diabetes tipo 2 tratados con de tres o más drogas antihipertensivas, la DRAR bilateral se asoció con una reducción significativa de la TA a seis meses y baja tasa de complicaciones. Sin embargo hasta tanto no exista mayor información disponible, la DRAR debería ser considerada como una última opción en aquellos sujetos en quienes se agotaron todas las otras opciones de manejo médico.

El consenso de las Sociedades Suizas de Cardiología, Angiología, Hipertensión Arterial e Intervencionismo Radiológico y Cardiovascular ²⁴, sugirió en base al nivel de conocimiento existente en el año 2013 limitar las indicaciones de DRAR a sujetos con verdadera HTAR (TA sistólica > 140 mmHg en el consultorio y, confirmada en domicilio con valores diurnos > 135/85 mmHg o nocturnos > 120/70 mmHg) en presencia de adecuada fisiología y anatomía vascular renal.

El consenso de Expertos de la Sociedad de Cardiología Europea sobre DRAR en el año 2013²⁵, señaló que acorde a la evidencia disponible este procedimiento puede considerarse

una opción terapéutica en sujetos que persisten con HTAR a pesar de las estrategias combinando la modificación del estilo de vida y el tratamiento farmacológico óptimo.

El Consenso de Expertos Internacionales sobre el tratamiento mediante DRAR²⁶ de la HTAR del año 2013 estableció que acorde a la información disponible, solo debería considerarse dicho procedimiento en sujetos con formas severas de hipertensión (TA sistólica ≥ 160 mmHg o ≥ 150 mmHg asociado a diabetes tipo 2) a pesar del tratamiento con dosis óptimas de tres o más drogas de diferente mecanismo de acción incluyendo un diurético.

La Guía para el manejo de la hipertensión arterial de las Sociedades de Hipertensión Arterial y Cardiología Europeas del año 2013²⁷ estableció que procedimientos invasivos como la DRAR podían ser considerados solo en sujetos hipertensos realmente resistentes al tratamiento con drogas y, en presencia de valores de TA sistólica ≥ 160 mmHg o TA diastólica ≥ 110 mmHg confirmadas mediante monitoreo ambulatorio de presión arterial (Clase I C).

Una Guía de Práctica Clínica emitida por un Panel de Expertos conformada por las Sociedades de Hipertensión, Cardiología, y Radiología Francesas de Hipertensión Arterial en el año 2012²⁸, propuso limitar la denervación renal en pacientes con hipertensión esencial no controlada por cuatro o más tratamientos antihipertensivos y que incluye al menos un diurético; exposición pasada o presente a la espironolactona (en dosis ≥ 25 mg/ d) y TA ≥ 160 mmHg y / o 100 mmHg para la sistólica y diastólica respectivamente, y confirmación por monitoreo ambulatorio de TA sistólica mayor a 135 mmHg o diastólica mayor a 85 mmHg. La anatomía de la arteria renal y la función renal deben permitir de manera adecuada la ablación, con ausencia de angioplastia previa renal. El tratamiento antihipertensivo no se debe interrumpir inmediatamente después de la denervación renal ya que el efecto antihipertensivo se retrasa y llega a su máxima expresión después tres meses.

Una Guía de Práctica Clínica emitida por un Panel de Expertos conformada por las Sociedades Británicas de Hipertensión, Cardiología Intervencionista, Radiología Intervencionista, Instituto de Investigaciones Clínicas, y Cirugía Cardiovascular publicada en el año 2012²⁹ propuso que, según los estudios realizados hasta la fecha de publicación, los pacientes que podrían ser sometidos a la denervación renal serían aquellos con HTAR, excluyendo las causas secundarias tratables y asegurando el despliegue del tratamiento antihipertensivo óptimo con cuatro drogas que incluya un diurético ó un alfa/beta bloqueante.

5.2 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

Una Evaluación de Tecnología Sanitaria de la Universidad de McGill (MUHC, *del inglés Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre*)³⁰ publicada en el año 2013, señaló que acorde a la evidencia disponible la DRAR se acompañaría de una

disminución de la TA hasta posiblemente los dos años siguientes al procedimiento, siendo pequeño y manejable el número de complicaciones asociadas. En función de dichos hallazgos, la misma recomendó que dicha tecnología sea aplicada solo en el contexto de estudios de investigación clínica diseñados con el fin de evaluar la extensión de los beneficios observados, y la seguridad del método a lo largo del tiempo.

Una Evaluación de Tecnología Sanitaria realizada por la Agencia Sueca de Tecnología Sanitaria publicada en el año 2013 ³¹ concluyó que, a pesar de que aún no hay datos de seguimiento más allá de los dos años, los datos actuales sugieren que la técnica podría usarse de manera segura, y puede ser una valiosa alternativa terapéutica tratamiento para los pacientes con hipertensión resistente al tratamiento.

Una Evaluación de tecnología Sanitaria publicada por NICE en el año 2012 ³² reportó que la evidencia actual sobre la denervación simpática endovascular de la arteria renal por ablación por radiofrecuencia para el tratamiento de la hipertensión resistente está basada en un número limitado de pacientes, pero hay evidencia de la eficacia en el corto y mediano plazo. No hay pruebas suficientes sobre la eficacia a largo plazo, lo que es particularmente importante para un procedimiento dirigido a tratar la hipertensión resistente. En forma similar la evidencia, si bien es limitada, sugiere una baja incidencia de complicaciones graves peri-procedimiento siendo incierta la seguridad a largo plazo. Por lo tanto, este procedimiento sólo se debe utilizar bajo un régimen especial de gestión clínica, el consentimiento del paciente y auditoría.

Una Evaluación de tecnología Sanitaria publicada en el año 2013 por la Agencia de Tecnología Sanitaria de Canadá ³³ reportó que hay evidencia de que la DRAR reduce la TA en pacientes con HTAR según los estudios *Symlicity*, pudiendo la respuesta mantenerse hasta por tres años. No obstante se requieren estudios adicionales para verificar la respuesta a mayor plazo, la seguridad del procedimiento, la afectación de la función renal y la anatomía de la arteria renal, y la necesidad de repetir el procedimiento más allá de dicho tiempo... Asimismo, no se obtuvieron conclusiones en relación a la capacidad de respuesta al procedimiento de algunos subgrupos poblacionales, lo cual contribuiría a una mejor selección de los candidatos a la DRAR. Resta por investigarse además el impacto real del costo del procedimiento frente a la potencial reducción en la morbi-mortalidad cardiovascular posterior.

Una Evaluación de tecnología Sanitaria publicada por la Xunta de Galicia en el año 2012 ³⁴ concluyó que la DRAR reduce la presión arterial, manteniéndose hasta dos años después de realizado el procedimiento, aunque con un patrón de presión arterial, por monitorización ambulatoria a los seis meses, similar aunque menos pronunciado. Otros efectos beneficiosos observados fueron una mejora del metabolismo de la glucosa, de la función diastólica y de la gravedad de la apnea obstructiva del sueño. La técnica se mostró segura, con baja incidencia

de complicaciones inmediatas y mediano plazo. Sin embargo, la evidencia actual se basa en un pequeño número de estudios, con limitaciones tales como un reducido tamaño muestral, solapamiento de pacientes, presencia de conflictos de interés, corto tiempo de seguimiento, posibles sesgos en la evaluación de variables y, gran heterogeneidad en la respuesta a la ablación simpática renal.

Una Evaluación de tecnología Sanitaria realizada por la Agencia Australiana de Tecnología Sanitaria publicada en el año 2012 ³⁵ concluye que no obstante el bajo nivel de evidencia disponible, la denervación renal puede ser una opción viable para el tratamiento de la HTAR. Serían necesarios más estudios aleatorizados y controlados para investigar si la DRAR es capaz de sostener la reducción de la TA en pacientes con HTAR.

5.3 Políticas de cobertura

Aetna ³⁶, agente financiador de E.E.U.U, considera la DRAR para el tratamiento de la HTAR en fase de investigación y experimental dada la evidencia existente a la fecha

5.4 Costos

El costo de DRAR es de AR\$136.000 (pesos argentinos/Mayo 2014), equivalentes a aproximadamente USD 16.900 (dólares estadounidenses/Mayo 2014).

6. CONCLUSIONES

La evidencia encontrada fue de moderada calidad metodológica, existiendo inconsistencia sobre la eficacia de la DRAR en el tratamiento de la HTAR. Los estudios más recientes y, metodológicamente de mejor calidad hallaron un efecto no significativo a seis meses de la DRAR comparada al tratamiento médico sobre los niveles de TA medida en consultorio como ambulatoria en sujetos con HTAR. Estos hallazgos difieren de lo reportado en publicaciones previas de menor robustez metodológica, en las cuales la DRAR se asoció a seis meses a una reducción significativa de la TA al ser comparada con el tratamiento médico.

Las GPC y ETS relevadas basan sus recomendaciones en la evidencia previa y no se encuentran actualizadas

BIBLIOGRAFÍA

1. Eleid MF, Schwartz GL, Gulati R. Renal denervation for hypertension. *Curr Probl Cardiol*. Feb 2014;39(2):35-51.
2. Bravo EL, Rafei MA, Nally JV, Jr. Renal denervation for resistant hypertension. *Am J Kidney Dis*. Nov 2009;54(5):795-797.
3. Burke GM, Sica DA, Frishman WH. Renal sympathetic denervation for the treatment of systemic hypertension. *Cardiol Rev*. 2012;20(22717655):274-278.
4. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. Dec 18 2002;288(23):2981-2997.
5. Observatorio de Salud Global. Organización Mundial de la Salud. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence/en/index.html. Acceso Marzo de 2013.
6. Ferrante D, Linetzky B, Konfino J, King A, Virgolini M, et al. (2011) Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2009: evolucion de la epidemia de enfermedades cronicas no transmisibles en Argentina. *Revista Argentina de Salud Publica* 2: 34–41.
7. Acelajado MC, Calhoun DA. Resistant hypertension, secondary hypertension, and hypertensive crises: diagnostic evaluation and treatment. *Cardiol Clin*. Nov 2010;28(4):639-654.
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. May 21 2003;289(19):2560-2572.
9. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, Thom T, Fields LE, Roccella EJ. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension*. Nov 2008;52(5):818-827.
10. Castro Torres Y. [Renal sympathetic denervation in resistant hypertension]. *Medicina clinica*. Jan 7 2014;142(1):45.
11. Katholi RE, Rocha-Singh KJ. The role of renal sympathetic nerves in hypertension: has percutaneous renal denervation refocused attention on their clinical significance? *Prog Cardiovasc Dis*. Nov-Dec 2009;52(3):243-248.
12. Sapoval M, Azizi M, Bobrie G, Cholley B, Pagny JY, Plouin PF. Endovascular renal artery denervation: why, when, and how? *Cardiovasc Intervent Radiol*. Jun 2012;35(3):463-471.
13. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension*. Dec 2009;54(6):1195-1201.
14. Brandao AA, Campana EM, Magalhaes ME, Ferreira E. Renal sympathetic denervation for resistant hypertension treatment : current perspectives. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. Oct 2013;101(4):364-371.
15. Disposición ANMAT 4495/12. 2012 2012.
16. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfr/lidetails.cfm?lid=320759>. Accessed 18 Mayo 2014, 2014.
17. Gosain P, Garimella PS, Hart PD, Agarwal R. Renal sympathetic denervation for treatment of resistant hypertension: a systematic review. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. Jan 2013;15(1):75-84.
18. Davis MI, Fillion KB, Zhang D, et al. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. Jul 16 2013;62(3):231-241.
19. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. Apr 10 2014;370(15):1393-1401.
20. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. May 2014;63(5):991-999.

21. Persu A, Jin Y, Azizi M, et al. Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. *Journal of human hypertension*. Mar 2014;28(3):150-156.
22. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, et al. ESH position paper: renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. *Journal of hypertension*. May 2012;30(5):837-841.
23. Khan NA, Herman RJ, Quinn RR, et al. Renal denervation therapy for the treatment of resistant hypertension: a position statement by the Canadian Hypertension Education Program. *The Canadian journal of cardiology*. Jan 2014;30(1):16-21.
24. Wuerzner G, Muller O, Erne P, et al. Transcatheter renal denervation for the treatment of resistant arterial hypertension: the Swiss expert consensus. *Swiss medical weekly*. 2014;144:w13913.
25. Mahfoud F, Luscher TF, Andersson B, et al. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *European heart journal*. Jul 2013;34(28):2149-2157.
26. Schlaich MP, Schmieder RE, Bakris G, et al. International expert consensus statement: Percutaneous transluminal renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. Dec 3 2013;62(22):2031-2045.
27. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. Jul 2013;31(7):1281-1357.
28. Pathak A, Girerd X, Azizi M, et al. Expert consensus: renal denervation for the treatment of arterial hypertension. *Arch Cardiovasc Dis*. Jun-Jul 2012;105(6-7):386-393.
29. The Joint UK Societies' Consensus Statement on Renal Denervation for Resistant Hypertension. January 2012. <http://www.whri.qmul.ac.uk/index.html>. Acceso Marzo 2013.
30. Nicolau I, Dendukuri, N. , from: A. Renal Denervation for Resistant Hypertension.72:25. https://secureweb.mcgill.ca/tau/sites/mcgill.ca.tau/files/muhc_tau_2013_72_renal.pdf. Accessed 07 Mayo 2014.
31. Andersson B, Herlitz H, Manhem K, Zachrisson K, Völz S1, Daxberg EL, Holmberg Y, Samuelsson O Renal sympathetic denervation in patients with therapy resistant hypertension. [Renal denervation vid behandlingsresistent hypertoni]. Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum; 2013. Regional activity-based HTA 2013:56.
32. NICE interventional procedure guidance 418. Percutaneous transluminal radiofrequency sympathetic denervation of the renal artery for resistant hypertension. Issued: January 2012.
33. Ndegwa S. Catheter-Based Renal Denervation for Treatment-Resistant Hypertension Issues in emerging health technologies: 121. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013.
34. Gerardo Atienza Merino, M.a Carmen Maceira Rozas. – Santiago de Compostela. Denervación simpática renal mediante ablación endovascular por radiofrecuencia en el tratamiento de la hipertensión arterial. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2012. 1 archivo pdf. – (Informes, Estudios e Investigación ; avalia-t No 2012/08).
35. Mundy L, Hiller JE. (March 2010) Renal sympathetic denervation for the treatment of resistant hypertension. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network. Prioritising Summary. Volume 26. Commonwealth of Australia, Canberra, ACT.
36. Clinical Policy Bulletin: Radiofrequency Ablation of the Renal Sympathetic Nerve for Hypertension. 2014. http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0847.html. Accessed 15 Mayo 2014.