

INFLUENCIA DE LA HOSPITALIZACION Y TERAPIA PLACEBO EN LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL

(*) Dra. Raquel Margarita Barranco Ventura
 (*) Dra. Mercedes A. García Batista
 (*) Dr. Federico Rincón Pérez
 (*) Dr. José de la Rosa Domínguez

(*) Dra. Sarah Sterling de Viñas
 (**) Dr. Angel R. González Medina
 (***) Dr. Diómedes Robles
 (****) Dr. Rafael Pichardo E.

INTRODUCCION

La hipertensión arterial ha constituido un problema de salud importante y en ella quedan enmarcadas una serie de variantes sociales, raciales, políticas y culturales que de una u otra forma inciden en el desarrollo clínico-sintomático de esta importante morbilidad.

Cada día resulta más interesante el efecto del reposo y la terapia-placebo en un gran número de pacientes hipertensos que acuden a nuestras instituciones de salud. Hemos observado descender sus niveles tensionales con la simple hospitalización de los mismos.

Sabemos que en otros países se han ensayado métodos diversos, señalando que los factores sociales y psicológicos en los pacientes hipertensos pueden desencadenar impulsos adrenérgicos que parten del sistema nervioso central y causan vasoconstricción aumentada, superponiendo elevaciones ulteriores transitorias en la presión arterial y empeorando gradualmente los cambios estructurales en las arteriolas y las arterias interlobulares del riñón. Esto conduce a una presión arterial más alta y complicaciones vasculares consecuentes.

En los pacientes hipertensos la tranquilidad mental es siempre deseable y con ese fin se ha empleado toda una gama de métodos para relajar a los enfermos; desde la sedación, relajación, psicoterapia, las vacaciones frecuentes y la atención al medio habitual hasta recientemente la meditación trascendental, el yoga y otros métodos.

Concretamente, con relación al objetivo planteado inicialmente, hay señalamientos que documentan entre un 10-20% de disminución de presión arterial cuando pasamos de ambulatorios a hospitalizados.¹ Se han documentado caídas hasta de un 60% en los pacientes, y principalmente estas disminuciones han ocurrido alrededor del décimo día de hospitalización.

(*) Ex-Residentes del IDC.

(**) Ayudante Investigaciones Clínicas (Asesor Clínico) IDC.

(***) Director Odeplan (asesor metodológico). UASD.

(****) Subdirector IDC, Jefe del Departamento de Investigaciones Clínicas IDC (asesor clínico).

Sabemos que el entorno bio-psico-social puede ser determinante en el mantenimiento y el desarrollo de la hipertensión arterial e incluso todavía más simple es el hecho incontrovertible de que la presión arterial generalmente es más baja en la segunda y tercera visita que se hace al médico, lo cual se interpreta como un efecto placebo causado por la autosugestión, tranquilidad y protección que éste le proporciona.

De otro lado, es sumamente interesante profundizar en esos efectos cuando comparamos con determinados esquemas terapéuticos de urgencia que, desde luego, son válidos en cualquier parte del mundo.

Todo lo arriba planteado nos ha llevado a situarnos en el problema y a hacer un abordaje adecuado desde un punto de vista limitado pero realístico en nuestro medio. Hemos, básicamente, aceptado y seguido con algunas modificaciones el estudio realizado recientemente en Inglaterra por Dollery y colaboradores.²

MATERIAL Y METODO

A) PACIENTES.

Se seleccionaron 20 pacientes con hipertensión diagnosticada por primera vez y que tuviesen "blancos" de tratamiento. Los principales datos clínicos de estos pacientes están contenidos en la Tabla No. 1 y, como se puede observar, nuestros pacientes tenían un promedio de tensión arterial sistólica de 174.0 ± 14.7 y tensión arterial diastólica 110.0 ± 20.0 . La frecuencia cardíaca promedio fue de 81.0 ± 5.7 y habían 14 personas del sexo femenino y 6 masculinos. Ocho pacientes eran fumadores con criterios de estar fumando por lo menos cinco cigarrillos por día y 17 pacientes eran tomadores de por lo menos dos tazas de café por día, y debemos señalar que no suspendimos este hábito posteriormente por razones inherentes al medio; seis pacientes eran tomadores de alcohol de por lo menos ocho onzas en la semana. El peso promedio fue de 131 ± 24.5 libras.

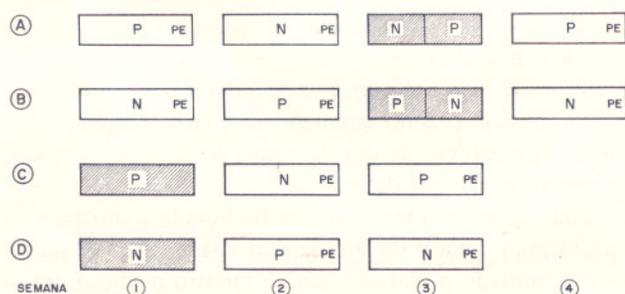
Estos pacientes fueron seleccionados por tener por lo menos, 1) tensión sistólica y diastólica \geq a 150/95 mmHg; 2) que no estuviesen ingiriendo ningún medicamento, y 3) que los pacientes no tuviesen anomalías de laboratorios, de rayos X ni de electrocardiograma. Obviamente, no pudimos hacer examen de excreción de catecolaminas pero

sí ácido vanil mandélico (VMA) en orina de veinticuatro horas. En la Tabla No. 2 podemos observar los principales datos de laboratorio, sobre todo lo relacionado con glucosa, colesterol, ácido vanil mandélico (VMA), electrolitos en orina y parámetros de función renal.

B) DISEÑO DEL ESTUDIO.

Los pacientes fueron designados en cuatro grupos: el grupo a) recibió placebo ambulatoriamente durante la primera semana y durante la segunda semana no recibió nada; al grupo b) se le invirtió la secuencia: la primera semana no tratamiento y la segunda semana placebo. Tanto el grupo a) como el b) fueron hospitalizados a la tercera semana para alternar cuatro días sin tratamiento y cuatro días con placebo y tuvieron una cuarta semana en la cual el grupo a) se dio placebo y al b) sin tratamiento (véase figura 1).

fig. nº 1 -- DISEÑO



P = PLACEBO
N = NADA
PE = PACIENTE EXTERNO
■ = HOSPITALIZACION
□ = PERIODO AMBULATORIO

Con los grupos c) y d) se siguió una metodología diferente, por cuanto en ambos grupos la primera semana fue de hospitalización, pero la secuencia se mantuvo idéntica en la segunda y tercera semana, alternándose la fase de placebo con la de no tratamiento. Tampoco hubo cuarta semana en esos dos grupos. A todos los pacientes se les llevó un protocolo de seguimiento donde se establecieron todos los datos del examen físico, de laboratorio, rayos X y electrocardiograma (ECG), así como se hacían interrogatorios completos sobre todos los hábitos del paciente y de sus condiciones socio-económicas. Los pacientes externos eran vistos semanalmente y se les tomaban esencialmente las clásicas tres presiones en tres posiciones con intervalo de cinco minutos.

Los pacientes hospitalizados pasaban ocho días en el hospital y las tomas de presión se realizaban a las 9:00 A.M., 1:00 P.M. y 5:00 P.M. (y siempre cada vez en tres posiciones).

Los exámenes de laboratorios se realizaban en nuestra institución y en los pacientes hospitalizados se recolectó orina de veinticuatro horas para hacer Na y K, lo cual se determinó en el Instituto Biomédico de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU).

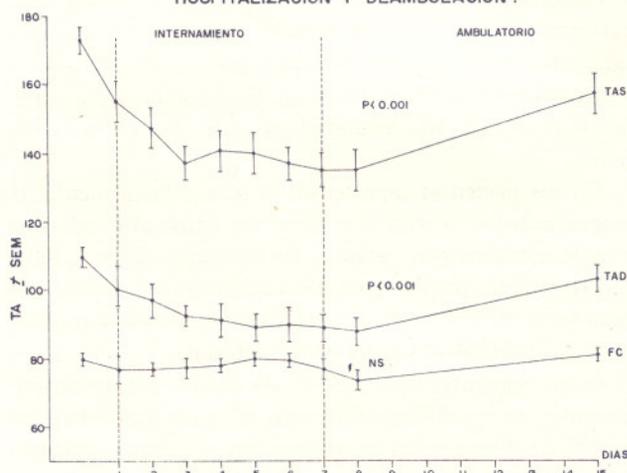
El análisis estadístico se basó en tabulaciones, principalmente trabajando con los promedios de tensión arterial y

los cuales se expresaban siempre en $X \pm S_x$ y a veces cuando esta última era muy amplia utilizábamos el Error Standard (ES). Utilizamos gráficas de líneas y de barras para comparar nuestros resultados basándonos casi siempre en test de Student pareado situándose nuestro nivel de significación estadística por lo menos a $P < 0.05$.

RESULTADOS

En la figura No. 2 comprobamos el comportamiento de las presiones en los grupos a) y d), y podemos observar que la presión sistólica control en los dos grupos juntos pasó de 173.0 ± 14.8 mmHg a 155.5 ± 19.1 mmHg en el primer día de internamiento y al final de los ocho días de internamiento la (TA) sistólica disminuyó aún más: 135.4 ± 16.2 mmHg, lo que representa una caída de 38 mmHg, siendo esto de 22%. Desde luego, estas diferencias alcanzaron un nivel altamente significativo ($P < 0.001$). A los quince días la (TA) sistólica volvió a aumentar, pero ésta se mantuvo cerca de los valores del primer día de internamiento 157.6 ± 17.6 mmHg. En la misma figura se puede observar que el comportamiento de la diastólica fue similar, pasando de 110.7 ± 11.6 mmHg a 100.4 ± 14.9 mmHg en el primer día de internamiento y al final del período de internamiento bajó aún más a 86.9 ± 10.9 mmHg, elevándose progresivamente de nuevo en la fase ambulatoria. Estas disminuciones también fueron altamente significativas.

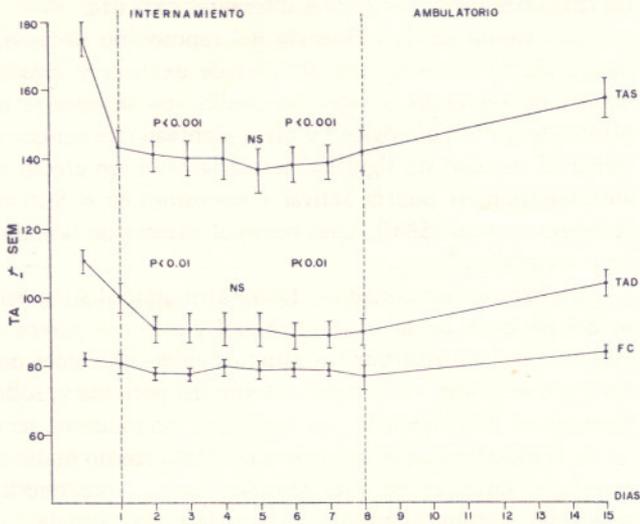
fig. nº 2 -- COMPARACION GRUPOS A Y D DURANTE HOSPITALIZACION Y DEAMBULACION.



El comportamiento de la frecuencia cardíaca fue más o menos estable y no hubo diferencia significativa en ningún período.

El mismo procedimiento se utiliza en la figura No. 3, en la cual hacemos una comparación de la (TA) sistólica, (TA) diastólica y de la frecuencia cardíaca en los grupos b) y c). Hay una caída de 174.6 ± 14.9 mmHg a 156 ± 9 en el primer día de internamiento y cayó al final de la hospitalización a 142.3 ± 19.6 mmHg. Debemos señalar que en este caso hicimos la comparación al interior del período de internamiento, entre los cuatro días de placebo vs los cuatro días sin placebo, y la comparación no mostró ninguna

fig. nº 3.- COMPOSICION GRUPOS B Y C DURANTE HOSPITALIZACION Y DEAMBULACION.



diferencia significativa ni en lo relativo a la (TA) sistólica ni tampoco a la (TA) diastólica. De nuevo la frecuencia cardíaca se comportó de manera similar en todos los períodos, aunque mantuvo (al igual que la figura anterior) una discreta tendencia al aumento en la fase ambulatoria.

En la Tabla No. 3 presentamos el comportamiento de todos los pacientes, ya fuese en período ambulatorio o en hospitalización, comparando esta vez la presión arterial media como parámetro principal, en posición supina y de pie, así como la frecuencia cardíaca.

Tabla No. 3
INFLUENCIA DE LA HOSPITALIZACION Y DEAMBULACION EN PLACEBO Y NO PLACEBO

	AMBULATORIO		P*	HOSPITALIZACION		P*
	No Placebo	Placebo		No Placebo	Placebo	
Supino (PAM)	125.5 ± 10.1	122.6 ± 13.0	NS	111.4 ± 5.4	106.3 ± 5.3	< 0.02
FC	79.4 ± 5.5	78.5 ± 5.2	NS	75.7 ± 1.1	75.6 ± 1.7	NS
De Pie (PAM)	123.7 ± 9.4	121.6 ± 11.9	NS	110.8 ± 6.2	105.2 ± 6.0	< 0.01
FC	85.0 ± 8.4	85.7 ± 8.0	NS	82.0 ± 1.2	81.3 ± 8.6	

(* Test student; pareado..

Un test de Student pareado demostró que durante el período ambulatorio no hubo diferencia significativa entre la ingesta de placebo vs no tratamiento, pero durante la hospitalización la caída de la presión arterial media fue todavía más significativa. Cuando se analizaba el grupo tomando placebo (y acostado) la significación estadística alcanzó con la PAM en la fase de hospitalización entre placebo vs no placebo y en la posición supina $P < 0.002$ y en la posición de pie $P < 0.02$. La comparación global del comportamiento hospitalización vs deambulación sin discriminar el que se tomase placebo o no, se expresa en la figura No. 4, de donde se puede observar, por ejemplo, que en el paciente hospitalizado y en posición supina el promedio de la PAM ± Sx fue de 109.8 ± 8.7 mmHg y durante la ambulación alcanzó 124.2 ± 10.1 mmHg ($P < 0.001$) y en posición de pie prácticamente las presiones se comportaron de la misma manera: 122.7 ± 9.3 mmHg vs 109.0 ± 6.2 mmHg. En ambos casos esto representa un delta (Δ) mayor del 10%.

En la figuras Nos. 5 y 6 simplemente ilustramos el comportamiento de las presiones sistólicas en los grupos a) y b) y en los grupos c) y d), y, desde luego, siempre se destaca la diferencia altamente significativa de la fase hospitalaria, aunque debemos también señalar que en la figura No. 5 la comparación entre control vs fase ambulatoria fue signifi-

fig. nº 5.- PRESIONES SISTOLICAS EN LOS GRUPOS A Y B

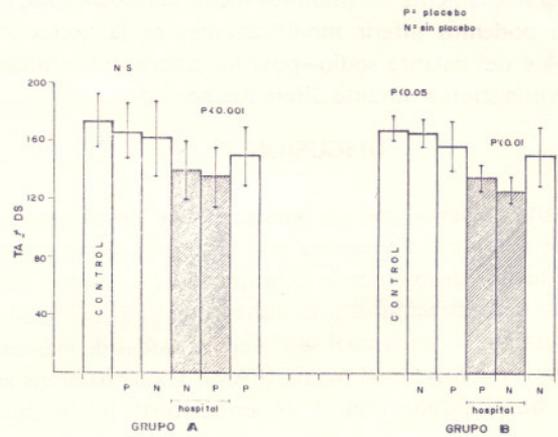


fig. nº 6.- PRESIONES SISTOLICAS EN LOS GRUPOS C Y D

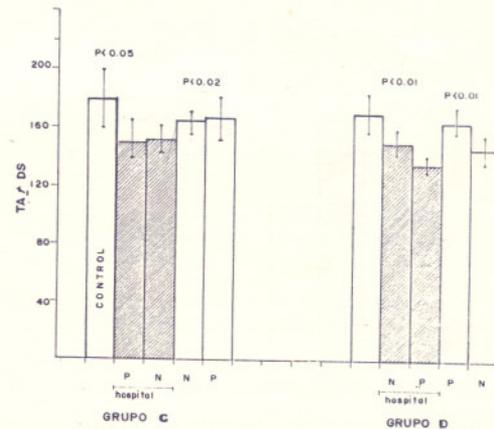
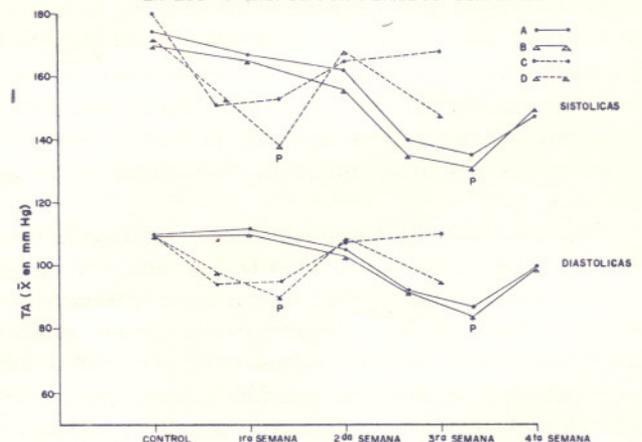


fig. nº 7.- COMPARACION PRESIONES SISTOLICAS DIASTOLICAS EN LOS 4 GRUPOS POR PERIODOS SEMANALES.



cativa en el grupo b) ($P < 0.05$).

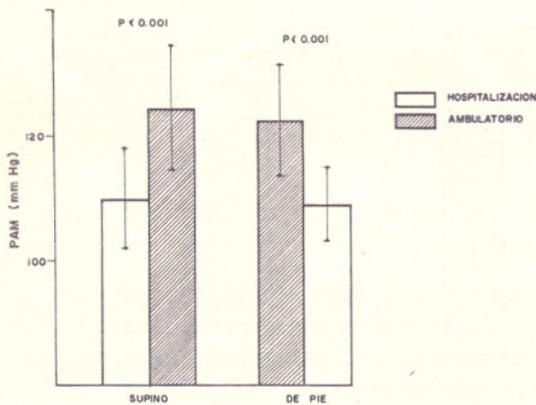
La intimidad de todos los grupos y su comportamiento semana por semana es expresada en la figura No. 7. Aunque comparamos los promedios de las presiones sistólicas y diastólicas y prácticamente fácilmente se puede deducir que hay un comportamiento idéntico entre las dos presiones, destacándose siempre que en la fase intra-hospitalaria con placebo hay mayor caída de la presión arterial.

Desgraciadamente no pudimos medir catecolaminas, ni tampoco podemos inferir modificaciones en la excreción del VMA o del balance sodio-potasio, porque no se hicieron determinaciones durante diferentes períodos.

DISCUSION

Resulta evidente que en nuestra población la presión arterial se comportó de manera muy diferente según el paciente estuviese deambulando u hospitalizado. Nuestra primera gran demostración es precisamente el dato expresado en la figura No. 4, en la cual se observan caídas de más del 10% de la Presión Arterial Media (PAM), si comparamos al paciente hospitalizado con el de ambulatorio ($N = 20$).

fig. n° 4 -- RELACION HOSPITALIZACION VS. DEAMBULACION EN TODOS LOS PACIENTES EN DOS POSICIONES.



También ha resultado incuestionable el dato que demuestra en nuestra población, de que en la fase de hospitalización durante los cuatro días de ingesta de placebo la presión arterial disminuye significativamente, lo cual no pudo documentarse durante el período ambulatorio. Se nos podría ocurrir para explicar esta ocurrencia que durante la hospitalización el paciente tenía una mejor adaptación a la toma del placebo (que para él representaba un medicamento), pero sólo podríamos especular porque la cuenta de comprimidos no arrojó diferencia importante en ambos períodos.

Por otro lado, nos llamó la atención que cuando pasaban de la fase intrahospitalaria a la fase ambulatoria, por ejemplo, en los grupos a) y d), aunque tanto la tensión arterial diastólica y sistólica aumentaban a la semana, estas cifras no alcanzaban niveles tan altos como los niveles de control. Debemos señalar, con relación a éstos, que hubiese sido ideal: 1) que la fase ambulatoria se hubiese prolongado más, y 2) que los pacientes se hubiesen tomado ellos mismos la PA día por día para que hubiésemos podido com-

par exactamente con el período hospitalario en el cual se tomaban tres presiones a horas diferentes cada día.

Las causas de la influencia del reposo (no necesariamente efecto placebo) son difíciles de explicar y algunos hablan de regresión al valor promedio que siempre se ha planteado a nivel biológico³ y otros plantean que aunque el tomar el placebo no significa necesariamente un efecto de autosugestión, sí podría activar mecanismos en el Sistema Nervioso Central (SNC), tales como el sistema de la endorfina-encefalina.²

Ya hemos mencionado el factor atribuible al aislamiento del paciente de su medio habitual y esto nos parece lo más racional a juzgar por los estudios epidemiológicos que demuestran la importancia del entorno del paciente y, sobre todo, el rol desempeñado por la civilización moderna génesis de la hipertensión arterial esencial. Nosotros no pudimos investigar variables en este sentido (aunque fue nuestro propósito, porque la muestra era muy baja y la naturaleza de nuestro diseño lo impedía); además nuestra población era mayormente femenina, por ejemplo, y estaba enmarcada posiblemente en factores socio-económicos similares. Sugérimos que esta línea de investigación se profundice en grupos más grandes con los cuales se puedan sacar conclusiones epidemiológicas.

No cabe la menor duda de que la tranquilidad del hospital es importante para el paciente,⁴ pero es más cuestionable la causa y se han argumentado hasta reajustes con el reposo en el funcionamiento de los presor-receptores. Recientemente⁵ se ha sugerido que la disminución de la presión arterial de los primeros días de los pacientes hospitalizados pueda deberse a una modificación de la excreción de sodio, pero esta posibilidad no pudo ser investigada en este caso.

Es importante mencionar que los porcentajes de disminución casi son similares a los atribuibles al conocido estudio MRC⁶ realizado en Inglaterra con bloqueadores beta y diuréticos tiazídicos y esto nos llevaría a tener en cuenta el reposo y el efecto placebo en los pacientes con hipertensión de leve a moderada no complicada. También merecería destacarse cuál sería realmente el efecto beneficioso de algunas drogas que se usan en las "urgencias hipertensivas", como ya se ha sugerido en algunos estudios realizados en el país,⁷⁻⁸ sobre todo si la medicación pasa de la primera hora de internamiento del paciente. En este sentido, quisiéramos recomendar que cuando el paciente no está en verdadera crisis hipertensiva aunque se hospitalice se espere por lo menos veinticuatro horas antes de establecer el esquema terapéutico definitivo y, en la misma línea, aconsejaríamos que se reajuste de nuevo el esquema terapéutico en las primeras dos semanas posteriores al egreso del paciente.

Finalmente, quisiéramos mencionar que aunque no pudimos hacer investigaciones relacionadas con la actividad simpática, otros autores recientemente sí han encontrado algunas correlaciones entre la disminución de la presión arterial durante el reposo y la hiperactividad simpática.² No obstante, las respuestas que obtuvimos con el paciente acostado y con el paciente de pie, así como con la frecuencia cardíaca, podríamos orientarnos a que nuestro estudio de

esta actividad simpática no tuvo mucha influencia, aunque, desde luego, recordamos de nuevo la falta de investigación de parámetros que nos orientasen definitivamente en este sentido.

Tabla No. 1
DATOS CLINICOS
(n = 20)

PARAMETRO	CANTIDAD	%
Tensión Sistólica ($\bar{X} \pm Sx$)	174.0 \pm 14.7	—
Tensión Diastólica ($\bar{X} \pm Sx$)	110.0 \pm 20.0	—
Frecuencia Cardíaca	81.0 \pm 5.7	—
Mujeres	14.0	70
Hombres	6.0	30
Fumadores	8.0	40
Café	17.0	85
Alcohol	6.0	30
Peso (Lb.)	131.0 \pm 24.5	—

BIBLIOGRAFIA

- (1) Hecht, K; t. Hecht, K. Treptow: Be Sehungen Swischem Funktion Szustand on Sns Und. dens Bouditionlenten Phom-seologischn Effect. Acta Biol Med ger 20:773, 1968.
- (2) Dollery, C.T., V. Hossmann; A. Garret and A. Fitzgerald: Influence of Hospitalization and Placebo Therapy in Blood Pressure and Simpathetic Function in Essential Hypertensions.

Tabla No. 2
LABORATORIO

EXAMEN	$\bar{X} \pm DS$
Glucosa	88.6 \pm 11.6
Colesterol	213.4 \pm 40.2
VMA	5.4 \pm 2.4
Sodio	115.5 \pm 31.3*
Potasio	60.6 \pm 18.2*
Creatinina	0.9 \pm 0.03

(*) Resultados en orinas de 24 hs. valores normales sodio 80-180 y de potasio 40-80 mEq.

- (3) Armitage, Pa: Statistical Methods in Medical Research. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1977.
- (4) Goldring, W. and H. Chasis: Antipertensive Drug Therapy: a Reappraisal in Controversy in Internal Medicine, edited by W.B. Saunders, 1966.
- (5) De Lecun, P.W., and W.H. Birkenhager: Sodium Blance and Blood Pressure in Essential Hypertensives During the Early Phase of Hospitalization in Proc. Vith Symp. Hypertension, Goterborg, 1979.
- (6) MRC working party randomized controlled trial of treatment in mild hypertensive design and pilot trial. Brit. Med. j. 1: 1439, 1976.
- (7) Luna, P. y Cols.: Efecto del Verapamil en la Crisis Hipertensiva. VIII Congreso de Cardiología a ser publicado.
- (8) Corona, R., y Cols.: Nitritos en la Urgencia Hipertensiva. Congreso Mundial de Cardiología, Moscú, 1982.