Artículo Original

Denervación Simpática Renal y Calidad de Vida: Resultados de la Primera Experiencia Brasileña

Luciana Armaganijan[1], Rodolfo Staico[2], Aline Moraes[3], Alexandre Abizaid[4], Dalmo Moreira[5], Celso Amodeo[6], Marcelo Katz[7], J. Eduardo Sousa[8]

RESUMO

Introducción: La denervación simpática renal (DSR) es una estrategia prometedora en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente. Ningún estudio ha evaluado el efecto de DSR en la calidad de vida en nuestro medio, objetivo de este estudio. **Métodos**: Se utilizó el cuestionario EuroQol-5 Dimensions (EQ5D5L) para evaluar la calidad de vida en 10 pacientes sometidos a DSR, siendo aplicado antes y 3 meses después del procedimiento. **Resultados**: La edad media fue de 47,3 ± 12 años y el 90% de los pacientes eran de sexo femenino. La presión arterial basal fue de 187 ± 37,5/104 ± 18,5 mmHg y el número de fármacos antihipertensivos utilizados fue de 7,6 ± 1,3. Antes del procedimiento, el valor asignado al estado de salud fue 37,5 ± 22,7, aumentando en 3 meses a 70,5 ± 20,9 (p=0,01). En el seguimiento, además de la disminución en el número de fármacos antihipertensivos (7,6 ± 1,3 vs. 6 ± 2,2, p=0,05), se observó una tendencia de disminución de los niveles de la presión arterial sistólica (187 ± 36 mm de Hg vs. 170 ± 44 mmHg, p=0,10) y diastólica (104 ± 18 mmHg vs. 98 ± 20 mmHg, p=0,20). La mejoría del estado de salud resultó de la reducción en los problemas relacionados con la movilidad, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión. La magnitud de la reducción de la presión arterial no se asoció con una mejor calidad de vida en todos los pacientes. Por otro lado, aquellos que experimentaron una reducción en el número de antihipertensivos usados, reportaron un mejor estado de salud. **Conclusiones**: Los hipertensios resistentes presentan puntuaciones bajas del estado de salud. La DSR causó una mejoría en la calidad de vida de la mayoría de los pacientes. Se necesitan estudios más grandes para confirmar beneficios consistentes. **Palabras clave**: Hipertensión. Riñones. Simpatectomía. Calidad de vida.

ABSTRACT

Renal Sympathetic Denervation and Quality of Life: Results of the First Brazilian Experience

Background: Renal sympathetic denervation (RSD) is a promising strategy in the treatment of resistant hypertension. No studies have assessed the effect of RSD on quality of life in our country, which was the aim of this study. **Methods:** The EuroQol-5 Dimensions questionnaire (EQ-5D-5L) was chosen to evaluate quality of life in 10 patients undergoing RSD, and it was applied before and 3 months after the procedure. **Results:** Mean age was 47.3 ± 12 years and 90% of the patients were female. Baseline blood pressure was 187 ± 37.5/104 ± 18.5 mmHg and the number of antihypertensive drugs was 7.6 ± 1.3. Before the procedure, the value assigned to health status was 37.5 ± 22.7, increasing at 3 months to 70.5 ± 20.9 (P = 0.01). In the follow-up, in addition to a decrease in the number of antihypertensive drugs (7.6 ± 1.3 vs. 6 ± 2.2; P = 0.05), a trend towards reduced levels of systolic blood pressure (187 ± 36 mmHg vs 170 ± 44 mmHg; P = 0.10) and diastolic blood pressure (104 ± 18 mmHg vs 98 ± 20 mmHg; P = 0.20) was observed. Health status improvement resulted from a reduction of problems related to mobility, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression. The magnitude of blood pressure reduction was not associated with improved quality in all of the patients. On the other hand, those who had a decrease in the number of antihypertensive drugs reported a better health status. **Conclusions:** Patients with resistant hypertension have poor health status scores. RSD improved quality of life in most patients. Further studies are required to confirm consistent benefits.

DESCRIPTORS: Hypertension. Kidney. Sympathectomy. Quality of life.

1 Cardióloga Médica de la Sección Médica de Electrofisiología y Arritmia Cardiaca Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil. Fellow Programa de Maestría de Investigación de Ciencias de la Salud en Investigación Clínica de la Universidad de Duke (Durham, EE.UU.).

2 Doctor. Cardiólogo Intervencionista del Servicio de Cardiología Invasiva del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.

3 Cardióloga Médica de la Sección de Hipertensión Arterial y Nefrología, Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.

4 Profesor. Director del Servicio de Cardiología Invasiva del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.

5 Doctor. Jefe de la Sección de Medicina de Electrofisiología y Arritmia cardiaca Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.

6 Doctor. Jefe de la Sección de Hipertensión y Nefrología Instituto Dante Pazzanese de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.

7 PhD. Instituto Brasileño de Medicina de la Investigación Clínica. São Paulo, SP, Brasil. Fellow Programa de Maestría de Investigación de Ciencias de la Salud en Investigación Clínica de la Universidad de Duke (Durham, EE.UU.).

8 Profesor. Director del Centro de Intervenciones en cardiopatía estructural Dante Pazzanese Instituto de Cardiología. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondencia: Luciana Armaganijan. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 - Vila Mariana - São Paulo, SP, Brasil - CEP 04012 180

E- mail: luciana_va@hotmail.com Recibido: 15/01/2013 • Aceptado el: 03/05/2013

La prevalencia de la hipertensión arterial resistente oscila entre 10% y 15%, dependiendo de la población estudiada y de las definiciones aplicadas. Incluso cifras más elevadas se observan en condiciones asociadas con la hiperactividad simpática, tales como la obesidad, la apnea obstructiva del sueño, la diabetes y la insuficiencia renal. La hipertensión crónica se asocia a un riesgo sustancial de accidentes vasculares cerebrales, enfermedad arterial coronarias y enfermedad vascular. En pacientes con edades entre 40 años y 70 años, cada incremento de 20 mmHg en la presión arterial sistólica o de 10 mmHg en la presión arterial diastólica duplica el riesgo de enfermedad cardiovascular en el rango de los valores de presión arterial entre 115/75 mmHg y 185/115 mmHg.[1] Estudios indican que la hipertensión arterial se asocia con una peor calidad de vida.[2,3]

Recientemente, el estudio Symplicity HTN-2 mostró una reducción significativa de la presión arterial en pacientes hipertensos resistentes a la terapia farmacológica que fueron sometidos a denervación simpática renal.[4] Sin embargo, los datos relacionados a seguridad y eficacia a largo plazo, reducción del número de fármacos antihipertensivos, relación costo-efectividad y efectos sobre la calidad de vida, no han sido evaluados aun en la población brasileña. El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos de la primera experiencia con la denervación simpática renal en la calidad de vida de pacientes con hipertensión arterial resistente en un centro de salud de tercer nivel en Brasil.

MÉTODOS

Población

Se incluyeron en el estudio pacientes sometidos a denervación simpática renal que presentaban los siguientes criterios de inclusión: edad entre 18 y 80 años, presión arterial sistólica medida en el consultorio >160 mmHg a pesar del tratamiento con al menos tres fármacos antihipertensivos, presión arterial controlada por lo menos con cuatro fármacos antihipertensivos, y anatomía favorable para denervación simpática renal determinada por angiografía renal. Los criterios de exclusión fueron: Hipertensión secundaria, depuración de creatinina <45 ml/min, hepatopatía grave, insuficiencia cardíaca clase funcional III/IV de la New York Heart Association (NYHA) o fracción de eyección <35%, anomalías de las arterias renales como estenosis >50%, presencia de stent o angioplastia renal previa, diámetro <4 mm y/o longitud de la arteria renal <20 mm, embarazo, esperanza de vida <1 año o incapacidad para completar los requisitos para el seguimiento. Se obtuvo un término de consentimiento libre e informado en todos los casos y el estudio fue aprobado por el comité de ética local.

Cuestionario EuroQol-5 Dimensions

El *EuroQol-5 Dimensions* (EQ5D5L), es un cuestionario desarrollado por el Grupo EuroQol que tiene como objetivo medir, en forma simple y genérica, el estado de salud y, por lo tanto auxiliar en la evaluación clínica y en la implementación de medidas económicas.[5] Aplicable a una amplia variedad de condiciones de salud, el EQ5D5L no requiere grados cognitivos elevados y puede realizarse en pocos minutos.

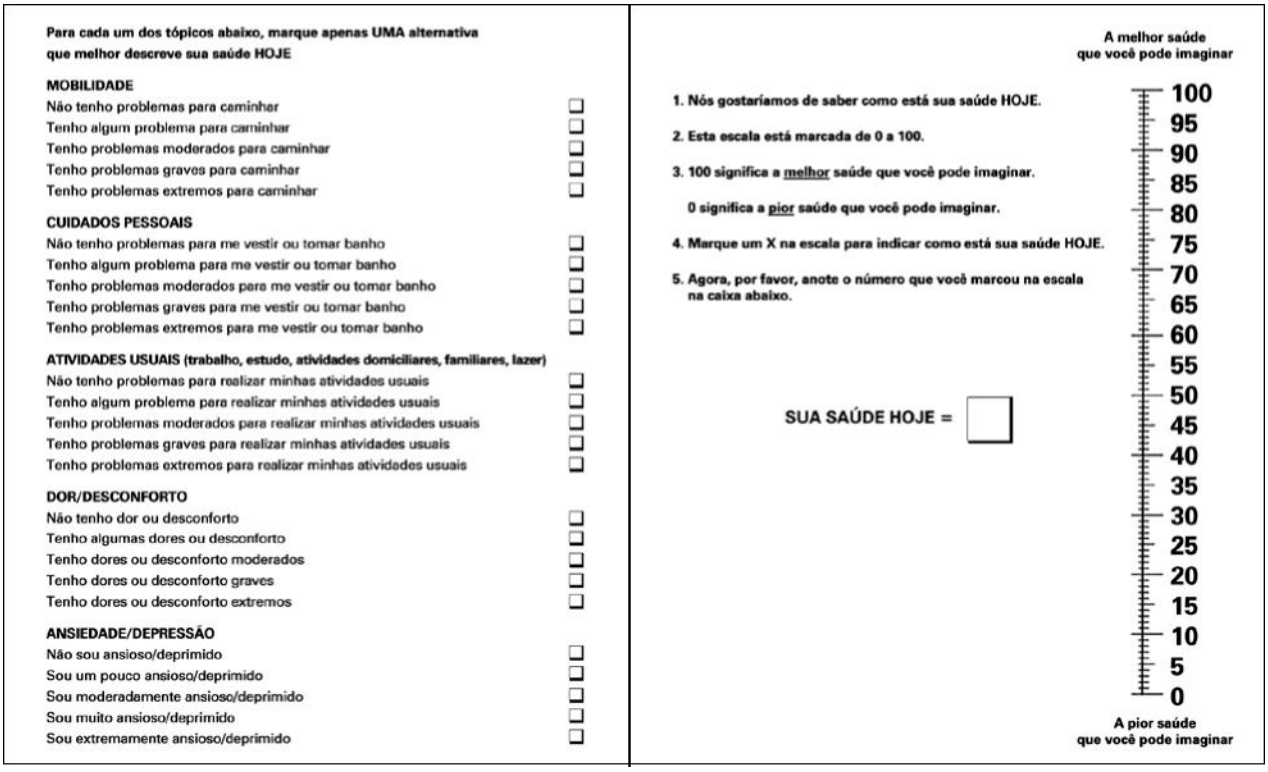
Este instrumento considera cada dominio de forma independiente y no admite una puntuación total de calidad de vida, teniendo en cuenta la premisa de que la calidad de vida es multifactorial. Consta de dos páginas e incluye dos componentes principales: un sistema descriptivo, que define la calidad de vida relacionada a la salud (HR-QoL) en 5 dimensiones (movilidad, cuidados personales, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión), cada una con 5 niveles de severidad (1 - ningún problema, 2 - algún problema, 3 - problema moderado, 4 - problema grave y 5 - problema extremo); y una escala visual (*Visual Analogue Scale - VAS*), en la que el paciente refiere cómo se siente en una escala de 0 a 100, donde 0 representa el peor estado de salud imaginable y 100 el mejor, describiéndose el valor asignado en un cuadro dispuesto al lado de la escala (Figura 1). Los pacientes son clasificados entonces en diferentes códigos de salud de 5 dígitos.[5] Por ejemplo, el estado 11111 indica ausencia de problemas en todas las dimensiones, el estado 55555 representa problemas extremos en las cinco dimensiones, mientras que el estado 12345 se relaciona con ausencia de problemas en la movilidad, algún problema en el cuidado personal, problema moderado en relación con las actividades cotidianas, problema grave de dolor/malestar y problema extremo de ansiedad/depresión.

Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron como media y desviación estándar, y las variables categóricas como frecuencias absolutas y relativas. La comparación de las variables continuas se realizó mediante la prueba *t* de Student emparejado, teniendo en cuenta los valores pre y post procedimiento. Valores de $p<0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos. Se utilizó el programa STATA 11 SE para los análisis estadísticos y para la representación gráfica.

Resultados

En total, 10 pacientes (47,3 ± 12 años, 90% mujeres) fueron sometidos a denervación simpática renal en el Instituto Dante Pazzanese de Cardiología (São Paulo, SP, Brasil), entre Julio y Noviembre de 2012. La presión arterial basal fue 187 ± 37,5/104 ± 18,5 mmHg y el promedio de fármacos antihipertensivos usados fue de 7,6 ± 1,3 (rango entre 5 y 9). El tiempo medio del diagnóstico de hipertensión arterial fue de 18,3 ± 10,6 años. Todos los pacientes completaron el cuestionario antes del procedimiento y luego a los 3 meses de seguimiento. El cuestionario fue aplicado personalmente por un especialista en el área



Para cada um dos tópicos abaixo, marque apenas UMA alternativa que melhor descreve sua saúde HOJE

MOBILIDADE
- Não tenho problemas para caminhar ☐
- Tenho algum problema para caminhar ☐
- Tenho problemas moderados para caminhar ☐
- Tenho problemas graves para caminhar ☐
- Tenho problemas extremos para caminhar ☐

CUIDADOS PESSOAIS
- Não tenho problemas para me vestir ou tomar banho ☐
- Tenho algum problema para me vestir ou tomar banho ☐
- Tenho problemas moderados para me vestir ou tomar banho ☐
- Tenho problemas graves para me vestir ou tomar banho ☐
- Tenho problemas extremos para me vestir ou tomar banho ☐

ATIVIDADES USUAIS (trabalho, estudo, atividades domiciliares, familiares, lazer)
- Não tenho problemas para realizar minhas atividades usuais ☐
- Tenho algum problema para realizar minhas atividades usuais ☐
- Tenho problemas moderados para realizar minhas atividades usuais ☐
- Tenho problemas graves para realizar minhas atividades usuais ☐
- Tenho problemas extremos para realizar minhas atividades usuais ☐

DOR/DESCONFORTO
- Não tenho dor ou desconforto ☐
- Tenho algumas dores ou desconforto ☐
- Tenho dores ou desconforto moderados ☐
- Tenho dores ou desconforto graves ☐
- Tenho dores ou desconforto extremos ☐

ANSIEDADE/DEPRESSÃO
- Não sou ansioso/deprimido ☐
- Sou um pouco ansioso/deprimido ☐
- Sou moderadamente ansioso/deprimido ☐
- Sou muito ansioso/deprimido ☐
- Sou extremamente ansioso/deprimido ☐

1. Nós gostaríamos de saber como está sua saúde HOJE.
2. Esta escala está marcada de 0 a 100.
3. 100 significa a melhor saúde que você pode imaginar.
   0 significa a pior saúde que você pode imaginar.
4. Marque um X na escala para indicar como está sua saúde HOJE.
5. Agora, por favor, anote o número que você marcou na escala na caixa abaixo.

SUA SAÚDE HOJE = ☐

Figura 1 - Escore EuroQOL. A la izquierda se observa el sistema descriptivo que define la calidad de vida relacionada con la salud en 5 dimensiones (HR-QoL); a la derecha se presenta la escala visual en la que el paciente indica la percepción de su estado de salud (*Visual Analogue Scale* - VAS).

de hipertensión arterial. A los 3 meses, se observó una tendencia de reducción de la presión arterial: sistólica pre vs. post (187 ± 36 mmHg vs. 170 ± 44 mmHg; p=0,10) y diastólica pre vs. post (104 ± 18 mmHg vs. 98 ± 20 mmHg, p=0,20) y una disminución significativa en el número de fármacos antihipertensivos pre y post (7,6 ± 1,3 fármacos vs. 6 ± 2,2 fármacos; p=0,05).

Antes y después del procedimiento se obtuvieron 20 combinaciones diferentes de valores asignados a las dimensiones. Ningún paciente indicó ausencia de problemas en todas las dimensiones ni problemas extremos con el cuidado personal, la realización de actividades cotidianas o dolor/malestar. De las 5 dimensiones en análisis; la movilidad y la ansiedad/depresión fueron las únicas que generaron problemas extremos, mientras que el cuidado personal fue citado por la mayoría de los pacientes como algo que no les causaba problemas. Dos pacientes refirieron ansiedad o depresión extrema antes del procedimiento, y en uno de ellos no hubo mejoría durante el seguimiento clínico. Se evidenció una mejoría en el grado de ansiedad/depresión en 4 pacientes, en 4 esa dimensión se mantuvo sin cambios y en dos empeoró (Tabla).

Antes del procedimiento, el estado de salud subjetivo promedio fue de 37,5 ± 22,7, con una mejoría significativa a los 3 meses (70,5 ± 20,9, p=0,01) (Figuras 2 y 3). La mejoría del estado de salud fue resultado de la reducción en problemas relacionados a las dimensiones de movilidad, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión.

La magnitud de la reducción de la presión arterial no se asoció con una mejoría en la calidad de vida en todos los pacientes. Por otro lado, aquellos que experimentaron una reducción en el número de antihipertensivos usados refirieron una mejoría del estado de salud después de la denervación simpática renal.

DISCUSIÓN

La denervación simpática renal fue empleada inicialmente en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente a finales de la década de 1930. El procedimiento consistía en una esplacnectomía con simpatectomía torácica y lumbar asociada a gangliectomía celíaca. A pesar de los resultados prometedores, eventos adversos frecuentes e incapacitantes tales como hipotensión arterial ortostática, incontinencia de esfínteres, disfunción sexual y sudoración paroxística excesiva, constituyeron las principales limitaciones de ésta estrategia. Hoobler et al[6] y Smithwick y Thompson[7] demostraron reducciones significativas en los niveles de presión arterial post-simpatectomia, entre el primer y el quinto año, en 45% de los pacientes sometidos a dicho procedimiento. Hoobler et al,[6] reportaron una mejoría de síntomas tales como cefalea, mareos, irritabilidad y nerviosismo de manera desproporcional a la reducción de la presión arterial y con satisfacción en el 95% de los pacientes sometidos a la cirugía. Crile[8] demostró que además de los efectos sobre la presión arterial, la gangliectomia celíaca se asocia con una reducción de nerviosismo, fatiga e irritabilidad en el 78% de los casos.

TABLA

Proporción de pacientes antes y después de la denervación simpática renal, para cada dimensión del cuestionario EQ-5D-5L

	Movilidad (%)		Cuidados personales (%)		Actividades cotidianas (%)		Dolor/malestar (%)		Ansiedad/depresión (%)	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Ningún problema	0	20	70	70	20	40	20	20	10	10
Algunos problemas	20	30	30	30	30	30	40	40	20	40
Problemas moderados	50	20	0	0	40	10	10	30	30	10
Problemas graves	20	20	0	0	10	20	30	10	20	30
Problemas extremos	10	10	0	0	0	0	0	0	20	10

Figura 2 - Comparación del estado de salud antes y después de la denervación simpática renal. Las líneas negras corresponden al estado de salud de cada paciente y la línea roja representa los valores promedio.

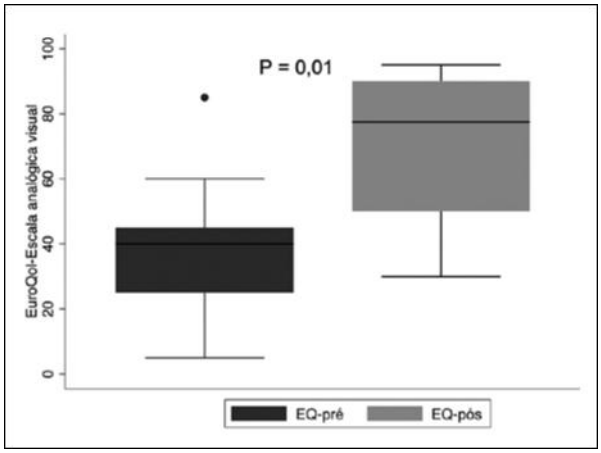


Figura 3. *Box plot demostrando una diferencia estadísticamente significativa entre los estados de salud antes y después de la denervación simpática renal. EQ = EuroQol.*

Los resultados de este estudio indican que los pacientes con hipertensión arterial resistente tienen una reducción sustancial en la calidad de vida. En esta pequeña serie de casos, muchos aspectos mejoraron después de la denervación simpática renal, tales como: reducción de los problemas relacionados con las dimensiones de movilidad, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión.

Cabe destacar el hecho de que la mejoría en la calidad de vida no se asoció con el grado de mejoría en los niveles presión arterial en todos los pacientes. Por otro lado, aquellos que experimentaron una reducción en el número de antihipertensivos usados, reportaron un mejor estado de salud. A pesar de la reducida muestra de la población, se demostró ausencia de respuesta a la denervación simpática renal en el 20% de los casos, compatible con los datos de la literatura[2]. Los 2 pacientes que no tuvieron reducción de la presión arterial ni del número de medicamentos, fueron los únicos que mantuvieron su estado de salud sin cambios después de la denervación simpática renal. Un paciente refirió empeoramiento de su estado de salud por causa de un mayor grado de ansiedad como consecuencia de problemas personales. Nuestros resultados son similares a aquellos presentados en el estudio de Lambert et al [9], en el que 40 pacientes sometidos a denervación simpática renal fueron evaluados en relación a la calidad de vida mediante los cuestionarios SF-36 y *Beck Depression Inventory-II*, después de 3 meses de seguimiento. Estos autores mostraron reducciones de 16 ± 4 mmHg y 6 ± 2 mmHg en las presiones arteriales sistólica y diastólica respectivamente, y una mejor calidad de vida a expensas de una mayor vitalidad, desempeño social, emoción y salud mental, así como de una reducción en los síntomas de tristeza, fatiga y mejoría de la libido. La magnitud de la reducción de la presión arterial tampoco se asoció con cambios en la calidad de vida.[9]

En ratas con insuficiencia renal crónica, la denervación simpática renal aferente previene el desarrollo de la hipertensión y la elevación de noradrenalina en los núcleos posterior y lateral del hipotálamo, y en el *locus ceruleus*.[10] La mayor concentración de norepinefrina se localiza en el *locus ceruleus*, que junto al hipotálamo, influye en las respuestas del comportamiento.[11, 12] Los efectos biológicos de la denervación simpática renal en la calidad de vida son todavía inciertos y merecen más ensayos clínicos. A pesar de no alcanzar significación estadística probablemente por el pequeño número de pacientes y/o por una reducción menos acentuada en la presión arterial debida a una disminución

en el número de fármacos antihipertensivos, observamos una mejoría significativa del estado de salud; evidenciando que los beneficios de la denervación simpática renal pueden extenderse más allá del control de la presión arterial.

Limitaciones del estudio

Algunas limitaciones deben ser consideradas. En primer lugar, la evaluación de la calidad de vida es subjetiva e indica opiniones individuales y no el verdadero estado de salud del individuo. Además, éste puede variar con el tiempo en un mismo paciente, dependiendo de las prioridades y circunstancias en que se evalúe, lo que constituye una limitación de los cuestionarios utilizados para evaluar la calidad de vida. En segundo lugar, variables tales como nivel socioeconómico, la educación y la edad no se correlacionaron con los hallazgos y podrían tener algún efecto en los resultados observados. En tercer lugar, el posible efecto placebo del procedimiento puede confundir la interpretación de los resultados. Por último, el pequeño tamaño de la muestra es una limitación importante de esta serie de casos. Vale la pena resaltar que éste es el primer estudio brasileño que tuvo como objetivo evaluar la calidad de vida en esta población específica.

Conclusiones

En esta pequeña serie de casos, observamos que los adultos con hipertensión arterial resistente tienen puntajes bajos y calidad de vida poco satisfactoria en la mayoría de las dimensiones del cuestionario EQ-5D-5L para evaluar el estado de salud. La comparación de los resultados después de la denervación simpática renal mostró una mejoría en la calidad de vida en la mayoría de los pacientes evaluados. Se necesitan estudios más grandes para confirmar que estos beneficios sean consistentes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;360(9349):190313.
2. Mena-Martin FJ, Martin-Escudero JC, Simal-Blanco F, Carrete-ro-Ares JL, Arzua-Mouronte D, Herreros-Fernandez V. Health-related quality of life of subjects with known and unknown hypertension: results from the population-based Hortega study. J Hypertens. 2003;21(7):12839.
3. Hayes DK, Denny CH, Keenan NL, Croft JB, Greenlund KJ. Health-related quality of life and hypertension status, awareness, treatment, and control: National Health and Nutrition Examination Survey, 20012004. J Hypertension. 2008;26(4):6417.
4. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9756):19039.
5. The EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990; 16(3):199208.
6. Hoobler SW, Manning JT, Paine WG, McClellan SG, Helcher PO, Renfert H Jr, et al. The effects of splanchnicectomy on the blood pressure in hypertension: a controlled study. Circulation. 1951;4(2):17383.
7. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. J Am Med Assoc. 1953; 152(16):15014.
8. Crile G. The clinical results of celiac ganglionectomy in the treat - ment of essential hypertension. Ann Surg. 1938;107(6):90916.
9. Lambert GW, Hering D, Esler MD, Marusic P, Lambert EA, Tanamas SK, et al. Health-related quality of life after renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension. Hypertension. 2012;60(6):147984.
10. Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. Hypertension. 1995;25(4 Pt 2):87882.
11. Foote SL, Bloom FE, Aston-Jones G. Nucleus locus ceruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. Physiol Rev. 1983;63(3):844914.
12. Svensson TH. Peripheral, autonomic regulation of locus coe-ruleus noradrenergic neurons in brain: putative implications for psychiatry and psychopharmacology.