

Artículo Original – Tercer puesto Premio Juan Jacobo Muñoz

DENERVACIÓN RENAL PERCUTÁNEA PARA EL CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE: EXPERIENCIA INICIAL EN AMÉRICA LATINA

Juan Muñoz^{1,2,6}, Carlos A. Collet^{3,6}, Oscar Sánchez², Roberto Correa^{1,4}, Pedro Aguiar², Olga Azuaje^{2,5}, Julio Guerrero^{2,5}

1. Cardiólogo intervencionista adscrito a Sanitas Venezuela

2. Instituto Médico La Floresta

3. Clínica El Ávila

4. Centro Médico de Caracas

5. Cardiólogo adscrito a Sanitas Venezuela

6. Cardiovascular Research Center Caracas.

RESUMEN

Introducción: la hipertensión arterial sistémica (HAS) afecta a más de 1.200 millones de personas en el mundo y constituye uno de los factores de riesgos más importantes en la incidencia de infarto agudo del miocardio y accidentes cerebro vasculares. Sólo el 35% de los pacientes hipertensos tienen valores de presión arterial (PA) controlados con el uso de medicamentos anti-hipertensivos. Recientemente, la denervación renal percutánea (DRP) ha demostrado que disminuye significativamente los valores de PA en los pacientes con HAS resistente. **Objetivo:** determinar la reducción de PA en pacientes venezolanos con HAS resistente sometidos a DRP. **Métodos:** estudio prospectivo, de brazo único, observacional, multicéntrico, que incluye pacientes venezolanos con HAS resistente sometidos a DRP. El objetivo primario fue determinar la disminución de PA sistólica (PAS) en 30 días de seguimiento. El objetivo secundario fue determinar la ocurrencia de cualquier evento adverso relacionado con el procedimiento. **Resultados:** fueron incluidos los primeros 24 pacientes sometidos a DRP. La media de PA antes del procedimiento fue de 171/93 ± 15,5/11,3 mmHg, con media de uso de 4,1 ± 1,5 fármacos anti hipertensivos por paciente. La tasa de éxito fue de 96%, se aplicaron 11,1 ± 1,9 ablaciones por paciente. Se mostró una disminución media de 29 ± 21 mmHg (p=0.009) en la PAS 30 días después del procedimiento. No se reportó ninguna complicación asociada al procedimiento. **Conclusión:** el presente estudio mostró que el uso de la denervación renal percutánea, guiada por catéter Symplicity® como estrategia terapéutica, en pacientes con HAS resistente llevó a una disminución significativa de los valores de PA sistólica en el seguimiento de 30 días.

Palabras claves: hipertensión, riñón, simpatectomía, catéter, ablación

Correspondencia: munoz.juansimon@gmail.com

Fecha de recepción: 27 de junio de 2013

Fecha de aceptación: 13 de enero de 2014

PERCUTANEOUS RENAL DENERVATION TO CONTROL RESISTANT HIPERTENSION: INITIAL EXPERIENCE IN LATIN AMÉRICA

ABSTRACT

Background: systemic arterial hypertension affects over 1.2million people worldwide and represents one of the most important risk factor to acute myocardial infarct and stroke. Only 35% of hypertensive patients have controlled blood pressure levels. Percutaneous renal denervation (PRD) has shown to significantly decrease blood pressure levels in patients with resistant systemic hypertension. The aim of this study was to determine the reduction of blood pressure in Venezuelan patients with resistant hypertension undergoing PRD. **Methods:** prospective, single arm, observational, multicenter study including consecutive patients undergoing RSD. The primary endpoint was to assess systolic blood pressure levels at the 30-day follow-up. The secondary endpoint was to determine the presence of procedure-related adverse events. **Results:** the first 24 patients undergoing PRD were included. The average blood pressure prior the procedure was 171.6/93.2 ± 15.5/ 11.3 mmHg, with the use of 4.1 ± 1.5 antihypertensive drugs per patient. Success rate was 96%, and 11.1 ± 1.9 ablations were performed per patient. A systolic blood pressure decrease of 29 ± 21 mmHg (P = 0.009) was observed 30 days after the procedure. There were no procedure-related complications. **Conclusions:** the present study showed that the use of guided percutaneous renal denervation Symplicity ® catheter as a therapeutic strategy in patients with resistant hypertension resulted in the significant decrease in systolic blood pressure values at 30-day follow-up.

Key words: hypertension, kidney, sympathectomy, catheters, ablation

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial sistémica afecta a más de 1.200 millones de personas en el mundo, con una prevalencia de 28% en la población adulta (1,2). Las consecuencias de los daños progresivos de la HAS en los órganos blancos reducen la sobrevida de los pacientes, siendo responsable de la mitad de los eventos coronarios y cerebrovasculares (3,4).

El control adecuado de la hipertensión arterial sistémica disminuye la ocurrencia de eventos adversos; de hecho, la reducción de 5 mmHg en la presión arterial sistólica está asociado con disminución de 10% en el riesgo relativo de muerte por causas cerebrovasculares y síndrome coronario agudo. Por otro lado, el aumento de 20 mmHg de la PAS duplica el riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares (5).

Sólo el 35% de los pacientes hipertensos tiene valores de presión arterial dentro de las metas propuestas por las directrices (5), en la mayoría de los casos esto se debe a la inadecuada adhesión al tratamiento prescrito, tratamiento

sub-óptimo o causas secundarias de hipertensión arterial. Todavía permanecen alrededor de 10% de pacientes que a pesar del uso adecuado de 3 o más fármacos anti-hipertensivos no logran controlar los valores de presión arterial; este grupo de pacientes, denominado hipertensos resistentes, presentan alto riesgo para la ocurrencia de eventos adversos cardiovasculares (6).

En esta población de hipertensos resistentes, estudios utilizando microneurografía y medición de catecolaminas sanguíneas demostraron la participación del sistema nervioso simpático en la génesis y mantenimiento de la hipertensión arterial sistémica (7-9). La simpatectomía quirúrgica se mostró eficaz en la reducción de la presión arterial en los pacientes con hipertensión arterial sistémica resistente; sin embargo, esta técnica fue abandonada debido a las elevadas tasas de complicaciones asociadas (10-12). Recientemente, un enfoque menos invasivo denominado denervación renal percutánea, que consiste en colocar un catéter especial en el interior de las arterias renales y aplicar radiofrecuencia a nivel de la pared de la arteria renal,

ha demostrado disminución en el tono adrenérgico, en la liberación de norepinefrina y reducción de los valores de presión arterial (13).

La denervación renal percutánea guiada por catéter (Symplicity, Ardian Medtronic, USA) fue utilizada en pacientes mayoritariamente caucásicos con HR en los estudios clínicos Symplicity HTN-1 *-first-in-man-* y Symplicity HTN-2. Se observó una disminución significativa y sostenida de los valores de presión arterial sistólica (13,14). Últimamente este sistema se encuentra disponible en Venezuela para su uso comercial y se ha iniciado la experiencia con este procedimiento.

Este estudio tuvo como objetivo describir las características de los pacientes con hipertensión arterial resistentes, sometidos a denervación renal percutánea, así como evaluar la eficacia y seguridad del procedimiento en pacientes de nuestra práctica clínica diaria.

Sistema de denervación renal simpática percutánea

Los componentes del sistema de denervación renal percutánea son el catéter Symplicity® y el generador de radiofrecuencia.

El generador consiste en dos piezas: la consola y el pedal (Figura 1). El generador produce energía por radiofrecuencia siguiendo un algoritmo pre-establecido. Durante la aplicación de radiofrecuencia el voltaje, la temperatura y la impedancia del punto de aplicación en la arteria renal son continuamente monitorizados y controlados. El voltaje máximo es de 8 watts y genera energía con impedancias entre 20 y 500 ohms.

FIGURA 1. GENERADOR DE RADIOFRECUENCIA DEL SISTEMA SYMPPLICITY®



Autoría Dr. Juan Simón Muñoz

El **Catéter Symplicity®** compatible con 6 French (Fr) aplica energía por radiofrecuencia en la pared de la arteria renal. Está constituido por el manubrio y un segmento o extensión flexible de 108 cm de longitud, con el electrodo monopolar de platino en la punta con dos marcas radiopacas separadas 5 mm, unas de las otras. Por medio de la manipulación del manubrio es posible flexionar y/o rotar la punta del catéter para alcanzar el posicionamiento correcto para la aplicación de radiofrecuencia. (Figura 2)

FIGURA 2. CATÉTER DE DENERVACIÓN SIMPÁTICA RENAL PERCUTÁNEA SYMPPLICITY®



Autoría Dr. Juan Simón Muñoz

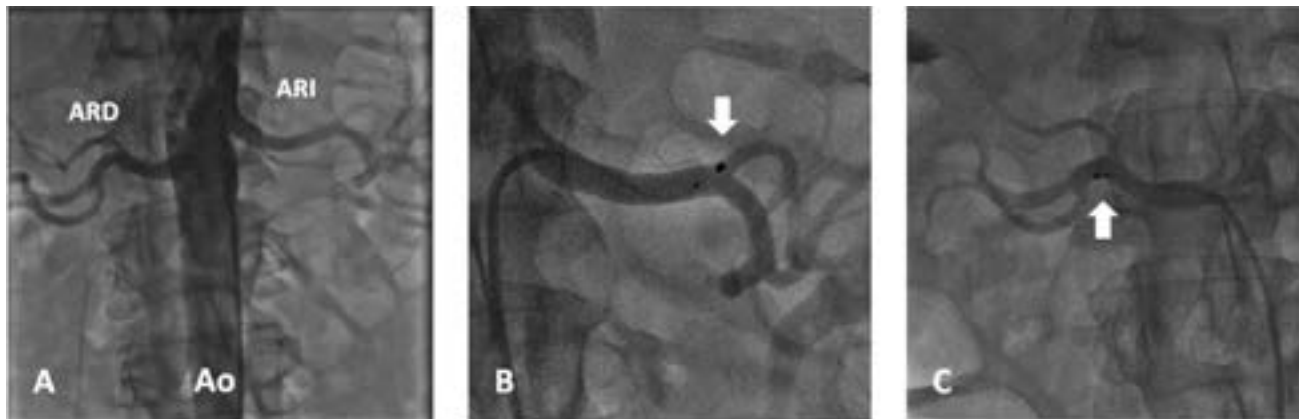
PROCEDIMIENTO

Para la evaluación de las arterias renales y la factibilidad técnica del procedimiento se realiza una aortografía abdominal por vía femoral. Posteriormente, se cateterizan selectivamente las arterias renales y se avanza el catéter Symplicity® dentro del vaso. Son aplicadas de cuatro a ocho ablaciones, de distal para proximal con separación de 5 mm de distancia entre cada una y 120 segundos de duración por ablación, en ambas arterias renales (Figura 3). Cada aplicación de radiofrecuencia tiene un máximo 8 Watts y las elevaciones de impedancia y temperatura son controladas por el sistema. Todos los pacientes son anticoagulados con heparina no fraccionada (70 μ /Kg hasta un tiempo de coagulación activada > 250seg) durante el procedimiento y analgesia con benzodiazepinas y opioides son recomendados para el control del dolor que produce cada ablación.

MÉTODOS

Estudio prospectivo, de brazo único, observacional y multicéntrico, incluyendo a todos los pacientes consecutivos con hipertensión arterial sistémica resistente sometidos a

FIGURA 3. PROCEDIMIENTO DE DENERVACIÓN RENAL PERCUTÁNEA



A) Aortografía abdominal identificando Aorta abdominal (Ao) y ambas arterias renales, arteria renal izquierda (ARI) y arteria renal derecha (ARD).

B) Arteria renal izquierda (diámetro=6.7 milímetros y longitud=53 milímetros) con catéter Symplicity® en su interior, posicionado en el punto más distal para la primera ablación (flecha blanca).

C) Arteria renal derecha (diámetro=6.2 milímetros y longitud=46 milímetros) con catéter Symplicity® en su interior, posicionado en el punto más distal para la primera ablación (flecha blanca).

denervación renal percutánea entre marzo y diciembre de 2012, en tres centros de Venezuela. El objetivo primario fue determinar la disminución de la presión arterial sistólica en 30 días de seguimiento. El objetivo secundario fue determinar la ocurrencia de cualquier evento adverso relacionado con el procedimiento.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con hipertensión arterial sistémica resistente, definida como presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg a pesar del uso adecuado de 3 o más fármacos anti-hipertensivos (siendo por lo menos uno diurético) o pacientes con uso de ≥ 4 medicamentos anti hipertensivos. Se recomendó evaluar la anatomía de las arterias renales antes del procedimiento con uso de Doppler de arterias renales y/o estudio de imágenes (tomografía computarizada o resonancia nuclear magnética) o aortografía.

Criterios de exclusión: se excluyeron pacientes con tasas de filtración glomerular ≤ 45 ml/min/1.73m² (calculado por la fórmula de Cockcroft-Gault) (15), arteria renal menor de 4 mm de diámetro, menores de 20 mm de longitud, intervenciones en las arterias renales previas, estenosis de la arteria renal, síndrome coronario agudo o accidente vascular cerebral en los últimos 6 meses.

El éxito del procedimiento fue definido como la ablación efectiva (cada una de 120 segundos de duración) en ambas arterias renales, sin complicaciones relacionadas al procedimiento.

El seguimiento clínico de los pacientes lo hicieron los respectivos médicos tratantes, los cuales fueron orientados a no modificar el tratamiento anti hipertensivo, si era clínicamente posible, en los primeros 30 días después del procedimiento y de reportar la media de 3 medidas de presión arterial de consultorio a los 30 días de seguimiento clínico, siguiendo lo recomendado por las directrices (5).

Este estudio fue realizado en conformidad con la declaración de Helsinki y los principios de las buenas prácticas clínicas, así como la evaluación y la aprobación de los comités de ética de investigación de cada institución vinculada al estudio. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes del procedimiento.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas son presentadas como media \pm desviación estándar y las cualitativas como frecuencias absolutas y porcentaje. Para la comparación de los grupos se utilizó el test *t* de Student. El valor de $p \leq 0.05$ fue considerado significativo. El análisis estadístico fue

realizado con el software SPSS versión 16.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

RESULTADOS

Para este análisis incluimos los primeros 24 pacientes con hipertensión arterial resistente sometidos a denervación renal percutánea. La media de edad fue de $57 \pm 11,9$ años, 54% (13) eran del sexo femenino y 50% (12) de raza no caucásicos. La media de presión arterial antes del procedimiento fue de $171/93 \pm 15,5/11,3$ mmHg, con media de uso de $4,1 \pm 1,5$ fármacos anti hipertensivos por paciente. (Tabla 1)

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES	
Variable	n=24
Edad, años	57±11,9
Sexo femenino, n,%	13(54)
Índice de masa corporal, Kg/m ²	30,2±4,8
Raza blanca (caucásico), n,%	12(50)
Diabetes mellitus, n,%	11(46)
Dislipidemia, n,%	12(50)
Tabaquismo, n,%	1(4)
Accidente Cerebro Vascular previo, n,%	3(13)
Clearance de creatinina, ml/min/1,73m ²	87±38
Presión arterial pre-procedimiento, mmHg	
Sistólica	171,6±15,5
Diastólica	93,2±11,3
Número de medicamentos por paciente	4,1±1,5
Medicaciones anti-hipertensivas, %	
IECA	17
Bloqueador del receptor de angiotensina II	80
Betabloqueador	80
Diurético	95
Bloqueador de los canales de calcio	50
Simpácolítico de acción central	30
Inhibidor de renina	5

Los valores son en media \pm desviación estándar o n (%). IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina

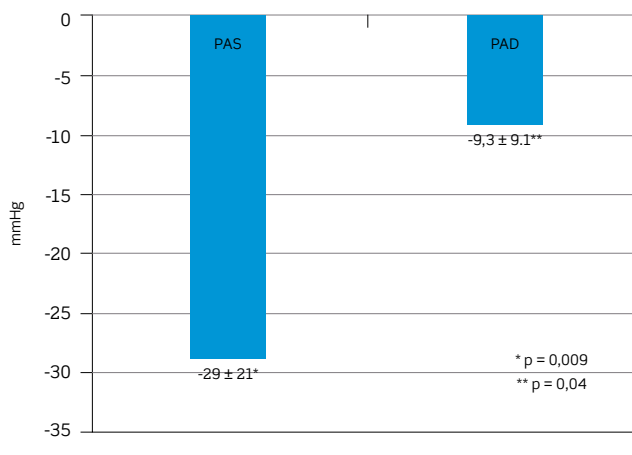
En relación a las características del procedimiento, la tasa de éxito fue de 96%, se aplicaron $11,1 \pm 1,9$ ablaciones por paciente, $5,7 \pm 1,3$ en la arteria renal derecha y $5,4 \pm 1,3$ en la arteria renal izquierda y la media de disminución de la impedancia fue de $15,2 \pm 1,9$ ohms. (Tabla 2)

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO	
Variable	n=24
Éxito, n,%	23(96)
Número de ablaciones por paciente	11,1±1,9
Número de ablaciones –arteria renal derecha	5,7±1,3
Número de ablaciones –arteria renal izquierda	5,5±2,8
Disminución de impedancia, ohms	15,2±1,9
Analgesia, %	
Morfina	20
Fentanil	90
Midazolam	50
Propofol	60

Los valores son en media \pm desviación estándar o n (%).

A los 30 días de seguimiento clínico post-denervación renal percutánea se observó una reducción significativa de la presión arterial sistólica de 29 ± 21 mmHg ($p = 0.009$) (Gráfica 1). En relación al objetivo secundario de seguridad no se reportó ninguna complicación asociada al procedimiento, fue bien tolerado por todos los pacientes y no hubo eventos adversos en el seguimiento de 30 días. El alta hospitalaria ocurrió en todos los pacientes en las primeras $24 \pm 1,5$ horas post-procedimiento. Dentro de la población evaluada, 80% obtuvo una disminución de por lo menos 10 mmHg en la presión arterial sistólica y 68% de los pacientes presentaron valores de presión arterial dentro de las metas propuestas por las directrices (5). A tres pacientes (13%) se les tuvo que suspender 2 de los 4 medicamentos anti hipertensivos antes de los 30 días post-procedimiento.

GRÁFICA 1. Disminución de la presión arterial sistólica (PAS) y de la presión arterial diastólica (PAD) 30 días después del procedimiento



Autoría Dr. Juan Simón Muñoz

DISCUSIÓN

En nuestra experiencia inicial, con el sistema de denervación simpática renal percutánea Symplicity® para el control de la hipertensión arterial sistémica resistente, observamos una disminución significativa de la presión arterial sistólica en el seguimiento clínico de 30 días. No se reportaron complicaciones relacionadas al procedimiento.

El estudio Symplicity HTN-1, de brazo único, que incluyó 45 pacientes sometidos a DRP mostró una reducción de 14 mmHg y 22 mmHg a los 30 días y 6 meses, respectivamente (13). El estudio Symplicity HTN-2 aleatorizó 106 pacientes con hipertensión arterial sistémica resistente; el grupo seleccionado para denervación renal percutánea presentaba media de presión arterial de 178/96 mmHg con uso de 5,2 drogas anti-hipertensivas. Seis meses después del procedimiento se observó una disminución significativa de 32 mmHg en el grupo de denervación renal percutánea en comparación con el grupo de tratamiento clínico (sólo medicamentos anti hipertensivos) (14). En el escenario de la práctica clínica en el mundo real, el registro Symplicity Venezuela (primer registro realizado en nuestra región) demostró una reducción de 34 mmHg a los 30 días de seguimiento (16). En nuestro grupo, la disminución de la presión arterial a los 30 días fue de 29 ± 21 mmHg, que es consistente con lo publicado en el Symplicity HTN-1 y HTN-2, se presenta en el registro Symplicity Venezuela (13,14,16).

Es importante que en nuestro estudio la mitad de los pacientes era de raza no caucásica, a diferencia de los estudios publicados Simplicity HTN-1 y HTN-2, donde la raza caucásica correspondía al 95% y 98%, respectivamente (13,14), sugiriéndonos que la raza no representa un predictor independiente de respuesta inadecuada a la denervación renal percutánea.

En relación a la seguridad, las tasas publicadas de complicaciones durante el procedimiento son bajas, debidas principalmente a la manipulación del catéter guía durante la cateterización de la arteria renal. En el estudio Symplicity HTN-1 de los 45 pacientes tratados, un paciente presentó una disección de la arteria renal durante la cateterización, sin necesidad de tratamiento adicional (13). En el Symplicity HTN-2 no se reportaron eventos adversos mayores y apenas un (1) paciente presentó dolor lumbar, el cual se resolvió espontáneamente después de 30 días, y en 13% de los casos se evidenció bradicardia durante el procedimiento revertida con el uso de atropina (14). En nuestra experiencia inicial no se observaron eventos adversos relacionados al procedimiento, en un solo caso no fue posible cateterizar la arteria renal debido a la presencia de una aorta abdominal extremadamente tortuosa.

La denervación renal percutánea ha demostrado beneficio adicional más allá de la disminución de la presión arterial. Brandt et al (17), demostraron una reducción significativa de la masa ventricular izquierda y mejoría en la función diastólica en el grupo de pacientes sometidos a denervación renal percutánea. Resulta interesante que tales hallazgos se mostraron independientes de la reducción de la presión arterial.

Mahfoud et al (18) evaluaron el efecto de la denervación renal percutánea en pacientes diabéticos; reportaron en 3 meses de seguimiento la disminución de glicemia en ayuna de $118 \pm 3,4$ mg/dl para $108 \pm 3,8$ mg/dl ($p = 0,039$), niveles de insulina de $20,8 \pm 3,0$ IU/ml para $9,3 \pm 2,5$ IU/ml ($p = 0,006$) y péptido-C de $5,3 \pm 0,6$ ng/ml para $3,0 \pm 0,9$ ng/ml ($p = 0,002$). Estos hallazgos sugieren que la denervación renal percutánea, además de disminuir la presión arterial, participa favorablemente en el control del metabolismo de la glicemia y la sensibilidad a la insulina. Actualmente se están evaluando nuevas aplicaciones de la denervación renal percutánea en otras entidades como

insuficiencia cardíaca, apnea del sueño, fibrilación auricular e hipertensión arterial pulmonar.

Limitaciones

Este estudio consistió en una serie inicial y consecutiva de casos de hipertensión arterial sistémica resistente, sometidos a denervación renal percutánea, con seguimiento clínico limitado a 30 días. Debido al número relativamente pequeño de pacientes evaluados, y por el diseño del estudio (no aleatorizado, sin grupo control), los resultados documentados aquí no deben ser extrapolados para la totalidad de los casos que cursan con esta afección. El seguimiento clínico de los pacientes fue realizado por sus respectivos médicos tratantes, los cuales fueron rigurosamente orientados a no modificar el tratamiento anti hipertensivo, los mismos notificaron oportunamente cuando tuvieron que hacer algún cambio dentro del primer mes post-procedimiento. Sin embargo, dicho seguimiento fue realizado utilizando como medida de cuantificación presórica la media de presión arterial de consultorio, siendo actualmente la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) de 24 horas el método con mejor correlación con daño de órganos blanco (19).

Aunque los resultados obtenidos en este grupo de pacientes no difirió con los de estudios más grandes y aleatorizados previamente publicados, no se puede afirmar que son clínicamente equivalentes, pues el tamaño de nuestra muestra hace inviable esta conclusión. Independientemente

de las afirmaciones anteriores, este registro nos permitió evaluar una experiencia clínica inicial satisfactoria, eficaz y segura con el uso de esta técnica. Los pacientes citados permanecen en seguimiento clínico y progresivamente son incorporados nuevos casos.

CONCLUSIÓN

El presente estudio mostró que el uso de la denervación renal percutánea guiada por catéter Symplicity® como estrategia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial sistémica resistente llevó a la disminución significativa de los valores de presión arterial sistólica en el seguimiento de 30 días.

CONFLICTO DE INTERESES

El doctor Carlos Collet es proctor y expositor de Medtronic (Minneapolis, Estados Unidos). Los demás autores declaran no tener conflicto de interés relacionado a este manuscrito.

DERECHOS DE AUTOR

Los autores del trabajo “Denervación renal percutánea para el control de la hipertensión arterial resistente: experiencia inicial en América Latina” transfieren a la Fundación Universitaria Sanitas y a la Revista Médica Sanitas los derechos patrimoniales de autor.

REFERENCIAS

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, Ford E, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation* 2009; 119(3): 480–6.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365(9455): 217–23.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Prospective Studies Collaboration. *Lancet*. 2002;360(9349):1903–13.
4. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1291–7.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42(6): 1206–52.
6. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117(25): e510–26.
7. DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11(2): 197–200.
8. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77(1): 75–197.
9. Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G, et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988; 11(1): 3–20.
10. Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases. *Lancet* 1953; 1(6757): 403–08.
11. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc* 1953; 152(16): 1501–04.
12. Evelyn KA, Singh MM, Chapman WP, Perera GA, Thaler H. Effect of thoracolumbar sympathectomy on the clinical course of primary (essential) hypertension. A ten-year study of 100 sympathectomized patients compared with individually matched, symptomatically treated control subjects. *Am J Med* 1960; 28: 188–221.
13. 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(9671): 1275–81.
14. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Böhm M, Sobotka PA for the SYMPLICITY HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The SYMPLICITY HTN-2 trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9756):1903–9.
15. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
16. Casal H, Collet C, Burger B; Beer N, Bellera V, Leon C, et al. Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension in the Real World Clinical Practice: Preliminary Results of the Symplicity Venezuela Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10 Suppl):E2055.
17. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M, et al. Renal Sympathetic Denervation Reduces Left Ventricular Hypertrophy and Improves Cardiac Function in Patients With Resistant Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(10):901-909.
18. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, et al. Effect of Renal Sympathetic Denervation on Glucose Metabolism in Patients With Resistant Hypertension: A Pilot Study. *Circulation*.2011;123(18):1940-6.
19. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96(1):308–315.