

Análisis coste-efectividad de la denervación renal por radiofrecuencia para la hipertensión no controlada en España



Oriol Rodríguez-Leor^{a,b,*}, Anne M. Ryschon^c, Khoa N. Cao^c, Fernando Jaén-Águila^d, Tamara García-Camarero^e, Carlos Mansilla-Morales^f, Michael Kolovetsios^g, María Álvarez-Orozco^f, José Antonio García-Donaire^{h,*} y Jan B. Pietzsch^c

^a Institut del Cor (ICOR), Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^c Wing Tech Inc., Menlo Park, California, Estados Unidos

^d Unidad de Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

^e Unidad de Cardiología Intervencionista, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^f Health Economics & Outcomes Research, Medtronic Ibérica S.A., Madrid, España

^g Health Economics, Policy, and Reimbursement, Medtronic International Trading Sàrl, Tolochenaz, Suiza

^h Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

RESUMEN

Introducción y objetivos: La denervación renal (DNR) por radiofrecuencia (RF) es una alternativa terapéutica eficaz y segura en pacientes con hipertensión no controlada. Este estudio evalúa el coste-efectividad de esta terapia en España.

Métodos: Se empleó un modelo de Markov para estimar los eventos clínicos, los años de vida ajustados por calidad (AVAC) y los costes durante toda la vida de los pacientes. La eficacia del tratamiento en el caso base se obtuvo del cambio en la presión arterial sistólica en consulta observado en la cohorte completa del estudio SPYRAL HTN-ON MED (-4,9 mmHg frente a control simulado). Se exploraron escenarios alternativos empleando el tamaño del efecto observado en el subgrupo de pacientes del estudio HTN-ON MED en 3 fármacos antihipertensivos tratados fuera de Estados Unidos, el estudio HTN-OFF MED, y las cohortes de alto y muy alto riesgo del registro Global SYMPLICITY. Se consideró la perspectiva del Sistema Nacional de Salud y con un umbral de disposición a pagar de 25.000 €/AVAC.

Resultados: La DNR por RF se asoció a una reducción de los eventos clínicos (riesgo relativo a 10 años de 0,80 en ictus, 0,88 en infarto de miocardio y 0,72 en insuficiencia cardiaca). Durante un horizonte temporal de toda la vida se observaron una ganancia de 0,35 AVAC (13,99 vs 13,63) y un coste incremental de 5.335 € (26.381 frente a 21.045 €), obteniendo una ratio coste-efectividad incremental de 15.057 €/AVAC. En los demás escenarios analizados se obtuvieron mejores resultados.

Conclusiones: Los resultados de este estudio sugieren que la DNR por RF puede representar una alternativa coste-efectiva en el tratamiento de la hipertensión no controlada en España.

Palabras clave: Denervación. Hipertensión. Análisis coste-efectividad. España.

Cost-effectiveness analysis of radiofrequency renal denervation for uncontrolled hypertension in Spain

ABSTRACT

Introduction and objectives: Radiofrequency (RF) renal denervation (RDN) has been shown to be a safe and effective treatment option for patients with uncontrolled hypertension. This analysis sought to explore the cost-effectiveness of this therapy in Spain.

Methods: A decision-analytic Markov model projected clinical events, quality-adjusted life years (QALY) and costs over the patients' lifetime. Treatment effectiveness in the base case analysis was informed by the change in office systolic blood pressure observed in the full cohort of the SPYRAL HTN-ON MED trial (-4.9 mmHg vs sham control). Alternate scenarios were calculated for effect sizes reported in the HTN-ON MED subcohort of patients on 3 antihypertensive medications treated outside the United States, the HTN-OFF MED trial, and the Global SYMPLICITY Registry high-risk and very high-risk cohorts. The analysis was conducted from the Spanish National Health System perspective and a willingness-to-pay a threshold of €25 000 per QALY gained was considered.

* Autores para correspondencia.

Correos electrónicos: oriolrodriguez@gmail.com (O. Rodríguez-Leor), docdonaire@gmail.com (J.A. García-Donaire).

X [@oriolrodriguez5](https://twitter.com/oriolrodriguez5)

Recibido el 12 de abril de 2024. Aceptado el 4 de julio de 2024. Online el 30 de octubre de 2024.

Full English text available from: <https://www.recintervcardiol.org/en>.

2604-7306 / © 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

Results: RF RDN therapy resulted in clinical event reductions (10-year relative risk 0.80 for stroke, 0.88 for myocardial infarction, and 0.72 for heart failure) and a lifetime gain of 0.35 (13.99 vs 13.63) QALYs. Incremental lifetime costs were €5335 (€26 381 vs €21 045), resulting in an incremental cost-effectiveness ratio of €15 057 per QALY gained. Cost-effectiveness was further improved among all the other clinical evidence scenarios.

Conclusions: The results of this study suggest that RF RDN can provide a cost-effective alternative in the treatment of uncontrolled hypertension in Spain.

Keywords: Denervation. Hypertension. Cost-effectiveness analysis. Spain.

Abreviaturas

AVAC: años de vida ajustados por calidad. **DNR:** denervación renal. **HTA:** hipertensión arterial. **HTA-R:** hipertensión arterial resistente. **PAS:** presión arterial sistólica. **RCEI:** ratio coste-efectividad incremental.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) no controlada supone una carga clínica y económica significativa en todo el mundo. La prevalencia de la HTA no controlada varía notablemente según la población de estudio y la definición que se emplee¹. En España se calcula que el 32,9% de la población adulta de entre 30 y 79 años tiene HTA y que el 57,1% de los pacientes en tratamiento presentan una presión arterial controlada². Aunque la HTA no controlada es más frecuente en poblaciones de pacientes de edad avanzada, obesos o con enfermedad renal crónica, son muchos los factores de riesgo y causas secundarias (incluida una mala adherencia a la medicación) que, también, contribuyen a su desarrollo¹. Como es bien sabido, los pacientes con HTA no controlada presentan un mayor riesgo de eventos cardiovasculares tales como ictus, infarto de miocardio (IM) e insuficiencia cardíaca (IC) y sus posibles secuelas^{1,3}.

La denervación renal (DNR) por radiofrecuencia (RF) es una opción de tratamiento intervencionista basada en dispositivos cuyo objetivo es la interrupción permanente de la señalización nerviosa simpática que se dirige a los riñones, y logran descensos duraderos de los valores de presión arterial⁴.

Desde hace más de una década, son muchos los ensayos clínicos y estudios en la vida real que avalan la viabilidad, seguridad y eficacia de la DNR por RF, los más recientes, los estudios SPYRAL HTN-ON MED⁵ y HTN-OFF MED⁶ que aportan evidencia sobre los dispositivos de segunda generación de DNR por RF. Ambos estudios fueron controlados con intervención simulada y evaluaron el tratamiento en presencia y ausencia de fármacos antihipertensivos, respectivamente. Datos procedentes de otros estudios y los hallazgos del Registro Global SYMPPLICITY (GSR)⁷, un estudio internacional, multicéntrico y abierto de más de 3.000 participantes hasta la fecha, proporcionan evidencia sobre el perfil de seguridad, efectividad y resultados a largo plazo del tratamiento con DNR por RF⁷.

Más recientemente, las últimas guías de práctica clínica publicadas por la *European Hypertension Society* y el documento de posicionamiento conjunto de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión y la Asociación de Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología recomiendan la DNR como una opción terapéutica complementaria en el manejo de la HTA no controlada, incluida la hipertensión resistente (HTA-R)^{8,9}. Este documento de consenso reconoce específicamente el valor de la DNR en pacientes de alto riesgo cardiovascular con lesión orgánica mediada por hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular. Además, la DNR por RF ha sido aprobada recientemente por la *Food and Drug Administration* como

tratamiento adyuvante en pacientes hipertensos sin un control adecuado de sus valores de presión arterial¹⁰.

Aunque su viabilidad clínica ya está ampliamente establecida, no es mucho lo que sabemos sobre el coste-efectividad de la DNR por RF en base a la última evidencia clínica disponible. El objetivo del presente estudio es abordar estas carencias evaluando el coste-efectividad de la DNR por RF en el sistema de salud español.

MÉTODOS

Se empleó un modelo de Markov para estimar los resultados, incluidos los costes y beneficios en salud, derivados de la DNR por RF durante toda la vida de los pacientes. Un modelo analítico que adoptó la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español y se construyó sobre la base de otro modelo anterior¹¹. Los principales parámetros del modelo se muestran en la [tabla 1](#).

Estructura del modelo

El modelo de Markov incluyó 7 estados de salud principales: solo HTA, ictus, IM, otras enfermedades coronarias (EC) sintomáticas o angina pectoris (AP), IC, enfermedad renal terminal (ERT) y muerte¹¹. Las transiciones entre estados podían darse mensualmente y se implementó una corrección de medio ciclo. El modelo se codificó en Microsoft Excel (Microsoft, Estados Unidos) con análisis estadísticos de apoyo realizados en JMP Pro 16 (SAS Institute, Estados Unidos).

Probabilidades de transición y reducciones del riesgo relativo

Las probabilidades de transición a subsiguientes estados de salud fueron informadas por ecuaciones de regresión multivariable derivadas de extensos estudios de cohortes³¹⁻³⁴. Los riesgos basales para la cohorte de control se calcularon aplicando las características de la cohorte y los valores de presión arterial sistólica en consulta (PASc) a dichas ecuaciones. Las probabilidades de transición correspondientes al grupo de DNR por RF se calcularon multiplicando esos riesgos basales por los riesgos relativos (RR) específicos para cada reducción de la PASc obtenidos de una metarregresión de 47 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre tratamiento intencionado de la HTA³⁵. Las tasas de mortalidad se basaron en los datos de las tablas de mortalidad en población general española y en datos de supervivencia post-evento específicos de la población española, cuando estuvieron disponibles ([tabla 1 del material adicional](#) y Sharp A et al.¹¹).

Tabla 1. Parámetros del modelo

Parámetro	Valor	Distribución	ES	Fuente
Edad, años	55,0	Normal	0,53	Kandzari et al. ⁵
Género (% mujeres)	19,9%	Beta	0,02	Kandzari et al. ⁵
Valores basales de PAS	163 mmHg	Normal	0,40	Kandzari et al. ⁵
Efecto del tratamiento	4,9 mmHg	Normal	0,54	Kandzari et al. ⁵
Tasa de descuento (costes)	3,00% p.a.	-	-	López-Bastida et al. ¹²
Tasa de descuento (resultados en salud)	3,00% p.a.	-	-	López-Bastida et al. ¹²
Costes				
HTA (año 1+)	251 €	Gamma	25 €	Soto et al. ¹³
Ictus (agudo)	4.787 € ^a	Gamma	479 €	Ribera et al. ¹⁴ ; Navarrete-Navarro et al. ¹⁵
Ictus (resto del año 1)	6.647 € ^a	Gamma	665 €	
Ictus (año 2+)	4.135 € ^a	Gamma	414 €	
IM (agudo)	7.674 €	Gamma	96 €	Darbà et al. ¹⁶
IM (año 1+)	950 €	Gamma	135 €	Escobar et al. ¹⁷
AP estable (año 1+)	615 €	Gamma	74 €	Schwander et al. ¹⁸
AP inestable (agudo)	2.910 €	Gamma	51 €	Schwander et al. ¹⁸
AP inestable (año 1+)	615 €	Gamma	74 €	Schwander et al. ¹⁸
IC (año 1+)	5.808 €	Gamma	300 €	Delgado et al. ¹⁹
ERT (año 1+)	25.574 € ^b	Gamma	2.557 €	Villa et al. ²⁰
Terapia de DNR por RF	7.484 €	Gamma	748 €	Calculado por Medtronic
Utilidades				
HTA	0,96	Beta	0,10	Sullivan et al. ²¹
Ictus	0,63	Beta	0,03	Grosso et al. ²² ; Darlington et al. ²³
IM (meses 1-6)	0,76	Beta	0,09	Aasa et al. ²⁴ ; Glasziou et al. ²⁵
IM (meses 6+)	0,88	Beta	0,02	Grosso et al. ²² ; Pignone et al. ²⁶
AP estable	0,84	Beta	0,02	Sullivan et al. ²¹
AP inestable	0,74	Beta	0,02	Glasziou et al. ²⁵
IC	0,71	Beta	0,07	Chen et al. ²⁷ ; Fryback et al. ²⁸
ERT	0,63	Beta	0,06	Lee et al. ²⁹

AP: angina pectoris; PAS: presión arterial sistólica; DNR por RF: denervación renal por radiofrecuencia; ERT, enfermedad renal terminal; ES: error estándar; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; MI: infarto de miocardio; p.a., por año.

^a Los costes del ictus se determinaron asumiendo un 85% de los costes por ictus isquémico según Ribera A et al.¹⁴ y un 15% de los costes por ictus hemorrágico según Navarrete-Navarro et al.¹⁵

^b Los costes de la ERT se determinaron en base a datos epidemiológicos y los costes asociados a las distintas modalidades de tratamiento^{20,30}.

Datos clínicos

Tanto las características de la cohorte como la eficacia del tratamiento para el análisis del caso base se obtuvieron de la cohorte completa del estudio SPYRAL HTN-ON MED⁵. Los participantes del estudio tenían una media de edad de 55 años, unos valores basales de PASc de 163 mmHg y tomaban entre 1 y 3 fármacos (media de 1,9)⁵. El grupo DNR por RF recibió tratamiento de denervación con el sistema multielectrodo de denervación renal Symplicity Spyral de Medtronic (Estados Unidos) y el grupo control simulado solo tratamiento antihipertensivo. Los descensos de los valores de PASc del estudio a los 6 meses en el grupo DNR por RF

fueron de -9,9 mmHg frente a -5,0 mmHg en el grupo control simulado, con un tamaño del efecto resultante de -4,9 mmHg⁵. Se realizaron análisis de escenarios adicionales empleando evidencia de otras subcohortes y estudios, incluida la subcohorte de pacientes del SPYRAL HTN-ON MED en 3 fármacos tratados fuera de los Estados Unidos³⁶ para representar una cohorte de HTA-R más similar al entorno europeo (tamaño del efecto de los valores de PAS en consulta frente al grupo de control simulado de -6,9 mmHg), el estudio SPYRAL HTN-OFF MED⁶, en el que los pacientes recibieron el tratamiento en ausencia de antihipertensivos (tamaño del efecto: -6,6 mmHg), las cohortes de alto y muy alto riesgo del GSR³⁷ (tamaños del efecto de -21,5 y -31,6 mmHg frente a los valores

basales, respectivamente, calculados como la media de los descensos descritos a 6, 12, 24 y 36 meses) y, para completar, un escenario empleando el tamaño del efecto del SPYRAL HTN-ON MED⁵ de -4,9 mmHg calculado en base a las características de la cohorte descritas para una muestra española con HTA-R³⁸. Los escenarios basados en el SPYRAL HTN-OFF MED⁶ y el GSR⁷ se calcularon empleando las características de las respectivas cohortes de los estudios y subcohortes cuando fuera aplicable.

Costes y calidad de vida relacionada con la salud

El coste de los eventos clínicos se obtuvo de la literatura publicada¹³⁻²⁰. Teniendo en cuenta la perspectiva del análisis, solo se consideraron los costes sanitarios directos. Todos los costes se expresaron en euros de 2022 utilizando los datos correspondientes del índice de precios de consumo para actualizar costes históricos, en caso de ser necesario³⁹. El coste derivado del tratamiento de DNR por RF se estimó a través de un análisis de microcostes que tuvo en cuenta los costes preoperatorios y de la propia intervención, incluidos los costes del personal, el propio dispositivo, la sala de hemodinámica, y la hospitalización posoperatoria. Las utilidades específicas de los estados de salud, expresadas como un valor numérico entre 0 (muerte) y 1 (salud perfecta) se obtuvieron de la literatura publicada y se ajustaron por edad en el análisis²¹⁻²⁹. Junto a los años de vida (AV) ganados, estos valores informan los años de vida ajustados por calidad (AVAC), una medida de la cantidad y calidad de vida en el propio modelo. Cuando tuvimos acceso a diferentes publicaciones españolas, priorizamos las más recientes con tamaños muestrales más grandes tras consideración por parte de los autores. Cuando no tuvimos acceso a dichas publicaciones, se recurrió a fuentes no españolas.

Validaciones del modelo

Se realizaron validaciones exhaustivas del modelo. Tanto la metodología como los resultados de dicha validación se muestran tanto en el material adicional como en las [tablas 2, 3, 4 y 5 del material adicional](#).

Resultados e interpretación del análisis

El resultado principal del análisis fue el ratio coste-efectividad incremental (RCEI) que se calculó dividiendo los costes incrementales obtenidos entre la cohorte DNR por RF y el comparador por los AVAC incrementales ganados y se expresó en euros por AVAC ganado. Otros resultados obtenidos adicionalmente incluyeron los costes específicos de cada estrategia, los AV y la ganancia de AVAC durante toda la vida, y los eventos clínicos a 10 años y durante toda la vida con las reducciones del riesgo asociados a la DNR por RF. Tanto los costes como los AVAC se descontaron a razón de un 3% anual y se calculó el coste-efectividad frente a un umbral de disposición a pagar (DAP) de 25.000 € por AVAC ganado, frecuentemente referenciado en España^{12,40}.

Análisis de sensibilidad

Se realizaron exhaustivos análisis de sensibilidad determinístico (ASD) y probabilístico (ASP) para evaluar la robustez de los resultados bajo diferentes supuestos incluidas distintas características de la cohorte y tamaños del efecto modelizados, y riesgos basales de eventos más altos o bajos aplicando factores de ajuste de 2,0 y 0,5 a las ecuaciones de riesgo subyacentes. El ASP consistió en 10.000 simulaciones con muestreo aleatorio de la distribución de los parámetros en cada ciclo de análisis ([tabla 6 del material adicional](#)).

RESULTADOS

Análisis del caso base

A lo largo de 10 años, los resultados del caso base indican que el tratamiento con DNR por RF resulta en las siguientes reducciones del riesgo frente al control simulado: RR = 0,80 para el ictus; 0,88 para el IM; 0,72 para la IC; 0,89 para la AP/otras EC sintomáticas; 0,96 para la ERT; 0,85 para la mortalidad cardiovascular y 0,94 para la mortalidad por cualquier causa. Los descensos del riesgo durante toda la vida fueron algo menos pronunciados. Durante toda la vida, la supervivencia tras la DNR por RF mejoró en 0,57 años (23,21 frente a 22,64 años). Los costes durante toda la vida fueron de 26.381 € para la DNR por RF frente a 21.045 € para el estándar de tratamiento (un incremento de 5.335 €) y los AVAC totales de 13,99 y 13,63 (un incremento de 0,35 AVAC), resultando en un RCEI durante toda la vida coste-efectivo de 15.057 € por AVAC ganado. El ahorro de costes con la DNR por RF se debió, principalmente, a los costes del evento agudo y derivados del seguimiento del ictus, seguido de la IC y el AP ([tabla 2](#) y [figura 1 del material adicional](#)).

Análisis de sensibilidad y escenarios

La DNR por RF permaneció coste-efectiva en todos los análisis de sensibilidad y escenarios que incluyeron, asimismo, una amplia gama de características de la cohorte, tamaños del efecto, supuestos de costes y utilidades y tasas de mortalidad de la población general ([tabla 3](#)).

En el ASD los parámetros más influyentes fueron la tasa de descuento aplicada a costes y resultados en salud, el factor de ajuste para el riesgo de EC y el coste del tratamiento de DNR por RF, seguido de las variaciones en los factores de ajuste de las funciones de riesgo subyacentes y el tamaño del efecto del tratamiento. A efectos de los rangos evaluados, jamás se superó el umbral de DAP de 25.000 € por AVAC ([figura 1](#)).

En el ASP, la probabilidad de que las simulaciones estuvieran por debajo del umbral de coste-efectividad de 25.000 € por AVAC osciló entre el 97,4 y el 100% ([figura 2](#)).

DISCUSIÓN

Este estudio exploró el coste-efectividad del tratamiento con DNR por RF desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español utilizando evidencia clínica y datos de costes contemporáneos. Los resultados del análisis sugieren que el tratamiento con DNR por RF se asocia con reducciones sustanciales de los eventos cardiovasculares, lo cual se traduce mejores resultados en salud y ahorro de costes que, en parte, aunque no totalmente, amortizan el coste inicial del tratamiento con DNR por RF. Los resultados del modelo demuestran que, en comparación con el estándar de tratamiento actual y con un RCEI por debajo del umbral de DAP en España, la DNR por RF es una opción de tratamiento coste-efectiva para pacientes con HTA no controlada (incluida la HTA-R) y para pacientes hipertensos con alto y muy alto riesgo cardiovascular. Los resultados fueron sólidos considerando diversas características de la cohorte, tamaños del efecto y ajustes de los riesgos de eventos basales estimados, y fueron aplicables a pacientes sin tratamiento antihipertensivo tal y como demostró el análisis basado en los resultados del SPYRAL HTN-OFF MED⁶.

Estos hallazgos están en consonancia con los publicados recientemente para el sistema de salud de Reino Unido (RU), donde la DNR por RF resultó en ganancias parecidas de AVAC y un RCEI muy

Tabla 2. Resultados del caso base: eventos clínicos a 10 años y análisis coste-efectividad incremental durante toda la vida

	Horizonte temporal de 10 años				Horizonte temporal de toda la vida			
Ictus	9,0%	7,2%	1,8%	0,80	34,4%	28,8%	5,6%	0,84
IM	7,5%	6,6%	0,9%	0,88	35,4%	34,7%	0,7%	0,98
AP/Otra EC	14,5%	13,0%	1,6%	0,89	28,2%	26,4%	1,9%	0,93
IC	5,0%	3,6%	1,4%	0,72	19,5%	15,2%	4,2%	0,78
ERT	0,40%	0,40%	0,0%	0,96	1,04%	1,08%	0,04%	1,04
MCV	5,3%	4,5%	0,8%	0,85				
MCC	11,2%	10,5%	0,7%	0,94				
Costes					21.045 €	26.381 €	5.335 €	
AV					15,8	16,08	0,28	
AVAC					13,63	13,99	0,35	
RCEI					13,63	13,99	0,35	
ICER					15.057 € por AVAC			

AP: angina pectoris; AV: años de vida (descontados); AVAC: años de vida ajustados por calidad (descontados); Dif: diferencia; DNR por RF: denervación renal por radiofrecuencia; EC: enfermedad coronaria; ERT: enfermedad renal terminal; IC: insuficiencia cardiaca; RCEI: ratio coste-efectividad incremental; IM: infarto de miocardio; MCC: mortalidad por cualquier causa; MCV: mortalidad cardiovascular; RR: riesgo relativo; TE: tratamiento estándar.

Tabla 3. Resultados de los análisis de escenarios (diferentes cohortes y tamaños del efecto)

Caso base	Costes (€)		AVAC		Δ Costes (€)	Δ AVAC	RCEI (€ por AVAC)
	DNR por RF	TE	DNR por RF	TE			
HTN-ON MED (tamaño del efecto de la PASC -4,9 mmHg frente al grupo de control simulado)	26.381	21.045	13,99	13,63	5.335	0,35	15.057
HTN-ON MED (tamaño del efecto de la PASC -9,9 mmHg frente a los VB)	25.418	21.045	14,13	13,63	4.372	0,49	8.884
HTN-ON MED Subcohorte con 3 fármacos AH tratada fEEUU (tamaño del efecto de la PASC -6,9 mmHg frente al grupo de control simulado)	25.989	21.045	14,04	13,63	4.944	0,41	12.043
HTN-OFF MED (tamaño del efecto de la PASC -6,6 mmHg frente al grupo de control simulado)	26.286	21.320	15,22	14,82	4.967	0,39	12.701
Cohorte de alto riesgo del GSR (tamaño del efecto de la PASC -21,5 mmHg frente a los VB)	25.174	22.967	12,21	11,35	2.207	0,86	2.569
Cohorte de muy alto riesgo del GSR (tamaño del efecto de la PASC -31,6 mmHg frente a los VB)	23.941	23.292	12,00	10,89	649	1,12	580
Cohorte española con HTA-R (tamaño del efecto de la PASC -4,9 mmHg frente al grupo de control simulado)	21.277	15.437	9,58	9,31	5.840	0,27	21.675
Factor de ajuste de 2,0 para la ecuación de riesgo de IM/EC/ictus (tamaño del efecto de la PASC -4,9 mmHg frente al grupo de control simulado)	30.782	25.691	12,71	12,31	5.091	0,41	12.555
Factor de ajuste de 0,5 para la ecuación de riesgo de IM/EC/ictus (tamaño del efecto de la PASC -4,9 mmHg frente al grupo de control simulado)	23.191	17.558	14,91	14,63	5.633	0,27	20.702

AH: antihipertensivos; AVAC: años de vida ajustados por la calidad; DNR por RF: denervación renal por radiofrecuencia; EC: enfermedad coronaria; fEEUU: fuera de Estados Unidos; GSR: Registro Global SYMPPLICITY; HTA-R: hipertensión arterial resistente; RCEI: ratio coste-efectividad incremental; IM: infarto de miocardio; PASC: presión arterial sistólica en consulta; TE: tratamiento estándar; VB: valores basales.

por debajo del umbral de coste-efectividad del NICE del RU, lo cual sugiere que la DNR por RF también es una opción de tratamiento coste-efectiva en ese sistema sanitario¹¹.

Entre los puntos fuertes del análisis actual está su fundamento en un marco de modelización detallada capaz, a su vez, de modelizar los riesgos basales específicos de cada cohorte y las reducciones del

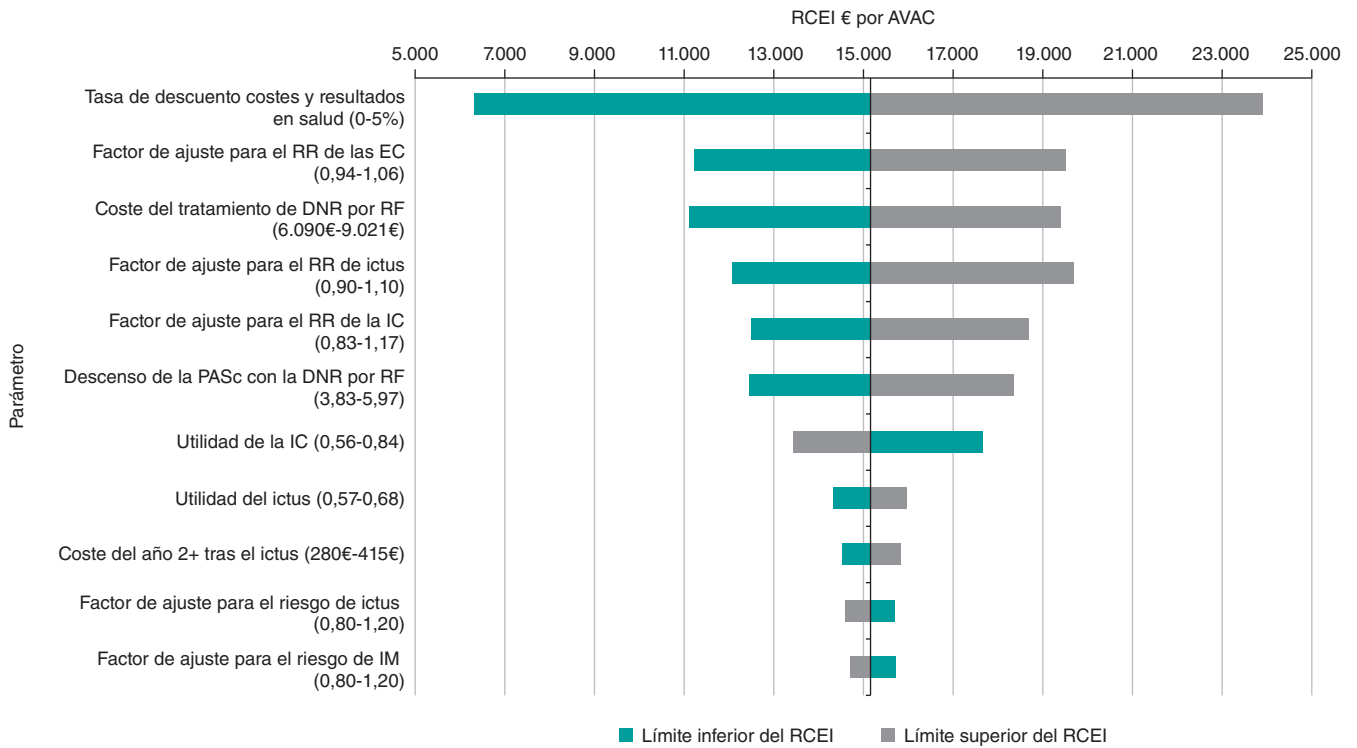


Figura 1. Diagrama tornado con los resultados del análisis de sensibilidad determinístico. DNR por RF: denervación renal por radiofrecuencia; EC: enfermedad coronaria; IC: insuficiencia cardíaca; RCEI: ratio coste-efectividad incremental; MI: infarto de miocardio; PASc: presión arterial sistólica en consulta; RR: riesgo relativo.

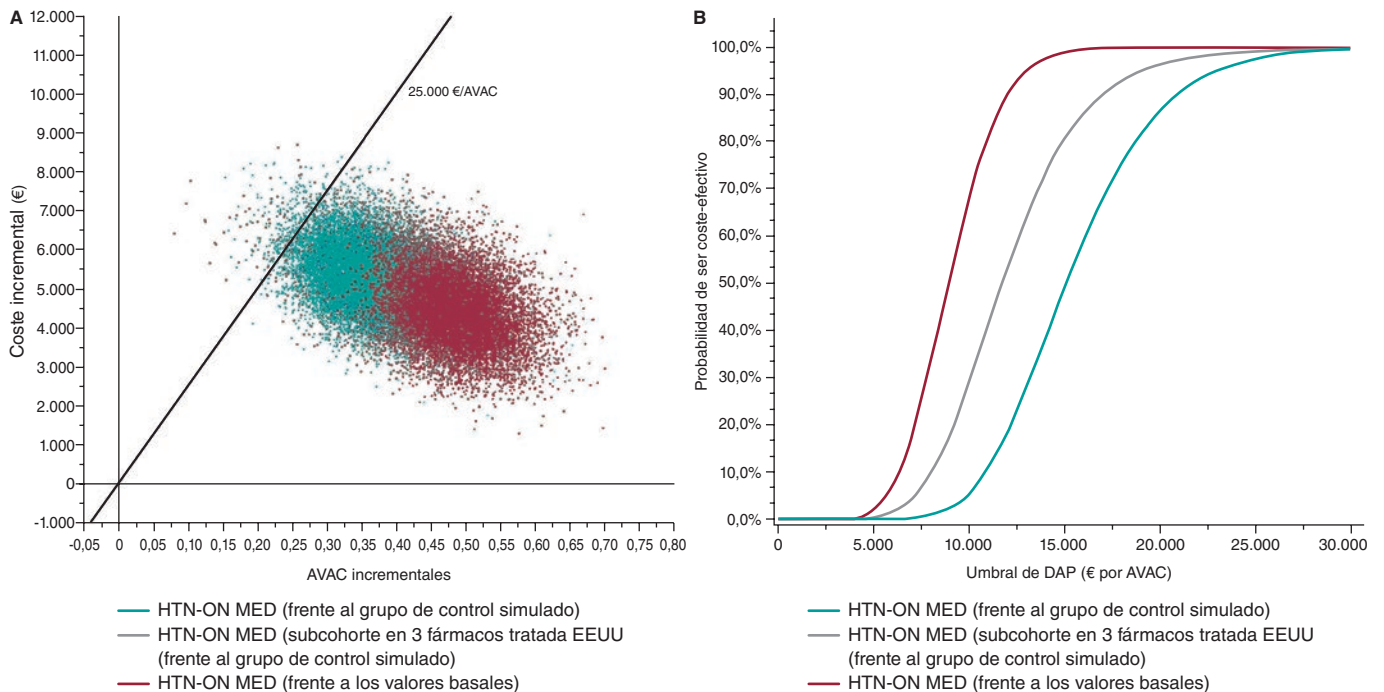


Figura 2. Figura central. Diagrama de dispersión del análisis de sensibilidad probabilístico (A) y curvas de aceptabilidad del coste-efectividad (B) para la cohorte completa del HTN-ON MED frente al grupo de control simulado, frente a los valores basales y para la subcohorta del HTN-ON MED de pacientes en 3 antihipertensivos tratados fuera de Estados Unidos. La figura a la izquierda muestra los resultados de las simulaciones de los análisis de sensibilidad probabilísticos llevadas a cabo para el caso base del HTN-ON MED (frente al grupo de control simulado), para la subcohorta en 3 fármacos tratados fuera de Estados Unidos (frente al grupo de control simulado) y para el tamaño del efecto asumido frente a los valores basales de presión arterial. La línea del gráfico representa el umbral de DAP en España de 25.000 € por AVAC. Las combinaciones de AVAC ganados y costes a la derecha de esta línea se consideran coste-efectivas. La figura de la derecha ilustra la probabilidad de que el tratamiento sea coste-efectivo considerando diferentes umbrales de DAP y confirma que la probabilidad de que la DNR por RF sea una alternativa coste-efectiva es alta. AVAC: año de vida ajustado por calidad; DAP: disposición a pagar; fEEUU: fuera de Estados Unidos.

riesgo específicas de cada tamaño del efecto derivados de una metarregresión a gran escala de ECA sobre HTA. No obstante, el análisis también presenta varias limitaciones. En primer lugar, todo modelo económico es una aproximación de la realidad clínica que podría no reflejar todas las posibles vías de avance de la enfermedad que experimentaría la cohorte analizada. En cualquier caso, los eventos clínicos modelizados comprenden los eventos y estados de salud más relevantes de la HTA y su tratamiento y están en consonancia con evaluaciones económicas previas de tratamientos antihipertensivos⁴¹⁻⁴³. En segundo lugar, el análisis se basa en los resultados disponibles actualmente a 6 meses del estudio SPYRAL HTN-ON MED⁵ asumiendo que este tamaño del efecto se mantiene de por vida. En cualquier caso, esta asunción parece estar bien avalada por la amplia evidencia de la DNR por RF disponible hasta la fecha, que sugiere que los efectos del tratamiento se mantienen e incluso podrían aumentar con el paso del tiempo en lugar de disminuir. Efectos que, además, no requieren retratamiento para mantenerse^{7,44-46}. En tercer lugar, el uso del tamaño del efecto observado en el SPYRAL HTN-ON MED⁵ de un cambio de $-4,9$ mmHg en los valores de PASc frente al control simulado en el caso base está entre los efectos más bajos observados en la evidencia reciente disponible sobre la DNR por RF. No obstante, el citado SPYRAL HTN-ON MED⁵ es el ECA controlado con intervención simulada más grande jamás realizado sobre dispositivos DNR por RF de última generación. Por último, como son escasos los datos de calidad de vida para España, se emplearon datos internacionales para informar los valores de utilidad.

CONCLUSIONES

Los resultados del presente análisis, basado en la evidencia clínica más reciente, sugieren que la DNR por RF puede representar una alternativa de tratamiento coste-efectiva, y podría reducir sustancialmente los eventos clínicos en pacientes con HTA no controlada en España.

FINANCIACIÓN

Este estudio ha sido financiado por Medtronic Plc.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La aprobación del comité de ética no es aplicable a este trabajo debido a la naturaleza del estudio, es decir, una evaluación económica de una tecnología sanitaria. Además, como este estudio no implica la participación de individuos, el consentimiento informado no se requiere. Por otro lado, se han tenido en cuenta y abordado posibles sesgos de sexo y género en la preparación de este artículo.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se utilizó ninguna herramienta de inteligencia artificial en la preparación de este artículo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

La metodología fue desarrollada por J.B. Pietzsch y K.N. Cao y revisada por O. Rodríguez-Leor, F. Jaén-Águila, T. García-Camarero y J.A. García-Donaire. La búsqueda de parámetros del modelo la llevaron a cabo J.B. Pietzsch, K.N. Cao, A.M. Ryschon, C. Mansilla-Morales, M. Álvarez-Orozco y M. Kolovetsios. El análisis fue desarrollado por K.N. Cao, A.M. Ryschon y J.B. Pietzsch. K.N. Cao, J.B. Pietzsch y A.M. Ryschon redactaron el borrador original y O.

Rodríguez-Leor, F. Jaén-Águila, T. García-Camarero, J.A. García-Donaire, C. Mansilla-Morales, M. Álvarez-Orozco y M. Kolovetsios contribuyeron al proceso de revisión y edición de dicho manuscrito. La supervisión de este trabajo corrió a cargo de J.B. Pietzsch, O. Rodríguez-Leor y J.A. García-Donaire.

CONFLICTO DE INTERESES

O. Rodríguez-Leor, J.A. García-Donaire, F. Jaén-Águila y T. García-Camarero reconocen haber recibido honorarios de Medtronic para la realización de este proyecto. O. Rodríguez-Leor declaró haber recibido subvenciones de Shockwave fuera del trabajo presentado. T. García-Camarero declaró haber recibido honorarios de Boston Scientific y Palex fuera del trabajo presentado. A.M. Ryschon, K.N. Cao y J.B. Pietzsch trabajan para Wing Tech Inc., una consultora especializada en economía de la salud que presta servicios de consultoría a Medtronic, incluido el desarrollo del modelo económico sobre el que se basa el estudio actual, y para de desarrollar este trabajo. C. Mansilla-Morales, M. Álvarez-Orozco y M. Kolovetsios trabajan a tiempo completo para Medtronic.

Los autores declaran que este apoyo económico no interfirió en la realización de este proyecto. También que no tienen otras afiliaciones relevantes ni participación económica en ninguna organización o entidad con interés o conflictos en materia económica sobre el tema o materiales debatidos en el presente manuscrito, aparte de los revelados.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Está bien establecido que reducir los valores elevados de presión arterial beneficia a los pacientes al disminuir el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares.
- Tal reducción de eventos no solo mejora la supervivencia y calidad de vida de los pacientes, sino que también reduce el consumo de recursos sanitarios y costes asociados.
- La DNR por RF es una opción terapéutica adyuvante para pacientes con HTA no controlada, incluida la HTA-R.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En el análisis actual, los descensos experimentados en los valores de presión arterial en estudios recientes sobre DNR por RF se emplearon para calcular el beneficio y los costes asociados al tratamiento durante toda la vida de los pacientes, y desde la perspectiva del sistema de salud español.
- El análisis confirmó que la DNR por RF, basándonos en un efecto del tratamiento asumido a largo plazo, contribuye un beneficio sustancial para el paciente e incurre en costes incrementales aceptables para el sistema de salud español, lo cual convierte dicho tratamiento en una intervención coste-efectiva en relación al umbral de DAP en España de 25.000 € por AVAC ganado.

MATERIAL ADICIONAL



Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.24875/RECIC.M24000478>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mancia G, Cappuccio F, Burnier M, et al. Perspectives on improving blood pressure control to reduce the clinical and economic burden of hypertension. *J Intern Med.* 2023;294:251-268.
2. Banegas JR, Sánchez-Martínez M, Gijón-Conde T, et al. Numerical values and impact of hypertension in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2024;77:767-778.
3. Sarafidis PA. Epidemiology of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13:523-528.
4. Whitbourn R, Harding SA, Walton A. Symplicity multi-electrode radiofrequency renal denervation system feasibility study. *Eurointervention.* 2015;11:104-109.
5. Kandzari DE, Townsend RR, Kario K, et al. Safety and Efficacy of Renal Denervation in Patients Taking Antihypertensive Medications. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82:1809-1823.
6. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, 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;395:1444-1451.
7. Mahfoud F, Boehm M, Schmieder R, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J.* 2019;40:3474-3482.
8. Rodríguez-Leor O, Jaen-Aguila F, Segura J, et al. Renal denervation for the management of hypertension. Joint position statement from the SEH-LELHA and the ACI-SEC. *REC: Interv Cardiol.* 2022;4:39-46.
9. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, 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 International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41:1874-2071.
10. United States Food and Drug Administration. Premarket Approval Application (PMA) for Medtronic, Inc.'s Symplicity Spyral Radiofrequency Renal Denervation System. 2023. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/171411/download>. Consultado 3 Abr 2024.
11. Sharp ASP, Cao KN, Esler MD, et al. Cost-effectiveness of catheter-based radiofrequency renal denervation for the treatment of uncontrolled hypertension: an analysis for the UK based on recent clinical evidence. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2024;qcae001.
12. López-Bastida J, Oliva J, Antonanzas F, et al. Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *Eur J Health Econ.* 2010;11:513-520.
13. Soto M, Sampietro-Colom L, Sagarra J, Brugada-Terradellas J. InnovaSEC in action: cost-effectiveness of Barostim in the treatment of refractory hypertension in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:563-571.
14. Ribera A, Vela E, García-Altés A, Cléries M, Abilleira S. Trends in health-care resource use and expenditure before and after ischaemic stroke. A population-based study. *Neurología (Engl Ed).* 2022;37:21-30.
15. Navarrete-Navarro P, Hart W, Lopez-Bastida J, Christensen M. The societal costs of intracerebral hemorrhage in Spain. *Eur J Neurol.* 2007;14:556-562.
16. Darbà J, Marsà A. Burden of ischemic heart disease in Spain: incidence, hospital mortality and costs of hospital care. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2022;22:1147-1152.
17. Escobar C, Morales C, Capel M, Simón S, Pérez-Alcántara F, Pomares E. Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Spain: results of the DECLARE-TIMI 58 study. *BMC Health Serv Res.* 2022;22:1-9.
18. Schwander B, Gradl B, Zöllner Y, et al. Cost-Utility Analysis of Eprosartan Compared to Enalapril in Primary Prevention and Nitrendipine in Secondary Prevention in Europe—The HEALTH Model. *Value Health.* 2009;12:857-871.
19. Delgado JF, Oliva J, Llano M, et al. Health care and nonhealth care costs in the treatment of patients with symptomatic chronic heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:643-650.
20. Villa G, Rodríguez-Carmona A, Fernández-Ortiz L, et al. Cost analysis of the Spanish renal replacement therapy programme. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3709-3714.
21. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making.* 2006;26:410-420.
22. Grosso AM, Botalia PN, MacAllister RJ, Hingorani AD, Moon JC, Scott MA. Comparative clinical-and cost-effectiveness of candesartan and losartan in the management of hypertension and heart failure: a systematic review, meta-and cost-utility analysis. *Int J Clin Pract.* 2011;65:253-263.
23. Darlington AS, Dippel DW, Ribbers GM, van Balen R, Passchier J, Busschbach JJ. Coping strategies as determinants of quality of life in stroke patients: a longitudinal study. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23:401-407.
24. Aasa M, Henriksson M, Dellborg M, et al. Cost and health outcome of primary percutaneous coronary intervention versus thrombolysis in acute ST-segment elevation myocardial infarction—Results of the Swedish Early Decision reperfusion Study (SWEDES) trial. *Am Heart J.* 2010;160:322-328.
25. Glasziou P, Alexander J, Beller E, Clarke P, Group AC. Which health-related quality of life score? A comparison of alternative utility measures in patients with Type 2 diabetes in the ADVANCE trial. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:1-11.
26. Pignone M, Earnshaw S, Pletcher MJ, Tice JA. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease in women: a cost-utility analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167:290-295.
27. Chen L, Hay JW. Cost-effectiveness of primary implanted cardioverter defibrillator for sudden death prevention in congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2004;18:161-170.
28. Fryback DG, Dunham NC, Palta M, et al. US norms for six generic health-related quality-of-life indexes from the National Health Measurement study. *Med care.* 2007;45:1162.
29. Lee CP, Chertow GM, Zenios SA. An empiric estimate of the value of life: updating the renal dialysis cost-effectiveness standard. *Value Health.* 2009;12:80-87.
30. Organización Nacional de Trasplantes. Registro Español de Enfermos Renales (REER): Informe 2020. Disponible en: <https://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=29> Consultado 22 Sept 2022.
31. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J.* 2000;139:272-281.
32. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke.* 1994;25:40-43.
33. Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, et al. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation.* 2008;118:2057-2062.
34. Voss R, Cullen P, Schulte H, Assmann G. Prediction of risk of coronary events in middle-aged men in the Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM) using neural networks. *Int J Epidemiol.* 2002;31:1253-1262.
35. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014;32:2285-2295.
36. Townsend RR, Ferdinand KC, Kandzari DE, et al. Impact of Antihypertensive Medication Changes after Renal Denervation among Different Patient Groups: SPYRAL HTN-ON MED. *Hypertension.* 2024;81:1095-1105.
37. Rodríguez-Leor O, Mahfoud F, Schmieder R, et al. Reducción de la presión arterial en pacientes de riesgo alto y muy alto tras la denervación renal: resultados a 36 meses del Registro Global Symplicity. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75(Supl 1):552.
38. Gijón-Conde T, Graciani A, Banegas JR. Resistant hypertension: demography and clinical characteristics in 6292 patients in a primary health care setting. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:270-276.
39. Instituto Nacional de Estadística. Update a personal income or spending with the overall CPI (CPI system base 2021) for complete annual periods. Disponible en: <https://www.ine.es/calcula/index.do?L=1>. Consultado 1 Sept 2022.
40. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Econ.* 2018;27:746-761.
41. Bress AP, Bellows BK, King JB, et al. Cost-effectiveness of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2017;377:745-755.
42. Marra C, Johnston K, Santschi V, Tsuyuki RT. Cost-effectiveness of pharmacist care for managing hypertension in Canada. *Can Pharm J (Ott).* 2017;150:184-197.
43. Moran AE, Odden MC, Thanataveerat A, et al. Cost-effectiveness of hypertension therapy according to 2014 guidelines. *N Engl J Med.* 2015;372:447-455.
44. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, 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;399:1401-1410.
45. Mahfoud F, Mancia G, Schmieder RE, et al. Cardiovascular risk reduction after renal denervation according to time in therapeutic systolic blood pressure range. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80:1871-1880.
46. Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPPLICITY HT-3 Trial. *Lancet.* 2022;400:1405-1416.