

Chronic Deep Brain Stimulation Decreases Blood Pressure and Sympathetic Nerve Activity in a Drug- and Device-Resistant Hypertensive Patient

Erin L. O’Callaghan, Emma C. Hart, Hugh Sims-Williams, Shazia Javed, Amy E. Burchell, Mark Papouchado, Jens Tank, Karsten Heusser, Jens Jordan, Jan Menne, Hermann Haller, Angus K. Nightingale, Julian F.R. Paton, Nikunj K. Patel

We were approached by a 54-year-old female patient wishing to receive deep brain stimulation (DBS), a procedure that we previously discovered to normalize blood pressure (BP) in a drug-resistant hypertensive patient,¹ to treat her severe, refractory hypertension. On her first visit to the specialist Hypertension Clinic (Bristol Heart Institute, University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust) in May 2012, her BP was in excess of 300/170 mmHg (clinic aneroid manometer and finger plethysmography), despite taking 8 antihypertensive medications, receiving chronic baroreflex activation therapy (Rheos, CVRx, MN) and having undergone bilateral renal nerve ablation (RDN). At this time, the patient reported severe, debilitating headaches occurring 1 to 3 times per month and general malaise. The patient is postmenopausal, a nonsmoker, and of slim build (body mass index, 16 kg/m²).

Despite the sustained, very high BP, the patient had remarkably little end-organ damage. She had mild hypertensive retinopathy but no microalbuminuria or reduction in estimated glomerular filtration rate. She had mild left ventricular hypertrophy, but no evidence of stroke, ischemic heart disease, myocardial infarction, coronary artery disease, or systemic inflammation.

A secondary cause of her hypertension has yet to be found, despite having been thoroughly investigated by hypertension specialists in Germany at the Hannover Medical School and

Experimental and Clinical Research Center, Charité Berlin-Buch.² Evidence for the following causes of hypertension was absent: pheochromocytoma, renin–angiotensin–aldosterone disorders, obstructive sleep apnea, cerebral vessel abnormalities, and Mendelian syndromes. Her arterial stiffness was high (11.5 m/s), as measured by pulse wave velocity; however, this is within the expected range for the European population in her age group and BP category (50–59 years; BP ≥160/100 mmHg; pulse wave velocity mean [±SD], 8.8 [4.8–12.8]).³ She has had 4 children without pregnancy complications or preeclampsia and her hypertension developed before the onset of menopause. She was treated for epilepsy, polygenic hypercholesterolemia, and osteoarthritis and also had symptoms of hyperacusis and tinnitus; however, these were not thought to contribute to her hypertension.

The patient was taking 8 medications licensed as antihypertensives (or known to have an antihypertensive effect) daily at doses that equate to a whole drug equivalent (WDE; proportion of maximum dose for any given drug) score of 13 from 7 drug classes⁴ including a central-acting sympatholytic (clonidine), 2 diuretics (spironolactone and torsemide), an angiotensin receptor blocker (candesartan), a calcium channel blocker (amlodipine), a β-adrenergic receptor blocker (metoprolol), a coronary vasodilator (molsidomine), and an α₂-adrenergic receptor blocker (urapidil). The patient was also taking, daily, 12 other medications related to the treatment of angina (ivabradine), chronic nerve pain (600-mg pregabalin, 400-mg flupirtine, and 60-mg morphine), epilepsy (400-mg lamotrigine and 200-mg zonisamide), allergies, cholesterol (10-mg ezetimibe and 40-mg simvastatin), and vitamin supplements. Adherence to medication had previously been confirmed by urine analysis,² and deviation from this compliance was highly unlikely given the patient’s proactive attitude to her own health and dedication to maintaining her home BP records.

In 2009, the patient was equipped with a first-generation baroreflex activation therapy device (Rheos, CVRx, MN, USA), which engages baroreceptors more efficiently than the current device,⁶ and which has reduced BP in a controlled clinical trial.⁵ Initially, baroreflex activation therapy dropped her BP by 60 to 80 mmHg; however, after 3 months, her BP returned to >240/120 mmHg (clinic). She underwent RDN (Symplicity Catheter System, Ardian, CA) in February 2011, and this procedure had no effect on her BP. At the time, the patient’s home BP diary records (morning, midday, and evening measurements; automated BP cuff; Omron) showed that her average BP from successful readings over a 3-week period

The opinions expressed in this article are not necessarily those of the editors or of the American Heart Association.

From the School of Physiology and Pharmacology (E.L.O’C., E.C.H., J.F.R.P.), CardioNomics, Clinical Research and Imaging Centre (E.C.H., A.E.B., A.K.N., J.F.R.P.), University of Bristol, United Kingdom; Department of Neurosurgery (H.S.-W., S.J., N.K.P.), Department of Cardiology (M.P.), North Bristol NHS Trust, Southmead Hospital, United Kingdom; Department of Cardiology, Bristol Heart Institute, United Kingdom (A.E.B., A.K.N.); Institute for Clinical Pharmacology (J.T., K.H., J.J.) and Department of Nephrology (J.M., H.H.), Hannover Medical School, Germany; and Institute for Aerospace Medicine, German Center for Aerospace Medicine, Cologne, Germany (J.T., J.J.).

Presented in part at the Clinical–Pathological conference chaired by Anna F. Dominiczak and Garry L.R. Jennings at the Council on Hypertension 2016 Scientific Sessions, Orlando, FL, September 16, 2016. Erin L. O’Callaghan presented the case and jointly led the discussion with Nikunj K. Patel.

Correspondence to Nikunj K. Patel, Department of Neurosurgery, North Bristol NHS Trust, Southmead Hospital, Brunel Bldg, Southmead Way, Bristol, Avon BS10 5NB, United Kingdom. E-mail Nik.Patel@nbt.nhs.uk

(*Hypertension*. 2017;69:522–528.

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08972.)

© 2017 American Heart Association, Inc.

Hypertension is available at <http://hyper.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08972

in May 2011, after RDN, was 280/166 mm Hg (heart rate, 110 bpm). Only 50% of attempted readings over this period were successful (patient's own records), and the failed attempts were logged as pressure exceeding the limit of the cuff device (>290 mm Hg). Subsequently, and in the 12-month period preceding her visit, she was unable to continue measuring her BP at home because her BP monitor generated an error consistent with a patient's systolic BP exceeding the detection limit of the cuff (290 mm Hg; Model, Omron Healthcare Co., Japan). Her general practitioner corroborated this, stating that clinic BP could not be recorded and attempts to monitor her using an ambulatory BP monitor (ABPM) were also unsuccessful.

Despite comprehensive drug- and device-based antihypertensive treatment, her BP on presentation at our clinic was extremely high and could not be accurately measured using a standard automated oscillometric cuff (Omron). BP was, therefore, measured noninvasively using an aneroid manometer with an analogue display (cuff size small), and beat-to-beat values fluctuated between 300 and 350/140 to 150 mmHg while in the supine position. Finger plethysmography (Finometer PRO; Finapres Medical Systems BV, The Netherlands) reflected these values. We also attempted to measure her BP using a 24-hour ABPM (Spacelabs); however, only 1 reading was successful at 7:00 AM (235/142 mmHg) and the remaining attempts exceeded the ABPM limit of 240 mmHg as recorded in the ABPM error log.

Assessment of Suitability for DBS Treatment

Our plan to use DBS as a novel treatment for resistant hypertension transpired after its use to treat a hypertensive patient for chronic neuropathic pain. DBS serendipitously produced a normalization of the patient's BP such that all antihypertensive medication was withdrawn.¹ The patient remains normotensive beyond 5 years maintained on chronic DBS and a single antihypertensive medication (perindopril) for protection. In this case, DBS targeted the ventral periaqueductal gray (vPAG), which is a region that mediates analgesia, bradycardia, hypotension, and hypoventilation in animals.^{7,8} In humans, there is also evidence supporting a hypotensive response when DBS is used in this region.^{1,9,10} The cardiovascular response to vPAG stimulation is mediated by inhibition of the sympathetic nervous system.^{11,12} Therefore, we proposed that vPAG DBS could be an effective treatment for patients with severe hypertension driven by pathologically high sympathetic drive.

Our patient certainly has severe, resistant, essential hypertension, a disease commonly associated with, and caused by, high sympathetic nerve activity.¹³ Indeed, the baroreceptor stimulation was effective, at least transiently, at lowering her BP via reduction of the sympathetic activity.² A muscle sympathetic nerve activity (MSNA) recording made during bilateral baroreceptor stimulation but before RDN in 2011, was described as normal, albeit not for her level of BP. Additionally, it was not clear whether this MSNA data were normal for her low body mass.² Her MSNA increased and decreased in response to a vasodilator and vasoconstrictor substances, respectively, indicating an intact baroreflex.¹⁰ Schroeder et al also observed respiratory-sympathetic coupling,² a centrally driven phenomenon that has been described in an animal

model of essential hypertension, in which it may be critical for the development and maintenance of hypertension.¹⁴

In our hypertension research clinic, we measured the patient's MSNA 1 week before surgery and found the burst frequency and incidence were 64 bursts/min and 56 bursts/100 heart beats, respectively. This was normal for the patient's age and menopausal status but not her level of BP. Figure 1A shows the patient's MSNA compared with normotensive women of a similar age, measured in our group's autonomic physiology laboratory. However, when we scaled the MSNA for body mass, we found that the patient's MSNA was much higher than her normotensive counterparts (Figure 1B), suggesting that high SNA may be contributing to the patient's hypertension. At this point, the patient was still receiving continuous baroreflex stimulation (albeit unilateral, the left-hand side had malfunctioned) and continuing her daily regime of 12 WDE from 7 antihypertensive medications. Therefore, despite receiving treatment to reduce sympathetic nerve activity from multiple medications and 2 different device-based interventions, our patient still had high sympathetic nerve activity and we cannot exclude this as a driving factor of her hypertension. Given this, we justified the use of DBS with the aim of inhibiting sympathetic drive and thereby decreasing her BP.

DBS Surgery

Informed patient consent was acquired, and ethical approval was obtained (NRES Committee South West, Frenchay, United Kingdom; REC reference 11/SW/0050). With use of established protocols¹ and a neuromate robot-assisted (Renishaw plc, United Kingdom) magnetic resonance imaging (MRI)-guided stereotactic technique and implantable guide tube (Renishaw plc), an octopolar electrode (Model DB-2201; Boston Scientific Corporation, MN) was implanted into the

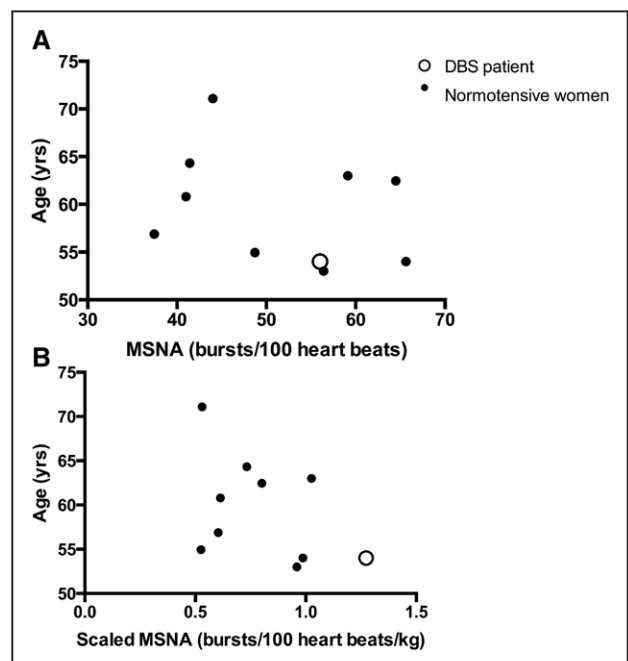


Figure 1. Patient's muscle sympathetic nerve activity (MSNA) before deep brain stimulation (DBS) in relation to age- and sex-matched normotensives before (A) and after (B) scaling for body mass.

vPAG with the electrode tip to the depth of the superior colliculus such that the lower 4 contacts were within the vPAG. The electrode was connected to a Vercise implantable pulse generator (Model DB-1110; Boston Scientific Corporation). Within 24 hours postimplantation (but with stimulation off), her systolic BP reduced to <160 mmHg, with awake recordings as low as 125/68 mmHg (intra-arterial measurements), presumably reflecting an effect of the electrode. There was a subsequent rise >72 hours to 205/130 mmHg.

DBS was activated 4 days post-implantation (2–5 mA, 6 Hz, 100- to 150- μ s pulse width) and a week after surgery the patient's BP was 170/109 mmHg during the day and dipped to 119/77 mmHg during the night (ABPM). The patient reported debilitating lethargy; therefore, all antihypertensive medications with the exception of daily clonidine (50 μ g twice daily) were withdrawn despite her BP being above the 140/90 mmHg (cuff) target, and her lethargy improved. Before the patient was discharged, DBS was switched off for 24 hours and her BP increased to 220/160 mmHg (cuff) overnight. The patient was still receiving chronic baroreflex stimulation throughout the surgical and post-surgical periods. No procedure-related complications occurred, and the patient was discharged with chronic low-frequency DBS of the vPAG (bipolar [contact charges: 1 neutral, 2 and 3 negative, 4 positive], 4.3 mA, 10 Hz, 150- μ s pulse width).

Audience Questions About DBS Surgery

Professor Dominiczak: How frequently do you need to do the actual stimulation or is it a continuous stimulation?

Dr Patel: It requires continuous stimulation at low frequency (usually 5–10 Hz). It is also generated with a rechargeable system, and because the frequency is very low, the patient has to recharge the generator usually once every 3 weeks for about an hour.

Dr Stocker: You mention that the periaqueductal gray is about 3-mm³ distance and so, when you start to think about the current intensities and indirect side effects as far as affecting other brain regions, I was curious as the presentation moves forward if you could comment on how those parameters were established.

Dr Patel: I will start by alluding to where I implant the electrode. It is usually implanted within the periaqueductal gray to the depth of the superior colliculus to minimize spreading of the stimulation to the oculomotor nuclei and any other disruption. In relation to the frequency utilized, we know that low frequency has a stimulatory effect and for many years has been consistently and safely used for generating analgesia for the treatment of chronic pain.

Beyond established findings in animal models, the group in Oxford, while implanting electrodes for the treatment of chronic pain, found that stimulating at low frequency in the ventral part of the periaqueductal gray acutely resulted in a hypotensive effect and on the converse stimulating the dorsal part of the periaqueductal gray acutely resulted in increase in BP. The basic science and acute studies in humans guided us in optimizing the location of the electrode and required stimulation parameters.

Professor Jennings: With most forms of chronic physiological nerve stimulation, you get some sort of adaptation. And is there any suggestion in the other applications of this technique if that happens?

Dr Patel: Yes, this was shown in our original case report in treating hypertension with DBS, where the gentleman in that case, who had severe post-stroke pain, actually had a very good acute response reducing his pain. However, this did not last beyond 3 months and was consistent with tolerance and is seen in other cases implanted for chronic pain. Fortunately, in this case, the tolerance did not extend to his BP control. We also found that if we switched the system off, which is often used as a means to counteract the tolerance, we were not able to reestablish the pain response; however, we were able to reversibly alter his BP, such that, when the system is switched off, his BP would rise, and when it was switched on, we can reproducibly bring it back to a controlled level.

Dr Roush: Maybe they just answered my question but what are the plans for randomized trial or control study?

Dr O'Callaghan: At this stage, we are still trialing in a small number of drug- and device-resistant hypertensive patients to get an idea of the success rate and optimize patient selection. We have plans beyond this initial pilot phase to conduct a randomized controlled trial. As with most device-based therapies where placebo implants are not an option, we would randomize the DBS on versus 'off' mode for the first month post-implant and this can be blinded to patients as they should not need to recharge the devices over this period.

BP and MSNA Outcome From Long-Term DBS

Three weeks after initiating DBS, our patient's BP had decreased to 171/109 mmHg (daytime ABPM) on DBS and (unilateral) baroreflex stimulation alone. The patient's own records indicated a weekly, evening average of 198 \pm 10/124 \pm 7 mmHg. At our patient's 2-month follow-up appointment, her office BP was 246/138 mmHg measured by seated digital BP cuff (Omron). We measured her MSNA and found that burst frequency and incidence reduced considerably (Figure 2) to 18

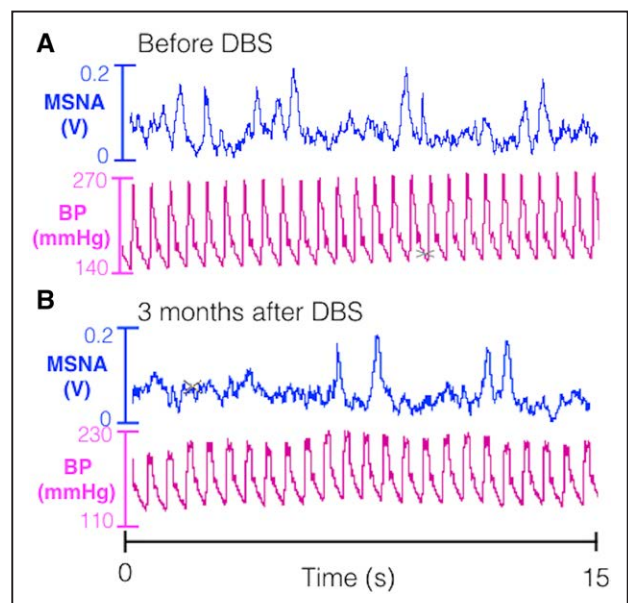


Figure 2. Muscle sympathetic nerve activity (MSNA) recording from before, and 3 mo after deep brain stimulation (DBS) was initiated, highlights the reduction in both MSNA and blood pressure (BP; finger plethysmography).

bursts/min (0.37 bursts/min per kilogram) and 33 bursts/100 heart beats (0.67 bursts/100 heart beats/kg), respectively (Figure 3).

After 6 months of continuous DBS (bipolar [contact charges: 1 neutral, 2 and 3 negative, and 4 positive], 5 mA, 6 Hz, 150- μ s pulse width), the patient's home BP diary indicated that she was maintaining weekly averages (over a 6-week period) of 209 \pm 10/129 \pm 6 mmHg in the morning and 228 \pm 11/131 \pm 8 mmHg in the evening (Figure 3). Daily metoprolol had been reinstated to control her HR (resting HR was 80–100 bpm), and the baroreflex stimulator had been repaired to operate bilaterally (continuous mode 8:00 PM to 8:00 AM (485ms, 30 Hz, 4.2 V) and 8:00 AM to 8:00 PM (cycling 300 ms on [30 Hz, 4.2 V] and 450ms off). ABPM data confirmed the maintained reduction in daytime BP (218/149 mmHg) and revealed nighttime BP dipping to 162/110 mmHg (Table 1) consistent with a healthy circadian rhythm. Her MSNA had further decreased to 16 bursts/100 heart beats (Figure 3), and this represents a substantial reduction in MSNA which is now comparable to that described in normotensive, postmenopausal women when adjusted for body mass index.¹⁵

The patient's BP and MSNA stabilized, and she maintained a daytime average BP of 230/150 mmHg (24-hour ABPM) on DBS and bilateral baroreflex stimulation with the addition of only daily metoprolol (1 WDE) for 2 years after

initiating DBS (bipolar [contact charges: 1 neutral, 2 and 3 negative, and 4 positive], 4.3 mA, 10 Hz, 150- μ s pulse width). This represents a significant improvement in BP when we consider that her BP was often higher than that could be measured by an automated BP cuff (error generated at and above 299 mmHg systolic BP), she now achieves close to 40% successful readings during 24-hour ABPM (error generated at and above 240/150 mmHg), and she is down to 1 WDE from 12 WDE of antihypertensive medications (Table 1). Her heart rate is high, despite taking the β -adrenergic blocker metoprolol although it is still linearly related to systolic BP (slope 0.42 \pm 0.08 bpm/mmHg, $R^2=0.44$). The patient reports feeling better in her general health and has less severe headaches after DBS. Her chronic nerve pain has not been improved by DBS, and her pain medications are unchanged with the exception of morphine (20 mg), which is now one third of her daily dose in 2013.

Discussion

A critical question to be answered from the outcome of this case is can DBS be used to control BP in severe hypertension where drug and other device therapies have failed? We believe, but cannot be precise in, the magnitude of the reduction in our patient's BP, since the year before undergoing DBS, her systolic BPs exceeded that could be measured by a standard

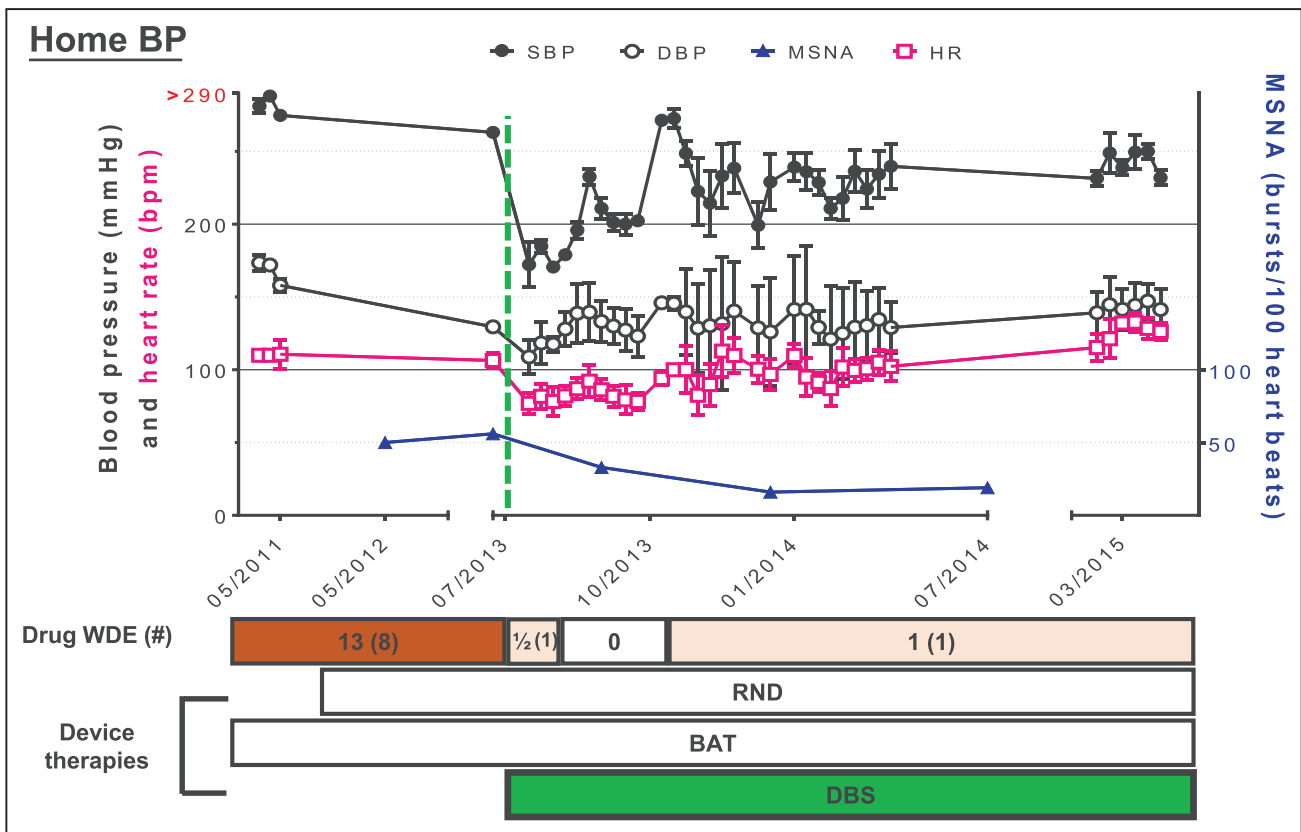


Figure 3. Blood pressure (BP) and muscle sympathetic nerve activity (MSNA) remain decreased with long-term deep brain stimulation (DBS) therapy. Weekly averages of evening systolic and diastolic BP (SBP and DBP, respectively) and heart rate (HR) recordings from the patient's home BP diary over a 4-y period pre- and post-DBS therapy. The timeline of the patient's regime of antihypertensive medication is indicated below the graph along with the whole drug equivalent (WDE) and number of medications in brackets. The timeline of device therapies is also indicated. DBS was initiated in July 2013, green dashed line. Patient underwent surgery for prolapsed uterus in October 2013. Data are mean \pm SD. BAT indicates baroreflex activation therapy; and RDN, renal nerve ablation.

Table. ABPM and Clinic Blood Pressures, With Heart Rates in Brackets, Relative to DBS Surgery and Additional Treatments

Time Relative to DBS	ABPM			Office Cuff BP	Drug Regime	
	Day	Night	Successful Readings (% Total Attempts)		WDE (#)	Device Regime
Pre: 4 y	n/a	n/a	n/a	262/125 (124)	13 (8)	BAT (Bi)
Pre: 2 y	>240 mm Hg	>240 mm Hg	0	>240 mm Hg*	13 (8)	BAT (Bi), RDN
Pre: 1 y	>240 mm Hg	>240 mm Hg	0	320/150 (115)†	13 (8)	BAT (Bi), RDN
Pre: 1 wk	235/142 (114)‡	>240 mm Hg	2	265/161 (120)	13 (8)	BAT (Uni), RDN
Post: 1 wk	171/109 (73)	119/77 (61)	95	n/a	0.5 (1)	BAT (Uni), RDN, DBS
Post: 1 mo	185/133 (88)	155/105 (83)	98	n/a	0.5 (1)	BAT (Uni), RDN, DBS
Post: 2 mo	n/a	n/a	n/a	246/138 (95)	0 (0)	BAT (Uni), RDN, DBS
Post: 6 mo	218/149 (99)	175/119 (75)	38	231/157 (133)	1 (1)	BAT (Bi), RDN, DBS
Post: 1 y	231/149 (90)	220/132 (89)	39	241/151 (130)	1 (1)	BAT (Bi), RDN, DBS
Post: 2 y	225/142 (90)	155/102 (65)	48	n/a	1 (1)	BAT (Bi), RDN, DBS

ABPM indicates ambulatory blood pressure monitor; BAT, baroreflex activation therapy; BP, blood pressure; Bi, bilateral; DBS, deep brain stimulation; RDN, renal nerve ablation; Uni, unilateral; and WDE, whole drug equivalent.

*Letter from the patient's General Practitioner states that BP could not be recorded using the digital cuff as blood pressure exceeded the manufacturer's limit of 290 mm Hg.

†Using an aneroid manometer with analogue display.

‡From one successful reading.

oscillometric device. We can be confident that, before DBS, her BP regularly exceeded 270 mm Hg systolic and likely fluctuated between this level and 330 mm Hg, as was recorded manually in the Hypertension Clinic. Her average daytime BP stabilized to 225/142 mm Hg (ABPM, 2 years of DBS treatment), which suggests an improvement in the range of 45 to 125 mm Hg. The patient reported a reduction in the frequency and severity of headaches and feels in better health. This is likely to be a combined effect of decreased BP and of the removal of 7 antihypertensive medications from her daily regime. Studies have shown that every 10/5 mm Hg reduction in BP gives a significant reduction in the risk of adverse cardiovascular events.^{16,17} Thus, although her BP remains pathologically high, DBS has made a quantitative and qualitative improvement to the patient's health.

In this patient, we observed a dramatic reduction in sympathetic vasoconstrictor drive (inferred from MSNA) that was sustained for at least a year after DBS was initiated. More recent recordings of MSNA were not permitted on the study protocol. If autonomic imbalance was responsible for driving her severe hypertension, one would expect that halving sympathetic vasoconstrictor drive, as in this case, would have had a more profound effect on our patient's BP after 2 years. However, the efficacy of DBS may have been blunted by the removal of antihypertensive medication, particularly diuretics.

The absence of immediate changes in BP or MSNA during short periods of turning off DBS during clinic visits suggests that DBS may have reset neural networks that drive sympathetic outflow. Indeed, the vPAG has been reported to facilitate the baroreceptor reflex in both humans and experimental animals.^{11,18} The patient's BP gradually increased 1 month after initiating DBS, reaching its current average after a year. Although still lower than pre-DBS, this rise in BP might be explained by increased sensitivity of her vasculature to MSNA. Given that the patient's BP remains high despite

normal range MSNA, it is clear that other factors are contributing to her hypertension. The patient's arterial vasculature may have lost compliance in response to the severe hypertension that our patient has experienced over the past 10 years. Her pulse wave velocity, a measure of vascular compliance, was elevated compared with normotensive values, but within the expected range for age-matched European Grade II/III hypertensives.³ Blood vessel hypertrophy and calcification are commonly reported in patients with long-term hypertension and may contribute to this patient's hypertension.^{19,20}

We can surmise that the patient's high heart rate may also be contributing to her hypertension. Before DBS treatment, echocardiography revealed her cardiac output, at rest, was 6.4 L/min and this is high relative to sex and body weight. After 2 years of DBS treatment, her pulse pressure and heart rates have not changed appreciably, suggesting her cardiac output is still high and that DBS treatment has not reduced cardiac function. Although MSNA to the vasculature decreased substantially, this does not necessarily inform cardiac sympathetic drive, which may be elevated in this patient. It is possible that there is an organ-specific effect of DBS on sympathetic outflow and that high cardiac sympathetic activity is contributing to her increased heart rate.

With such high BP, it is remarkable that her end-organ damage is limited to mild left ventricular hypertrophy. One possibility for this apparent contradiction would be severe constrictions of the main conduit arteries that could be protecting her organs. Although there is no evidence of vessel narrowing or increased vessel tortuosity as gleaned from cerebral angiography or fundoscopic examination,² conduit arteries supplying her visceral organs have not been directly examined. Malformations in the renal artery during the RDN procedure were not reported.

We conclude that this case report is the first to suggest that DBS is safe and helpful in reducing BP in a patient with

severe refractory hypertension in whom aggressive drug therapy, RDN, and chronic baroreceptor stimulation were unsuccessful. Sympathetic vasoconstrictor drive was considerably decreased and is now comparable to sex- and age-matched normotensives. Therefore, we propose that DBS therapy should be systematically tested in patients with grade III, refractory hypertension not responding to existing drug and device therapies. Although the patient is not normotensive by clinical guidelines, this treatment represents a valuable improvement to the patient's health and significant reduction in antihypertensive medication and cardiovascular risk.

Audience Responses

Professor Dominiczak: I am not persuaded by the argument that she needs this pressure to perfuse her organs. In that case, we would have seen many patients of that type and we do not. There is something really unusual.

I think, Professor Luft is going to say this but before he comes, can I ask, you have not shown us any pictures, detailed brain architectures, MRIs etcetera. Was there anything abnormal in this brain to drive this BP?

Dr Patel: She had a preexisting MRI brain scan in Germany before implantation of the carotid sinus stimulating system, which looked unremarkable with very little small-vessel disease change. This preexisting MRI was used for targeting the periaqueductal gray because we could not get another MRI scan, which was contraindicated in view of her implanted Rheos system. A computed tomographic scan was obtained before surgery, which aligned perfectly with the previous MRI, revealing no change in cytoarchitecture or anything to suggest multiple end-organ damage.

Professor Lindholm: I am fascinated, of course, by your story here about this patient. Could you tell us a little more about this lady? Apparently, she is a skinny lady with 4 kids going about life just as any ordinary person. Is there anything else? I mean, you must know a lot about her. How can she cope with this BP?

Dr O'Callaghan: That is exactly what we would like to know as well.

Professor Lindholm: I mean, is not there anything, it is just headaches, of course intermittent headaches, but nothing else?

Dr Patel: She had a history of presumed epilepsy; however, we are wondering whether this was related to a syncopal phenomenon, without obvious transient ischemic attack-related events. She was incapacitated regularly and usually every month, with periods where she could not function, mainly because of these headaches.

She was also on regular medication for angina, but did not suffer any significant bouts of chest pain. When she made contact with me by email, on seeing the complexity of this case, my first instinct was to run in the opposite direction!

Dr Roush: What is the correlation between the level of sympathetic nerve activity and the expected BP? Is it high? Are there data correlating these two variables?

Dr O'Callaghan: It is difficult in premenopausal women, where it is not so correlated. But in postmenopausal women, such as our patient and in men, there is a correlation between high sympathetic activity and higher BPs but we do not have a huge understanding yet of the causative role.

Dr Roush: Sure, but I assume that the BP is much higher than one would have expected for that level of nerve activity.

Dr O'Callaghan: Yes. Yes, it is, absolutely.

Professor Jennings: But just on that, we do see people with other disorders who are normotensive such as panic disorder, some people with heart failure who have got this kind of burst frequency so it is not a direct relationship.

Professor Luft: This lady was under our care when she was in the Berlin area for several years and then when Jens Jordan and Christoph Schroder moved to Hannover, they took over her care there. There are several remarkable things: at these kinds of pressures, her sympathetic nerve activity ought to be zero. And that is not zero at all. She had MR angiography as I recall looking at for a putative neurovascular contact syndrome at the rostroventral medulla and that did not seem to be the case.

She reminds me of the genetic hypertension that we are studying that is caused by mutations in phosphodiesterase 3A because these people also have normal sympathetic nerve activity at profound BPs and they also have no target organ damage. They die of stroke, presumably, cerebral hemorrhage although we do not know that for certain because we did not have an opportunity to study that since they respond to medications. It takes three classes but they do respond to medications.

One comment and a question, I think it might be worth asking, and I am sure she would allow this. We never gathered cells from her. If she would undergo a fat biopsy, we could culture mesenchymal stem cells and convert these to vascular smooth muscle cells and look to see whether the pathways are somewhat similar to what we found in this genetic form of hypertension.

My question is, would bilateral stimulation be perhaps more effective because it looks like you are about halfway there?

Dr Patel: It is a good question. We do know that with unilateral stimulation of the periaqueductal gray, you will get bilateral effects and the stimulation will spread across the midline. I think the potential risk of putting two electrodes in the periaqueductal gray bilaterally outweighs trying to capture more changes in BP.

I still feel we have maneuver and room for further reprogramming and stimulation setting change to try and enhance the BP effect that she has sustained to date. Throughout she is being fairly adamant that she does not want any further anti-hypertensive therapy reintroduced, which is also likely to be adjunctive in lowering her BP further, primarily as she felt that the side effects were intolerable.

Professor Zucker: One way you can get increases in sympathetic nerve activity in the face of high BP is by enhanced input from excitatory inputs from the periphery. We have a study that we are showing this afternoon in spontaneously hypertensive rats, showing that ablation of dorsal root ganglia afferents in the thoracic region can reduce BP. You mentioned that she had angina. I wonder whether there were any other pain syndromes that could be driving the increase in BP even if there was not a conscious awareness of pain and the second comment is whether or not the DBS is activating vagal pathways such as would occur for vagal stimulation for depression

or Parkinsonism? Do you have any further insight, since you did microneurography, you probably did things like cold pressor tests and Valsalva maneuvers to evaluate those 2 arms of the regulatory pathways for sympathoexcitation?

Dr O'Callaghan: We did not do those regulatory tests; we did not feel comfortable with it given her high pressures. But she did undergo a Valsalva maneuver and pharmacological baroreflex testing, conducted previously by the specialist hypertension team in Berlin. And, impressively, her baroreflex control of BP was still intact although set to a much higher level.

Dr Zucker: Really?

Dr O'Callaghan: Yes, it is surprising. Regarding DBS activation of vagal pathways, we do know from animal studies that there are neural projections from the ventrolateral periaqueductal gray to cardiac preganglionic neurons and activation of the ventrolateral periaqueductal gray can facilitate the arterial baroreflex. So, we assume that there could be cardiac parasympathetic and baroreflex modulation by DBS of this region, but we have not analyzed it specifically in this patient.

Professor Dominiczak: I think this is an incredible case and we are really, really keen to publish it with all your comments because I think that will be something that will stay in the literature and will be referred to for years to come as a case of extreme hypertension. It is more than resistant, it is sort of super resistant hypertension.

Professor Jennings: I have just got one last question for the audience. How many of you are ready for a randomized control trial?

Professor Dominiczak: Nobody wants to do, oh yes, there is one, two. Okay. We are not very brave, clearly, not very brave.

Acknowledgments

We would like to acknowledge Ann Rich, Kim Connor, and Laura Ratcliffe for their organizational assistance and contributions to revisions of the study protocol. E.L. O'Callaghan, J.F.R. Paton, and E.C. Hart are funded by the British Heart Foundation. We are grateful to the *Hypertension* editors for the invitation to present this case at the Council on Hypertension 2016 Scientific Sessions and to the following session audience members for contributing to the discussion: Anna F. Dominiczak, Garry L.R. Jennings, Lars Lindholm, Friedrich C. Luft, George C. Roush, Sean D. Stocker, and Irving H. Zucker.

Sources of Funding

This study was supported by Severnside Alliance for Translational Research.

Disclosures

N.K. Patel was on the Boston Scientific medical advisory committee. J. Jordan and J. Tank receive research support from Boston Scientific.

References

1. Patel NK, Javed S, Khan S, Papouchado M, Malizia AL, Pickering AE, Paton JF. Deep brain stimulation relieves refractory hypertension. *Neurology*. 2011;76:405–407. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182088108.

2. Schroeder C, Heusser K, Brinkmann J, Menne J, Oswald H, Haller H, Jordan J, Tank J, Luft FC. Truly refractory hypertension. *Hypertension*. 2013;62:231–235. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01240.
3. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'Establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2338–2350. doi: 10.1093/eurheartj/ehq165.
4. Antoniou S, Saxena M, Hamed N, de Cates C, Moghul S, Lidder S, Kapil V, Lobo MD. Management of hypertensive patients with multiple drug intolerances: a single-center experience of a novel treatment algorithm. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18:129–138. doi: 10.1111/jch.12637.
5. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, de Leeuw PW, Sica DA. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled reos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:765–773. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.008.
6. Heusser K, Tank J, Brinkmann J, Menne J, Kaufeld J, Linnenweber-Held S, Beige J, Wilhelmi M, Diedrich A, Haller H, Jordan J. Acute response to unilateral unipolar electrical carotid sinus stimulation in patients with resistant arterial hypertension. *Hypertension*. 2016;67:585–591. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06486.
7. Carive P. The periaqueductal gray and defensive behavior: functional representation and neuronal organization. *Behav Brain Res*. 1993;58:27–47.
8. Behbehani MM. Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Prog Neurobiol*. 1995;46:575–605.
9. Green AL, Wang S, Owen SL, Xie K, Liu X, Paterson DJ, Stein JF, Bain PG, Aziz TZ. Deep brain stimulation can regulate arterial blood pressure in awake humans. *Neuroreport*. 2005;16:1741–1745.
10. Pereira EA, Wang S, Paterson DJ, Stein JF, Aziz TZ, Green AL. Sustained reduction of hypertension by deep brain stimulation. *J Clin Neurosci*. 2010;17:124–127. doi: 10.1016/j.jocn.2009.02.041.
11. Sverrisdóttir YB, Green AL, Aziz TZ, Bahuri NF, Hyam J, Basnayake SD, Paterson DJ. Differentiated baroreflex modulation of sympathetic nerve activity during deep brain stimulation in humans. *Hypertension*. 2014;63:1000–1010. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02970.
12. Verberne AJ, Guyenet PG. Midbrain central gray: influence on medullary sympathoexcitatory neurons and the baroreflex in rats. *Am J Physiol*. 1992;263(1 Pt 2):R24–R33.
13. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, Krozowski Z, Campbell DJ, Lambert G, Hastings J, Aggarwal A, Esler MD. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin neuromodulation. *Hypertension*. 2004;43:169–175. doi: 10.1161/01.HYP.0000103160.35395.9E.
14. Briant LJ, O'Callaghan EL, Champneys AR, Paton JF. Respiratory modulated sympathetic activity: a putative mechanism for developing vascular resistance? *J Physiol*. 2015;593:5341–5360. doi: 10.1113/JP271253.
15. Barnes JN, Hart EC, Curry TB, Nicholson WT, Eisenach JH, Wallin BG, Charkoudian N, Joyner MJ. Aging enhances autonomic support of blood pressure in women. *Hypertension*. 2014;63:303–308. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02393.
16. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
17. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000;356:1955–1964.
18. Inui K, Murase S, Nosaka S. Facilitation of the arterial baroreflex by the ventrolateral part of the midbrain periaqueductal grey matter in rats. *J Physiol*. 1994;477(pt 1):89–101.
19. Jung F, Kolepke W, Spitzer S, Kiesewetter H, Ruprecht KW, Bach R, Schieffer H, Wenzel E. Primary and secondary microcirculatory disorders in essential hypertension. *Clin Invest*. 1993;71:132–138.
20. Townsend RR. Vascular compliance and arterial calcification: impact on blood pressure reduction. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17:93–98. doi: 10.1097/MNH.0b013e3282f331d7.

Chronic Deep Brain Stimulation Decreases Blood Pressure and Sympathetic Nerve Activity in a Drug- and Device-Resistant Hypertensive Patient

Erin L. O'Callaghan, Emma C. Hart, Hugh Sims-Williams, Shazia Javed, Amy E. Burchell, Mark Papouchado, Jens Tank, Karsten Heusser, Jens Jordan, Jan Menne, Hermann Haller, Angus K. Nightingale, Julian F.R. Paton and Nikunj K. Patel

Hypertension. 2017;69:522-528; originally published online February 27, 2017;

doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08972

Hypertension is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2017 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0194-911X. Online ISSN: 1524-4563

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://hyper.ahajournals.org/content/69/4/522>

Data Supplement (unedited) at:

<http://hyper.ahajournals.org/content/suppl/2017/03/01/HYPERTENSIONAHA.116.08972.DC1>

<http://hyper.ahajournals.org/content/suppl/2017/12/05/HYPERTENSIONAHA.116.08972.DC2>

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Hypertension* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:

<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Hypertension* is online at:

<http://hyper.ahajournals.org/subscriptions/>

La estimulación cerebral profunda crónica reduce la presión arterial y la actividad nerviosa simpática en una paciente hipertensa resistente a fármacos y dispositivos

Erin L. O'Callaghan, Emma C. Hart, Hugh Sims-Williams, Shazia Javed, Amy E. Burchell, Mark Papouchado, Jens Tank, Karsten Heusser, Jens Jordan, Jan Menne, Hermann Haller, Angus K. Nightingale, Julian F.R. Paton, Nikunj K. Patel

Fuimos abordados por una paciente de 54 años que deseaba recibir estimulación cerebral profunda (ECP) para tratar su hipertensión grave resistente al tratamiento, un procedimiento que habíamos descubierto previamente que normalizó la presión arterial (PA) en una paciente hipertensa resistente a fármacos.¹ En su primera consulta al especialista de la Clínica de Hipertensión (Bristol Heart Institute, University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust) en mayo de 2012, su PA superaba los 300/170 mm Hg (manómetro anerode clínico y pletismografía digital), pese a tomar 8 medicaciones antihipertensivas, recibir tratamiento crónico de activación del barorreflejo (Rheos, CVRx, MN) y haber sido sometida a desnervación renal (DNR) bilateral. En este momento, la paciente refería cefaleas debilitantes intensas de 1 a 3 veces por mes y malestar general. La paciente es posmenopáusica, no fumadora y de hábito corporal delgado (índice de masa corporal, 16 kg/m²).

Pese a la PA muy alta, sostenida, la paciente presenta lesión de órganos terminales notoriamente escasa. Tiene retinopatía hipertensiva leve, pero no hay albuminuria ni reducción del índice de filtración glomerular estimado. Se observa hipertrofia ventricular izquierda leve, pero sin evi-

dencia de accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica, arteriopatía coronaria ni inflamación sistémica.

Aún no se ha detectado una causa secundaria de hipertensión, pese a una investigación exhaustiva por especialistas en hipertensión de Alemania en el Hannover Medical School y Experimental and Clinical Research Center, Charité Berlin-Buch.² No se halló evidencia de las siguientes causas de hipertensión: feocromocitoma, trastornos de renina-angiotensina-aldosterona, apnea obstructiva del sueño, anomalías de los vasos cerebrales ni síndromes mendelianos. La rigidez arterial era alta (11,5 m/s), medida por velocidad de la onda de pulso; sin embargo, esta se encuentra dentro del rango previsto para la población europea de su grupo etario y categoría de PA (50–59 años; PA ≥ 160/100 mm Hg; velocidad de la onda de pulso, media [±SD], 8,8 [4,8–12,8]).³

La paciente tiene 4 hijos, los embarazos cursaron sin complicaciones ni preeclampsia, y su hipertensión apareció antes del comienzo de la menopausia. Fue tratada por epilepsia, hipercolesterolemia poligénica y artrosis, y también presentó síntomas de hiperacusia y acúfenos; sin embargo, no se consideró que estos contribuyeran a su hipertensión.

La paciente tomaba 8 medicaciones autorizadas como antihipertensivos (o que se sabe que ejercen un efecto antihipertensivo) todos los días en dosis que equivalen a una puntuación de equivalente total de fármaco (WDE [*whole drug equivalent*]); proporción de dosis máxima para cualquier fármaco dado) de 13 de 7 clases farmacológicas⁴, incluidos un simpaticolítico de acción central (clonidina), 2 diuréticos (espironolactona y torasemida), un bloqueante del receptor de angiotensina (candesartán), un bloqueante de los canales de calcio (amlodipina), un bloqueante del receptor β-adrenérgico (metoprolol), un vasodilatador coronario (molsidomina) y un receptor α₁-adrenérgico (urapidil). La paciente también tomaba en forma diaria otras 12 medicaciones relacionadas con el tratamiento de la angina (ivabradina), dolor nervioso crónico (pregabalina 600 mg, flupirtina 400 mg y morfina 60 mg), epilepsia (lamotrigina 400 mg y zonisamida 200 mg), alergias, colesterol (ezetimibe 10 mg y simvastatina 40 mg) y suplementos vitamínicos. Ya se había confirmado el cumplimiento de la medicación mediante análisis de orina,² y el incumplimiento era muy improbable dada la actitud proactiva de la

Las opiniones expresadas en este artículo no son necesariamente las de los editores ni las de la American Heart Association.

School of Physiology and Pharmacology (E.L.O'C., E.C.H., J.F.R.P.), CardioNomics, Clinical Research and Imaging Centre (E.C.H., A.E.B., A.K.N., J.F.R.P.), University of Bristol, Reino Unido; Departamento de Neurocirugía (H.S.-W., S.J., N.K.P.), Departamento de Cardiología (M.P.), North Bristol NHS Trust, Southmead Hospital, Reino Unido; Departamento de Cardiología, Bristol Heart Institute, Reino Unido (A.E.B., A.K.N.); Institute for Clinical Pharmacology (J.T., K.H., J.J.) y Departamento de Nefrología (J.M., H.H.), Hannover Medical School, Alemania; e Institute for Aerospace Medicine, German Center for Aerospace Medicine, Colonia, Alemania (J.T., J.J.).

Presentado, en parte, en la Sesión anatomoclínica presidida por Anna F. Dominiczak y Garry L.R. Jennings en las Sesiones científicas 2016 del Council on Hypertension, Orlando, FL, 16 de septiembre de 2016. Erin L. O'Callaghan presentó el caso y condujo la discusión en conjunto con Nikunj K. Patel.

Correspondencia: Nikunj K. Patel, Department of Neurosurgery, North Bristol NHS Trust, Southmead Hospital, Brunel Bldg, Southmead Way, Bristol, Avon BS10 5NB, United Kingdom. Dirección de correo electrónico: Nik.Patel@nbt.nhs.uk

(*Hypertension*. 2017;69:522-528.

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08972).

© 2017 American Heart Association, Inc.

Se puede consultar *Hypertension* en <http://hyper.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08972

paciente respecto de su propia salud y la dedicación para mantener sus registros domiciliarios de PA.

En 2009, la paciente fue equipada con un dispositivo de primera generación de tratamiento de activación del barorreflejo (Rheos, CVRx, MN, USA), que regula los barorreceptores con mayor eficiencia que el dispositivo actual⁶ y que ha reducido la PA en un estudio clínico controlado.⁵ Inicialmente, el tratamiento de activación del barorreflejo redujo su PA en 60-80 mm Hg; sin embargo, después de 3 meses, la PA regresó a >240/120 mm Hg (clínica). Fue sometida a DNR (Simplicity Catheter System, Ardian, CA) en febrero de 2011, y este procedimiento no ejerció ningún efecto sobre su PA. En esa época, los registros domiciliarios del diario de PA de la paciente (determinaciones a la mañana, el mediodía y la noche; manguito de PA automatizado; Omron) mostraron que su PA promedio de lecturas exitosas durante un período de 3 semanas en mayo de 2011 tras la DNR era de 280/166 mm Hg (frecuencia cardíaca, 110 lpm). Solo el 50% de las lecturas intentadas en este período fueron exitosas (registros propios de la paciente), y los intentos fallidos se registraron como presión superior al límite del dispositivo del manguito (>290 mm Hg). Con posterioridad, y en el período de 12 meses previo a su visita, no pudo continuar midiéndose la PA en el domicilio, porque su monitor de PA generaba un error compatible con una PA sistólica de la paciente superior al límite de detección del manguito (290 mm Hg; Model, Omron Healthcare Co., Japón). Su médico general corroboró esto y afirmó que no se podía registrar su PA clínica, y los intentos de controlarla mediante un monitor ambulatorio de PA (MAPA) tampoco fueron exitosos.

Pese al tratamiento antihipertensivo integral basado en fármacos y dispositivos, su PA en el momento de la presentación en nuestra clínica era extremadamente alta y no se pudo medir con exactitud utilizando un manguito oscilométrico automatizado estándar (Omron). Por consiguiente, se midió la PA en forma no invasiva mediante un manómetro con visualización analógica (manguito de tamaño pequeño), y los valores latido a latido fluctuaron entre 300 y 350/140 y 150 mm Hg en decúbito supino. La pletismografía digital (Finometer PRO; Finapres Medical Systems BV, Holanda) reflejó estos valores. Asimismo, intentamos medir su PA por medio de MAPA de 24 horas (Spacelabs); sin embargo, solo 1 lectura fue exitosa a las 7:00 AM (235/142 mm Hg) y el resto de los intentos superaron el límite de MAPA de 240 mm Hg, según quedó asentado en el registro de errores del MAPA.

Evaluación de la conveniencia del tratamiento de ECP

Nuestro plan de utilizar ECP como un nuevo tratamiento de la hipertensión resistente surgió después de usarlo para tratar a un paciente hipertenso con dolor neuropático crónico. La ECP, de manera fortuita, indujo una normalización de la PA tal que se retiró toda la medicación antihipertensiva.¹ El paciente permaneció normotenso durante más de 5 años mantenido con ECP y una sola medicación an-

tihipertensiva (perindopril) para protección. En este caso, la ECP estuvo dirigida a la sustancia gris periacueductal ventral (SGPAv), que es una región que media la analgesia, la bradicardia, la hipotensión y la hipoventilación en animales.^{7,8} En los seres humanos, también hay evidencia que avalan una respuesta hipotensora cuando se practica ECP de esta región.^{1,9,10} La respuesta cardiovascular a la estimulación de la SGPAv es mediada por inhibición del sistema nervioso simpático.^{11,12} Por consiguiente, postulamos que la ECP de la SGPAv podría ser un tratamiento eficaz en pacientes con hipertensión grave impulsada por un alto estímulo simpático.

Sin duda, nuestra paciente presenta hipertensión esencial grave, resistente, una enfermedad asociada en general con alta actividad nerviosa simpática y causada por esta.¹³ De hecho, la estimulación de los barorreceptores fue eficaz, por lo menos en forma transitoria, para reducir su PA mediante la disminución de la actividad simpática.² Un registro de la actividad nerviosa simpática muscular (ANSM) realizado durante la estimulación bilateral de barorreceptores, pero antes de la DNR en 2011, se informó como normal, aunque no para su nivel de PA. Tampoco se esclareció si sus datos de ANSM eran normales para su baja masa corporal.² Su ANSM aumentó y disminuyó en respuesta a sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, respectivamente, lo que indicó un barorreflejo intacto.¹⁰ Schroeder et al. también observaron acoplamiento respiratorio-simpático,² un fenómeno impulsado centralmente que se ha descrito en un modelo animal de hipertensión esencial, en el que puede ser crucial para la aparición y el mantenimiento de la hipertensión.¹⁴

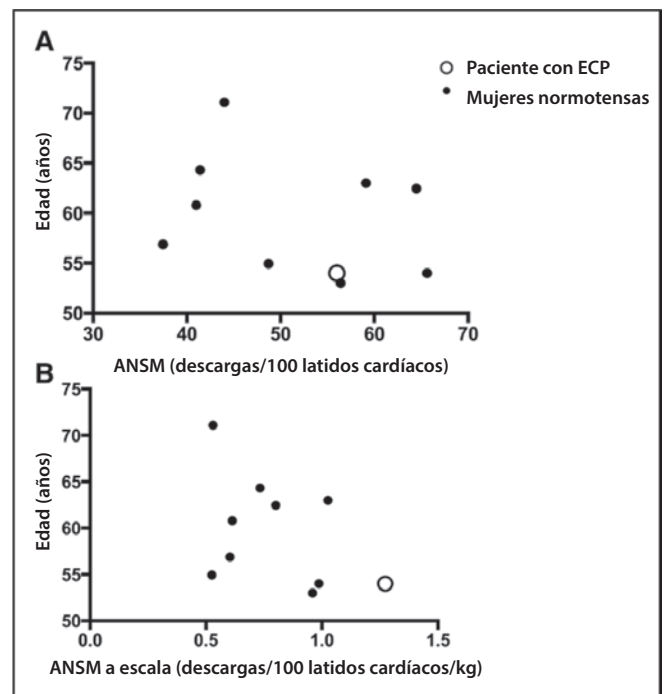


Figura 1. Actividad nerviosa simpática muscular (ANSM) de la paciente antes de la estimulación cerebral profunda (ECP) en relación con personas normotensas comparables por edad y sexo antes (A) y después (B) del ajuste a escala por masa corporal.

En nuestra clínica de investigación de hipertensión, medimos la ANSM de la paciente 1 semana antes de la cirugía y hallamos que la frecuencia e incidencia de descargas eran de 64 descargas/min y 56 descargas/100 latidos cardíacos, respectivamente. Esto era normal para la edad y el estado menopáusico de la paciente, pero no para su nivel de PA. La Figura 1A muestra la ANSM de la paciente en comparación con mujeres normotensas de edad similar, medida en el laboratorio de fisiología autónoma de nuestro grupo. Sin embargo, cuando ajustamos a escala la ANSM por masa corporal, observamos que la ANSM de la paciente era mucho más alta que la de sus homólogas normotensas (Figura 1B), lo que señaló que la alta ANS podía contribuir a la hipertensión de la paciente. En este punto, la paciente todavía recibía estimulación continua del barorreflejo (aunque unilateral, el lado izquierdo había funcionado mal) y continuaba con su esquema diario de 12 WDE de 7 medicaciones antihipertensivas. Por lo tanto, pese al tratamiento para reducir la actividad nerviosa simpática de múltiples medicaciones y 2 intervenciones diferentes basadas en dispositivos, nuestra paciente todavía presentaba alta actividad nerviosa simpática, que no se podía descartar como un factor impulsor de su hipertensión. En consecuencia, justificamos la utilización de ECP con el objetivo de inhibir el impulso simpático y, así, reducir su PA.

Cirugía para ECP

Se obtuvo el consentimiento informado de la paciente y la aprobación ética (NRES Committee South West, Frenchay, Reino Unido; referencia REC 11/SW/0050). Utilizando protocolos establecidos¹ y una técnica estereotáctica guiada por resonancia magnética (RM) y un tubo guía implantable (Renishaw plc), se implantó un electrodo octopolar (Model DB-2201; Boston Scientific Corporation, MN) en la SGPAv, con el extremo del electrodo dirigido a la profundidad del colículo superior, de manera que los 4 contactos inferiores estaban dentro de la SGPAv. El electrodo se conectó a un generador de pulso implantable Vercise (Model DB-1110; Boston Scientific Corporation). Dentro de las 24 horas postimplantación (pero sin estimulación), su PA sistólica descendió a <160 mm Hg, con registros de vigilia de tan solo 125/68 mm Hg (mediciones intraarteriales), lo que presumiblemente refleja un efecto del electrodo. Hubo un aumento ulterior >72 horas a 205/130 mm Hg.

La ECP se activó 4 días después del implante (2-5 mA, 6 Hz, ancho del pulso de 100 a 150 μ s), y una semana después de la cirugía, la PA de la paciente era de 170/109 mm Hg durante el día y descendía a 119/77 mm Hg durante la noche (MAPA). La paciente refirió letargo debilitante; por consiguiente, se retiraron todas las medicaciones antihipertensivas, salvo la clonidina diaria (50 μ g dos veces al día), pese a que su PA superaba la diana de 140/90 mm Hg (manguito), y el letargo mejoró. Antes de que la paciente recibiera el alta, se interrumpió la ECP durante 24 horas y su PA aumentó a 220/160 mm Hg (manguito) durante la noche. La paciente aún recibía estimulación del barorreflejo durante todo el período quirúrgico y posquirúrgico.

No se produjeron complicaciones relacionadas con el procedimiento, y la paciente recibió el alta con ECP de baja frecuencia de la SGPAv (bipolar [cargas de contacto: 1 neutra, 2 y 3 negativas, 4 positiva], 4,3 mA, 10 Hz, ancho del pulso 150 μ s).

Preguntas del auditorio acerca de la cirugía para ECP

Profesora Dominiczak: ¿Con qué frecuencia debe practicar la estimulación real o es una estimulación continua?

Dr. Patel: Requiere estimulación continua a baja frecuencia (habitualmente, 5-10 Hz). También es generada con un sistema recargable, y como la frecuencia es muy baja, el paciente en general debe recargar el generador una vez cada 3 semanas durante alrededor de una hora.

Dr. Stocker: Usted menciona que la sustancia gris periacueductal tiene una distancia de alrededor de 3 mm³ y, entonces, cuando usted comenzó a considerar las intensidades de la corriente y los efectos colaterales indirectos en cuanto al compromiso de otras regiones cerebrales, sentí curiosidad a medida que avanzaba la presentación respecto de si podría comentar cómo se establecieron estos parámetros.

Dr. Patel: Comenzaré por mencionar dónde implanto el electrodo. Por lo general, este se implanta dentro de la sustancia gris periacueductal hasta la profundidad del colículo superior para minimizar la propagación de la estimulación a los núcleos oculomotores y cualquier otra alteración. En relación con la frecuencia utilizada, sabemos que la baja frecuencia tiene un efecto estimulador y, durante muchos años, se la ha utilizado de manera uniforme y segura para generar analgesia a fin de tratar el dolor crónico.

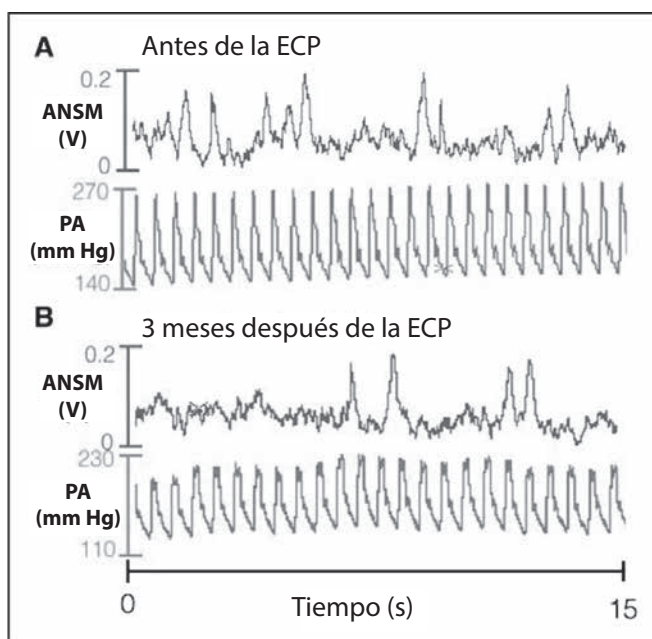


Figura 2. El registro de la actividad nerviosa simpática muscular (ANSM) antes y 3 meses después de iniciar la estimulación cerebral profunda (ECP) destaca la reducción tanto de la ANSM como de la presión arterial (PA; pletismografía digital).

Más allá de hallazgos establecidos en modelos animales, el grupo de Oxford, mientras implantaba electrodos para el tratamiento del dolor crónico, observó que la estimulación a baja frecuencia de la parte ventral de la sustancia gris periacueductal causaba un efecto hipotensor y, por el contrario, la estimulación de la parte dorsal de la sustancia gris periacueductal provocaba un aumento agudo de la PA. Las ciencias básicas y estudios en seres humanos nos guiaron para optimizar la localización del electrodo y los parámetros de estimulación requeridos.

Profesor Jennings: Con la mayoría de las formas de estimulación nerviosa fisiológica crónica, se alcanza alguna clase de adaptación. ¿Hay alguna sugerencia de si esto sucede en las otras aplicaciones de esta técnica?

Dr. Patel: Sí, esto se mostró en nuestro informe del caso original de tratamiento de la hipertensión con ECP, en la que el hombre de ese caso, que presentaba dolor intenso posterior a un accidente cerebrovascular, tuvo en realidad un respuesta muy buena de reducción del dolor. Sin embargo, esta no persistió más allá de 3 meses y fue compatible con tolerancia, y se observa en otros casos de implantación por dolor crónico. Por fortuna, en este caso, la tolerancia

no se extendió al control de su PA. Asimismo, observamos que si desconectábamos el sistema, lo que se realiza a menudo como medio para contrarrestar la tolerancia, no podíamos restablecer la respuesta al dolor; en cambio, pudimos modificar de manera reversible su PA, y cuando se conectó, pudimos llevarla de nuevo a un nivel controlado.

Dr. Roush: Quizá ya hayan respondido mi pregunta, pero ¿cuáles son los planteos para un ensayo aleatorizado o un estudio control?

Dr. O'Callaghan: En esta etapa, todavía estamos haciendo estudios en un pequeño número de pacientes hipertensos resistentes a fármacos y dispositivos para tener una idea de la tasa de éxito y optimizar la selección de pacientes. Más allá de esta fase piloto inicial, tenemos planes para llevar a cabo un estudio aleatorizado, controlado. Como con la mayoría de los tratamientos basados en dispositivos, donde los implantes de placebo no son una opción, aleatorizaríamos la ECP en modo activado frente a modo 'desactivado' durante el primer mes posterior al implante, y esto podría estar enmascarado para los pacientes, dado que no necesitan recargar los dispositivo durante este período.

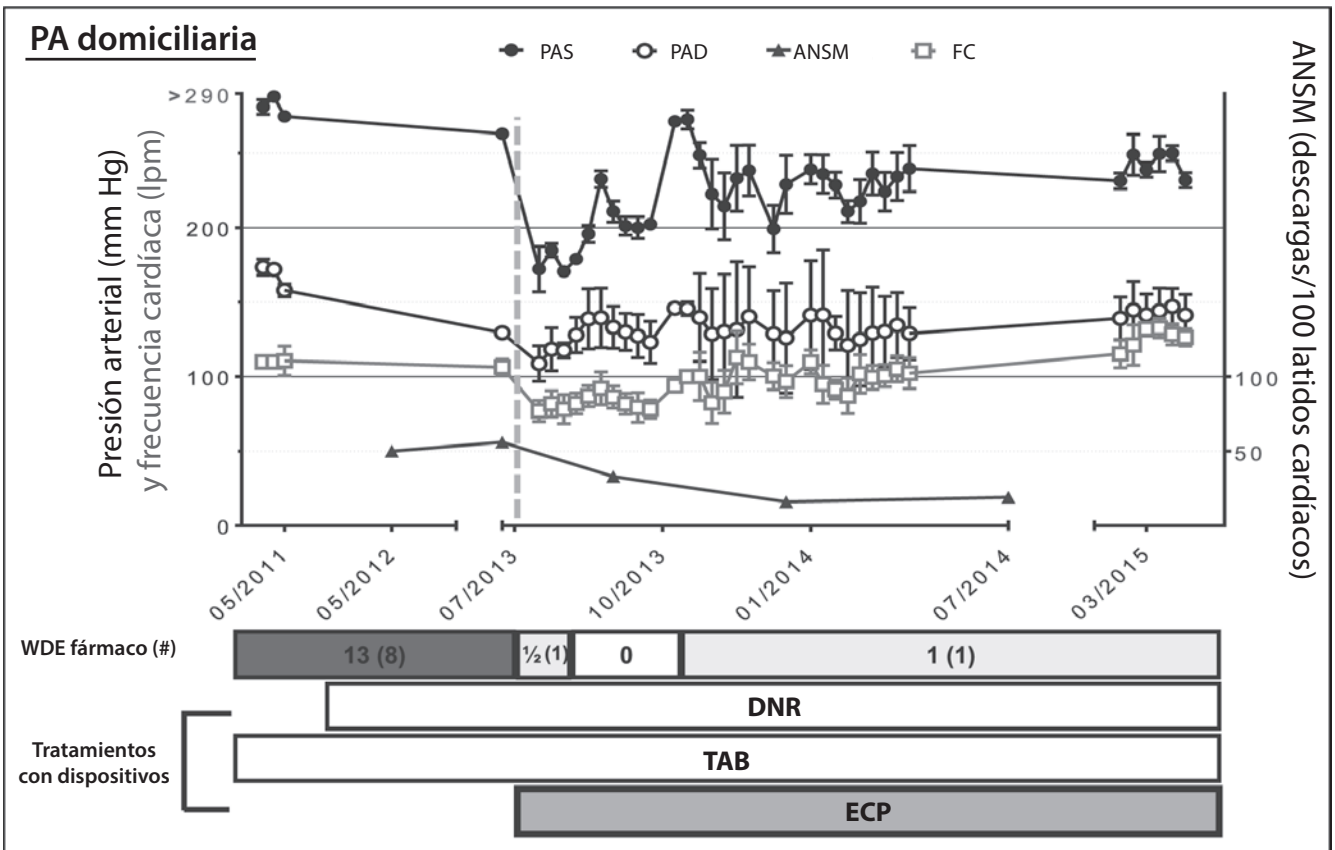


Figura 3. La presión arterial (PA) y la actividad nerviosa simpática muscular (ANSM) permanecen disminuidas con la estimulación cerebral profunda (ECP) a largo plazo. Promedios semanales de PA sistólica y diastólica al anochecer (PAS y PAD, respectivamente) y registros de frecuencia cardíaca (FC) del diario de PA domiciliaria de la paciente durante un período de 4 años antes y después del tratamiento con ECP. El cronograma del esquema de medicación antihipertensiva de la paciente se indica debajo del gráfico, junto con el equivalente total de fármaco (WDE) y el número de medicaciones entre paréntesis. También se indica el cronograma de los tratamientos con dispositivo. La ECP se inició en julio de 2013, línea verde interrumpida. La paciente fue sometida a cirugía por prolapsos uterinos en octubre de 2013. Los datos son media ± DE. TAB indica tratamiento de activación del barorreflejo; y DNR, deservación renal.

Tabla MAPA y presiones arteriales clínicas, con frecuencias cardíacas entre paréntesis, respecto de la cirugía para ECP y tratamientos adicionales

Tiempo respecto de la ECP	MAPA			PA con manguito en consultorio	Esquema farmacológico	Esquema de dispositivos
	Día	Noche	Lecturas exitosas (% del total de intentos)		WDE (#)	
Pre: 4 años	n/a	n/a	n/a	262/125 (124)	13 (8)	TAB (Bi)
Pre: 2 años	>240 mmHg	>240 mmHg	0	>240 mmHg*	13 (8)	TAB (Bi), DNR
Pre: 1 año	>240 mmHg	>240 mmHg	0	320/150 (115)†	13 (8)	TAB (Bi), DNR
Pre: 1 semana	235/142 (114)‡	>240 mmHg	2	265/161 (120)	13 (8)	TAB (Uni), DNR
Post: 1 semana	171/109 (73)	119/77 (61)	95	n/a	0,5 (1)	TAB (Uni), DNR, ECP
Post: 1 mes	185/133 (88)	155/105 (83)	98	n/a	0,5 (1)	TAB (Uni), DNR, ECP
Post: 2 meses	n/a	n/a	n/a	246/138 (95)	0 (0)	TAB (Uni), DNR, ECP
Post: 6 meses	218/149 (99)	175/119 (75)	38	231/157 (133)	1 (1)	TAB (Bi), DNR, ECP
Post: 1 año	231/149 (90)	220/132 (89)	39	241/155 (130)	1 (1)	TAB (Bi), DNR, ECP
Post: 2 años	225/142 (90)	155/102 (65)	48	n/a	1 (1)	TAB (Bi), DNR, ECP

MAPA indica monitor ambulatorio de presión arterial; TAB, tratamiento de activación del barorreflejo; PA, presión arterial; Bi, bilateral; ECP, estimulación cerebral profunda; DNR, desnervación renal; Uni, unilateral; y WDE, equivalente total de fármaco.

*Carta del Médico General del paciente que afirma que no se pudo registrar la PA utilizando el manguito digital, dado que la presión arterial superaba el límite del fabricante de 290 mmHg.

†Utilizando un manómetro aneroides con visualización analógica.

‡A partir de una lectura exitosa.

Evolución de la PA y la ANSM tras ECP a largo plazo

Tres semanas después de iniciar la ECP, la PA de nuestra paciente había descendido a 171/109 mm Hg (MAPA diurno) solo con ECP y estimulación del barorreflejo (unilateral). Los propios registros de la paciente indicaron un promedio nocturno, semanal, de $198 \pm 10 / 124 \pm 7$ mm Hg. En la consulta de nuestra paciente a los 2 meses de seguimiento, su PA de consultorio era de 246/138 mm Hg medida mediante manguito de PA digital en posición sedente (Omron). Medimos su ANSM y observamos que la frecuencia y la incidencia de descargas se redujo considerablemente (Figura 2) a 18 descargas/min (0,37 descargas/min por kilogramo) y 33 descargas/100 latidos cardíacos (0,67 descargas/100 latidos cardíacos/kg), respectivamente (Figura 3).

Después de 6 meses de ECP continua (bipolar [cargas de contacto: 1 neutra, 2 y 3 negativas, y 4 positiva], 5 mA, 6 Hz, ancho de pulso 150 μ s), el diario de PA domiciliar de la paciente indicó que mantenía promedios semanales (durante un período de 6 semanas) de $209 \pm 10 / 129 \pm 6$ mm Hg a la mañana y $228 \pm 11 / 131 \pm 8$ mm Hg a la noche (Figura 3). Se había reinstituído el metoprolol para controlar su FC (la FC de reposo era de 80-100 lpm), y se había reparado el estimulador del barorreflejo para que funcionara bilateralmente (modo continuo 8:00 PM a 8:00 AM [485 ms, 30 Hz, 4,2 V] y 8:00 AM a 8:00 PM (ciclos de 300 ms activado [30 Hz, 4,2 V] y 450 ms desactivado). Los datos del MAPA confirmaron la reducción sostenida de la PA diurna (218/149 mm Hg) y reveló descenso nocturno de la PA a 162/110 mm Hg (Tabla 1), compatible con un ritmo circadiano saludable. Su ANSM había disminuido aún más a 16 descargas/100 latidos cardíacos (Figura 3), y esto representa una reducción sustancial de la ANSM, que ahora es comparable a la observada en mujeres posmenopáusicas normotensas cuando se realiza el ajuste por índice de masa corporal.¹⁵

La PA y la ANSM de la paciente se estabilizaron, y ella mantuvo una PA promedio diurna de 230/150 mm Hg (MAPA de 24 horas) con ECP y estimulación bilateral del barorreflejo, con solo el agregado de metoprolol diario (1 WDE) durante 2 años después de iniciada la ECP (bipolar [cargas de contacto: 1 neutra, 2 y 3 negativas, y 4 positivas], 4,3 mA, 10 Hz, ancho del pulso 150 μ s). Esto representa una mejoría significativa de la PA cuando consideramos que esta a menudo era más alta de la que se podía medir mediante un manguito de PA automatizado (error generado a 299 mm Hg de PA sistólica y por encima de este valor); ahora, logra cerca del 40% de lecturas exitosas durante el MAPA de 24 horas (error generado a 240/150 mm Hg y por encima de estos valores), y está por debajo de 1 WDE respecto de 12 WDE de medicaciones antihipertensivas (Tabla 1). Su frecuencia cardíaca es alta, pese a tomar el bloqueante β -adrenérgico metoprolol, aunque todavía está linealmente relacionada con la PA sistólica (pendiente $0,42 \pm 0,08$ lpm/mm Hg, $R^2 = 0,44$). La paciente refiere sentirse mejor en cuanto a su salud general y tiene cefaleas menos intensas después de ECP. Su dolor nervioso crónico no ha mejorado con la ECP, y no hay modificación de sus medicaciones analgésicas, salvo la morfina (20 mg), que es ahora un tercio de su dosis diaria en 2013.

Discusión

Una pregunta crítica para responder a partir del resultado de este caso es si se puede utilizar la ECP para controlar la PA en la hipertensión grave cuando han fracasado los tratamientos farmacológicos y de otro tipo. Creemos, pero no podemos ser precisos, en la magnitud de la reducción de la PA de nuestra paciente, dado que el año previo a ser sometida a ECP, sus PA sistólicas superaban las que se podían medir mediante un dispositivo oscilométrico estándar. Podemos confiar en que, antes de la ECP, su PA superaba regularmente los 270 mm Hg de sistólica y es probable que fluctuara entre este nivel y 330 mm Hg, como se registró manualmente en la Clínica de Hi-

per-tensión. Su PA diurna promedio se estabilizó en 225/142 mm Hg (MAPA, 2 años de tratamiento con ECP), lo que indica una mejoría del orden de 45 a 125 mm Hg. La paciente comunicó una reducción de la frecuencia y la gravedad de las cefaleas, y se siente mejor de salud. Es probable que esto se deba a un efecto combinado del descenso de la PA y de la eliminación de 7 medicaciones antihipertensivas de su esquema diario. Hay estudios que han mostrado que cada 10/5 mm Hg de reducción de la PA se observa una reducción significativa del riesgo de eventos cardiovasculares adversos.^{16,17} En consecuencia, aunque su PA se mantiene patológicamente alta, la ECP ha determinado una mejoría cuantitativa y cualitativa de la salud de la paciente.

En esta paciente, observamos una reducción sustancial del impulso simpático vasoconstrictor (inferido a partir de la ANSM), que se mantuvo durante no menos de un año después de iniciada la ECP. En el protocolo del estudio, no se autorizaban registros de ANSM más recientes. Si el desequilibrio neurovegetativo era responsable de inducir su hipertensión grave, cabría esperar que reducir a la mitad el impulso simpático vasoconstrictor, como en este caso, habría ejercido un efecto más profundo en la PA de nuestra paciente después de 2 años. Sin embargo, la eficacia de la ECP puede haber sido amortiguada por el retiro de la medicación antihipertensiva, en particular los diuréticos.

La ausencia de cambios inmediatos de PA o de ANSM durante períodos breves de desactivación de la ECP en las visitas clínicas indica que la ECP puede haber reajustado las redes neurales que impulsan el flujo simpático. De hecho, se ha comunicado que la SGPAV facilita el reflejo barorreceptor tanto en seres humanos como en animales de experimentación.^{11,18} La PA de la paciente aumentó de manera gradual 1 mes después de iniciar la ECP y alcanzó su promedio actual después de un año. Aunque todavía es más baja que la previa a la ECP, este aumento de la PA se podría explicar por la mayor sensibilidad de su vasculatura a la ANSM. Dado que la PA de la paciente permanece alta pese al rango normal de ANSM, es evidente que otros factores contribuyen a su hipertensión. La vasculatura arterial de la paciente puede haber perdido distensibilidad en respuesta a la hipertensión grave que nuestra paciente ha presentado durante los últimos 10 años. Su velocidad de onda del pulso, un parámetro de distensibilidad vascular, era más alta que los valores en normotensos, pero dentro del rango esperado para hipertensos grado II/III europeos comparables por edad.³ En pacientes con hipertensión a largo plazo, se suelen comunicar hipertrofia y calcificación vascular, lo que puede contribuir a la hipertensión de esta paciente.^{19,20}

Podemos conjeturar que la alta frecuencia cardíaca de la paciente también contribuye a su hipertensión. Antes del tratamiento de ECP, la ecocardiografía reveló que su gasto cardíaco, en reposo, era de 6,4 l/min, y esto es alto respecto del sexo y el peso corporal. Después de 2 años de ECP, no se han modificado de manera apreciable su presión diferencial ni su frecuencia cardíaca, lo que indica que su gasto cardíaco todavía es alto y que el tratamiento con ECP no ha reducido la función cardíaca. Si bien hubo una disminución sustancial de

la ANSM en la vasculatura, esto no informa necesariamente sobre el impulso simpático cardíaco, que puede estar elevado en esta paciente. Es posible que haya un efecto específico de órgano de la ECP sobre el flujo simpático y que la alta actividad simpática cardíaca contribuya a su mayor frecuencia cardíaca.

Con una PA tan alta, es notable que su daño de órganos terminales se limite a hipertrofia ventricular izquierda leve. Una posibilidad de esta aparente contradicción serían constricciones intensas de las arterias de conducción principales que podrían estar protegiendo sus órganos. Si bien no hay ninguna evidencia de estenosis vascular o mayor tortuosidad de los vasos como se observa en la angiografía cerebral o el examen de fondo de ojo,² no se han explorado directamente las arterias de conducción que irrigan sus órganos viscerales. No se comunicaron malformaciones de la arteria renal durante el procedimiento de DNR.

Concluimos en que este informe de caso es el primero en sugerir que la ECP es segura y útil para reducir la PA en un caso de hipertensión grave resistente, en la que el tratamiento farmacológico intensivo, la DNR y la estimulación crónica de los barorreceptores no fueron exitosos. El impulso simpático vasoconstrictor disminuyó de manera considerable y, ahora, es similar al de normotensos comparables por sexo y edad. Por consiguiente, proponemos que el tratamiento con ECP se debe investigar de manera sistemática en pacientes con hipertensión resistente grado III, que no responde a los tratamientos farmacológicos y con dispositivos existentes. Aunque la paciente no es normotensa según los lineamientos clínicos, este tratamiento representa una mejoría valiosa para la salud de la paciente y una reducción significativa de la medicación antihipertensiva y el riesgo cardiovascular.

Respuestas del auditorio

Profesora Dominiczak: No estoy persuadida por el argumento de que ella necesita esta presión para perfundir sus órganos. En ese caso, habríamos visto a muchos pacientes de ese tipo y no es el caso. Hay algo realmente inusual.

Pienso que el Profesor Luft va a decir esto pero antes de eso, ¿puedo preguntar? No nos ha mostrado ninguna foto, arquitectura cerebral detallada, RM, etcétera. ¿Había alguna anomalía en su cerebro para impulsar esta PA?

Dr. Patel: Tenía una RM preexistente de Alemania antes del implante del sistema de estimulación del seno carotídeo, que no revelaba datos positivos, con muy poco cambio de enfermedad de pequeños vasos. Se utilizó esta RM preexistente para dirigirnos a la sustancia gris periacueductal, porque no pudimos obtener otra RM, que estaba contraindicada por la implantación de su sistema Rheos. Se obtuvo una tomografía computarizada antes de la cirugía, que se alineó perfectamente con la RM previa y no reveló ningún cambio de la citoarquitectura ni nada que sugiriera daño de múltiples órganos terminales.

Profesor Lindholm: Por supuesto estoy fascinado por su historia sobre esta paciente. ¿Podrían decirme algo más acerca de esta dama? En apariencia, es una mujer delgada con 4 hijos que llevaba su vida como cualquier persona común.

¿Hay algo más? Es decir, usted debe de saber mucho sobre ella. ¿Cómo puede sobrellevar esta PA?

Dr. O'Callaghan: Eso es exactamente lo que también nos gustaría saber.

Profesor Lindholm: Quiero decir, ¿no hay nada, solo cefaleas, por supuesto cefaleas intermitentes, pero nada más?

Dr. Patel: Tuvo antecedentes de presunta epilepsia; sin embargo, nos preguntamos si esto estuvo relacionado con un fenómeno sincopal, sin eventos relacionados con ataque isquémico transitorio evidente. Estaba incapacitada regularmente y, en general, todos los meses, con períodos en los que no podía funcionar, sobre todo debido a estas cefaleas.

Asimismo, recibía medicación regular por angina, pero no sufrió ningún episodio significativo de dolor torácico. Cuando se comunicó conmigo por correo electrónico, al advertir la complejidad de este caso, ¿mi primera reacción fue correr en la dirección contraria!

Dr. Roush: ¿Cuál es la correlación entre el nivel de actividad nerviosa simpática y la PA esperada? ¿Es alta? ¿Hay datos que correlacionen estas dos variables?

Dr. O'Callaghan: Es difícil en mujeres premenopáusicas, en las que no está tan correlacionado. Pero en mujeres posmenopáusicas, como nuestra paciente, y en hombres, existe una correlación entre alta actividad simpática y PA más altas, pero no contamos aún con un gran conocimiento acerca de su papel causal.

Dr. Roush: Seguro, pero asumo que la PA es mucho más alta de la que uno habría esperado para ese nivel de actividad nerviosa.

Dr. O'Callaghan: Sí. Sí, lo es, sin duda.

Profesor Jennings: Pero respecto de eso, si vemos personas con otros trastornos que son normotensas, como el trastorno de pánico, algunas personas con insuficiencia cardíaca que han tenido esta clase de frecuencia de descarga, de manera que no hay una relación directa.

Profesor Luft: Esta dama estaba bajo nuestra atención cuando residió en el área de Berlín durante algunos años y, después, cuando Jens Jordan y Christoph Schroder se trasladaron a Hannover, ellos se encargaron de asistirla allí. Hay varias cosas notables: con esta clase de presiones, su actividad nerviosa simpática debería ser de cero. Y no es de cero en absoluto. Según recuerdo, le practicaron una angiografía para investigar un presunto síndrome de contacto neurovascular en la región rostroventral del bulbo, pero ese no pareció ser el caso.

Me recuerda la hipertensión genética que estamos estudiando, que es causada por mutaciones de la fosfodiesterasa 3A, porque estas personas también tienen actividad nerviosa simpática normal a PA profundas y tampoco presentan daño de órganos diana. Mueren por accidente cerebrovascular, presumiblemente, hemorragia cerebral, aunque no lo sabemos con certeza porque no tuvimos la oportunidad de estudiar eso, dado que responden a las medicaciones. Se necesitan tres clases de fármacos, pero sí responden a las medicaciones.

Un comentario y una pregunta, pienso que valdría la pena preguntar, y estoy seguro de que ella lo permitiría. Nunca recolectamos células de ella. Si se sometiera a una biopsia de

tejido adiposo, podríamos cultivar células mesenquimáticas y convertirlas en células de músculo liso vascular para observar si las vías son algo similares a lo que hallamos en esta forma genética de hipertensión.

Mi pregunta es, ¿quizá sería más eficaz la estimulación bilateral, porque parece que ustedes están a mitad de camino?

Dr. Patel: Es una buena pregunta. De hecho, sabemos que con la estimulación unilateral de la sustancia gris periacueductal, usted obtendrá efectos bilaterales y la estimulación se propagará a través de la línea media. Pienso que el riesgo potencial de colocar dos electrodos en la sustancia gris periacueductal bilateral supera el intentar obtener más cambios de la PA.

Sin embargo, opino que tenemos margen maniobra y cabida para probar un cambio mayor de la reprogramación y la regulación de la estimulación a fin de aumentar el efecto sobre la PA que ella ha mantenido hasta la fecha. Todo el tiempo, ella está bastante firme en que no desea ningún tratamiento antihipertensivo adicional, que también es probable que sea adyuvante para reducir más su PA, fundamentalmente porque considera que los efectos colaterales eran intolerables.

Profesor Zucker: Una manera en la que puede obtener aumentos de la actividad nerviosa simpática frente a PA alta es por aumento de las aferencias excitatorias desde la periferia. Tenemos un estudio que vamos a presentar esta tarde en ratas espontáneamente hipertensas, que muestra que la ablación de los aferentes de los ganglios de la raíz dorsal de la región torácica puede reducir la PA. Usted mencionó que presentó angina. Me pregunto si hubo algún otro síndrome de dolor que podría estar impulsando el aumento de PA, aunque no hubiera un reconocimiento consciente del dolor, y el segundo comentario es si la ECP está activando, o no, vías vagales, como sucedería en el caso de la estimulación vagal para la depresión o el parkinsonismo. ¿Tiene algún dato más, dado que practicó microneurografía, es probable que realizara pruebas presoras por frío y maniobras de Valsalva para evaluar esas 2 ramas de las vías reguladoras para excitación simpática?

Dr. O'Callaghan: No realizamos esas pruebas reguladoras; no nos sentimos cómodos con esta conducta dadas sus altas presiones. Pero ella sí fue sometida a maniobra de Valsalva e investigación farmacológica del barorreflejo, llevadas a cabo previamente por el equipo de especialistas en hipertensión de Berlín. Y resultó impresionante que el control por barorreflejo de su PA todavía estaba intacto, aunque regulado a un nivel mucho más alto.

Dr. Zucker: ¿Realmente?

Dr. O'Callaghan: Sí, es sorprendente. Respecto de la activación de vías vagales por ECP, de hecho sabemos a partir de estudios en animales que hay proyecciones neurales de la sustancia gris periacueductal ventrolateral a neuronas preganglionares cardíacas, y la activación de la sustancia gris periacueductal ventrolateral puede facilitar el barorreflejo arterial. Por consiguiente, asumimos que podría haber modulación parasimpática cardíaca y del barorreflejo por ECP de esta región, pero no hemos analizado esto de manera específica en esta paciente.

Profesora Dominiczak: Creo que este es un caso increíble, y realmente, estamos entusiasmados para publicarlo con todos

nuestros comentarios, porque pienso que será algo que permanecerá en la literatura y será citado en los años venideros como un caso de hipertensión extrema. Es más que resistente, es una clase de hipertensión superresistente.

Profesor Jennings: Tengo solo una última pregunta para el auditorio. ¿Cuántos de ustedes están preparados para un ensayo controlado aleatorizado?

Profesora Dominiczak: Nadie desea hacerlo, bueno, hay uno o dos. De acuerdo. No somos muy valientes, evidentemente, no muy valientes.

Agradecimientos

Desearíamos agradecer a Ann Rich, Kim Connor y Laura Ratcliffe su asistencia en la organización y las contribuciones a las revisiones del protocolo del estudio. E.L. O'Callaghan, J.F.R. Paton y E.C. Hart son subvencionados por la British Heart Foundation. Agradecemos a los editores de *Hypertension* la invitación para presentar este caso en las Sesiones científicas 2016 del Council on Hypertension y a los siguientes miembros del auditorio por contribuir al debate: Anna F. Dominiczak, Garry L.R. Jennings, Lars Lindholm, Friedrich C. Luft, George C. Roush, Sean D. Stocker e Irving H. Zucker.

Fuentes de financiamiento

Este estudio fue subvencionado por Severnside Alliance for Translational Research.

Declaración de conflictos de interés

N.K. Patel integró el comité asesor médico de Boston Scientific. J. Jordan y J. Tank reciben apoyo económico para investigación de Boston Scientific.

Referencias

- Patel NK, Javed S, Khan S, Papouchado M, Malizia AL, Pickering AE, Paton JF. Deep brain stimulation relieves refractory hypertension. *Neurology*. 2011;76:405–407. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182088108.
- Schroeder C, Heusser K, Brinkmann J, Menne J, Oswald H, Haller H, Jordan J, Tank J, Luft FC. Truly refractory hypertension. *Hypertension*. 2013;62:231–235. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01240.
- Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'Establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2338–2350. doi: 10.1093/eurheartj/ehq165.
- Antoniou S, Saxena M, Hamed N, de Cates C, Moghul S, Lidder S, Kapil V, Lobo MD. Management of hypertensive patients with multiple drug intolerances: a single-center experience of a novel treatment algorithm. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18:129–138. doi: 10.1111/jch.12637.
- Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, de Leeuw PW, Sica DA. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled reos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:765–773. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.008.
- Heusser K, Tank J, Brinkmann J, Menne J, Kaufeld J, Linnenweber-Held S, Beige J, Wilhelm M, Diedrich A, Haller H, Jordan J. Acute response to unilateral unipolar electrical carotid sinus stimulation in patients with resistant arterial hypertension. *Hypertension*. 2016;67:585–591. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06486.
- Carrive P. The periaqueductal gray and defensive behavior: functional representation and neuronal organization. *Behav Brain Res*. 1993;58:27–47.
- Behbehani MM. Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Prog Neurobiol*. 1995;46:575–605.
- Green AL, Wang S, Owen SL, Xie K, Liu X, Paterson DJ, Stein JF, Bain PG, Aziz TZ. Deep brain stimulation can regulate arterial blood pressure in awake humans. *Neuroreport*. 2005;16:1741–1745.
- Pereira EA, Wang S, Paterson DJ, Stein JF, Aziz TZ, Green AL. Sustained reduction of hypertension by deep brain stimulation. *J Clin Neurosci*. 2010;17:124–127. doi: 10.1016/j.jocn.2009.02.041.
- Sverrisdóttir YB, Green AL, Aziz TZ, Bahuri NF, Hyam J, Basnayake SD, Paterson DJ. Differentiated baroreflex modulation of sympathetic nerve activity during deep brain stimulation in humans. *Hypertension*. 2014;63:1000–1010. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02970.
- Verberne AJ, Guyenet PG. Midbrain central gray: influence on medullary sympathoexcitatory neurons and the baroreflex in rats. *Am J Physiol*. 1992;263(1 Pt 2):R24–R33.
- Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, Krozowski Z, Campbell DJ, Lambert G, Hastings J, Aggarwal A, Esler MD. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin neuromodulation. *Hypertension*. 2004;43:169–175. doi: 10.1161/01.HYP.0000103160.35395.9E.
- Briant LJ, O'Callaghan EL, Champneys AR, Paton JF. Respiratory modulated sympathetic activity: a putative mechanism for developing vascular resistance? *J Physiol*. 2015;593:5341–5360. doi: 10.1113/JP271253.
- Barnes JN, Hart EC, Curry TB, Nicholson WT, Eisenach JH, Wallin BG, Charkoudian N, Joyner MJ. Aging enhances autonomic support of blood pressure in women. *Hypertension*. 2014;63:303–308. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02393.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
- Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. *Lancet*. 2000;356:1955–1964.
- Inui K, Murase S, Nosaka S. Facilitation of the arterial baroreflex by the ventrolateral part of the midbrain periaqueductal grey matter in rats. *J Physiol*. 1994;477(pt 1):89–101.
- Jung F, Koleyke W, Spitzer S, Kiesewetter H, Ruprecht KW, Bach R, Schieffer H, Wenzel E. Primary and secondary microcirculatory disorders in essential hypertension. *Clin Investig*. 1993;71:132–138.
- Townsend RR. Vascular compliance and arterial calcification: impact on blood pressure reduction. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17:93–98. doi: 10.1097/MNH.0b013e3282f331d7.