



Revista Argentina de Cardiología
ISSN: 0034-7000
revista@sac.org.ar
Sociedad Argentina de Cardiología
Argentina

ESLER, MURRAY

Desnervación renal en la hipertensión arterial grave: pasado, presente y futuro

Revista Argentina de Cardiología, vol. 83, núm. 2, abril, 2015, pp. 141-146

Sociedad Argentina de Cardiología

Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305339281014>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Desnervación renal en la hipertensión arterial grave: pasado, presente y futuro

Renal Denervation for Severe Hypertension: Past, Present and Future

MURRAY ESLER^{FRACP}

RESUMEN

Se acerca el séptimo aniversario del primer procedimiento de desnervación renal vía catéter en la hipertensión arterial resistente. Al “final del principio” es oportuno reflexionar sobre la próxima fase en el desarrollo y la aplicación clínica de la desnervación renal en el tratamiento de la hipertensión arterial. Los problemas técnicos y de procedimiento no resueltos son cruciales: ¿Cuán óptima es la desnervación renal? ¿La desnervación unilateral, comúnmente utilizada en la actualidad, es beneficiosa? ¿La desnervación renal mostrará un “efecto de clase”, con un descenso de la presión arterial equivalente al observado con las distintas formas de energía utilizadas actualmente para la ablación nerviosa renal? El talón de Aquiles en los estudios de desnervación renal vía catéter para la hipertensión arterial grave es el fracaso casi universal en la aplicación de una prueba confirmatoria de la desnervación. Al evaluar la eficacia del procedimiento, utilizando mediciones de difusión del excedente de noradrenalina (*spillover*) desde los nervios simpáticos renales al plasma, la única prueba validada hasta el momento, se halló desnervación incompleta y no uniforme entre pacientes. Es probable que el grado de desnervación haya sido en general subóptimo en los estudios de desnervación renal. Esta crítica también se aplica especialmente al ensayo Symplicity HTN-3, en el cual los especialistas a cargo de realizar el procedimiento, a pesar de ser cardiólogos intervencionistas expertos, no tenían experiencia previa en la técnica de desnervación renal. Su curva de aprendizaje cayó durante el ensayo, una deficiencia acentuada por el hecho de que un tercio de los cirujanos realizaron solo un procedimiento. Los resultados del Symplicity HTN-3 recientemente presentados confirman que la desnervación renal no se logró efectiva y consistentemente en el ensayo.

Palabras clave: Riñón / Inervación - Hipertensión - Simpatectomía

ABSTRACT

The seventh anniversary of the first catheter-based renal denervation procedure for resistant hypertension is near. At the “end of the beginning”, it is timely to reflect on the next phase in the development and clinical application of renal denervation in hypertension treatment. Unresolved procedural and technical questions are central: To what extent is renal denervation optimal? Is unilateral denervation, now commonly used, beneficial? Will renal denervation show a “class effect”, with the different energy forms now used for renal nerve ablation producing equivalent blood pressure lowering? The Achilles heel in catheter-based studies of renal denervation for severe hypertension is the almost universal failure to apply a confirmatory test for renal denervation. When I assessed renal denervation efficacy, using measurements of the spillover of norepinephrine from the renal sympathetic nerves to plasma, the only test validated to this point, denervation was found to be incomplete and non-uniform between patients. It is probable that the degree of denervation has typically been sub-optimal in renal denervation trials. This criticism applies with special force to the Symplicity HTN-3 trial, where the proceduralists, although expert interventional cardiologists, had no prior experience with the renal denervation technique. Their learning curve fell during the trial, a shortcoming accentuated by the fact that one third of operators performed one procedure only. Recently presented results from the Symplicity HTN-3 trialists confirm that renal denervation was not effectively or consistently achieved in the trial.

Key words: Kidney / Innervation - Hypertension - Sympathectomy

BREVE RESEÑA DE LOS “NERVIOS PRESORES”

La estimulación de los nervios simpáticos por Claude Bernard y Charles Brown-Sequard demostró que son nervios vasoconstrictores que elevan la presión sanguínea, lo que condujo a clasificarlos como “nervios presores” (1) y, como consecuencia, a la idea de que la presión arterial alta es causada por el sistema nervio-

so. A principios del siglo xx no había un tratamiento para la hipertensión arterial hasta que se introdujo la simpatectomía quirúrgica, (2) que consistía en cortar secciones de la cadena simpática y todos los nervios simpáticos del tórax y el abdomen a los que se podía acceder quirúrgicamente, seccionando la mayor cantidad posible de “nervios presores” para eliminar su influencia vasoconstrictora sistémica. No se realizaba

REV ARGENT CARDIOL 2015;83:141-146. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i2.4582>

Dirección para separatas: Prof Murray Esler - Baker IDI Heart and Diabetes Institute PO Box 6492 St Kilda Road Central - Melbourne Vic 8008 - Australia - e-mail: murray.esler@bakeridi.edu.au

simpatectomía renal selectiva, ya que no existía ninguna teoría que indicara la importancia de los nervios simpáticos de los riñones en la patogénesis de la hipertensión arterial. La simpatectomía quirúrgica, que se aplicó entre los años 1935 y 1960 para el tratamiento de la hipertensión arterial, fue de indudable valor en la prolongación de la vida de pacientes con hipertensión arterial maligna grave, aunque a costa de efectos colaterales incapacitantes, principalmente la hipotensión postural y el síncope.

Las drogas bloqueantes ganglionares, desarrolladas por Paton y colaboradores, (3) terminaron con el período de la simpatectomía quirúrgica para la hipertensión arterial, introduciendo la era de las drogas antiadrenérgicas. A estas le sucedieron rápidamente las drogas bloqueantes neuronales como la guanetidina, los inhibidores del sistema nervioso simpático a nivel central, incluyendo la metildopa y la clonidina, inhibidores de los receptores betaadrenérgicos como el propranolol y bloqueantes de los receptores alfaadrenérgicos. (4) Las drogas antiadrenérgicas en conjunción con diuréticos y vasodilatadores de acción directa fueron las terapias antihipertensivas de preferencia desde 1960 a 1990. (4)

HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL RESISTENTE: ¿FRACASO EN TRATAR LA FISIOPATOLOGÍA NEURONAL?

En la era moderna, las drogas antagonistas del sistema renina-angiotensina se han convertido en la terapia antihipertensiva dominante. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los bloqueantes de los receptores de angiotensina reemplazaron gradualmente a las drogas antiadrenérgicas como agentes antihipertensivos de preferencia, porque eran al menos igualmente eficaces y sustancialmente mejor tolerados. A estas se unieron luego las dihidropiridinas, bloqueantes de los canales del calcio, de modo que las drogas antirrenina, los bloqueantes cálcicos y los diuréticos pasaron a ocupar un lugar de preferencia en la cima de las “tablas de clasificación” de las guías internacionales de las sociedades cardiovasculares de hipertensión, (5) mientras que las drogas antihipertensivas antiadrenérgicas pasaron a ocupar el final de las tablas. El sistema nervioso simpático perdió su trascendencia anterior en las discusiones sobre la patogénesis y el tratamiento de la hipertensión esencial, considerándose como algo del pasado, con escasa relevancia en la atención de la hipertensión arterial.

Sin embargo, había un problema. A pesar de la amplia disponibilidad y prescripción de IECA, bloqueantes de los receptores de angiotensina, diuréticos y bloqueantes de los canales del calcio, en una minoría sustancial de pacientes con hipertensión esencial, de alrededor del 10%, (6, 7) no se lograba alcanzar la meta de presión arterial. En estos pacientes hipertensos refractarios al tratamiento se necesitaba otra estrategia, y de hecho se logró mediante el desarrollo de terapias basadas en dispositivos que tienen como objetivo el sistema nervioso simpático, el dispositivo

baroestimulador implantado quirúrgicamente (8) y la desnervación renal vía catéter, (9, 10) esta última el propósito de la presente revisión.

FUNDAMENTO DE LA DESNERVACIÓN RENAL ENDOVASCULAR

Un hecho esencial en el desarrollo de la desnervación renal por radiofrecuencia (RF) fue la comprensión de la fisiología de los nervios simpáticos renales y su fisiopatología en la hipertensión arterial experimental y humana. En pacientes con hipertensión arterial no tratada, la aplicación regional de una dilución de isótopo de noradrenalina (11) para medir el flujo del transmisor desde los nervios simpáticos renales hacia el plasma (*spillover* de noradrenalina renal) demostró la presencia de un nivel alto de activación del flujo simpático renal. (12, 13) Esta activación simpática renal es primordial en la patogénesis de la hipertensión arterial. (14, 15)

En animales de experimentación se ha demostrado que los nervios renales estimulan la secreción de renina desde el aparato yuxtaglomerular para promover la reabsorción tubular de sodio y provocar vasoconstricción renal, todas respuestas potencialmente elevadoras de la presión arterial. (14, 15) Los túbulos renales reciben una densa innervación simpática, en todos los niveles tubulares. Una relación específica e importante de los nervios simpáticos renales con la reabsorción de sodio tubular, esencial en la patogénesis de la hipertensión arterial, consiste en la natriuresis por presión, o sea la capacidad normal de los riñones de excretar sodio a presiones de perfusión arterial más altas. (16) Se cree que la alteración de la natriuresis por presión es esencial en el desarrollo de la hipertensión arterial. (15, 16) La desnervación simpática renal desplaza la curva presión renal-natriuresis hacia la izquierda, promoviendo la excreción urinaria de sodio y la disminución de la presión arterial. (15, 16)

Los hechos anteriores, y un tercero, el conocimiento de la anatomía de los nervios simpáticos renales posganglionares en su pasaje hacia los riñones, proporcionaron el marco intelectual para el desarrollo de la desnervación renal vía catéter para el tratamiento de la hipertensión arterial. En los seres humanos, los nervios simpáticos renales pasan desde la cadena y los ganglios simpáticos a los riñones a través de la pared externa de las arterias renales, o justo por fuera del tejido adiposo y el tejido conectivo perirrenal, dentro del alcance de la energía de RF administrada por un catéter en la luz arterial. (17)

La compañía emergente de California, Ardian, comenzó un programa de desarrollo de un catéter de ablación por RF adecuado para uso humano y probó en cerdos la seguridad y la capacidad de desnervación renal de este catéter especialmente diseñado. (18) Los primeros estudios en humanos se llevaron a cabo en Melbourne. Para la investigación inicial se seleccionó la clase de hipertensión resistente del paciente por la

necesidad clínica muy evidente y porque el balance riesgo-beneficio potencial hacía que el estudio fuera éticamente defendible. Este primer ensayo, que comenzó en junio de 2007, se conoció como Symplicity HTN-1. (9) Posteriormente se demostró que los pacientes con hipertensión arterial resistente al tratamiento en realidad tienen una activación muy pronunciada del flujo simpático renal, (19) lo que proporciona una justificación retrospectiva basada en la fisiopatología existente.

ESTUDIOS DE DESNERVACIÓN RENAL ENDOVASCULAR: EL FINAL DEL PRINCIPIO

La desnervación renal para la hipertensión arterial tiene una larga historia. Como se ha descrito, la simpatectomía quirúrgica como primer tratamiento efectivo para la hipertensión arterial se llevó a cabo en 1940. En ese tiempo no existía una teoría que identificara a los nervios simpáticos renales como esenciales en la patogénesis de la hipertensión arterial, pero, sin duda, los procedimientos realizados a menudo seccionaban fibras simpáticas posganglionares que se dirigían a los riñones.

Los ensayos Symplicity HTN-1 (9) y HTN-2 sobre ablación nerviosa renal endovascular (10) han abierto la puerta a un nuevo futuro en el tratamiento de la hipertensión resistente al tratamiento farmacológico. Más de 6 años después de que el primer paciente fuera tratado con el sistema de RF aplicada vía catéter, estos estudios iniciales, su continuación con puntos finales especificados posteriormente, (20, 21) junto con registros de desnervación renal de hipertensión resistente, (22) y ensayos clínicos con nuevos dispositivos de desnervación, (23, 24) han establecido importantes principios terapéuticos:

1. La desnervación simpática eferente renal puede lograrse mediante la administración luminal de RF y energía de ultrasonido.
2. La reducción de la presión arterial media muestra consistencia a lo largo de los estudios, con una caída promedio de la presión arterial sistólica en el consultorio de 20-30 mm Hg en los puntos finales primarios. Se preserva la función renal. La disminución de la presión arterial es durable, persistiendo claramente por 3 años o más.
3. Es poco común la aparición de nuevas estenosis de la arteria renal en el campo de administración de la energía de RF.
4. El tratamiento fracasa (estimado en 15-50% en los ensayos clínicos), lo cual no puede predecirse de las características clínicas del paciente. Sin duda a veces esto se debe, y probablemente a menudo (Figura 1), al fracaso técnico en lograr la desnervación.

La nueva terapia de desnervación renal endovascular se ha aplicado en todo el mundo en aproximadamente 10.000 pacientes con hipertensión esencial resistente al tratamiento farmacológico. En mi propia práctica

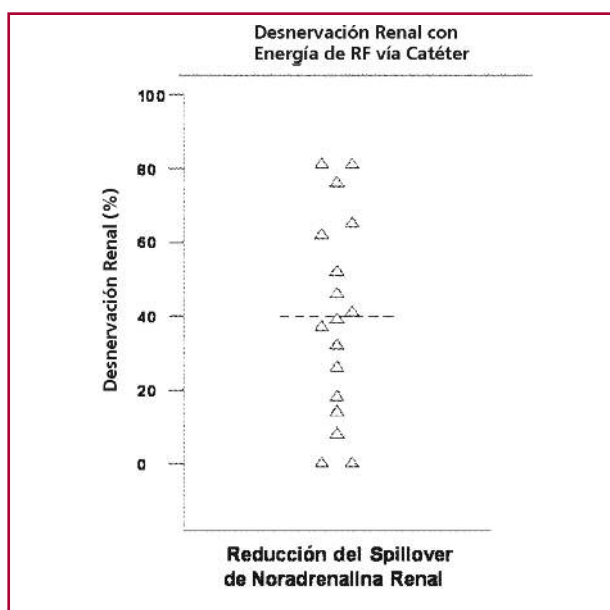


Fig. 1. Efectividad de la ablación nerviosa renal por radiofrecuencia vía catéter evaluada a través de mediciones de *spillover* de noradrenalina realizadas antes del procedimiento y 30 días después de él. La desnervación fue incompleta, a veces de manera marcada, y con no uniformidad manifiesta entre pacientes individuales. Estos resultados contradicen la idea de que lograr la desnervación simpática es "fácil". Los resultados sugieren que la falta de respuesta de la presión arterial a la desnervación renal normalmente se debe a una desnervación muy imperfecta y no solo a la ausencia de activación nerviosa simpática, como se invoca frecuentemente. De datos no publicados del autor, Markus Schlaich, Gavin Lambert y Dagmara Hering.

clínica terciaria de la hipertensión arterial, muchos de mis pacientes con hipertensión arterial grave previa más rebelde tienen presión arterial normal luego de la desnervación, aunque generalmente aún requieren terapia antihipertensiva con múltiples drogas.

La desnervación renal para la hipertensión resistente: "El final del principio"

El primer procedimiento de desnervación renal vía catéter para la hipertensión resistente se realizó el 6 de junio de 2007. Como escribí en un artículo de revisión (19) justo antes del comunicado de prensa de Medtronic del 8 de enero de 2014 sobre el ensayo de desnervación renal US Pivotal, más de 6 años después todavía quedaban muchas preguntas sin respuesta. Parafraseando la famosa cita de Winston Churchill durante la guerra (noviembre de 1942), y fuera de contexto, "¿este es, a lo mejor, el final del principio?"

¡Luego llegó el Armagedón!

¿EL "ARMAGEDÓN" DE LA DESNERVACIÓN RENAL? ENSAYO US PIVOTAL SYMPLECTICITY HTN-3

Un desafío al tratamiento por desnervación renal percutánea de la hipertensión resistente fue el comunicado de prensa del 9 de enero de 2014 sobre el ensayo Symplicity HTN-3 en la hipertensión resistente al

tratamiento farmacológico, el estudio decisivo para la licencia de la FDA de los Estados Unidos, y la posterior publicación del *New England Journal of Medicine* del 29 de marzo, (25) que indicaban que el punto final de eficacia no se había logrado en el ensayo. Este fue un estudio amplio, rigurosamente diseñado, pero existe un talón de Aquiles en la mayoría de los ensayos clínicos de desnervación renal para la hipertensión arterial, incluyendo este. El estudio Symplicity HTN-3 no evaluó si la desnervación renal realmente se alcanzaba en pacientes individuales. Esta es una deficiencia notoria en un estudio por demás meticulosamente diseñado, sobre todo porque, a diferencia de los ensayos de desnervación australianos y europeos, la mayoría de los médicos intervencionistas participantes, aunque con experiencia en otros procedimientos, no habían realizado nunca una desnervación renal percutánea y su curva de aprendizaje cayó durante el ensayo.

Como se ha documentado (en el estudio Symplicity HTN-1, con mediciones de *spillover* de noradrenalina renal), el grado de desnervación renal alcanzado con ablación simpática renal vía catéter (media 47%, rango 0-85%) es sustancialmente menor que con la desnervación quirúrgica experimental (90-95%). (14, 15) El despliegue circunferencial de energía de RF con un catéter unipolar para producir la desnervación es difícil y depende de la habilidad del operador. El catéter Symplicity Flex es un catéter de RF unipolar que se utilizó exclusivamente en el estudio Symplicity HTN-3. (25) Era inevitable que la desnervación generalmente incompleta en las manos de intervencionistas experimentados demostrada en el estudio Symplicity HTN-1 (10) estuviera sustancialmente comprometida en el Symplicity HTN-3 debido a la inexperiencia del operador y a la falta de entrenamiento y destreza. (26)

En este contexto es pertinente preguntarse si los diseños de los catéteres actuales, y en particular el nivel de energía administrado, son óptimos. Dado el alto nivel de seguridad del procedimiento, ¿deberíamos tener como objetivo una desnervación renal más completa? ¿Tal vez en los humanos algunos nervios se encuentran más distantes de lo que se cree de la luz de las arterias renales, (17, 27) de modo que es necesaria una penetración más profunda de la energía de ablación? Existe evidencia de que los nervios simpáticos renales humanos están más cerca de las arterias renales en la porción más distal de estas, más cerca de los riñones, donde deberían ser tratados preferentemente por los procedimientos de ablación nerviosa, (17, 27) un hecho anatómico descuidado en el estudio Symplicity HTN-3, donde la energía inexplicablemente se administró principalmente en la arteria renal proximal. (25, 26)

Debe destacarse que el campo de la desnervación renal en la hipertensión experimental se encuentra activo, de hecho, reforzado por los ensayos clínicos. ¡La desnervación experimental quirúrgica y por catéter para el tratamiento de la hipertensión arterial todavía funciona! Esto se ha ejemplificado recientemente en la eliminación de la hipertensión por desnervación vía

catéter en un modelo de perro obeso. (28) ¿Por qué la desnervación renal experimental en cuatro especies de mamíferos (ratas, perros, conejos y cerdos) debería ser invariablemente antihipertensiva, (14, 15) pero no serlo en el mamífero humano, como se observó en el estudio Symplicity HTN-3? Para el estudio US Pivotal, lo primero que viene a la mente es el fracaso en lograr la desnervación renal. (26)

CORRECCIÓN DE LA POLÍTICA CIENTÍFICA EN LA EVALUACIÓN DEL ESTUDIO US PIVOTAL DE DESNERVACIÓN RENAL: ALABAR EL PROCEDIMIENTO PLACEBO PERO DESCUIDAR LAS FALLAS DEL ENSAYO DE NEUROCIENCIAS

Se esperaba mucho del estudio Symplicity HTN-3. Se suponía que este estudio, cinco veces más grande que los dos estudios Symplicity previos de desnervación renal, con la incorporación de un diseño ciego controlado por placebo, establecería definitivamente el valor de la desnervación renal en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial grave. Para muchos lo logró: “¡la desnervación renal no funciona!” (29) Se alabó el diseño con placebo; la ideología del ensayo purista no presentaba restricción. (29) ¡Este ensayo ejemplar expuso exhaustivamente la falacia de los beneficios imaginados de la desnervación renal!

Mucho de esta hipérbole recuerda la teoría y práctica del “manejo del pensamiento libre”, donde el proceso proscripto (en este caso, el procedimiento placebo) excede y domina el conocimiento base esencial y específico (en este caso, el conocimiento de neurociencias de los nervios renales y su desnervación). El poder de la FDA poniendo su sello en un estudio decisivo sumó al atractivo. Pero había muchas cosas incorrectas en el Symplicity HTN-3. Ochenta y ocho eran demasiados centros reclutados para llevar a cabo el ensayo, y 111 eran demasiado intervencionistas. (25) No se permitió en los Estados Unidos la experiencia práctica de desnervación renal antes del ensayo (a diferencia de los ensayos Symplicity previos, donde era obligatorio). Aunque eran expertos en sus campos de la cardiología intervencionista, todos los participantes eran novatos en el procedimiento de desnervación renal. Contrariamente a otros estudios, el entrenamiento supervisado (instrucción en el lugar) lo realizó el personal de la compañía en lugar de médicos especializados o ingenieros en desnervación renal. La energía no se administró preferentemente en la arteria renal distal como debería haberse hecho, donde los nervios renales están más cerca de la arteria, sino, de manera inexplicable, preponderantemente en la arteria renal proximal. (17, 27) Es ahora una cuestión histórica que el procedimiento de desnervación tuvo un mal desempeño en el estudio Symplicity HTN-3. (30) Los análisis retrospectivos de registros angiográficos de todas las aplicaciones de energía de RF demostraron que en el 74% de los pacientes no se había logrado la aplicación de energía alrededor de toda la arteria renal ni siquiera en uno,

cuando era un requisito obligatorio del protocolo que se realizara bilateralmente, haciendo imposible la ablación nerviosa efectiva. (30)

¿Cómo pudo ocurrir esto? Presumiblemente porque se pensó y se dijo que la desnervación renal era un procedimiento fácil, al punto de ser “aburrido”, como comúnmente se lo describía. Los aspectos físicos del procedimiento por catéter quizás parecieron fáciles, pero lograr la desnervación no lo fue (Symplicity HTN-1).

FORMAS DE CONOCER EN MEDICINA

Desearía que el lector se percatara de los métodos de toma de decisiones en las ciencias médicas y en la medicina clínica. En el pasado, el conocimiento médico surgía de diversas fuentes. El punto de partida histórico era a menudo la observación y descripción del médico de las enfermedades de sus pacientes individuales. Esto se completaba con autopsias (en las instancias lamentables del fracaso médico), observaciones comunitarias para detectar patrones de la enfermedad identificada y sus causas (epidemiología en sus diversas formas), la investigación clínica para una mejor comprensión de sus mecanismos biológicos (la “fisiopatología”), la experimentación en animales para confirmar y extender estas ideas, estrategias de prevención y tratamiento basadas en una lógica derivada de todo lo anterior, y observaciones en pacientes de los beneficios, o carencias, al aplicar los tratamientos basados en la lógica. Algunos elementos de este proceso de evidencias son muy palpables en la saga de la desnervación renal.

Algunas ponderaciones de la “medicina basada en evidencia”, aquellas que son muy rígidas y conservadoras, han tratado injustamente estas formas de conocimiento, especialmente en relación con las terapias médicas. El árbitro final, y a menudo único, es el ensayo clínico aleatorizado doble ciego, mientras que las otras formas de conocimiento médico no califican como reales, o ciertamente no como evidencia valiosa. Mi punto de partida es que a pesar de que los ensayos clínicos bien diseñados en terapéutica tienen una relevancia crítica, existen muchas formas de “conocer” en medicina. Un solo ensayo clínico bien diseñado puede ser erróneo, recordando que el ensayo Symplicity HTN-3 es un estudio profundamente defectuoso, (30) y no debería considerarse el único como árbitro absoluto. La experimentación en animales, la fisiopatología de la hipertensión de origen neuronal y ensayos clínicos previos no deberían descartarse.

Reconocimientos

El autor es Director Senior del Baker IDI Heart and Diabetes Institute Melbourne y Profesor Conjunto de Medicina de la Monash University, Melbourne. Su fuente de financiación principal proviene de la Beca de Investigador Principal Senior, del Consejo Nacional de Sanidad e Investigación Médica de Australia. Declara recibir financiación y recepción de honorarios de consultoría de Medtronic.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que recibe apoyo salarial bajo la forma de una Beca de Investigador Principal Senior, del Consejo Nacional de Sanidad e Investigación Médica de Australia. Medtronic financió la investigación de la cual se extrajeron los resultados de este estudio.

NOTA: El autor ha recibido fondos para investigación, gastos de viaje y honorarios de Medtronic, pero no posee acciones en la compañía ni derechos de patente de la desnervación renal. Medtronic no financió ni proporcionó ningún otro tipo de apoyo en la preparación de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hamilton WF, Richards DW. Output of the heart. En: Fishman AP, Richards DW, editors. *Circulation of the Blood. Men and Ideas*. Bethesda: American Physiological Society; 1982. p. 87-90.
2. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc* 1953;152:1501-4. <http://doi.org/b99bx7>
3. Paton WD, Zaimis EJ. Paralysis of autonomic ganglia by methonium salts. *Brit J Pharmacol* 1951;6:155-68.
4. Van Zwieten PA. Development of antihypertensive drugs: from the bench to the clinic. *Handbook of Hypertension*. En: Birkenhager WH, Robertson JIS, Zanchetti A, editors. *Hypertension in the Twentieth Century: Concepts and Achievements*. Amsterdam: Elsevier; 2004. Chapter 22. p. 457-86.
5. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of european guidelines on hypertension management: A European Society of Hypertension task force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58. <http://doi.org/chmkxz>
6. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011;57:898-902. <http://doi.org/cmzgzz>
7. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011;57:1076-80. <http://doi.org/dm5kr3>
8. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:765-73. <http://doi.org/c7fwqx>
9. Krum H, Schlaich MP, Whitbourn R, Sobotka P, 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;373:1275-81. <http://doi.org/brjr6h>
10. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-9. <http://doi.org/cfd4rw>
11. Esler M, Jennings G, Korner P, Blombery P, Sacharias N, Leonard P. Measurement of total and organ-specific norepinephrine kinetics in humans. *Am J Physiol* 1984;247 (Endocrinol Metab 10):E21-E28.
12. Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G, et al. The assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988;11:3-20. <http://doi.org/wpr>
13. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, Collier G, Kaye DM, Seals DR, et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens* 1999;17:1125-33. <http://doi.org/b5gbws>
14. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol (Regul Integr Comp Physiol)* 2012;298:R245-R253. <http://doi.org/c8vd7g>
15. DiBona GF. The functions of the renal nerves. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1982;94:75-181. <http://doi.org/d8r4hg>
16. Roman RJ, Cowley AW. Characterisation of a new model for the study of pressure natriuresis in the rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 1985;248:F190-8.

17. Oldham JB. Denervation of the kidney. Hunterian Lecture of the Royal College of Surgeons, England. 9th March, 1950. *Ann R Coll Surg Engl* 1950;7:222-45.
18. Rippey MK, Zarins D, Barman NC, Wu A, Duncan KL, Zarins CK. Catheter-based renal sympathetic denervation: Chronic preclinical evidence for renal artery safety. *Clin Res Cardiol* 2011;100:1095-101. <http://doi.org/bc9pwr>
19. Esler M. The John Shepherd Lecture. Renal denervation for hypertension: observations and predictions of a founder. *Eur Heart J* 2014;35:1178-85. <http://doi.org/wpz>
20. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet* 2014;383:622-9. <http://doi.org/f2p4gx>
21. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Böhm M, Sobotka PA. Renal denervation for treatment of drug-resistant hypertension. One-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation* 2012;126:2976-82. <http://doi.org/wps>
22. Investigators Symplicity HTN-1. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911-7. <http://doi.org/cj4dd8>
23. 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 EnligHTN I trial. *Eur Heart J* 2013;34:2132-40. <http://doi.org/wpt>
24. Ormiston JA, Watson T, van Pelt N, Stewart JT, White JM, Doughty RN, et al. Renal denervation for resistant hypertension using an irrigated radiofrequency balloon: 12-month results from the Renal Hypertension Ablation System (RHAS) trial. *EuroIntervention* 2013;9:70-4. <http://doi.org/wpv>
25. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393-401. <http://doi.org/sq7>
26. Esler M. Louis F Bishop Lecture, Treatment of drug-resistant hypertension with renal denervation: Rationale, results and recent challenges. American College of Cardiology 63rd Annual Scientific Session, 29 March 2014, Washington DC.
27. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, Otsuka F, Yahagi K, Kolodgie F, et al. Anatomical distribution of human renal sympathetic nerves: Pathological study. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(12-S):A2151. <http://doi.org/f2qv3v>
28. Henegar J, Zhang Y, De Rama R, Hata C, Hall M, Hall J. Catheter-based radiofrequency renal denervation lowers blood pressure in obese hypertensive dogs. *Am J Hypertens* 2014;27:1285-92. <http://doi.org/wpw>
29. Shun-Shun M, Howard J, Francis D. Removing the hype from hypertension. *BMJ* 2014;348:g1937. <http://doi.org/wpx>
30. Kandzari D. Lecture on behalf of the Symplicity HTN-3 Investigators. Symplicity HTN-3 Trial: Analysis of potentially confounding factors. EuroPCR 2014, Paris.