

## Artigo Original

# Denervación Simpática Renal para el Control de la Hipertensión Arterial Resistente

Carlos Adolfo Collet<sup>1</sup>, Juan Simon Muñoz<sup>2</sup>, Oscar Sanchez<sup>3</sup>, Roberto Correa<sup>4</sup>, Pedro Aguiar<sup>5</sup>, Rosalin Vasquez<sup>6</sup>, Alejandro Sanchez<sup>7</sup>, Hector Marcano<sup>8</sup>, Olga Azuaje<sup>9</sup>, Maritza Duran<sup>10</sup>, Julio Guerrero<sup>11</sup>, Guilherme F. Attizzani<sup>12</sup>, Carlos Dávila<sup>13</sup>, Francisco Tortoledo<sup>14</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La hipertensión arterial sistémica afecta a más de 1,2 millones de personas en todo el mundo. Sólo el 35% de los pacientes hipertensos tienen valores de presión arterial controlados. Recientemente la denervación simpática renal (DSR) ha demostrado disminuir significativamente los valores de presión arterial en pacientes con hipertensión arterial sistémica resistente. **Métodos:** Estudio prospectivo, sin casos control, observacional y multicéntrico, que incluyó pacientes consecutivos sometidos a DSR. El objetivo principal fue evaluar los niveles de presión arterial sistólica a los 30 días de seguimiento. El objetivo secundario fue determinar la ocurrencia de cualquier evento adverso relacionado con el procedimiento. **Resultados:** Se incluyeron los primeros 20 pacientes sometidos a DSR. La presión arterial media antes del procedimiento fue  $171,6/93,2 \pm 15,5/11,3$  mmHg con uso promedio de  $4,1 \pm 1,5$  fármacos antihipertensivos por paciente. La tasa de éxito fue de 95%, siendo aplicadas  $11,1 \pm 1,9$  ablaciones por paciente. Se observó una disminución promedio de  $29 \pm 21$  mmHg ( $p=0,009$ ) en la presión arterial sistólica 30 días después del procedimiento. No hubo complicaciones relacionadas con el procedimiento. **Conclusiones:** La DSR por catéter en pacientes de la práctica clínica diaria disminuyó significativamente los valores de presión arterial. En nuestra experiencia, la DSR demostró ser factible y segura.

**DESCRIPTORES.** Hipertensión. Riñones. Simpatectomía. Catéteres.

### ABSTRACT

#### Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Resistant Hypertension

**Background:** Systemic arterial hypertension affects over 1.2 million people worldwide. Only 35% of hypertensive patients have controlled blood pressure levels. Renal sympathetic denervation (RSD) has shown to significantly decrease blood pressure levels in patients with resistant systemic hypertension. **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 20 patients undergoing RSD were included. The average blood pressure prior the procedure was  $171.6/93.2 \pm 15.5/11.3$  mmHg, with the use of  $4.1 \pm 1.5$  antihypertensive drugs per patient. Success rate was 95%, and  $11.1 \pm 1.9$  ablations were performed per patient. A systolic blood pressure decrease of  $29 \pm 21$  mmHg ( $P = 0.009$ ) was observed 30 days after the procedure. There were no procedure-related complications. **Conclusions:** Catheter-based RSD in daily clinical practice patients significantly decreased blood pressure levels. In our experience, RSD proved to be feasible and safe.

**DESCRIPTORS:** Hypertension. Kidney. Sympathectomy. Catheters.

<sup>1</sup> Médico cardiólogo intervencionista, director del Centro de Investigación Cardiovascular Data Center Caracas. Caracas, Venezuela.

<sup>2</sup> Cardiólogo intervencionista Médico, director del Centro de Investigación Cardiovascular de Caracas. Caracas, Venezuela.

<sup>3</sup> Médico cardiólogo intervencionista del Servicio de Cardiología Invasiva del Medico La Floresta. Caracas, Venezuela.

<sup>4</sup> Médico cardiólogo intervencionista Servicio de Cardiología Invasiva del Centro Médico de Caracas. Caracas, Venezuela.

<sup>5</sup> Médico cardiólogo intervencionista del Servicio de Cardiología Invasiva del Medico La Floresta. Caracas, Venezuela.

<sup>6</sup> Médico cardiólogo de la Clínica El Ávila. Caracas, Venezuela.

<sup>7</sup> Médico cardiólogo intervencionista del Servicio de Cardiología Invasiva del Instituto Médico La Floresta. Caracas, Venezuela.

<sup>8</sup> Médico cardiólogo de la Clínica El Ávila. Caracas, Venezuela.

<sup>9</sup> Médico cardiólogo del Instituto Médico La Floresta. Caracas, Venezuela.

<sup>10</sup> Médico cardiólogo de la Clínica El Ávila. Caracas, Venezuela.

<sup>11</sup> Médico cardiólogo del Instituto Médico La Floresta. Caracas, Venezuela.

<sup>12</sup> Médico cardiólogo intervencionista, residente de intervenciones Estructurales Ferrarotto Hospital de la Universidad de Catania. Catania, Italia.

<sup>13</sup> Cardiólogo intervencionista Médico, director del departamento de cardiología invasiva Clínica El Ávila. Caracas, Venezuela.

<sup>14</sup> Cardiólogo intervencionista Médico, director del departamento de cardiología invasiva Medico La Floresta. Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Carlos Adolfo Collet. Clínica El Ávila - Avenida San Juan Bosco, Piso 6 - Caracas, Venezuela - CEP 1082  
E-mail: [carloscollet@gmail.com](mailto:carloscollet@gmail.com)

La hipertensión arterial sistémica afecta a más de 1,2 millones de personas en todo el mundo, con una prevalencia de 28% en la población adulta. Las consecuencias y los daños progresivos de la hipertensión arterial sistémica en los órganos diana reducen la supervivencia de los pacientes, siendo responsables por la mitad de los eventos coronarios y cerebrovasculares.<sup>3,4</sup>

El control adecuado de la hipertensión arterial sistémica reduce la aparición de eventos adversos. Una reducción de 5 mmHg en la presión arterial sistólica se asocia con reducción del 10% en el riesgo relativo de muerte por causas cerebrovasculares y síndrome coronario agudo. Por otro lado, el aumento de 20 mmHg en la presión arterial sistólica duplica el riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares.<sup>5</sup> Sin embargo, sólo el 35% de los pacientes hipertensos tienen valores de presión arterial que están dentro de las metas propuestas por las directrices<sup>5</sup>, en la mayoría de los casos por mala adherencia al tratamiento prescrito, tratamiento sub óptimo o causas secundarias de hipertensión arterial sistémica. Sin embargo, aproximadamente el 10% de los pacientes que usan tres o más fármacos antihipertensivos apropiados no logra controlar los valores de presión arterial; ese grupo de pacientes, llamado hipertensos resistentes, tiene un alto riesgo de presentar eventos adversos cardiovasculares.<sup>6</sup>

En la población de pacientes con hipertensión resistente, estudios utilizando microneurografía y medición de catecolaminas sanguíneas demostraron la participación del sistema nervioso simpático en la génesis y el mantenimiento de la hipertensión arterial sistémica.<sup>7-9</sup> La simpatectomía quirúrgica mostró ser eficaz en la reducción de la presión arterial en pacientes con hipertensión arterial sistémica resistente, sin embargo, esta técnica fue abandonada a causa de las altas tasas de complicaciones.<sup>10-12</sup> Más recientemente, un enfoque menos invasivo con denervación renal simpática renal percutánea, realizada con aplicación de radiofrecuencia en la pared de la arteria renal, ha demostrado disminuir el tono adrenérgico, la liberación de norepinefrina y la presión arterial.<sup>13</sup> La denervación simpática renal guiada por catéter (Symplicity®, Ardian Medtronic, Minneapolis, EE.UU.) se probó en los ensayos clínicos Symplicity HTN-1-*first-in-man* y Symplicity HTN-2, observándose una disminución significativa y sostenida de los valores de presión arterial sistólica.<sup>13,14</sup> Recientemente, este sistema se encuentra disponible para uso clínico en Venezuela, iniciándose así nuestra experiencia con el procedimiento.

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

## MÉTODOS

### Sistema de denervación simpática renal

Los componentes del sistema de denervación simpática renal 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 preestablecido. 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 W y genera energía con impedancias entre 20 ohm y 500 ohm. El catéter Symplicity®, compatible con 6 Fr, aplica energía por radiofrecuencia en la pared de la arteria renal. Se compone de un manubrio y una parte flexible, de 108 cm de largo, con un electrodo monopolar de platino en su extremo, con dos marcadores radiopacos separados 5 mm uno del otro. A través de la manipulación del manubrio se puede flexionar y/o girar la punta del catéter para lograr el posicionamiento adecuado para la aplicación de la radiofrecuencia (Figura 2).

### Procedimiento

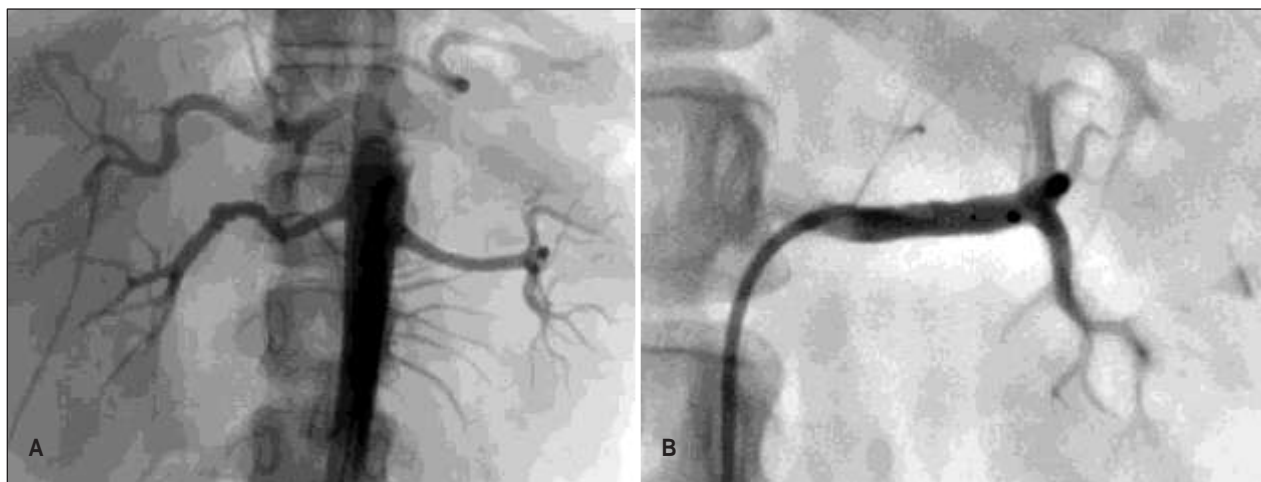
Para la evaluación de las arterias renales y la factibilidad técnica del procedimiento se realizó una aortografía abdominal vía femoral. Posteriormente, las arterias renales se cateterizaron selectivamente, y se avanzó el catéter Symplicity® dentro del vaso. Se aplicaron de 4 a 8 ablaciones desde la porción distal a la proximal con intervalos de 5 mm entre cada una y de 120 segundos de duración, en ambas arterias renales (Figura 3). Cada aplicación de -



Figura 1. Generador de radiofrecuencia del sistema Symplicity.



Figura 2. Catéter Symplicity®.



**Figura 3.** Procedimiento de denervación simpática renal. En A, aortografía abdominal que muestra la viabilidad anatómica del procedimiento. En B, la arteria renal izquierda con el catéter Symplicity® colocado en el punto de la primera ablación.

radiofrecuencia tiene un máximo de 8 W, y las elevaciones de impedancia y temperatura son controladas por el sistema para evitar la lesión tisular inducida por el sobrecalentamiento. Todos los pacientes fueron anticoagulados con heparina no fraccionada (70 U/kg hasta obtener un tiempo de coagulación activado >250 segundos) durante el procedimiento, y recibieron analgesia con opiáceos y benzodiacepinas para el control del dolor.

#### Diseño del estudio

Estudio prospectivo, no controlado, multicéntrico y observacional, que incluyó pacientes consecutivos sometidos a denervación simpática renal entre Marzo y Diciembre de 2012 en tres centros de Venezuela. El objetivo primario fue determinar la disminución de la presión arterial sistólica a los 30 días de seguimiento. El objetivo secundario fue determinar la ocurrencia de cualquier evento adverso relacionado con el procedimiento.

Los criterios de inclusión de pacientes fueron: edad >18 años, con hipertensión arterial sistémica resistente definida como una presión arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg, a pesar del uso apropiado de 3 o más fármacos antihipertensivos (con al menos un diurético) o pacientes que recibiendo  $\geq 4$  medicamentos antihipertensivos. Se recomendó evaluar la anatomía de las arterias renales antes del procedimiento con eco Doppler arterial, otros estudios de imágenes (tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear) o aortografía.

Se excluyeron pacientes con tasas de filtración glomerular  $\leq 45$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (calculado por la fórmula de Cockcroft-Gault),<sup>15</sup> arteria renal <4 mm de diámetro y <20 mm de longitud, intervenciones previas en las arterias renales, estenosis de la arteria renal, síndrome coronario agudo o accidente cerebrovascular <6 meses. El éxito del procedimiento se definió como la realización del procedimiento en ambas arterias renales sin complicaciones relacionadas al procedimiento.

El seguimiento de los pacientes fue realizado por sus médicos tratantes, quienes fueron orientados para no modificar el tratamiento antihipertensivo, siempre que -

posible clínicamente, dentro de los 30 días siguientes al procedimiento y reportar la media de 3 medidas de presión arterial en el consultorio a los 30 días de seguimiento, siguiendo las recomendaciones de las directrices.<sup>5</sup>

Este estudio se realizó en conformidad con la Declaración de Helsinki y los principios de la buena práctica clínica. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes del procedimiento.

#### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar y las cualitativas como porcentajes. Para comparar las variables cuantitativas se utilizó la prueba *t* de Student. El valor de  $P \leq 0,05$  se consideró significativo. El análisis estadístico fue realizado con el software SPSS versión 16.0 (SPSS Inc., Chicago, EE.UU.).

#### RESULTADOS

Para este análisis, se incluyeron los primeros 20 pacientes sometidos a denervación simpática renal. La edad media fue de  $56 \pm 12,1$  años, 55% eran de sexo femenino y 55% de raza blanca. La presión arterial antes del procedimiento fue de  $171,6/93,2 \pm 15,5/11,3$  mmHg, utilizando  $4,1 \pm 1,5$  fármacos antihipertensivos por paciente (Tabla 1).

En relación a las características del procedimiento, la tasa de éxito fue del 95%, siendo aplicadas  $11,1 \pm 1,9$  ablaciones por paciente,  $5,7 \pm 1,3$  en la arteria renal derecha y  $5,5 \pm 2,8$  en la arteria renal izquierda, y la disminución promedio en la impedancia fue de  $15,2 \pm 1,9$  ohm (Tabla 2).

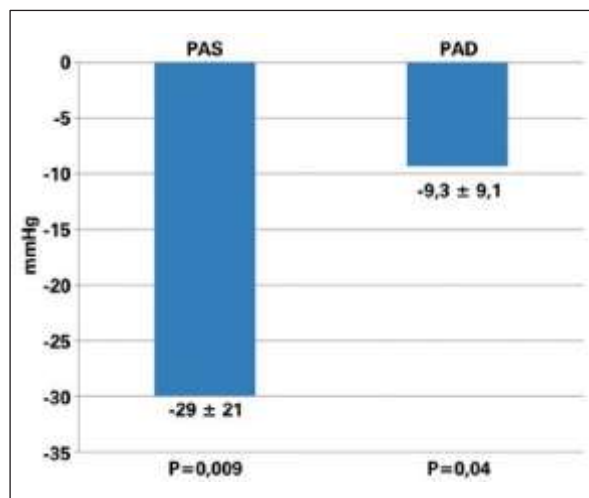
En relación al objetivo primario, se observó una reducción en el  $29 \pm 21$  mmHg ( $P=0,009$ ) en la presión arterial sistólica 30 días después del procedimiento (Figura 4). En cuanto al objetivo secundario de seguridad, no hubo complicaciones relacionadas con el procedimiento ni eventos adversos en el seguimiento de 30 días. De la población estudiada, 80% presentó disminución de al menos 10 mmHg en la presión arterial sistólica y 68% presentó valores de presión arterial dentro de las metas propuestas por las directrices.<sup>5</sup>

**TABLA 1**  
Características clínicas basales

Variable	n = 20
Edad, años	56 ± 12,1
Sexo femenino, %	55
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	30,2 ± 4,8
Raza blanca, %	55
Obesidad, %	30
Diabetes mellitus, %	45
En uso de insulina	15
Dislipidemia, %	50
Tabaquismo, %	5
Accidente vascular cerebral previo, %	15
Clearance de creatinina, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	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
Medicamentos antihipertensivos, %	
Inhibidor da enzima convertora de angiotensina	30
Bloqueador del receptor da angiotensina II	80
Betabloqueador	80
Diurético	95
Bloqueador de los canales de calcio	50
Simpaticolítico de acción central	30
Inhibidor da renina	5

**TABLA 2**  
Características del procedimiento

Variable	n = 20
Éxito, %	95
Número de ablaciones por paciente	11,1 ± 1,9
Número de ablaciones – arteria renal directa	5,7 ± 1,3
Número de ablaciones – arteria renal izquierda	5,5 ± 2,8
Disminución de impedancia, ohm	15,2 ± 1,9
Analgesia, %	
Morfina	20
Fentanil	90
Midazolam	50
Propofol	60



**Figura 4.** Disminución de la presión arterial sistólica y diastólica 30 días después del procedimiento. PAD = presión arterial diastólica, PAS = presión arterial sistólica.

## DISCUSIÓN

En nuestra experiencia inicial con el sistema de denervación simpática renal percutánea para controlar la hipertensión arterial sistémica resistente, se observó una disminución significativa en la presión arterial sistólica después de 30 días. No hubo complicaciones relacionadas con el procedimiento.

El estudio Symplicity HTN-1 estudio de una sola rama, que incluyó 45 pacientes sometidos a denervación simpática renal, encontró disminución de 14 mmHg y 22 mmHg a los 30 días y 6 meses, respectivamente.<sup>13</sup> Posteriormente se presentaron los resultados del estudio Symplicity HTN-2 con 106 pacientes aleatorizados hipertensos resistentes, en el que el grupo asignado a la denervación simpática renal presentó una media de presión arterial de 178/96 mmHg con el uso de 5,2 medicamentos antihipertensivos. Seis meses después del procedimiento, se observó una disminución significativa de 32 mmHg en la presión sistólica del grupo de denervación simpática renal en comparación al grupo en tratamiento clínico.<sup>14</sup> En la práctica clínica del mundo real, el registro Symplicity Venezuela mostró una reducción de 34 mm Hg a los

30 días de seguimiento.<sup>16</sup> En nuestro grupo, la disminución de la presión arterial a los 30 días fue de 29 ± 21 mmHg, siendo consistente con los resultados publicados en el Symplicity HTN-1 y HTN-2, y en el registro Symplicity Venezuela.<sup>13,14,16</sup>

En cuanto al perfil de seguridad, las tasas de complicaciones del procedimiento fueron bajas, y principalmente causadas por la manipulación del catéter guía durante la cateterización de la arteria renal. En el estudio Symplicity HTN-1, de los 45 pacientes tratados, 1 presentó disección de la arteria renal durante la cateterización, sin requerir tratamiento adicional.<sup>13</sup> En el Symplicity HTN-2, no hubo eventos adversos mayores, y sólo 1 paciente refirió dolor lumbar que resolvió espontáneamente después de 30 días, y en 13% de los casos se evidenció bradicardia durante el procedimiento, revertida con éxito tras la administración de atropina.<sup>14</sup> Es importante destacar que, a pesar de estar en la fase inicial de la curva de aprendizaje con el dispositivo

en estudio, no se observaron eventos adversos relacionados con el procedimiento. A excepción de un caso en el que no fue posible la cateterización de una de las arterias renales debido a la extrema tortuosidad de la aorta, el resto de los casos se llevaron a cabo con éxito

La denervación simpática renal ha demostrado beneficio adicional a la reducción de la presión arterial. Brandt et al.<sup>17</sup> demostraron una reducción significativa de la masa ventricular izquierda y una mejora en la función diastólica en pacientes sometidos a denervación simpática renal. Es interesante resaltar que estos resultados fueron independientes a la reducción de la presión arterial.

Mahfoud et al.<sup>18</sup> evaluaron el efecto de la denervación simpática renal en pacientes diabéticos, encontrando, a los 3 meses de seguimiento, una disminución de la glicemia en ayuno de  $118 \pm 3,4$  mg/dl a  $108 \pm 3,8$  mg/dl ( $P=0,039$ ), niveles de insulina de  $20,8 \pm 3$  UI/ml a  $9,3 \pm 2,5$  UI/ml ( $P=0,006$ ) y péptido C  $5,3 \pm 0,6$  ng/ml a  $3,5,3 \pm 0,9$  ng/ml ( $P=0,002$ ). Estos hallazgos sugieren que la denervación renal simpática, además de reducir la presión arterial, mejora el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Actualmente se están probando nuevas aplicaciones de la denervación simpática renal en la insuficiencia cardíaca, apnea del sueño, la fibrilación auricular e hipertensión pulmonar.

#### Limitaciones del estudio

La principal limitación de este estudio es el pequeño número de pacientes incluidos y su carácter observacional, lo que hace necesario confirmar sus hallazgos en poblaciones con mayor número de pacientes y preferentemente en forma aleatorizada. Sin embargo, los resultados fueron similares a los de los estudios más grandes recientemente publicados,<sup>13,14</sup> confirmando confiabilidad a nuestros hallazgos. El seguimiento clínico de los pacientes se llevó a cabo por sus respectivos médicos tratantes, que, aunque obtuvieron instrucciones estrictas de no modificar el tratamiento antihipertensivo en los primeros 30 días y reportar cualquier queja o efecto adverso, podrían haber dejado de seguir las recomendaciones. El seguimiento se llevó a cabo con medidas de presión arterial en el consultorio, en lugar de medidas ambulatorias de presión arterial durante 24 horas, método con mejor correlación con daño de órganos diana.<sup>19</sup> Por último, a pesar de que los resultados presentados mostrando reducción de los valores de presión arterial son prometedores, un seguimiento tardío es esencial para comprobar el mantenimiento de los beneficios obtenidos.

#### CONCLUSIONES

En este estudio observacional, la denervación simpática renal guiada por el catéter Symplicity® promovió una disminución de los valores de presión arterial sistólica en pacientes con hipertensión arterial sistémica resistente. Esta experiencia inicial se mostró segura, sin eventos adversos relacionados intra-procedimiento ni en el seguimiento de los 30 días posteriores.

#### CONFLICTO DE INTERESES

Carlos Adolfo Collet es conferencista de Medtronic (Minneapolis, EE.UU.). Guilherme F. Attizzani es consultor del St. Jude Medical (St. Paul, EE.UU.). Los otros autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con este manuscrito.

#### REFERENCIAS

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, 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; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
4. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. 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):403-8.

11. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension: results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc.* 1953; 152(16):1501-4.
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; 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):901-9.
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):308-15.