Rev Bras Cardiol Invasiva.
2013;21(4):390-5

Artículo de Revisión

Denervación Simpática Renal Percutánea

Fernando Luiz de Melo Bernardi[1], Wilton Francisco Gomes[2], André Gasparini Spadaro[3], Antônio Esteves Filho[4], Luiz Aparecido Bortolotto[5], Maurício Ibrahim Scanavacca[6], Pedro Alves Lemos[7]

RESUMEN

La Hipertención arterial sistémica (HAS) es una enfermedad de alta prevalencia y está comprobadamente relacionada a mayor riesgo de eventos cardiovasculares. A pesar de los grandes avances en el tratamiento farmacológico, una parcela considerable de los pacientes no obtiene un control efectivo de la enfermedad, mismo usando muchos fármacos y en dosis elevadas. La denervación simpática renal percutánea (DSRP) se viene mostrando una terapia promisora, con elevada seguridad y eficacia en estudios preliminares en pacientes con HAS resistente. El rol del sistema nervioso simpático en la fisiopatología de la HAS es bien conocido y constituye la base racional para la ablación de las fibras simpáticas, mediante la aplicación de radiofrecuencia por vía transluminal en las arterias renales. En los últimos años, resultados provenientes de algunas series de casos, estudios no controlados y un estudio randomizado multicéntrico, con número limitado de pacientes, mostraron caída significativa de los niveles tensionales en corto y mediano plazos. Esta revisión tuvo por objetivo reunir las evidencias críticas del uso de la DSRP en el control de la HAS resistente, así como también ver aspectos técnicos del procedimiento y perspectivas.

DESCRIPTORES: Hipertensión. Resistencia a medicamentos. Simpatectomía. Riñón. Revisión.

ABSTRACT

Percutaneous Sympathetic Renal Denervation

Arterial hypertension is a highly prevalent disease and is associated with increased cardiovascular risk. Despite great advances in drug therapy, a considerable number of patients do not have an effective control of the disease, despite the use of multiple drugs, usually in high doses. Renal sympathetic denervation (RSD) has proved to be a promising therapy, with high safety and efficacy in preliminary studies in patients with resistant hypertension. The role of sympathetic nervous system in the physiopathology of hypertension is well known and is the rationale for the ablation of sympathetic fibers by transluminal delivery of radiofrequency in the renal arteries. In the last few years, results from case series, non-controlled studies and one multicenter randomized trial with a limited number of patients have shown a significant decrease in short and mid-term blood pressure levels. The objective of this review was to gather evidence on the use of RSD in the control of resistant hypertension and describe technical aspects and perspectives of the procedure.

DESCRIPTORS: Hypertension. Drug resistance. Kidney. Review.

La Hipertensión arterial sistémica (HAS) es una enfermedad endémica en Brasil y en el mundo, siendo considerada el principal factor de riesgo modificable en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Estudios en populaciones en ciudades brasileñas en las últimas dos décadas indicaron prevalencia de HAS > 30%, con previsión de aumento debido al envejecimiento de la población.[1] El tratamiento de la HAS comprobadamente

[1] Residente del Servicio de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Instituto del Corazón del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.
[2] Residente del Servicio de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Instituto del Corazón del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.
[3] Residente del Servicio de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Instituto del Corazón del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.
[4] Cardiólogo asistente del Servicio de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Instituto del Corazón del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.
[5] Catedrático *Livre-docente*. Director del Servicio de Hipertensión del Instituto del Corazón del Hospital de las Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.
[6] Catedrático *Livre-docente*. Director de la Unidad Clínica de Arritmia y Marcapaso del Instituto del Corazón del Hospital de las Clínicas da Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.
[7] Catedrático *Livre-docente*. Director del Servicio de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Instituto del Corazón del Hospital de las Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo. São Paulo,SP, Brasil.

Correspondencia: Fernando Luiz de Melo Bernardi. Rua Joaquim Ferreira, 124, apto. 1.512, torre 1 - Água Branca - São Paulo, SP, Brasil - CEP 05033-080 - E-mail: ferber08@gmail.com

Recibido el: 30/9/2013 • Aceptado el: 30/11/2013

reduce el riesgo del desarrollo de enfermedades cardiovasculares y, a pesar del avance del conocimiento y del arsenal terapéutico, sigue siendo una enfermedad con bajas tasas de control.[2]

Muchas son las causas del control inadecuado de la HAS. Algunas de ellas son la mala adhesión a las modificaciones del estilo de vida y al tratamiento medicamentoso, errores de cotejo de la presión arterial (PA), síndrome del delantal blanco, uso de medicaciones que desarrollan o agravan la hipertensión y causas secundarias de HAS no diagnosticadas. Aun considerando esas posibles causas, un porcentaje de pacientes encuentra dificultades en el control de la presión, a pesar del uso de múltiples medicamentos. Tal condición es conocida como hipertensión resistente (HR).

La HR es definida como la condición en la cual la PA se mantiene por encima de las metas (> 140/90 mmHg) a pesar del uso de tres o más clases diferentes de antihipertensivos, incluyendo un diurético, en dosis optimizadas.[3] Datos epidemiológicos recientes han definido la prevalencia de la HR en aproximadamente 15% de los casos de HAS.[3] El control de la PA en estos pacientes es un gran desafío, exigiendo la combinación de múltiples drogas antihipertensivas y, aun así, muchas veces, no se logra el control adecuado. Ante este desafío, nuevas opciones terapéuticas intervencionistas vienen siendo estudiadas. Entre ellas la denervación simpática renal percutánea (DSRP), que ganó relevancia tras demostrar la reducción significativa de la PA en casos de HR.[4]

PAPEL DEL RIÑÓN Y DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

El sistema nervioso simpático (SNS) renal comprende una densa red de fibras eferentes posganglionicas originadas en el hipotálamo, que alcanzan los riñones por medio de los ganglios pre y paravertebrales (T10-T12). Las fibras aferentes emergen de la pelvis renal y ascienden al centro autonómico en el cerebro y al riñón contralateral, por las raíces de los ganglios dorsales ipsilaterales (T6-L4), permitiendo una regulación cruzada entre los riñones y el SNS. Tanto las fibras eferentes como las aferentes recorren el trayecto de las arterias renales a través de la capa adventicia del vaso.[5]

El SNS renal tiene un papel fundamental en la generación y perpetuación de la HAS primaria, especialmente en la población no mayor, por aportar significativamente al aumento del débito cardíaco y de la elasticidad vascular. Existen evidencias que sugieren la participación del SNS en esa población por demostración de elevados niveles plasmáticos y urinarios de norepinefrina, y por la mayor actividad de las neuronas simpáticas posganglionicas y de los receptores alfa-adrenérgicos periféricos.[6] Asimismo se viene demostrando la hiperactividad simpática en pacientes con hipertensión relacionada a la apnea del sueño, obesidad, diabetes *mellitus* y enfermedad renal crónica.[7-9]

Estudios experimentales demuestran activadad simpática renal elevada en pacientes con hipertensión primaria, constatada por la dosis de norepinefrina, liberada en el plasma por los nervios simpáticos renales.[10]

La actividad simpática eferente causa liberación de renina para los riñones, con subsecuente activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, llevando a la elevación de la PA, el aumento de la retención tubular de sodio y la reducción del flujo sanguíneo renal.[11,12]

La señalización eferente de los riñones para el SNS, estimulada por la reducción del flujo renal, genera aumento de la activación eferente simpática para los riñones, vasos y corazón, perpetuando el proceso.[13,14] La función de la terapia de DSRP es bloquear esa vía, atenuando la actuación del SNS en la HAS.

DENERVACIÓN SIMPÁTICA RENAL EN EL CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA RESISTENTE

La denervación del SNS se utiliza como terapia antihipertensiva hace más de 50 años, por medio de la cirugía de denervación toracolumbar no selectiva asociada, también denominada “esplancnicectomía toracolumbar”. Este procedimiento fue capaz de controlar la HAS y mejorar el cuadro clínico de un número significativo de pacientes, especialmente en los casos de hipertensión maligna, cuya mortalidad, en la época, era mayor a 50% en 5 años.[15] Sin embargo, los procedimientos tenían muchos efectos colaterales indeseables y, posteriormente, con el surgimiento de medicaciones antihipertensivas eficaces y seguras, y en razón de la complejidad y morbilidad del procedimiento de denervación simpática quirúrgica, esa modalidad terapéutica fue abandonada.

Basada en los mecanismos fisiopatológicos mencionados y con la evolución de la medicina intervencionista, la DSRP, por medio de la ablación por radiofrecuencia transluminal de las fibras simpáticas renales, viene siendo foco de las atenciones en el tratamiento de la HR. Uno de los primeros estudios prospectivos demostró reducción mediana de la PA sistólica de 27 mmHg y diastólica de 17 mmHg en 12 meses en pacientes con HR, no habiendo sido relatada ninguna complicación importante.[16,17]

TÉCNICA DE LA DENERVACIÓN SIMPÁTICA RENAL PERCUTÁNEA

El Symplicity® Renal Denervation System (Medtronic, Santa Rosa, Estados Unidos) es el dispositivo pionero en la DSRP y, por el momento, el sistema más probado en ensayos clínicos (Figura 1). Antes del inicio del procedimiento, se debe administrar heparina no fraccionada, con el objetivo de mantener el tiempo de coagulación activada (TCA) superior a 250 segundos. La técnica consiste en la inserción de un catéter guía por vía femoral compatible con introductor 6 F, seguida de la introducción de un catéter con emisión de energía por radiofrecuencia, con el objetivo de aplicar de cuatro a seis disparos, de dos minutos cada uno, en forma de espiral, del segmento más distal en dirección al

Rev Bras Cardiol Invasiva.
2013;21(4):390-5

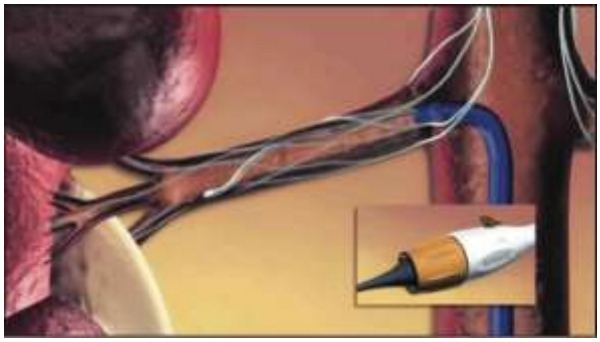

Figura 1. Symplicity® Renal Denervation System.

ostium de cada arteria renal. La punta del catéter debe estar en contacto con la pared de la arteria para causar una lesión térmica, la cual es predominantemente limitada a las fibras simpáticas localizadas en la adventicia, ya que son más sensibles al calor que los tejidos adyacentes. La impedancia de la punta del catéter en contacto con la arteria es medida en tiempo real, de tal forma que, cuando la temperatura del tejido se eleva durante cada aplicación, ocurre la reducción de la impedancia del sistema. Una reducción absoluta del 10% o más de la impedancia es un marcador de éxito de la ablación.[5]

El procedimiento se puede realizar con el paciente despierto, pero, en la mayor parte de los casos, son necesarias analgesia sistémica e sedación consciente, debido al dolor lumbar intenso durante la aplicación de la radiofrecuencia, siendo en algunos casos, incluso, necesario recurrir a sedación más profunda, con protección de las vías aéreas. Espasmo y edema de la pared arterial pueden ocurrir como consecuencia de la lesión térmica, evidenciados como irregularidades parietales en la angiografía (Figura 2), sin comprometimiento hemodinámico, ocurriendo frecuentemente la resolución espontánea luego del procedimiento.[18] La reversión inmediata puede intentarse con vasodilatadores intra arteriales, como nitroglicerina y verapamil. El uso de la vía radial ya fue relatado, con éxito.[19]

El estudio Symplicity HTN-2 es el único ensayo clínico controlado y randomizado publicado hasta la fecha, siendo la mayor evidencia clínica del uso de la DSRP en pacientes con HAS primaria resistente.[4] Este fue un estudio multicéntrico (incluyó a 24 centros de Europa, Australia y Nueva Zelanda) en que se randomizaron 106 pacientes adultos (entre 18 y 35 años) con HAS esencial y PA sistólica > 1 60 mmHg (o > 150 mmHg en diabéticos), contrastada en consultorio y en uso regular de por lo menos 3 clases de antihipertensivos. Se excluyeron individuos con intervención renal previa, con anatomía renal desfavorable (diámetro luminal < 4 mm, tamaño de la arteria renal < 20 mm o anomalías renales significativas), diabéticos tipo 1, insuficiencia renal con tasa de filtración glomerular < 45 mL/min, estenosis valvular grave e infarto agudo del miocardio, angina inestable o accidente vascular encefálico en los últimos 6 meses. Esos individuos

Figura 2. Espasmo e edema arterial após denervação simpática.

fueron randomizados para DSRP y para un grupo controlado sólo con medicación, tiendo como desenlace primario la reducción de la PA en 6 meses. Al fin del estudio, el grupo de intervención presentó una caída significativa de la PA contrastada en el consultorio en relación al grupo control (-33/-11 mmHg, P < 0,0005). La DSRP ocasionó una reducción ≥ 10 mmHg e ≥ 20 mmHg de la PA sistólica en 75 y 63% de los pacientes, respectivamente.

En el seguimiento de 12 meses, los pacientes del grupo intervención mantuvieron la reducción sustancial de la PA, sin nuevas complicaciones asociadas y sin empeoramiento de la función renal.[20] De los 51 pacientes del grupo control, tras los 6 meses iniciales, hubo *crossover* de 31 de ellos para la DSRP, los cuales también demostraron reducción significativa de la PA. Recientemente se presentaron los resultados de 3 años del estudio HTN-1, el más largo seguimiento clínico hasta el momento, habiéndose demostrado mantenimiento de los resultados de caída de la presión en la evolución de 3 años.[21]

En cuanto al perfil de seguridad del procedimiento, en el estudio Simplicity HTN-2, las complicaciones relacionadas a la DSRP fueron infrecuentes. Hubo un caso de pseudoaneurisma de arteria femoral, un caso de caída significativa de la PA en el posprocedimiento con necesidad de reducción de las drogas antihipertensivas, una internación prolongada para observación de parestesia de miembros inferiores, y un caso de dolor lumbar persistente con necesidad de analgesia y mejora después de 1 mes.

Durante el procedimiento, siete pacientes presentaron bradicardia. Una de las preocupaciones del estudio se refería a la posible desmejora de la función renal por alteración hemodinámica y de la autorregulación renal. Sin embargo, no

hubo diferencia entre los grupos en cuanto a la tasa de filtración glomerular y los niveles de cistatina C. La aplicación de la terapia de DSRP en pacientes con grado más avanzado de insuficiencia renal crónica se probó en un estudio piloto,[22] en el cual se analizaron 15 pacientes, con tasa de filtración glomerular mediana de 31 mL/min y HR. Tras seguimiento de 12 meses, hubo significativa reducción de la PA, sin comprometimiento de la función renal.

Con los resultados presentados por los estudios Simplicity HTN-1 (fases 1 y 2) y Simplicity HTN-2 (fase 3), en 2010, el dispositivo Symplicity® para DSRP fue aprobado para uso clínico en Europa (CE Marking). Actualmente, otros cuatro dispositivos fueron aprobados en territorio europeo. Ellos son: EnligHTN® Renal Denervation System, de St. Jude Medical (St. Paul, Estados Unidos); Vessixs V2® Renal Denervation System, de Boston Scientific Corporation (Natick, Estados Unidos); OneShot® System, de Covidien (Mansfield, Estados Unidos); y Paradise® System, de ReCor Medicai (Menlo Park, Estados UnidosJ. En Brasil, solamente el catéter Simplicity fue aprobado por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), pero todavía aguarda aprobación de su generador. Ninguno de los sistemas obtuvo aprobación del *Food and Drug Administration* (FDA) hasta la fecha, siendo aguardado el estudio Simplicity HTN-3, que incluyó un procedimiento placebo para comparación.

La utilización de catéteres de radiofrecuencia de punta irrigada, designados para ablación de arritmias cardíacas, están siendo probados como alternativa a los catéteres específicos para DSRP, con resultados positivos en estudios preliminares.[23,24]

INDICACIÓN DE LA DENERVACIÓN SIMPÁTICA RENAL PERCUTÁNEA

El tratamiento de la HR con la DSRP se viene mostrando una buena alternativa a la terapia medicamentosa exclusiva. A pesar de los resultados positivos y promisores de los estudios Simplicity y de su aprobación en Europa, algunas consideraciones deben hacerse antes de su indicación clínica. Como ya se mencionó, hasta el presente momento sólo hay un ensayo clínico randomizado y controlado, cuyo desenlace primario no incluyó eventos clínicos, el número de pacientes no fue expresivo, el grupo control no fue sometido a ningún otro tratamiento adicional y el estudio no fue doble ciego. Además, aun no hay seguimiento en largo plazo para asegurar eficacia y seguridad de esa terapia por un periodo más largo. Es posible que, con el paso del tiempo, haya una regeneración de las fibras simpáticas renales,[25] hecho ya descripto en injertos renales transplantados, lo que atenuaría los efectos a largo plazo de la DSRP. Con el aumento del número de casos, nuevas complicaciones aun no observadas en estudios iniciales pueden surgir. Hay relato de casos de estenosis de arteria renal pos DSRP,[26] posiblemente lesión térmica de la radiofrecuencia, con consecuente cicatrización y reducción luminal del vaso.

No todos los pacientes sometidos a DSRP presentaron reducción significativa de la PA. Son necesarios nuevos estudios para intentar identificar marcadores de buena respuesta al procedimiento y evitar exposición de los individuos que no se beneficiarán con un procedimiento invasivo.

En el estudio Simplicity HTN-2, se observó que la reducción de la PA del grupo intervención fue menos expresiva en el monitoreo ambulatorio de presión (MAPA) en 24 horas que en las mediciones hechas en consultas médicas. Esa es otra cuestión que tiene que ser mejor aclarada.

Mucho se debate sobre la definición de HR y, a pesar de la dificultad en su control, en una buena parte de los casos es posible reducir los niveles presóricos con asociación de una cuarta o de más drogas. Algunos estudios han demostrado reducción significativa de la PA en los casos de HR con la asociación de espironolactona.[27,28] Sin embargo, el aumento del número de drogas prescritas aumenta el riesgo de eventos adversos y dificulta la adhesión medicamentosa – una de las principales causas de falla del tratamiento de la HAS. De este modo, la DSRP puede eventualmente ser considerada una opción para los casos en que hay dificultad de adhesión a la terapia con múltiples drogas.

Considerando los hechos relatados, la Sociedad Europea de Hipertensión publicó un posicionamiento referente a la indicación apropiada de la DSRP (Tabla 1).[29]

SEGUIMIENTO POSDENERVACIÓN SIMPÁTICA RENAL PERCUTÁNEA

No hay, todavía, consenso en cuanto a los cuidados de los pacientes sometidos a la DSRP. El uso de doble antiagregación plaquetaria, con aspirina y clopidogrel, por un periodo corto, puede ser benéfico en la reducción de eventos trombóticos.[30] Inicialmente, el paciente debe ser visto mensualmente para reevaluaciones de la PA y ajuste de las medicaciones antihipertensivas. La evaluación rutinaria con exámenes de imagen de las arterias renales, a fin de rastrear posibles complicaciones del procedimiento, especialmente estenosis, aun es controvertida. Parece ser razonable realizar ultrasonografía con Doppler de las arterias renales a los 6 meses.[17] Otros métodos, como la angioresonancia y la angiotomografía son alternativas posibles.

PERSPECTIVAS

El futuro de la DSRP parece promisor tanto para el tratamiento de formas más resistentes de HAS como para algunas situaciones clínicas específicas. Nuevas opciones terapéuticas son siempre bienvenidas ante una enfermedad de gran prevalencia e impacto en la población como es la

causada pela lesão vascular da artéria renal submetida à

TABLA 1
Recomendaciones para indicar denervación simpática renal percutánea (DSRP) en la hipertensión resistente (HR)

Primer paso	Confirmar HR y alejar las siguientes situaciones:	Hipertensión pseudoresistente con monitoreo ambulatorio de la presión arterial y monitoreo residencial de la presión arterial Hipertensión arterial secundaria. Causas que mantienen la hipertensión arterial elevada que puedan corregirse, como apnea del sueño, obesidad severa, uso de medicaciones que eleven la presión arterial y elevada ingesta de sal
Segundo paso	Optimizar la terapia antihipertensiva con por lo menos tres clases de fármacos, siendo uno diurético, en dosis máximas toleradas, considerar la asociación de antagonistas de la aldosterona (con vigencia de la función renal e hipercalemia) y evaluar la respuesta con el monitoreo ambulatorio de la presión arterial	
Tercer paso	Evaluar recomendaciones del procedimiento:	Riñón único, arteria renal con diámetro < 4,0 mm o tamaño < 20 mm, arterias renales múltiples, estenosis significativa, intervenciones previas como angioplastia de la arteria renal Tasa de filtración glomerular estimada < 45 mL/min/1,73m^2
Recomendaciones generales		Realizar el procedimiento en centros de excelencia en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica Utilizar dispositivos que hayan demostrado eficacia y seguridad en estudios clínicos

HAS. Nuevas técnicas de denervación renal por crioablación, denervación inducida por ultrasonografía, aplicación de drogas neurotóxicas locales y nuevos catéteres de radiofrecuencia están en instancias de desarrollo y investigación.[31] Recientemente se publicó un estudio de seguridad y eficacia, con resultados positivos del catéter de radiofrecuencia con múltiples electrodos *(EnligHTN® Renal Denervation System,* Figura 3), los cuales se quedan geométricamente posicionados para reducir la necesidad de manipulación del catéter dentro de la arteria renal y, consecuentemente, el riesgo de complicaciones.[32] Con el avance tecnológico y a partir de nuevos estudios hay clara tendencia a elevarse la eficacia y seguridad del procedimiento, lo que ampliará su indicación.

Figura 3. EnligHTN® Renal Denervation System.

El hecho de que el sistema simpático tiene participación directa en la fisiopatología de otras enfermedades hace que surjan nuevas posibilidades de la aplicación de la DSRP. Se ha demostrado mejora del control de glucemia y reducción de la resistencia a la insulina en individuos con disturbios del metabolismo de la glucosa si son sometidos a la DSRP.[33] El uso de la DSRP en pacientes con insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas y apnea del sueño también viene siendo blanco de investigación.[34,37]

CONCLUSIONES

La denervación simpática renal percutánea es una nueva modalidad terapéutica invasiva, cuyos resultados iniciales demuestran reducción significativa de la presión arterial en pacientes con hipertensión resistente. El procedimiento se ha mostrado seguro y de baja complejidad. A pesar de esos resultados promisores, se trata de una terapia nueva, con seguimiento en largo plazo limitado y cuya evidencia clínica es aun escaza; por lo tanto, su indicación debe ser juiciosa. Además del tratamiento de la hipertensión resistente, otras enfermedades pueden beneficiarse de la terapia con denervación simpática renal percutánea, como la insuficiencia cardíaca, arritmias, apnea del sueño y enfermedades metabólicas. Actualmente, hay diversas líneas de investigación y estudios en curso en esas áreas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no haber conflicto de intereses relacionados a este manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol. 2010; 95(1 Supl.1):1-51.

2. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. J Hypertens. 2009;27(5):963-75.
3. 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. Hypertension. 2008;51(6):1403-19.
4. Simplicity HTN-2 Investigators; Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. Lancet. 201 0;376(9756):1 903-9.
5. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Thackray S, Cleland JG, Bhatt DL, et al. Renal sympathetic denervation therapy for resistant hypertension: a contemporary synopsis and future implications. Circ Cardiovasc Interv. 201 3;6(2)1 84-97.
6. Victor RG, Shafiq MM. Sympathetic neural mechanisms in human hypertension. Curr Hypertens Rep. 2008;10(3):241-7.
7. Hering D, Esler MD, Schaich MP. Chronic kidney disease: role of sympathetic nervous system activation and potential benefits of renal denervation. EuroIntervention. 2013;9 Suppl R:R127-35.
8. Mahfoud F, Ewen S, Ukena C, Linz D, Sobotka PA, Cremers B, et al. Expanding the indication spectrum: renal denervation in diabetes. EuroIntervention. 2013;9 Suppl R:R117-21.
9. Witkowski A, Kadziela J. Obstructive sleep apnoea, resistant hypertension and renal denervation. EuroIntervention. 2013; 9 Suppl R:R105-9.
10. 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. Hy-pertension.1988;11 (1):3-20.
11. Bell-Reuss E, Trevino DL, Gottschalk CW. Effect of renal sympathetic nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption. J Clin Invest. 1976;57(4):1104-7.
12. Kirchheim H, Ehmke H, Persson P. Sympathetic modulation of renal hemodynamics, renin release and sodium excretion. Klin Wochenschr. 1989;67(1 7):858-64.
13. StellaA, Zanchetti A. Functional role of renal afferents. Physiol Rev. 1991;71(3):659-82.
14. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. Physiol Rev. 1997;77(1):75-197.
15. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essentia hypertension: results in 1,266 cases. JAMA. 1953;152(1 6):1501-4.
16. 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.
17. Investigators Symplicity HTN-1; Krum H, Barman N, Schlaich M, Sobotka P, Esler M, Mahfoud F, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. Hypertension. 2011;57(5):911-7.
18. Lüscher TF, Landmesser U, Wolfrum M, Noll G, Sudano I. Renal sympathetic denervation. In: Eeckhout E, Serruys PW, Wijns W, Vahanian A, Van Sambeek M, De Palma R. Percutaneous interventional cardiovascular medicine. The PCR-EAPC textbook. Toulouse: EuroPCR Publishing; 2012.
1 9. Araújo Gonçalves P, Teles RC, Raposo L. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension performed by radia access. J Invasive Cardiol. 201 3;25(3):147-9.
20. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Bohm M, Sobotka PA; Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. Circulation. 2012;126(25):2978-82.
21. United States. Medtronic. Medtronic presents final three-year data from Symplicity HTN-1 showing significant and sustained drops in blood pressure after treatment with the Sym-plicity(TM) Renal Denervation System [Internet]. Minneapolis, MN; 2013 [cited 2013 Sept 03]. Available from: http://news-room.medtronic.com/phoenix.zhtm l ?c=251 324&p=i rol-news Article&ID=1 8511 93&highlight=
22. Hering D, Mahfoud F, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Lambert EA, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. J Am Soc Nephrol. 2012;23(7):1250-7.
23. Staico R, Armaganijan L, Dietrich C, Abizaid A, Moreira D, Lopes R. Ablação da atividade simpática renal com cateter de ponta irrigada: uma opção atraente?. Rev Bras Cardio nvasiva. 201 3;21 (1):7-12.
24. Ahmed H, Neuzil P, Skoda J, Petru J, Sediva L, Schejbalova M, et al. Renal sympathetic denervation using an irrigated radiofrequency ablation catheter for the management of drug-resistant hypertension. JACCCardiovasc Interv. 2012;5(7):758-65.
25. Gazdar AF, Dammin GJ. Neural degeneration and regeneration in human renaltransplants. N Engl J Med. 1 970;283(5):222-4.
26. Kaltenbach B, Id D, Franke JC, Sievert H, Hennersdorf M, Maier J, et al. Renal artery stenosis after renal sympathetic denervation. J Am Coll Cardiol. 2012;60(25):2694-5.
27. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlof B, Sever PS, Wede H, et al.; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. Hypertension. 2007;49(4):839-45.
28. Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M, Navratil K, Plasek J, Jarkovsky J, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hyperten- sion (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Hypertension. 2011; 57(6):1 069-75.
29. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Maneia G, Narkiewicz K, et al. ESH position paper: renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. J Hypertens. 2012;30(5):837-41.
30. Cook S, Goy JJ, Togni M. Optical coherence tomography findings in renal denervation. Eur Heart J. 2012;33(22):2992.
31. United State. National Institutes of Health. Clinical Trials Gov. Safety and Efficacy Study of Renal Artery Ablation in Resistant Hypertension Patients (EnligHTN I)). NCT01438229, Oct 2012.
32. Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, Sinhal A, Chew DP, Meredith IT, et al. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnligH TN I trial. Eur Heart J. 201 3;34(28):21 32-40.
33. 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(1 8):1 940-6.
34. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, Barron AJ, Unsworth B, Mayet J, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. Int J Cardiol. 2013;1 62(3):1 89-92.
35. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. J Am Coll Cardiol. 2012;60(1 3):11 63-70.
36. Linz D, Mahfoud F, Schotten U, Ukena C, Neuberger HR, Wirth K, et al. Renal sympathetic denervation suppresses postapneic blood pressure rises and atrial fibrillation in a model for sleep apnea. Hypertension. 2012;60(1):1 72-8.
37. Egan BM. Renal sympathetic denervation: a novel intervention for resistant hypertension, insulin resistance, and sleep apnea. Hypertension. 2011;58(4):542-3.